



## 동물 실험

### 만성 / 발암성

Methyl hydrazine의 발암성에 대한 연구는 매우 활발하게 이루어졌다. 두 편의 연구에서 methyl hydrazine을 생쥐들에게 경구투여한 후 물질과는 관련 없이 암발생이 증가하는 것을 관찰하였다<sup>11,12)</sup>. 다른 연구들은 methyl hydrazine이 0.01% 포함된 음료수를 섭취시킨 후 생쥐에서 methyl hydrazine에 의한 폐암 발생과 햄스터의 경우는 간의 악성 조직구종과 맹장암을 발견하였다<sup>13, 14)</sup>. Methyl hydrazine의 공기흡입에 관련된 암 발생도 흰쥐, 개, 햄스터 그리고 생쥐를 대상으로 평가하였다. Methyl hydrazine의 기중 농도 0ppm과 0.02ppm을 흰쥐와 생쥐에게 그리고 0.2ppm, 2ppm 또는 5ppm을 흰쥐와 햄스터에게 1년 이상을 주 5일, 하루 6시간을 노출시키고 1년간 관찰하였다<sup>15)</sup>. 0.02ppm에 노출된 흰쥐는 노출 후 관찰 기간동안 성장률이 감소하였다. 흰쥐에서는 모든 투여 농도에서 methyl hydrazine에 관련된 암을 발견하지 못하였다. 0.02ppm과 그 이상의 농도에 노출된 생쥐는 코의 자극과 형질세포증가증이 나

타났다. 신장 낭포와 수신증은 0.2ppm과 2ppm에 각각 생쥐가 노출된 경우에 나타났으며 2ppm에서는 폐암, 코 선종, 코 폴립증, 코 골종, 혈관종 그리고 간 선종, 간암이 생쥐 대조군보다 유의하게 발생하였다<sup>15)</sup>.

비염과 담관 낭포의 증가는 methyl hydrazine 0.2ppm과 그 이상의 농도로 햄스터가 노출된 경우 나타났다<sup>15)</sup>. 코 폴립증과 신장의 간질성 섬유증의 증가와 부신 선종의 시작은 2ppm 또는 5ppm에 흡입된 햄스터에서 증가하였다<sup>15)</sup>. 5ppm에 노출된 햄스터는 체중감소가 나타났고 코 선종이 증가하였다. 개는 methyl hydrazine에 노출되면 병리학적인 변화는 없었으나 0.2ppm과 그 이상의 농도로 노출되는 경우는 일과성 빈혈이 유발되고 적혈구 용적과 헤모글로빈이 감소하였다<sup>15)</sup>. 또한 2ppm에 개가 노출되면 메트헤모글로빈, 알카리 인산효소, 빌리루빈 그리고 SGPT가 가역적으로 상승하고 간손상의 지표가 증가하였다.

Hydrazine과 유사하게 methyl hydrazine을 동물에게 발암성이 있는 것으로 간주한다. 설치류의 생존기간에 독성 용량 이상 또는 투여 용량에 따른 효과들<sup>16)</sup>은 설치류의 코 상피에 민감하게 자

극을 하는 것이 분명하게 나타났다. Methyl hydrazine이 흡입되는 경우의 주요 손상 기관들은 간, 폐 그리고 코 상피이다.

### 생식 / 성장

Methyl hydrazine을 실험동물에 투여하면 생식 장애와 성장에 독성작용을 하지만 주사에 의한 투여경로의 실험결과를 사람들의 상황에 맞게 직접 외삽할 수는 없다. 임신한 흰쥐에 methyl hydrazine을 임신 기간 6일에서 15일간 복강내로 2.4mg/kg, 5.0mg/kg 또는 10mg/kg을 투여하였다<sup>17)</sup>. Methyl hydrazine에 관련되어 임신한 암컷쥐의 체중이 감소되었고 태아에 독성이 발견되었다. 눈에 대한 비정상은 당량적으로 증가하였다<sup>17)</sup>. Methyl hydrazine을 5일간 생쥐에게 반복적으로 LD<sub>50</sub>인 3mg/kg을 분할하여 0.25mg/kg 또는 0.4mg/kg의 용량으로 복강내 투여한 결과 1주에서 3주간 비정상적인 머리를 형성한 정자의 수가 유의하게 증가하였다. 비정상은 투여후 7주 이내에 가역적이었다.

### 유전 독성 연구

돌연변이성을 측정하는 실험에서 Methyl hydrazine은 일반적으로 비활성이었다. Salmonella 검사에서는 한 집단이 약한 양성 반응을 보였지만 methyl hydrazine은 음성 반응을 나타냈다<sup>19-21)</sup>. Escherichia coli에는 영향이 없었으며<sup>23)</sup> DNA에도 손상이 없었다<sup>24)</sup>. 그러나 E. coli의 점적 검사에서는 약하게 양성 반응을 보였으며 methyl hydrazine을 처리한 기관에서는 돌연변이가 나타났다<sup>26, 27)</sup>. L-51784 생쥐의 임파구 세포<sup>21, 28)</sup>, V-79 간 세포<sup>29)</sup> 또는 W1-38 세포<sup>21)</sup>에서는 유전 작용에 변화는 없었다. In vivo에서는 methyl hydrazine이 생쥐에 치명적이지 않으며<sup>21)</sup> 생쥐의 간접 숙주검사에서 환원제가 증가하거나<sup>30)</sup> methyl hydrazine을 흡입한 개에서는 소핵이 증가하였다<sup>30)</sup>. 사람의

in vitro에서는 염색체가 손상되었고<sup>31)</sup> 흰쥐에서도 같은 결과가 나타났으며 methyl hydrazine과 함께 배양한 후 간세포의 염색체 부위에 손상이 있었다<sup>33, 34)</sup>. DNA 알카리 용출 기술의 in vivo에서는 간의 DNA 손상이 양성<sup>35)</sup>과 음성<sup>36)</sup>으로 모두 나타났다.

### 참고문헌 (11 - 30)

11. Darmer, Jr., K.I.; MacEwen, J.D.: Monomethylhydrazine Chronic Low Level Exposures and 24-hour Emergency Exposure Limits. In: Proceedings of the 4th Annual Conference on Environmental Toxicology, pp. 373-385. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base, OH (1973).

12. Roe, F.J.C.; Grant, G.A.; Millican, D.M.: Carcinogenicity of Hydrazine and 1,1-Dimethylhydrazine for Mouse Lung. Nature 216:375-376 (1967).

13. Kelly, M.G.; O'Gara, R.W.; Yancey, S.T.; et al.: Comparative Carcinogenicity of N-Isopropyl-alpha-(2-methylhydrazino)-p-toluamide HCl (procarbazine hydrochloride), Its Degradation Products, Other Hydrazines and Isonicotinic Acid Hydrazide. J. Natl. Cancer Inst. 42:337-344 (1969).

14. Toth, B.: Hydrazine, Methylhydrazine and Methylhydrazine Sulfate Carcinogenesis in Swiss Mice. Failure of Ammonium Hydroxide to Interfere in the Development of Tumors. Intl. J. Cancer 9:109-118 (1972).

15. Toth, B.; Shimizu, H.: Methylhydrazine Tumorigenesis in Syrian Golden Hamsters and the Morphology of Malignant Histiocytomas. Cancer Res. 33:2744-2753 (1973).

- 
16. Kinkead, E.R.; Haun, C.C.; Vernot, E.H.; et al.: A Chronic Inhalation Toxicity Study on Monomethylhydrazine. AFAMRL-TR-85-025. Air Force Aerospace Medical Research Laboratory, Wright Patterson Air Force Base, OH (1985).
17. Steinhoff, D.; Mohr, U.: The Question of Carcinogenic Effects of Hydrazine. *Exp. Pathol.* 33:133-143 (1988).
18. Keller, W.C.; Olson, C.T.; Back, K.C.; Gaworski, C.L.: Teratogenic Assessment of Three Methylated Hydrazine Derivatives in the Rat. *J. Toxicol. Environ. Health* 13:125-131 (1984).
19. Wyrobek, A.J.; London, S.A.: Effect of Hydrazines on Mouse Sperm Cells. In: Proceedings of the 4th Annual Conference on Environmental Toxicology, pp. 417-432. AMRL-TR-37-125. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH (1973).
20. Mortelmans, K.; Haworth, S.; Lawlor, T.; et al.: Salmonella Mutagenicity Tests, II. Results from the Testing of 270 Chemicals. *Environ. Mutagen.* 54:167 (1978).
21. Von Wright, A.; Niskanen, A.; Pyysalo, H.: Mutagenic Properties of Ethylidene Gyromitrin and Its Metabolites in Microsomal Activation Tests and in the Host-Mediated Assay. *Mutat. Res.* 54:167 (1978).
22. Matheson, D.; Brusick, D.; Jagannath, D.: Genetic Activity of 1,1-Dimethylhydrazine and Methylhydrazine in a Battery of in vitro and in vivo Assays. *Mutat. Res.* 53:93 (1978).
23. Rogan, E.G.; Walker, B.A.; Gingell, R.; et al.: Microbial Mutagenicity of Selected Hydrazines. *Mutat. Res.* 102:413 (1982).
24. Heinemann, B.: Prophage Induction in Lysogenic *Escherichia Coli* with Simple Hydroxylamine and Hydrazine Compounds. *Appl. Microbiol.* 21:726 (1971).
25. Rosenkranz, H.S.; Leifer, Z.: Determining the DNA-Modifying Activity of Chemicals Using DNA Polymerase-Deficient *Escherichia coli*. *Chem. Mutagens* 6:109 (1980).
26. Von Wright, A.; Niskanen, A.; Pyysalo, H.: The Toxicities and Mutagenic Properties of Ethylidene Gyromitrin and N-Methylhydrazine with *E. coli* as Test Organism. *Mutat. Res.* 56:105 (1977).
27. Lingens, F.: Erzeugung Biochemisches Mangelmutanten von *E. coli* mit Hilfe von Hydrazine und Hydrazinderivaten. *Z. Naturforsch.* 19B:151 (1964).
28. Von Wright, A.; Tikkanen, L.: Hydrazine and Methylhydrazine as Rec A+-Independent Mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat. Res.* 21:269 (1980).
29. Rogers, A.M.; Back, K.C.: Comparative Mutagenicity of Hydrazine and Three Methylated Derivatives in L5178Y Mouse Lymphoma Cells. *Mutat. Res.* 89:321 (1981).
30. Kuszynski, C.; Langenbach, R.; Malick, L.; et al.: Liver Cell-Mediated Mutagenesis of V-79 Cells by Hydrazine and Related Compounds. *Environ. Mutagen.* 3:323 (1981).