

N-NITROSODIMETHYLAMINE(2)

연세대학교 보건대학원 / 김 치 년

CAS 번호: 62-75-9

동의어: Dimethylnitrosamine; N,N-Dimethylnitrosamine; DMN; DMNA

분자식: C₂H₆N₂O

TLV 미설정, '피부'

A3-사람에서의 발생은 알 수 없지만 동물에서는 확실한 발암성 물질

동물실험

N-nitrosodimethylamine에 대한 독성학적 자료는 18종의 N-nitroso 화합물에 관련된 연구결과에서 상세하게 기술되어 있으며 본문에서는 TLV 평가에 적절한 연구들만 제시하였다.

만성/발암성 연구

N-nitrosodimethylamine은 오래전부터 설치류의 간, 신장 그리고 코에 암을 유발하는 발암성 물질로 알려져 왔으며^{9,10,11,12,13} 다양한 종의 실험동물 연구에서도 간, 신장, 폐에 종양을 유발하는 것으로 보고되었다^{1,14}. N-nitrosodimethylamine은 피부흡수, 호흡기 그리고 경구투여의 모든 노출 경로를 통하여 암을 유발한다^{1,2}. 또한 다른 유전독성 발암성 물질과 함께 노출되는 경우 암 발생에 대해 상승작용을 한다¹⁵. N-nitrosodimethylamine

을 적은 용량으로 햄스터 피하에 투여하면 비강에 명확한 감각신경 상피 세포암은 없었지만 순수 산화철 분진을 투여할 때 나타나는 기관지 내 염증과 유사한 증상이 있었다¹⁶. 이러한 자료는 N-nitrosodimethylamine이 호흡성 분진에 의해 나타나는 종양생성과 유사하다는 것을 입증하는 것이다². International Agency for Research on Cancer(IARC)에서는 N-nitrosodimethylamine이 동물에서 확실한 발암성 물질로 입증되었다고 결정하였다^{1,17}.

유전독성 연구

300mmole 이상으로 N-nitrosodimethylamine을 보조적 영양제로 Bacillus subtilis 168을 배양한 결과 돌연변이는 나타나지 않았다. 생쥐의 간 마이크로솜에서는 돌연변이 반응이 보고되었다¹⁸.

약물동력학/대사 연구

N-nitrosodimethylamine이 확실한 독성을 나타내기 위해서는 돌연변이나 발암성의 대사물질 활성이 요구된다. 설치류¹⁹⁾나 사람²⁰⁾에서는 간 마이크로솜에 의한 촉매반응에 의하여 산화성 디메틸화 반응이 진행된다. 이러한 반응은 중간 대사체의 활성을 증가시킨다¹⁸⁾. 구아닌(guanine)²¹⁾과 시토신(cytosine)의 알킬화는 N-nitrosodimethylamine의 발암성을 유발하는 생화학적 기초이다. N-nitrosodimethylamine의 독성은 mRNA의 메틸화를 유발하여 유전정보의 번역을 방해한다^{23,24)}. 또한 N-nitrosodimethylamine의 대사물질에 의하여 DNA를 알킬화시켜 염기배열을 변화시키고 하나 이상의 쌍을 제거한다²⁵⁾.

사람대상의 연구

N-nitrosodimethylamine을 취급하는 근로자 가운데 적어도 한 사람 이상이 사망하였으며 간 손상은 여러 사례가 있었다^{1,26,27)}. 사고로 사람들이 노출된 사건에서 악성종양은 보고되지 않았지만 사람 간세포의 in vitro 대사연구 결과가 흰쥐의 대사연구에서 나타난 발암성 반응과 유사하게 나타났다^{28,29)}.

TLV의 권고

동물실험에서 N-nitrosodimethylamine의 확실한 발암성과 종양을 유발하는 용량에 대한 연구 자료의 부족으로 노출기준 수치의 제안 없이 사람에서는 밝혀지지 않았지만 동물에서는 확실한 발암성 물질인 A3로 권고하였다. 또한 N-nitrosodimethylamine을 손으로 취급하는 근로자들에게 간독성이 나타나서 '피부' 경고표시를 권고하였다.

TLV의 역사

1962년: TLV 수치 없이 발암성 추정(어떤 노출경로의 접촉도 제한)

1963-1973년: TLV 수치 없이 발암성 추정(어떤 노출경로의 접촉도 제한) '피부' 경고

1972년: TLV 수치 없이 '피부' 경고, A2(실험적 발암성 물질)로 제안

1974년: TLV 수치 없이 '피부' 경고, A2(실험적 발암성 물질)로 권고

1975-1995년: TLV 수치 없이 '피부' 경고, A2(사람에서의 발암성 추정물질) 권고

1995년: A3(사람에서는 알 수 없지만 동물에서는 발암성 물질)

1996-현재: TLV 수치 없이 '피부' 경고, A3로 권고 🇸🇰

참고문헌

1. The International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 17, Some NNitroso Compounds, pp. 125-175. IARC, Lyon, France (1978).
2. Environmental Research Center: Scientific and Technical Assessment Report on Nitrosamines. EPA-600/6-77-001. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Washington, DC (June 1977).
3. Shank, R.C.: Toxicology of N-Nitroso Compounds. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1:361-368 (1975).
4. Barnes, J.M.; Magee, P.N.: Some Toxic Properties of Dimethyl Nitrosamines. *Br. J. Ind. Med.* 11:167-174 (1954).
5. Jacobson, K.H.; Wheelwright, Jr., H.J.; Glem, J.H.; Shannon, R.N.: Studies on the Toxicology of NNitrosodimethylamine Vapor. *Arch. Ind. Health* 12:617-622 (1955).
6. Health, D.F.; Magee, P.N.: Toxic Properties of Dialkyl Nitrosamines and Some Related Compounds. *Br. J. Ind. Med.* 19:276-282 (1962).
7. McLean, E.; Bras, G.; McLean, A.E.M.: Venous Occlusions in the Liver Following Dimethyl Nitrosamine. *Br. J. Exp. Pathol.* 46:367-369 (1965).
8. Carter, R.L.; Percival, W.H.; Roe, F.J.C.: Exceptional Sensitivity of Mink to the Hepatotoxicity Effects of Dimethyl Nitrosamine. *J. Path.* 97:79-88 (1969).
9. Magee, P.N.; Barnes, J.M.: The Production of Malignant Primary Hepatic Tumours in the Rat by Feeding Dimethyl Nitrosamine. *Br. J. Cancer* 10:114-122 (1956).
10. Terracini, B.; Magee, P.N.; Barnes, J.M.: Hepatic Pathology in Rats on Low Dietary Levels of Dimethyl Nitrosamine. *Br. J. Cancer* 21:559-565 (1967).
11. Druckrey, H.; Ivankovic, S.; Menzel, H.D.; et al.: Selective Production of Carcinomas of the Nasal Cavity in Rats by N,N'-Dinitrosopiperazine, Nitrosopiperidine, Nitrosomorpholine, Methylallyl Nitrosamine, Dimethyl Nitrosamine, and Methylvinyl Nitrosamine. *Z. Krebsforsch.* 66:138-150 (1964).
12. Magee, P.N.; Barnes, J.M.: The Experimental Production of Tumours in the Rat by Dimethyl Nitrosamine (N-Nitrosodimethylamine). *Acta Union Int. Centre Cancer* 15:187-190 (1959).
13. Zak, F.G.; Holzner, J.H.; Singer, E.J.; Popper, H.: Renal and Pulmonary Tumors in Rats Fed Dimethyl Nitrosoamine. *Cancer Res.* 20:96-99 (1960).
14. Argus, M.F.; Hoch-Liget, C.: Comparative Study of the Carcinogenic Activity of Nitrosamines. *J. Natl. Cancer Inst.* 27:695-709 (1961).
15. Cardesa, A.; Pour, P.; Rustia, M.: The Syncarcinogenic Effect of Methylcholanthrene and Dimethyl Nitrosamine in Swiss Mice. *Z. Krebsforsch.*

- 79:98–107 (1973).
16. Stenback, F.; Ferrero, A.; Montesano, R.; et al.: Synergistic Effect of Ferric Oxide on Dimethylnitrosamine Carcinogenesis in the Syrian Golden Hamster. *Z. Krebsforsch.* 79:31–38 (1973).
 17. The International Agency for Research on Cancer: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7, Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42, p. 67. IARC, Lyon, France (1987).
 18. Popper, H.; Czygan, P.; Greim, H.; et al.: Mutagenicity of Primary and Secondary Carcinogens Altered by Normal and Induced Hepatic Microsomes. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 142:727–729 (1973).
 19. Czygan, P.; Greim, H.; Garro, A.J.; et al.: Microsomal Metabolism of Dimethylnitrosamine and the Cytochrome P–450 Dependency of Its Activation to a Mutagen. *Cancer Res.* 33:2983–2986 (1973).
 20. Czygan, P.; Greim, H.; Garro, A.J.; et al.: Cytochrome P–450 Content and the Ability of Liver Microsomes from Patients Undergoing Abdominal Surgery to Alter the Mutagenicity of a Primary and a Secondary Carcinogen. *J. Natl. Cancer Inst.* 51:1761–1764 (1973).
 21. Wilhelm, R.C.; Ludlum, D.B.: Coding Properties of 7–Methylguanine. *Science* 153:1403–1405 (1966).
 22. Ludlum, D.B.: The Properties of 7–Methylguanine–Containing Templates for Ribonucleic Acid Polymerase. *J. Biol. Chem.* 245:477–482 (1970).
 23. Villa–Trevino, S.: A Possible Mechanism of Inhibition of Protein Synthesis by Dimethylnitrosamine. *Biochem. J.* 105:625–631 (1967).
 24. Shank, R.C.: Effect of Dimethylnitrosamine on Enzyme Induction in Rat Liver. *Biochem. J.* 108:625–631 (1968).
 25. Brookes, P.; Lawley, P.D.: Alkylating Agents. *Br. Med. Bull.* 20:91–95 (1964).
 26. Freund, H.A.: Clinical Manifestations and Studies in Parenchymatous Hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 10:1144–1155 (1937).
 27. Magee, P.N.; Barnes, J.M.: Carcinogenic Nitroso Compounds. *Advances Cancer Res.* 10:163–246 (1967).
 28. Montesano, R.; Magee, P.N.: Metabolism of Dimethylnitrosamine by Human Liver Slices in vitro. *Nature* 228:173–174 (1970).
 29. Harris, C.C.; Autrup, H.; Stoner, G.D.; et al.: Metabolism of Dimethylnitrosamine and 1,2–Dimethylhydrazine in Cultured Human Bronchi. *Cancer Res.* 37:2309–2311 (1977).