

NITROMETHANE (2)

연세대 보건대학원 / 김 치 년

CAS 번호: 75-52-5

동의어: Nitrocarbolic acid

분자식: CH_3NO_2

TLV-TWA, 20ppm(50mg/m³)

A3-동물에서만 발암성 확인 물질

동물실험

아만성(subchronic)

흰쥐에게 nitromethane 80mg/kg/day와 150mg/kg/day를 섭취하도록 음용수에 혼합하여 15주간을 복용시켰다⁸⁾. 대조군에는 사망한 쥐는 없었으나 150mg/kg/day를 투여한 군은 3/10이 사망하였고 80mg/kg/day 투여군은 4/10가 죽었다. 생존한 흰쥐들은 체중 증가가 감소하였고, 간이 손상된 것이 확인되었다.

미국 독성학 프로그램(NTP)에서는 nitromethane을 F344/N계 흰쥐와 B6C3F1계 생쥐를 대상으로 13주간 아만성으로 흡입 노출시켜 얻은 결과를 출판하였다¹³⁾.

Nitromethane을 0ppm, 94ppm, 187ppm, 373ppm, 748ppm, 그리고 1,500ppm의 농도로 흡입노출시켰다. 1,500ppm에 노출된 수컷 흰쥐들은 통계적으로 체중 증가의 감소가 있었고 1,500ppm에 노출된 암컷 흰쥐들도 유사하게 나타났지만 통계적으로 유사하지는 않았다. 다른 노출군의 흰쥐와 생쥐에서는 체중감소가 없었다. 1,500ppm에 노출된 흰쥐 암수 모두와 748ppm에 노출된 수컷 1/10과 암컷 4/10는 뒷다리의 마비가 임상적으로 관찰되었다. 1,500ppm에 노출된 수컷 흰쥐들은 앞다리와 뒷다리 모두 악력(쥐는 힘)이 유의하게 감소된 반면에 암컷은 748ppm과 1,500ppm에 노출된 경우 뒷다리에서만 유의하게 악력이 감소하였다. 꼬리를 움직일 때 반응하는 것으로 자극반응을 검사한 결과 노출에 의한 영향은 발견하지 못하였다. 음향에 놀라는 반응시험에서 최고 반응 진폭(Vmax)의 감소는 373ppm, 748ppm, 1,500ppm에 노출된 수컷 흰쥐에서 나타났으며 이를 운동신경 감소로 제안하였다. 그러나 94ppm

에 노출된 암컷은 최고 반응 진폭(V_{max})이 증가하였다. 연구자들은 흰쥐들이 nitromethane에 노출되면 감각 결손이 나타나지 않으면서 운동신경 경로와 운동신경 대뇌피질에 신경학적 결손이 발현된다고 결론을 내렸다¹³⁾. 그러나 생쥐에서는 노출과 관련된 독성의 임상적 징후는 없었다¹³⁾. 체내 기관의 절대적 또는 상대적 무게에 대한 노출의 영향은 1,500ppm에 노출된 암컷 흰쥐의 폐와 생쥐의 오른쪽 신장에서 제한적으로 나타났다. 신장의 무게는 모든 노출군에서 일반적으로 증가하였지만 용량-반응 관계는 명확하지 않았다. 조직검사에서도 신장에 대한 손상은 없었으며 따라서 노출 관련 영향은 확실하지 않은 것으로 제안하였다. 748ppm과 1,500ppm에 노출된 흰쥐의 암수뿐만 아니라 373ppm과 187ppm의 낮은 농도로 노출된 암컷에서는 조직학적으로 골수 세포질이 노출과 관련성이 있었다. 생쥐에서는 1,500ppm에 노출된 암수에서만 비장의 혈액학적 독성이 약하게 증가하였다. Nitromethane의 노출은 또한 후각 상피 세포의 변성과 호흡기계 상피의 유리질 비말 형성이 흰쥐와 생쥐의 암수 모두에서 노출과 관련이 있었다. 호흡기계 상피에서 유리질 비말 형성이 나타난 것은 373ppm, 748ppm, 1,500ppm에 노출된 흰쥐와 생쥐 모두였으며 187ppm에서는 암컷 생쥐와 암컷 흰쥐 한 마리만 유발되었다. 후각 상피세포의 변성은 단지 748ppm과 1,500ppm 노출 흰쥐에서만 나타났다. 좌골신경과 척수 변성은 373ppm, 748ppm, 1,500ppm에 노출된 흰쥐 암수 모두에서 관련성이 있는 것으로 평가되었다.

Lewis 등¹⁴⁾은 50마리의 Sprague - Dawley계 수컷 흰쥐와 뉴질랜드산 15마리의 수컷 흰 토끼에게 하루 7시간, 일주일에 5일로 6개월 동안을 nitromethane을 98ppm과 745ppm으로 노출시켰다. 대조군은 50마리의 흰쥐와 15마리의 토끼를 대상으로 챔버안에서 여과되고 정화시킨 공기를 같은 기간 동안 노출시켰다. 흰쥐는 노출군과 대조군 각각 10마리씩 노출 후 2일, 10일, 1개월, 3개월 그리고 6개월 후에 희생시켰다. 토끼는 노출군과 대조군을 5마리씩 노출 후 1개월, 3개월 그리고 6개월 후에 희생시켰다. Nitromethane의 노출과 관련된 영향이 나타난 것은 다음과 같다.

- 1) 노출 2일 후를 제외하고 745ppm에 노출된 모든 흰쥐에서 적혈구 용적치와 헤모글로빈 농도가 통계학적으로 유의하게 감소하였다.
- 2) 노출 8주 후부터 마지막 실험시 기까지 745ppm에 노출된 흰쥐의 무게 증가는 통계적으로 유의하게 감소하였다.
- 3) 98ppm과 745ppm에 노출된 후 6개월이 경과한 흰쥐의 갑상선은 절대적 무게가 통계학적으로 감소하였으며 또한 745ppm으로 6개월 동안 노출된 경우는 흰쥐의 신체무

게에 대한 갑상선 무게 비율이 줄어들었다. Nitromethane 745ppm에 6개월간 노출된 토끼에게도 또한 갑상선의 무게 증가가 관찰되었으며 98ppm과 745ppm에 6개월간 노출된 경우는 혈청내 티록신 수준(T_4)이 유의하게 감소하였다. 적혈구 수, 헤모글로빈 농도, 프로트롬빈, 뇌와 폐의 부중, SGPT 농도에 대한 nitromethane의 노출 영향은 어떤 종에서도 나타나지 않았다. 🐰

참 고 문 헌

8. Weatherby, J.H.: Observations on the Toxicity of Nitromethane. Arch. Ind. Hyg. Occup. Med. 11:102 (1955).
9. Kroschwitz M.J.; Grant, M.H.; Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 4th ed., Vol. 17, Nitroparaffins, pp. 205-225. John Wiley & Sons, New York (1991).
10. Machle, W.; Scott, E.W.; Treon, J.F.: The Physiological Response of Animals to Some Simple Mononitroparaffins and to Certain Derivatives of These Compound. J. Ind. Hyg. Toxicol. 22(8):316 (1940).
11. Zitting, A.; Nickels, J.; Savolainen, H.: Comparison of Acute Toxic Effects of Intraperitoneally Injected Nitromethane and Nitroethane in Rats. Toxicol. Lett. 13:189-194 (1982).
12. Dayal, R.; Gescher, A.; Harpur, E.S.; et al.: Comparison of the Hepatotoxicity in Mice and the Mutagenicity of Three Nitroalkanes. Fund. Appl. Toxicol. 13:341-348 (1989).
13. U.S. National Toxicology Program: Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nitromethane (CAS No. 75-52-5) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP TR 461; DHHS (NIH) Pub. No. 97-3377. NTP, Research Triangle Park, NC (1997).
14. Lewis, T.R.; Ulrich, C.E.; Busey, W.M.: Subchronic Inhalation Toxicity of Nitromethane and 2-Nitropropane. J. Environ. Pathol. Toxicol. 2:233 (1979).
15. Poter, D.J.T.; Bright, H.J.: The Mechanism of Oxidation of Nitroalkanes by Horseradish Peroxidase. J. Biol. Chem. 258:9913 (1983).