

작업환경을 위한 TLV의 근거

# p-Phenylenediamine(4)

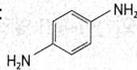
연세대학교 보건대학원 교수 / 김치년

CAS 번호 : 106-50-3

동의어 : p-Aminoaniline; 1,4-Benzenediamine; p-Diaminobenzene; Orsin

분자식(Molecular formula) :  $C_6H_8N_2$

구조식(Structural formula) :



TLV-TWA, 0.1 mg/m<sup>3</sup>

A4-Not Classifiable as a Human Carcinogen

## 실험동물 연구(Animal Studies)

### 발암성(Carcinogenicity)

암컷 생쥐(생쥐의 종은 명시되지 않음)를 대상으로 p-phenylenediamine을 생존기간 동안 피부를 통해 노출시키면서 발암 가능성을 연구하였다. 아세톤을 용매로 한 5%와 10% p-phenylenediamine 용액을 생쥐 50마리에게 어깨사이의 털을 면도한 후 피부에 0.02 mL 용량으로 일주일에 두 번 도포하였다. 피부 노출이 없는 대조군은 100마리를 선정하였다. 종양은 대조군과 노출군 두 그룹에서 관찰되었다. 하지만 노출군에서의 종양 발생에 대해 유의한 증가는 발견되지 않았다. 같은 조사들이 이번에는 p-phenylenediamine 용액을 암컷 토끼 다섯 마리를 대상으로 귀 내부 표면에 한 주에 2번 노출시키는 방식으로 실행되었다. 본 실험은 85주에 끝났으나, 80주 되는 날에 대조군에서는 2마리, 5% 노출 농도 그룹에서는 4마리, 10% 농도 그룹에서는 1마리만이 생존하였다. 그리고 어떠한 종양도 관찰되지 않았다.<sup>1)</sup>

산화된 p-phenylenediamine의 발암성에 대해 암수 각각 10마리의 Wistar 계통 흰쥐들을 대상으로 평가하였다. 실험 결과, 암컷 흰쥐들의 경우 국소 노출과 피하 주사를 통해 주입했을 때 유선 종양의 유도가 유의하게 관찰되었다. 또한 산화된 형태의 혼합물 노출 시 조직에 악성 종양의 발생을 증가시켰고, 암컷 흰쥐들의 경우 피하 주사를 통해 자궁암이 발생하는 것이 유의하게 관찰되었다. 반대로 수컷

흰쥐들의 경우 간, 신장, 폐, 방광, 갑상선에서 유의한 수준의 농도로 노출될 경우 종양 발생이 관찰되었다. 이러한 결과들을 근거로, 본 실험의 연구자들은 과산화수소에 의해 산화된 p-phenylenediamine 노출이 암컷 흰쥐들에게는 종양, 특히 유선 종양의 발현을 뚜렷하게 하는 것으로 결론을 내렸다.<sup>11)</sup>

1.5% p-phenylenediamine을 포함하고 있는 3종류의 머리 염색약에 같은 용량의 6% 과산화수소를 사용 전에 혼합하고 각각 0.05 mL를 암컷과 수컷 생쥐 50마리에게 국소적으로 면도된 피부에 18개월 동안 매주 노출시킨 결과, 어떠한 염색약도 암을 유발하지 않는 것으로 조사되었다.<sup>2)</sup>

1.5% p-phenylenediamine을 포함하고 있는 두 종류의 머리 염색약에 같은 용량의 6% 과산화수소를 사용 전에 혼합하고 각각 0.025 mL를 암컷과 수컷 생쥐 50마리에게 국소적으로 가위로 절개한 피부에 2년 동안 매주 노출시킨 결과, 어떠한 염색약도 암을 유발하지 않는 것으로 조사되었다.<sup>3)</sup>

0%, 1%, 2%, 3%, 4% p-phenylenediamine의 농도 조성을 가진 염색약과 과산화수소를 1:1로 혼합하여 21~23개월 동안 암컷과 수컷 생쥐 50마리를 대상으로 가위로 절개한 피부에 노출시킨 후 현미경 검사를 수행하였다. 그 결과, 실험군과 대조군 모두 종양 발생 유형이 유사한 것으로 나타나 발암성은 없는 것으로 조사되었다.<sup>4)</sup>

간암 유발 인자들의 스크리닝을 위한 단기간 검사에서 6주 동안 1,000 ppm에 해당하는 p-phenylenediamine을 경구로 섭취시킨 결과, 어떠한 발암성 증가 현상도 관찰되지 않았다.<sup>12)</sup>

## 생식/차세대독성(Reproductive / Developmental)

p-Phenylenediamine을, 임신한 흰쥐에게 임신 15일 동안 6일에 걸쳐 5, 10, 15, 20, 또는 30 mg/kg/day씩 위관영양법으로 투여하였다. 대조군은 증류수만을 위관영양법으로 30 mg/kg/day 그룹과 한 쌍을 이루어 투여하였다. 어미들을 희생시켜 태아의 1/3은 내장기형에 대해 조사하였으며, 2/3는 골격 및 기형의 변형의 평가를 위해 준비하고 염색하였다. 30 mg/kg 투여군과 짝을 이룬 대조군에서 음식섭취와 체중 증가가 보고되었다. p-Phenylenediamine을 30 mg/kg/day으로 주입한 임신된 흰쥐 두 마리가 사망하였지만, 다른 그룹에서 사망한 흰쥐는 없었다. 태아 평가 시, 어떤 그룹에서도 기형 또는 발달기형이 생물학적 또는 통계적으로 증가하지는 않았다.<sup>13)</sup>

머리 염색약은 1%, 2%, 3% 또는 4%의 p-phenylenediamine을 포함하였으며, 20마리의 임신한 흰쥐에게 임신기간에 1, 4, 7, 10, 13, 16 그리고 19일에 2 mL/kg씩 국소적으로 투여하였다. 흰쥐들은 투여 하루 전에 털을 면도하였고 염색약은 같은 양의 6% 과산화수소로 혼합하였다. 세 개의 군으로 실험하였으며 어미들은 임신 20일째에 죽어버렸다. 생물학적인 주요 연부 조직이나 골격의 변화는 발견되지 않았다. 또한 황체, 착상부위, 살아있는 태아, 새끼의 평균수는 크게 영향을 받지 않았다.

## 유전독성연구(Genotoxicity Studies)

p-Phenylenediamine 단독 및 p-Phenylenediamine/과산화수소 혼합물은 체내 살모넬라균 분석(에임스 시험)에 많은 검사가 이루어졌다.<sup>11), 14-31)</sup> 대사활성 없이, 보고된 대부분의 결과는 음성으로 나타났다. 대사활성이 존재하면, 대부분의 검사에서 특히 p-Phenylenediamine이 과산화수소에 산화되었을 때 분명한 돌연변이 활성이 관찰되었다. 그 결과 돌연변이의 중개 매체로 p-Phenylenediamine의 트라이머(trimer)가 제안되었다.<sup>32), 33)</sup>

8주 동안 일주일에 3회씩 2, 6 또는 20 mg/kg의 페닐렌디아민 수용액을 복막 안으로 주입시킨 흰쥐의 소변에서는 Salmonella typhimurium 균주 TA1538에서 돌연변이가 유발되지 않았다.<sup>34)</sup> p-Phenylenediamine/레조르시놀(resorcinol) 산화혼합물로 국소 처리(300 mg/kg)된 흰쥐의 소변에 대사활성과 살모넬라균주 TA98에서 돌연변이가 발생되었다.<sup>23)</sup>

0.46%~2.55%의 p-phenylenediamine 포함된 염색 염료를 사용한 15명의 여성 소변에서는 사용 전에 비해 염색약 사용 후의 소변에서 살모넬라 균주 TA1538에서 돌연변이는 증가하지 않았다.<sup>35)</sup> p-Phenylenediamine은 L15178Y 쥐 체외 림프종 분석에서 대사 활성 없이 양성반응으로 보고되었다. 정제한 p-phenylenediamine은 초파리의 성에서 열성 치사실험을 연결했을 때 돌연변이가 유발되지 않았다.<sup>39)</sup> p-Phenylenediamine dihydrochloride는 중국 햄스터 난소세포에서 염색체 이상과 자매염색 분체 두 가지 모두를 실험하였을 때 양성결과로 보고되었다.<sup>40)</sup> 대장균의 DNA 회복 검사<sup>41)</sup>와 흰쥐의 간세포 1차 배양 검사에서 둘 다 음성결과로 보고되었다.<sup>18), 36), 37), 42)</sup>

**참고문헌**

1. Stenback, F.G.; Rowland, J.C.; Russel, L.A.: Noncarcinogenicity of Hair Dyes: Lifetime Percutaneous Applications in Mice and Rabbits. *Food Cosmet. Toxicol.* 15(6):601-606 (1977).
2. Burnett, C.; Lanman, B.; Giovacchini, R.; et al: Long-Term Toxicity Studies on Oxidation Hair Dyes. *Food Cosmet. Toxicol.* 13(3):353-357 (1975).
3. Giles, A.L.; Chung, C.W.; Kommineni, C.: Dermal Carcinogenicity Study by Mouse-Skin Painting with 2,4-Toluenediamine Alone or in Representative Hair Dye Formulations. *J. Toxicol. Environ. Health* 1:433-440 (1976).
4. Burnett, C.; Jacobs, M.M.; Seppala, A.; Shubick, P.: Evaluation of the Toxicity and Carcinogenicity of Hair Dyes. *J. Toxicol. Environ. Health* 6:247-257 (1980).
5. Rojanapo, W.; Kupradinum, P.; Tepsuwan, A.; et al.: Carcinogenicity of an Oxidation Product of p-Phenylenediamine. *Carcinogenesis* 7(12):1997-2002 (1986).
6. Tsuda, H.; Hasegawa, R.; Imaida, K.; et al.: Modifying Potential of Thirty-One Chemicals on the Short-Term Development of Gamma-Glutamyl Transpeptidase-Positive Foci in Diethylnitrosamineinitiated Rat Liver. *Gann (Tokyo)* 75:876-883 (1984).
7. Re, T.A.; Loehr, R.F.; Rodwell, D.E.; et al.: The Absence of Teratogenic Hazard Potential of p-Phenylenediamine - 9 p-Phenylenediamine in Sprague--Dawley Rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 1:421-425 (1981).
8. Ames, B.N.; Kammen, H.O.; Yamasaki, E.: Hair Dyes are Mutagenic: Identification of a Variety of Mutagenic Ingredients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 72:2423-2427 (1975)
9. Venitt, S.; Searle, C.E.: Mutagenicity and Possible Carcinogenicity of Hair Colourants and Constituents. In: *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks*, pp. 262-272. IARC Scientific Publication No. 13. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1976)
10. Gamer, R.C.; Nutman, C.A.: Testing of Some Azo Dyes and Their Reduction Products for Mutagenicity using Salmonella typhimurium TA1538. *Mutat. Res.* 44:9-19 (1977)
11. Gentile, J.M.; Gentile, G.J.; Plewa, M.J.: Mutagenicity of Selected Aniline Derivatives Following Plant Activation and Mammalian Hepatic Activation. *Mutat. Res.* 188:185-196 (1987).
12. Thompson, C.Z.; Hill, L.E.; Epp, S.M.; Probst, G.S.: The Induction of Bacterial Mutation and Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis by Monosubstituted Anilines. *Environ. Mutagen.* 5:803-811 (1981).
13. Degawa, M.; Shoji, Y.; Masuko, K.; Hashimoto, Y.: Mutagenicity of Metabolites of Carcinogenic Aminoazo Dyes. *Cancer Lett.* 8(1):71-76 (1979).
14. Nihii, K.; Nishioka, H.: Light Induces Mutagenicity of Hair Dye p-Phenylenediamine. *Mutat. Res.* 104:347-350 (1982).
15. Mori, Y.; Niwa, T.; Hori, T.; Toyoshi, K.: Mutagenicity of 3'-Methyl-N,N-dimethyl-4-amino Azobenzene Metabolites and Related Compounds. *Carcinogenesis* 1:121-128 (1980).
16. Yochikawaa, K.; Uchino, H.; Kurata, H.: Studies on Mutagenicity of Hair Dyes. *Eisei Shikensho Hokoku* 94:28-32 (1976).
17. Crebelli, R.; conti, L.; Carere, A.; Zito, R.: Mutagenicity of Commercial p-Phenylenediamine and of an Oxidation Mixture of p-Phenylenediamine and Resorcinol in Salmonella typhimurium TA98. *Food Cosmet. Toxicol.* 19(1):79-84 (1981).
18. Dunkel, V.C.; Simmon, V.F.: Mutagenic Activity of Chemicals Previously Tested for Carcinogenicity in the U.S. National Cancer Institute Bioassay Program. In: *Molecular and Cellular Aspects of Carcinogen Screening Tests*, pp. 283-302. IARC Scientific Publication No. 27. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (1980).
19. Dybing, E.; Thorgeirsson, S.S.: Metabolic Activation of 2,4-Diaminoanisole, A Hair Dye Component. 1. Role of Cytochrome P-450 Metabolism in Mutagenicity in vitro. *Biochem. Pharmacol.* 26:729-734 (1977).
20. Shahin, M.M.; Andrillon, P.; Goetz, N.; et al.: Studies on the Mutagenicity of p-Phenylenediamine in Salmonella typhimurium : Presence of PCBs in Ratliver Microsomal Fraction Induced by Aroclor. *Mutat. Res.* 68:327-336 (1979).
21. Yoshikawa, K.; Uchino, H.; Tateno, N.; Kurata, H.: Mutagenic Activities of Samples Prepared with Raw Materials of Hair Dye. *Eisei Shikensho Hokoku* 95:15-24 (1977).
22. Yoshikawa, K.; Nohmi, T.; Harada, R.; et al.: Differential Mutagenicities of Triamino Benzenes Against Salmonella typhimurium TA98 in the Presence of S-9 Fractions from Polychlorinated Biphenyls, Phenobarbital or 3-Methylcholanthren-Pre-treated Rats, Hamsters, and Mice. *J. Toxicol. Sci.* 4(4):317-326 (1979).
23. Burnett, C.; Fuchs, C.; Corbett, J.; Menkart, J.: The Effect of Dimethylsulfoxide on the Mutagenicity of the Hair Dye p-Phenylenediamine. *Mutat. Res.* 103:1-4 (1982).
24. U.S. National Toxicology Program: Fiscal Year 1987 Annual Plan. DHHS (NTP) Pub. No. 87-001. NTP, Research Triangle Park, NC (May 1987).
25. Gentile, J.M.; Gentile, G.J.; Townsend, S.; Plewa, M.J.: Mutagenicity of Phenylenediamines to Salmonella Following Plant and Mammalian Hepatic Activation. *Environ. Mutagen.* (1985 EMS Abstracts 23).
26. Corbett, J.F.: Hair-dyes. In: *The Chemistry of Synthetic Dyes*, Vol. 5, pp. 475-534. K. Venkaraman, Ed. Academic Press, New York (1971).
27. Corbett, J.F.: Role of m-Difunctional Benzene Derivates in Oxidative Hair Dyeing. I. Reaction With p-Diamines. *J. Soc. Cosmet. Chem.* 24:103-134 (1973).

28. Burnett, C.; Loehr, R.; Corbett, J.: Dominant Lethal Mutagenicity Study on Hair Dyes. Presented at the 8th Annual Meeting of the Environmental Mutagenicity Society (February 1977).
29. Burnett, C.; Fuchs, C.; Corbett, J.: Mutagenicity Studies on Urine Concentrates from Female Users of Dark Hair Color Products. *Drug Chem. Toxicol.* 2:283-293 (1979).
30. U.S. National Toxicology Program. Technical Bulletin No. 9. NTP, Research Triangle Park, NC (April 1983).
31. Thompson, C.Z.; Probst, G.S.; Epp, J.K.; et al.: Evaluation of Monosubstituted Anilines in Three Short-term Tests for Mutagenesis: Comparison with NCI Bioassay Data. *Environ. Mutagen.* 3:319 (1981).
32. Blijleven, W.G.H.: Re-Evaluation of the Mutagenic Effects of the Hair Dye p-Phenylenediamine (BASE) in the Sex-Linked Recessive Lethal Test in *Drosophila melanogaster*. *Mutat. Res.* 90:137-141 (1981).
33. U.S. National Toxicology Program: Fiscal Year 1985 Annual Plan. DHHS (NTP) Pub. No. 85-055. NTP, Research Triangle Park, NC (March 1985).
34. Nishioka, H.: Detection of Carcinogenicity of Color Cosmetics in Bacterial Test Systems. *Mutat. Res.* 38:345 (1976).
35. Williams, G.M.; Lapsia, M.F.; Dunkel, V.C.: Reliability of the Hepatocyte Primary Culture/DNA Repair Test in Testing of Coded Carcinogens and Noncarcinogens. *Mutat. Res.* 97:359-370 (1982).