

NITROBENZENE (2)

역 연세대의대 김 치 년

CAS number: 98-95-3

동의어: Nitrobenzol

분자식: C₆H₅NO₂

TLV-TWA, 1 ppm (5 mg/m³); 피부; A3

동물실험 연구

동물과 사람에서의 nitrobenzene에 대한 독성학적 내용은 자세하게 요약되어 있다⁶⁷⁾. 본문에서는 TLV에 인용된 자료만을 중심으로 기술하였다.

만성/발암성

F-344계 흰쥐 암수와 B6C3F1계 생쥐 암수 그리고 SD계 수컷 흰쥐들을 대상으로 nitrobenzene의 장기간 흡입에 따른 독성과 발암성 연구가 실시되었다³³⁾. Nitrobenzene에 대한 노출은 하루 6시간, 일주일에 5일을 107주 동안 이루어졌으며 생쥐에게는 0, 5, 25, 50 ppm으로, 흰쥐에게는 0, 5, 25 ppm의 농도로 총 505일을 노출시켰다. 대조군은 공기만을 흡입시켰다. 흰쥐와 생쥐 모두 nitrobenzene 노출에 의하여 다양한 만성적인 독성반응이 나타났다. 흰쥐와 생쥐의 암수 모두에서 코에 염증이 나타나는 손상과 메트헤모글로빈빈혈증이 증가하였다. 생쥐에서는 코의 상피조직이 변화되는 현상이 나타났다.

모든 실험동물에서는 nitrobenzene이 발암성으로 나타났다³³⁾. 수컷 생쥐에서는 폐포/기관지 선종, 폐포/기관지 악성 종양 그리고 갑상선 선종 발생이 증가하였으며 특히 간세포 선종이 주로 증가하는 것으로 관찰되었다. F344계 수컷 흰쥐에서는 간세포 선종 및 종양과 신장 세노관 선종 발생이 증가하였고 갑상선 소낭 선종의 발생은 특히 높게 나타났다. F344계 암컷은 자궁강 내의 polyp상이 증가하였다. SD계 수컷흰쥐는 간세포 선종 또는 간세포 종양의 발생이 증가하였다.

출산/성장

흡입관련 동물실험 연구에서는 임신한 어미와 태아에 대한 독성은 증명되었지만 출산 및 성장에 관련된 영향은 발견되지 않았다. 앞에서 언급한 nitrobenzene을 장기간 흡입시킨 연구에서는 B6C3F1계 생쥐와 SD계 흰쥐의 수컷 정소에서 영향이 나타났다³³⁾.

Dodd 등¹⁴⁾은 흰쥐에게 nitrobenzene을 0, 1, 10, 40 ppm으로 흡입시킨 후 2세대에 걸쳐 번식과 출산에 관한 연구를 하였다. 1 ppm과 10 ppm의 농도에서는 출산에 영향은 없었으나 40 ppm에서는 번식이 감소하였다. 이러한 감소는 nitrobenzene 흡입에 따른 정소의 퇴화 현상에 기인한 것이다. Tyl 등¹⁶⁾은 암컷 흰쥐에게 nitrobenzene을 0,

1, 10, 40 ppm으로 임신기간 6일에서 15일 동안 노출시켰다. 임신한 어미에게 독성(비장의 무게 증가)이 나타난 농도는 10 ppm과 40 ppm이었으며 1 ppm에서는 발견되지 않았다. 성장과 관련된 독성은 어떠한 농도에서도 발견되지 않았다.

유전독성 연구

Nitrobenzene은 흰쥐의 간 대사 효소가 존재유무와 상관없이 *Salmonella typhimurium*의 돌연변이 가능성이 나타나지 않았다¹⁷⁻²⁰. 흰쥐에게 경구로 nitrobenzene을 200 mg/kg 또는 500 mg/kg을 1회 투여한 경우도 간에서의 DNA 합성은 정상적으로 이루어졌다²¹. 흡입으로 흰쥐에게 nitrobenzene을 5 ppm에서 50 ppm을 21일간 노출시킨 결과 말초성 또는 비장의 림프구에서 염색체 이상유발이나 sister-chromatid exchange의 증가는 증명되지 않았다²².

약물동태학/대사연구

Nitrobenzene을 6 ppm의 농도로 7명의 남자 지원자들에게 6시간 동안 노출시킨 결과 흡입량의 73 %에서 87 %가 체내에 잔류하였다²³. 흰쥐에게 경구로 nitrobenzene을 투여한 경우 소화기 내장에 존재하는 미생물에 의하여 nitrobenzene이 nitrosobenzene, phenyl hydroxylamine 그리고 aniline으로 전환되었다^{24,25}. 경구로 25 mg/kg을 흰쥐에게 투여한 경우 체내 제거가 지연되었으며 투여한지 5일 후에나 대사되지 않은 nitrobenzene이 단지 소변으로 경구 투여량의 65 %, 그리고 대변으로는 16 %가 각각 배설되었다²⁴. 사람에서도 이와 유사하게 nitrobenzene을 6 ppm의 농도로 6시간을 지원자들에게 흡입시킨 후 100시간이 지난 후에야 nitrobenzene의 대사물질인 p-nitrophenol을 소변에서 검출하였다²³. 다

른 연구에서는 nitrobenzene에 직업적으로 17개월간 노출된 여자들의 소변에서 p-nitrophenol과 p-aminophenol이 존재하는 것을 확인하였다.

Nitrobenzene 독성과 관련된 메트헤모글로빈혈 증은 흰쥐에서 나타나지 않았으며²⁶ 혈액학적으로 영향을 미치는 것은 위장관에서 nitrobenzene이 aniline이나 독성이 있는 대사물질들로 생물학적 전환이 되어 나타나는 것이다²⁶.

지원자를 대상으로 한 사람연구에서 공기 중으로 1 ppm 또는 5.5 ppm의 농도로 nitrobenzene을 노출시킨 결과 흡수량의 50 %는 피부흡수에 의한 것이다³⁰.

참고문헌

13. Chemical Industry Institute of Toxicology: A Chronic Inhalation Toxicity Study of Nitrobenzene in B6C3F1 Mice, Mischer 344 Rats, and Sprague-Dawley(CD) Rats. Unpublished report, CIIT, Research Triangle Park, NC(1993).
14. Dodd, D. E.; Fowler, E.H.; Snellings, W.M.; et al.: Reproduction and Fertility Evaluations in CD Rats Following Nitrobenzene Inhalation. *Fund. Appl. Toxicol.* 8(4):493-505(1987).
15. Levin A.A.; Bosakowski, T.; Earle, L.L.; et al.: The reversibility of Nitrobenzene-induced Testicular Toxicity. Continuous Monitoring of Sperm Output from Vasocystotomized Rats. *Toxicology* 53:219-230(1988).
16. Tyl, R.W.; Franke, K.A.; Fisher, L.C.; et al.: Developmental Toxicity Evaluation of Inhaled Nitrobenzene in CD Rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 8(4):482-492(1987)
17. Anderson, D.; Styles, J.A.: The Bacterial Mutation Test. *Br. J. Cancer* 37:924-930(1978).

18. Gamer, R.C.; Nutman, C.A.: Testing of some Azodyes and Their Reduction Products for Mutagenicity Using Salmonella typhimurium TA 1538. *Mutat. Res.* 44:9-19(1977).
19. Ho, C.H.; Clark, B.R.; Guerin, M.R.; et al.: Analytical and Biological Analyses of Test Materials from the Synthetic Fuel Technologies. IV. Studies of Chemical Structure-Mutagenic Activity Relationships of Aromatic Nitrogen Compounds Relevant to Synfuels. *Mutat. Res.* 85:335-345(1981).
20. Shimizu, M.; Yasui, Y.; Matsumoto, N.: Structural Specificity of Aromatic Compounds with Special Reference to Mutagenic Activity of Salmonella typhimurium - A Series of Chloro-or Fluoro-Nitrobenzen Derivatives. *Mutat. Res.* 116:217-238(1983).
21. Mirsalis, J.C.; Tyson, C.K.; Butterworth, B.E.: Detection of Genotoxic Carcinogens in the in vivo-in vitro Hepatocyte DNA Repair Assay. *Environ. Mutagen.* 4:553-562(1982).
22. Kligerman, A.D.; Erexson, G.L.; Wilmer, J.L.; et al.: Analysis of Cytogenetic Damage in Rat Lymphocytes Following in vivo Exposure to Nitrobenzene. *Toxicol. Lett.* 18:219-226(1983).
23. Salmowa, J.; Piotrowski, J.; Neuhom, U.: Evaluation of Exposure to Nitrobenzene. Absorption of Nitrobenzene Vapour Through Lungs and Excretion of p-Nitrophenol in Urine. *Br. J. Ind. Med.* 20:41-46(1963).
24. Albrecht, W.; Neuman, H.G.: Biomonitoring of Aniline and Nitrobenzene : Hemoglobin Binding in Rats and Analysis of Adducts. *Arch. Toxicol.* 57:1-5(1985).
25. Levin, A.A.; Dent, J.G.: Comparison of the Metabolism of Nitrobenzene by Hepatic Microsomes and Cecal Microflora from Fischer-344 Rats in vitro and the Relative Importance of Each in vivo. *Drug Metab. Dispos.* 10:450-454(1982).
26. Morgan, K.T.; Gross, E.A.; Lyght, O.; et al.: Morphologic and Biochemical Studies of a Nitrobenzene-induced Encephalopathy in Rats. *Neurotoxicology* 6:105-116(1985).
27. Ikeda, M.; Kita, A.: Excretion of p-Nitrophenol and p-Aminophnol in the Uring of a Patient Exposed to Nitrobenzene. *Br. J. Ind. Med.* 21:210-213(1964).
28. Reddy, B.G.; Pohl, L.R.; Krishna, G.: The Requirement of the Gut Flora in Nitrobenzene-induced Methemoglobinemia in Rats. *Biochem. Pharmacol.* 25:1119-1122(1976).
29. Goldstein, R.S.; Rickert, D.E.: Macromolecular Covalent Binding of [14C] Nitrobenzene in the Erythrocyte and Spleen of Rats and Mice. *Chem. Biol. Interact.* 50:27-37(1984).
30. Piotrowski, J.: Further Investigations of the Evaluation of Exposure to Nitrobenzene. *Br. J. Ind. Med.* 24:60-65(1967). ■