

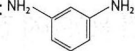
m-PHENYLENEDIAMINE(1)

연세대학교 보건대학원 / 김치년

CAS 번호 : 108-45-2

동의어 : 1,3-Benzenediamine; m-Diaminobenzene

분자식(Molecular formula) : $C_6H_8N_2$

구조식(Structural formula) : 

TLV-TWA, 0.1 mg/m³ A4-(사람에게 발암성으로 분류되지 않음)

요약(Summary)

m-Phenylenediamine의 직업적 노출기준 TLV-TWA 0.1 mg/m³은 간 손상을 최소화하기 위하여 권고하였다. 또한 이 수준은 피부 자극이나 피부염을 예방하기 위한 기준이다. 흰쥐와 생쥐에게 m-phenylenediamine을 처치한 후의 발암성이 음성적이거나 명확하지 않은 결과로 A4(Not Classifiable as a Human Carcinogen, 사람에게 발암성으로 분류되지 않음)로 권고하였다.

m-Phenylenediamine을 생산하는 근로자들에서 피부 알레르기반응이 있었다는 제한적인 자료도 있었지만 피부(Skin)와 감작제(SEN)의 경고주석 그리고 TLV-STEL을 권고하기에는 유용한 자료가 충분하지는 않다.

물리화학적 특성(Chemical and Physical Properties)

m-Phenylenediamine은 공기와 접촉되지 않으면 흰색의 결정체이지만 공기와 접촉하면 붉은색으로 변한다. 물리화학적 성질은 다음과 같다.^{1) 2)}

- 분자량(Molecular weight) : 108.15
- 비중(Specific gravity) : 1.139(15°C인 경우)
- 녹는점(Melting point) : 61°C ~ 64°C

- 끓는점(Boiling point) : 282°C ~ 284°C
- 증기압(Vapor pressure) : 1 torr(99.8°C인 경우)
- 증기밀도(Vapor density) : 1.1389(5°C인 경우)
- 인화점(Flash point) : 187°C(closed cup)
- 용해도(Solubility) : 물, 메탄올, 에탄올, 클로로포름, 아세톤, 디메틸포름아미드(DMF), 메틸에틸케톤(MEK), 디옥산에는 용해가 잘되며, 에테르, 사염화탄소, 이소프로필알코올, 디부틸프탈레이트에는 미량으로 용해되고 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 부탄올에는 극미량으로 용해된다.

주요 용도(Major Uses)

m-Phenylenediamine은 염료, 직물, 기타 물질(가죽, 종이 광택제, 잉크 등)의 제조에 많은 양이 다양하게 사용한다. 또한 직접염료의 원료와 머리 염색제로도 쓰이며, 예폭시수지 경화제와 분석시약으로 사용한다.¹⁾

동물실험 연구(Animal Studies)

급성(Acute)

흰쥐에서 m-phenylenediamine의 경구 LD₅₀은 650 mg/kg이다.³⁾ 위관영양법으로 토끼와 고양이에게 주입한 경우, 최소 치사량은 300 mg/kg이다.⁴⁾ 흰쥐의 복막내 m-phenylenediamine 투여시 LD₅₀은 283 mg/kg이고³⁾ m-phenylenediamine 염산염은 325 mg/kg이다.⁵⁾ 피하로 투여하는 경우의 최소 치사량은 흰쥐는 80 mg/kg이고 토끼는 200 mg/kg이다.⁴⁾ 생쥐의 피하 LD₅₀은 m-phenylenediamine의 경우 90 mg/kg 그리고 m-phenylenediamine 염산염은 120 mg/kg이다.⁶⁾ 치사량을 투여할 때는 떨림, 연수와 척추의 경련 증가 그리고 청색증과 허탈증상이 관찰되고 일반적으로 24시간 내에 치사한다. 개에게 정맥주사로 17mg/kg을 투여한 경우, 일시적인 저혈압 증상과 심박수 감소가 관찰된다.⁴⁾ 토끼 피부에 10% 농도의 m-phenylenediamine(알코올에 용해)을 투여한 경우, 전신독성 증상은 없었으나 국소독성과 약간의 피부염은 발생하였다.⁴⁾ p-Phenylenediamine과는 다르게 메타 이성질체인 m-phenylenediamine은 안면부위와 혀의 부종이 발생하지 않는다. 부검에서 수흉증, 내장 충혈, 그리고 일부에서는 폐부종이 관찰되었다.

아만성(Subchronic)

m-Phenylenediamine 수용액을 Sprague-Dawley계통 흰쥐 수컷 20마리와 암컷 20마리에게 경구로 90일을 투여하였다. 연구대상은 대조군과 함께 매일 투여되는 용량이 2 mg/kg/day, 6 mg/kg/day, 18 mg/kg/day인 3개의 실험군으로 수행하였다. 투여용량이 18 mg/kg/day인 실험군의 암수 모두에서 간의 무게가 절대적으로 증가하였으며 또한 다른 실험군보다 상대적으로 유의하게 증가하였다. 그러나 신장무게의 증가는 단지 암컷에서만 유의하게 증가하였다. 모든 실험군의 흰쥐는 간에서 pyknotic 간세포의 증가와 함께 퇴행성 손상이 많이 발견되었다. NOAEL(no-observed-adverse-effect level)은 6 mg/kg/day로 평가되었다.⁷⁾

Fischer계통의 암컷 흰쥐 5마리씩을 대상으로 m-phenylenediamine이 1,000 ppm과 2,000 ppm 포함된 먹이를 각각 6주간 공급하였다. 추가로 암컷 흰쥐 5마리씩 m-phenylenediamine과 2,4-diaminoanisole(1,000 ppm 또는 2,000 ppm m-phenylenediamine + 5000 ppm 2,4-diaminoanisole)을 각각 두 개의 집단에 동시에 먹이를 공급하였다.

연구 종료시점에서 조직학적 평가를 위하여 부검을 실시하고 갑상선과 뇌하수체를 검사하였다. m-Phenylenediamine만을 투여한 실험군에서는 갑상선의 형태학적 변화는 없었다. m-Phenylenediamine과 2, 4-diaminoanisole을 동시에 투여한 실험군에서는 갑상선이 확장되었으나 2, 4-diaminoanisole에 의해 갑상선 상피세포가 검어지는 것은 없었다.⁸⁾

m-Phenylenediamine이 1%와 1.5% 함유된 상업용 머리 염색약을 흰색 토끼 암수 각각 6마리를 대상으로 등 부위의 피부에 1 ml/kg 용량으로 일주일에 2회씩 13주를 도포하였다. 도포액은 염색약과 과산화수소수를 1:1로 혼합하여 사용하였다. 수컷 토끼에게 메트헤모글로빈이 통계학적으로 증가한 것 이외에 혈액 검사, 소변 검사, 체중, 생체 기관의 무게는 대조군과 차이가 없었다.⁹⁾

만성/발암성(Chronic/Carcinogenicity)

CD계통의 흰쥐 암수 각각 25마리를 대상으로 먹이에 m-phenylenediamine 이염산염(dihydrochloride)을 1,000 ppm과 2,000 ppm으로 혼합하여 18개월간 먹이를 섭취시켰다. 또한 CD-1계통의 생쥐 암수 각각 25마리를 대상으로 먹이에 m-phenylenediamine 이염산염을 2,000 ppm과 4,000 ppm으로 혼합하여 18개월간 먹이를 섭취시켰다. 일반 먹이만 공급한 대조군은 흰쥐 수컷 25마리 그리고 생쥐 암수 각각 25마리로 구성하였다. 전체 대조군들의 수는 CD계통의 흰쥐는 111마리, CD-1 HaM/ICR계통의 생쥐는 수컷 99마리와 암컷 102마리였다. 연구결과 m-phenylenediamine 이염산염은 흰쥐와 생쥐 모두에서 발암성은 없었다.⁵⁾

C3Hf/Bd계통 생쥐 암수 각각 40마리와 C57BL/6Bd계통 생쥐 암수 각각 20마리를 일주일에 3회로 24개월을 m-phenylenediamine(아세톤에 용해된 상태)을 0.6 mg과 3.0 mg 용량(일주일 투여용량)으로 피부에 도포하였다. 실험 결과, 피부암이나 다른 조직에서의 암 발생은 증가하지 않았다.¹⁰⁾

성별 구분 없이 Wistar-King계통 흰쥐를 4개의 군으로 각각 5마리를 구성하여 m-phenylenediamine을 9 mg/kg과 18 mg/kg 그리고 m-phenylenediamine 염산염을 12 mg/kg과 24 mg/kg을 투여하였다. 투여물질은 각각 물 0.5 mL에 용해하였으며 등 부위 피부에 피하주사로 고용량군은 5개월을, 저용량군은 11개월을 격일로 주입하였다. 2개의 대조군은 각각 흰쥐 5마리를 사용하였으며 증류수 0.5 mL를 실험군과 동일하게 5개월과 11개월을 주입하였다. 주사한 피부부위에 섬유육종이 9 mg/kg 용량의 m-phenylenediamine 투여군에서 1마리와 24 mg/kg 용량의 m-phenylenediamine 염산염 투여군에서 1마리가 발견되었다. 다른 실험군과 대조군에서는 종양이 발견되지 않았다.⁶⁾ IARC(International Agency for Research on Cancer)에서는 실험방법이 적당하지 않다고 언급하였다.¹¹⁾

Swiss-Webster계통 생쥐 암수 각각 50마리에게 m-phenylenediamine이 0.17% 포함된 염색약과 6% 과산화수소수를 실험할 때마다 1:1로 혼합한 용액 0.5 mL를 매주 또는 격주로 투여하였다. 실험액은 견갑골 중앙부위 피부의 털을 면도하고 18개월을 도포하였으며 생존한 생쥐는 희생시켰다. 저자들은 전신독성이나 발암성에 대한 증거는 없었다고 보고하였다.¹¹⁾

참고문헌

1. International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man, Vol. 16, Some Aromatic Amines and Related Nitro Compounds-Hair Dyes, Coloring Agents and Miscellaneous Industrial Chemicals, pp. 111~124. IARC, Lyon, France (1978).
2. U.S. Environmental Protection Agency: Unsubstituted Phenylenediamines; Title 40, Code of Federal Regulations Parts 796, 797, and 799. Proposed Test Rule. Fed. Reg. 51(3):474 (1986).
3. Burnett, C.; Loehr, R.; Corbett, J.: Dominant Lethal Mutagenicity Study on Hair Dyes. J. Toxicol. Environ. Health 2:657~662 (1977).
4. Hanzlik, P.J.: The Pharmacology of Some Phenylenediamines. J. Ind. Hyg. 4:386~409 (1923).
5. Weisburger, E.K.; Russfield, A.B.; Homburger, F.; et al.: Testing of Twenty-one Environmental Aromatic Amines or Derivates for Long Term Toxicity or Carcinogenicity. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2:325~326 (1978).
6. Saruta, N.; Yamaguchi, S.; Matsuoka, T.: Sarcoma Produced by Subdermal Administration of Metaphenylenediamine and Metaphenylenediamine Hydrochloride. Kyushu J. Med. Sci. 13:175~180 (1962).
7. Hofer, H.; Hruby, R.: Ninety-Day Toxicity Study with m-Phenylenediamine in Rats (German). Report No. 4155. Osterreichisches Forschungszentrum Seibersdorf, Berlin (1982).
8. Evats, R.P.; Brown, C.A.: 2,4-Diaminoanisole Induced Thyroid Pigmentation in Rats Inhibited by m-Phenylenediamine. Toxicol. Lett. 8:257~264 (1981).
9. Burnett, C.; Goldenthal, E.I.; Harris, S.B.; et al.: Teratology and Percutaneous Toxicity Studies on Hair Dyes. J. Toxicol. Environ. Health 1:1027~1040 (1976).
10. Holland, J.M.; Gosslee, D.G.; Williams, N.J.: Epidermal Carcinogenicity of bis(2,3-Epoxy cyclopentyl) Ether, 2,2-bis(p-Glycidylloxyphenyl) Propane, and m-Phenylenediamine in Male and Female C3H and C57BL/6 Mice. Cancer Res. 39:1718~1725 (1979).
11. Burnett, C.; Lanman, B.; Giovacchini, R.; et al.: Long-Term Toxicity Studies on Oxidation Hair Dyes. Fd. Cosmet. Toxicol. 13:353~357 (1975).