

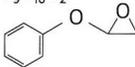
# PHENYL GLYCIDYL ETHER(2)

연세대학교 보건대학원 교수 / 김치년

CAS 번호 : 122-60-1

동의어 : 1,2-Epoxy-3-phenoxypropane; 2,3-Epoxypropylphenylether;  
Gamma-phenoxypropylene oxide; Oxirane; PGE; Phenoxyethyl;  
Phenoxypropenoxid

분자식(Molecular formula) :  $C_9H_{10}O_2$

구조식(Structural formula) : 

TLV-TWA, 0.1 ppm (0.6 mg/m<sup>3</sup>); Skin; SEN; A3-동물에서 발암성 물질

## 동물실험 연구(Animal Studies)

### 아만성(Subchronic)

Sprague-Dawley계통의 수컷 흰쥐 6개 군을 대상으로 하루 4시간, 일주일에 5일을 2주간 phenyl glycidyl ether의 증기 및 에어로졸 혼합물에 0 ppm에서 29 ppm 농도로 노출시켰다.<sup>3)</sup> Phenyl glycidyl ether에 노출된 흰쥐는 체중 증가율이 감소하고 신장, 간, 비장, 흉선, 고환이 위축되었으며, 간의 글리코겐 감소와 만성 카타르의 기관염이 발생하였다.

반복적으로 1주일에 5일씩 10주간 5 ppm에서 12 ppm에 노출된 흰쥐는 호흡기계와 피부자극이 있었지만 1 ppm 노출에서는 증상이 없었고 10 ppm 노출에서는 호흡기계 염증과 간 괴사의 초기 증상이 나타났다.<sup>1)</sup> 10마리의 흰쥐에게 포화농도 수준으로 하루 7시간씩 연속적으로 50일을 노출시킨 결과 기도에 약한 자극이 있었다.<sup>1)</sup> 흰쥐 두 마리를 부검한 결과 세기관지 염증과 폐 모세혈관에 염증세포가 발견되었고 간이 팽창되어 있었다.

90일간의 흡입챔버 실험연구에서<sup>3)</sup> 32마리의 흰쥐와 6마리의 비글 수컷 6마리를 대상으로 phenyl glycidyl ether 증기에 노출시켰다. 챔버 내에서 측정된 시간가중평균농도(TWA)는 0 ppm, 1.3 ppm, 5.0

ppm, 11.8 ppm(v/v in air)이었고, 하루 6시간을 일주일에 5일씩 노출시켰다. 5 ppm과 11.8 ppm에 노출된 흰쥐 수컷의 약 10%와 암컷 흰쥐 25%에서 탈모 증상이 있었다. 그러나 체중증가를 변화나 행동변화는 없었다.

Phenyl glycidyl ether에 노출된 개에서는 대조군에 비해 체중과 먹이 섭취 변화는 없었으며 탈모증이나 다른 임상증상도 나타나지 않았다. 1.3 ppm에 노출된 흰쥐에서는 아무런 부작용이 없었으며 개나 흰쥐 모두 사망률에는 변화가 없었다. 저자들은 탈모증이 전신독성에 의한 부분적 피부 염증이나 털 손상이 아니고 화학물질의 직접 접촉에 의한 자극에 의한 것이라고 결론을 내렸다.<sup>8)</sup>

### 만성/발암성(Chronic/Carcinogenicity)

Lee 등<sup>4)</sup>는 100마리의 흰쥐에게 phenyl glycidyl ether 증기 0 ppm, 1 ppm, 12 ppm의 농도로 하루 6시간, 일주일에 5일을 24개월간 만성흡입 노출시킨 후 생물학적 검정을 실시하였다. 621일 동안 12 ppm에 노출된 후, 코에 악성 종양이, 수컷 흰쥐에서는 9/85(11%)가 암컷 흰쥐는 4/89(4.4%)가 발견되었다.

1 ppm으로 24개월간 노출된 경우는 악성 종양이 발견되지 않았다. 대조군의 경우 수컷 흰쥐는 89마리 중 1마리가 코에 악성 종양이 발견되었고 암컷 흰쥐는 발견되지 않았다. 코에 발생하는 종양은 주로 표피에 발생하며 호흡기관의 상피와 코샘에서 유래한다.

편평상피의 변성(squamous metaplasia)은, 12 ppm에 노출된 군에서는 72%, 1 ppm 노출군에서는 4.7% 그리고 대조군에서는 3.4%가 발견되었다. 비염은 12 ppm에 노출된 군은 78%, 1 ppm 노출군에서는 22% 그리고 대조군은 19%가 발견되었다.<sup>9)</sup>

### 생식세포 및 성장관련 독성

Terrill 등<sup>5)</sup>는 흰쥐를 대상으로 2세대에 걸쳐 생식과 사망에 대한 연구를 수행하였다. 흰쥐 수컷(F0)에게는 4군으로 분류하여 phenyl glycidyl ether 농도를 0 ppm, 1 ppm, 5 ppm, 12 ppm으로 하루 6시간, 연속 19일을 노출시켰다. 암컷 흰쥐(F0)는 실험군 수컷 흰쥐가 들어있는 각각의 케이지에 3마리씩 넣고 6주간을 함께 지내게 하였다. F1 세대들은 실험군들끼리 짝을 지어 교배시켰다. 체중 증가에는 영향이 없었으며 부모 흰쥐들의 사망률 증가도 없었다. 고농도에서는 흰쥐 수컷들의 번식능력 감소가 발견되었다.

조직병리학적 검사에서는 정액 이동 세관의 변성에 대해 보고하였다.<sup>6)</sup>

기형 발생 연구<sup>5)</sup>에서는, 임신한 암컷 흰쥐 25마리에게 phenyl glycidyl ether 증기에 하루 6시간을 0 ppm, 1 ppm, 5 ppm, 12 ppm으로 임신기간 4일에서 15일을 노출시키고 20일째 희생시켰다. 희생된 모든 어미 흰쥐들은 어떠한 중독증상도 없었다. 대부분의 태아는 형태학적으로나 체내 검사 결과가 정상이었다.

## 유전독성(Genotoxicity Studies)

Phenyl glycidyl ether는 Salmonella typhimurium strains TA1535와 TA100에서 돌연변이를 유발하였다.<sup>6)</sup> <sup>7), 8), 9)</sup> TA98, TA1537, TA1538, 그리고 TA1539에서 비활성으로 관찰된 것은 phenyl glycidyl ether가 직접적으로 돌연변이를 유도하기 때문으로 추정하고 있다.<sup>10), 11), 12)</sup> 대사과정 유무에 상관없이 phenyl glycidyl ether는 Escherichia coli WP2uvrA와 Klebsiella pneumoniae에 돌연변이를 유도한다.<sup>13)</sup>

Chinese 햄스터 난소 세포에는 돌연변이를 유도하지 않았다.<sup>6)</sup> Phenyl glycidyl ether에 의한 SA7 바이러스 변형은 1.6 mg/ml 이상의 농도에서 그리고 배양된 햄스터 태아 세포의 변화는 6.2 mg/ml 이상의 농도에서 용량-반응관계가 있었다.<sup>6)</sup> Murine에게 phenyl glycidyl ether를 경구로 500 mg/kg을 투여한 결과 고환의 DNA 합성을 억제하지는 않았다.<sup>9)</sup>

수컷 흰쥐에게 0 ppm, 1 ppm, 5 ppm, 12 ppm의 증기농도로 하루 6시간을 19일간 연속적으로 노출시킨 결과 염색체 이상 증가가 관찰되지 않았다.<sup>5)</sup>

Phenyl glycidyl ether는 직접적으로 알킬화시키는 인자로 E. coli WP2uvrA 대상 연구에서 증명되었으며 butyl, alkyl, 그리고 isopropyl의 동종 물질보다 알킬화 작용이 강했다.<sup>9)</sup>

in vitro에서 phenyl glycidyl ether는 thymidine 그리고 2'-deoxyadenosine과 반응하여 2-hydroxy-3-phenoxy propyl 부가체를 형성하였다.<sup>14), 15), 16)</sup>

## 약물동력학 및 대사연구(Pharmacokinetic/Metabolism Studies)

흰쥐 또는 토끼에게 phenyl glycidyl ether를 경구 투여한 결과 빠르게 흡수되었고, 간에서 대사되어 소변으로 2-hydroxy-3-phenoxy propionic acid와 N-acetyl-S-(2-hydroxy-3-phenoxypropyl)-L-cysteine의 물질 형태로 배설되었다.<sup>17)</sup>

In vitro에서 glutathione-S-alkyltransferase 효소에 의해 대사성 포합체를 형성하였다.<sup>18)</sup> 일반적으로 glycidyl ether계통의 물질은 반응성이 강하며 생체내의 반감기가 짧다.<sup>11)</sup>

용량에 상관없이 phenyl glycidyl ether를 피부에 국소적으로 도포하면 흰쥐에서는 13.5 mg/cm<sup>2</sup>/hour로 토끼에서는 4.2 mg/cm<sup>2</sup>/hour로 빠르게 흡수된다.<sup>2)</sup>

#### 참고문헌

- Hine CH; Kodama JK; Wellington JS; et al.: The toxicology of glycidol and some glycidyl ethers. *AMA Arch Ind health* 14:250-264 (1956).
- Czajkowska T; Stetkiewicz J: Evaluation of acute toxicity of phenyl glycidyl ether with special regard to percutaneous absorption. *Med Pr* 23:363-371 (1972).
- Terrill JB; Lee KP: The inhalation toxicity of phenyl glycidyl ether. I. 90-Day inhalation study. *Toxicol Appl Pharmacol* 42:263-269 (1977).
- Lee KP; Schneider PW; Trochimowicz HJ: Morphologic expression of glandular differentiation in the epidermoid nasal carcinomas induced by phenyl glycidyl ether inhalation. *Am J Pathol* 111:140-148 (1983).
- Terrill JB; Lee KP; Culik R; Kennedy GL: The inhalation toxicity of phenyl glycidyl ether: 2002 Ó ACGIHÒ Phenyl glycidyl ether-5 reproduction, mutagenic, teratogenic and cytogenetic studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 64:204-212 (1982).
- Greene EJ; Friedman MA; Sherrod JA; Salerno AJ: In vitro mutagenicity and cell transformation screening of phenyl glycidyl ether. *Mutat Res* 67:9-19 (1979).
- Seiler JP: The mutagenicity of mono and di-functional aromatic glycidyl compounds. *Mutat Res* 135:159-167 (1984).
- Canter DA; Zeiger E; Haworth S; et al.: Comparative mutagenicity of aliphatic epoxides in Salmonella. *Mutat Res* 172:105-138 (1986).
- Rosman LB; Chakraborty PK; Meserly EA; Sinsheimer JE: Mutagenicity of aromatic glycidyl ethers with Salmonella. *Mutat Res* 206:115-125 (1988).
- Lane JM: Glycidyl ethers. *Vet Human Toxicol* 20:99-101 (1980).
- Fishbein L: Carcinogenicity and mutagenicity of solvents. I. Glycidyl ethers, dioxane, nitroalkanes, dimethylformamide and allyl derivatives. *Sci Total Environ* 17:97-110 (1981).
- Voogd CE; van der Stel JJ; Jacobs JA: The mutagenic action of aliphatic epoxides. *Mutat Res* 89:269-282 (1981).
- Hemminki K; Falck K; Vainio H: Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals. *Arch Toxicol* 46:277-285 (1980).
- van den Eeckhout E; de Bruyn A; Pepermans H; et al.: Adduct formation identification between phenyl glycidyl ether and 2-deoxyadenosine and thymidine by chromatography, mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Chromatogr* 504:113-128 (1990).
- van den Eeckhout E; Coene J; Claereboudt J; et al.: Comparison of the isolation of adducts of 2-deoxycytidine and 2-deoxyguanosine with phenylglycidyl ether by high performance liquid chromatography on a reversed phase column and a polystyrene-divinylbenzene column. *J Chromatogr* 541:317-331 (1991).
- International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 71, Re-evaluation of Some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide. IARC, Lyon, France (1999).
- James SP; Pheasant AE; Solheim E: Metabolites of 1,2-epoxy-3-phenoxy and 1,2-epoxy-3-(p-nitrophenoxy) propane. *Xenobiotica* 8:219-228 (1978).
- Tsikas D; Brunner G: Enzymatic detoxification using lipophilic hollow-fiber membranes: IV. Glutathione conjugation reactions. *Int J Artif Organs* 12:121-128 (1989).