



## VINYL CHLORIDE(3)

연세대학교 보건대학원 / 김 치 년

CAS 번호 : 75-01-4

동의어 : Chloroethene; Chloroethylene; Monochloroethylene; Vinyl chloride monomer

분자식 :  $C_2H_3Cl$

구조식 : TLV-TWA, 1 ppm(2.6 mg/m<sup>3</sup>), A1

### 동물실험 연구

#### 만성/발암성

Drew 등<sup>37)</sup>은 6개월에서 24개월간 염화비닐 50 ppm, 100 ppm, 200 ppm에 각각 노출된 흰쥐, 생쥐, 햄스터에서 간암(간혈관육종 포함)과 유선암을 관찰하였다. 염화비닐 50 ppm 또는 그 이상의 농도에 노출된 생쥐에서는 호흡기계의 종양이 증가했다는 보고도 있었다.

2,500 ppm과 6,000 ppm의 농도로 5개월에서 6개월간 염화비닐에 노출된 생쥐 27마리 중 26마리가 폐암이 발생되었고 600

ppm으로 4주간 노출된 흰쥐는 41주에서 종양이 관찰되었다. 이러한 암 발생 양상은 염화비닐 용량과 관련성이 있었다.<sup>38)39)</sup>

생쥐가 염화비닐 50 ppm에 6개월간 노출된 경우 폐선종이 유의하게 증가하였고<sup>20)</sup> 500 ppm에 1시간씩 10회 노출된 생쥐의 경우 기관지-폐포 선종이 유의하게 증가하였다.<sup>16)</sup>

흰쥐 먹이에 폴리염화비닐 가루를 포함시켜 염화비닐 1.7 mg/kg/day 용량으로 먹인 결과 수컷은 간세포에 종양이, 암컷에는 간에 신생물 결절이 통계적으로 유의하게 증가하였다.<sup>28)</sup>

또한 흰쥐에게 염화비닐을 1.8 mg/kg/day에 해당하는 양을 투여한 암컷과 5.6 mg/kg/day에 해당하는 양을 투여한 수컷에서는 간에서 신생물 결절이 그리고 5.6 mg/kg/day(수컷)과 17 mg/kg/day(암컷)에 해당하는 양을 투여한 경우는 간혈관육종의 관찰이 통계적으로 유의하게 증가하였다.<sup>40)</sup>

흰쥐에게 염화비닐을 위관 영양법으로 투여한 경우 17 mg/kg/day 투여용량에서는 수컷이, 50 mg/kg/day에서는 암컷이 통계적으로 유의하게 간혈관육종이 증가하였다.<sup>33)</sup>

## 생식/성장

수컷 생쥐에게 염화비닐 30,000 ppm을 호흡기 경로로 하루 6시간을 5일 동안 노출시킨 결과 번식능력에는 어떠한 영향이 없었다.<sup>17)</sup>

흡입으로 하루 6시간, 1주에 5일을 11주 동안 수컷 흰쥐에게 250 ppm 이하로 노출시켰을 때 암컷을 임신시키는 비율이 줄었으며 이는 수컷의 번식 능력이 감소되었다는 것을 의미한다.<sup>41)</sup>

흰쥐에게 염화비닐 100 ppm에서 500 ppm으로 하루 5시간에서 6시간, 1주일에 6일을 12개월간 흡입 노출시킨 결과 정자부족증이 유발되었으며 100 ppm 노출군을 6개월이 지난 중간시점에 희생시킨 결과, 고환 무게가 유의하게 감소하였다.<sup>22)23)</sup> 이러한

현상은 10 ppm 노출에서는 관찰되지 않았다.<sup>23)</sup>

염화비닐 500 ppm에 흡입 노출된 흰쥐와 토끼의 경우 태자독성효과(골형성 지연)뿐만 아니라 어미에게도 체중 증가 지연에 대한 독성작용 증거가 있었다.<sup>18)19)</sup>

생쥐의 경우 50 ppm 노출에서 태자의 기관형성기간 동안에 이러한 효과가 관찰되었다.<sup>19)20)</sup>

흰쥐의 경우 임신 제1삼분기에서 염화비닐 1,500 ppm에 노출되는 경우 파괴형상이 증가하였으나 다른 농도에서는 이러한 현상은 없었다.<sup>42)</sup>

임신기간 동안 염화비닐에 노출된 흰쥐의 새끼들은 1.9 ppm 노출에서 출혈과 부종이 증가하였고, 2.4 ppm 노출에서는 태아 무게 감소가 있었으며 1.9 ppm 노출에서 생후 6개월인 지난 경우는 헤모글로빈과 백혈구 감소 그리고 생체기관 무게가 감소하였다.<sup>43)44)</sup> 그러나 이러한 결과들은 어미의 건강상태와 실험군의 동물 수 그리고 조직병리학적 정보가 없어 다소 신뢰도가 떨어진다.

## 유전독성 연구

염화비닐에 대한 유전독성연구들은 Giri에 의해 고찰되었다.<sup>45)</sup>

염화비닐은 간 혼합기능산화효소(hepatic mixed function oxidase, MFO) 존재하에서 Salmonella typhimurium에 돌연변이성이다.<sup>46)47)48)</sup>

염화비닐의 대사물질인 2-chloroethylene oxide와 2-chloroacetaldehyde는 S. typhimurium<sup>49)50)</sup>, Escherichia coli<sup>51)</sup>, Schizosaccharomyces pombe<sup>52)</sup> 그리고 배양된 Chinese hamster ovary cell<sup>53)</sup>에서 직접적인 돌연변이 요인이다.

사람의 간 검사로부터의 S9 분획은 S. typhimurium 계통 TA1530과 TA100에서 염화비닐을 돌연변이 요인으로 전화시키는 역할을 한다.<sup>47)</sup>

흰쥐가 염화비닐에 흡입<sup>54)55)56)57)58)59)</sup> 또는 경구<sup>60)</sup>로 노출되는 경우 염색체 이상의 수가 증가하였고<sup>53)</sup> 간세포 증식의 증가와

DNA 부가체도 증가하였다.

염화비닐에 노출된 생쥐의 적출 간에서 염색체 이상<sup>61)</sup>과 ethenodeoxy 부가체가 관찰되었다.<sup>62)</sup>

역학연구와 임상연구에서 염화비닐에 노출된 근로자의 말초혈액림프구에서 염색체 이상 유발요인(clastogenesis)<sup>63)</sup>과 염색체 이상(chromosomal aberrations)<sup>64)65)66)</sup> 그리고 자매염색분체교환(sister-chromatid exchange)<sup>67)</sup>이 확인되었다.

염화비닐 1.3 ppm에서 16.7 ppm에 노출된 근로자 52명은 대조군에 비해 소핵의 수가 증가하였으나 0.3 ppm에서 7.3 ppm에 노출된 군은 확인되지 않았다.<sup>68)</sup> 이러한 변화는 일시적이고 가역적이다.<sup>66)69)</sup>

이러한 사례들의 근로자들 노출은 1,000 ppm에서 2,000 ppm에 해당한다.<sup>64)</sup>

### 참고 문헌

16. Hehir, R.M.; McNamara, B.P.; McLaughlin, Jr., J.; et al.: Cancer Induction Following Single and Multiple Exposures to a Constant Amount of Vinyl Chloride Monomer. Environ. Health Perspect. 41:63-72 (1981).

17. Anderson, D.; Hodge, M.C.E.; Purchase, I.F.H.: Vinyl Chloride: Dominant Lethal Studies in Male CD-1 Mice. *Mutat. Res.* 40:359-370 (1976).
18. John, J.A.; Smith, F.A.; Leong, B.K.J.; et al.: The Effects of Maternally Inhaled Vinyl Chloride on Embryonal and Fetal Development in Mice, Rats, and Rabbits. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 39:497-513 (1977).
19. John, J.A.; Smith, F.A.; Schwetz, B.A.: Vinyl Chloride. Inhalation Teratology Study in Mice, Rats, and Rabbits. *Environ. Health Perspect.* 41:171-177(1981).
20. Adkins, Jr., B.; VanStee, E.W.; Simmons, J.E.; et al.: Oncogenic Response of Strain A/J Mice to Inhaled Chemicals. *J. Toxicol. Environ. Health* 17:311-322 (1986).
22. Bi, W.; Wang, Y.; Huang, M.; et al.: Effect of Vinyl Chloride on Testis in Rats. *Ecotoxicol. Environ. Safety* 10:281-289 (1985).
23. Sokal, J.A.; Baranski, B.; Majka, J.; et al.: Experimental Studies on the Chronic Toxic Effects of Vinyl Chloride in Rats. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 24:285-294 (1980).
28. Til, H.P.; Feron, V.J.; Immel, H.R.: Lifetime (149-Week) Oral Carcinogenicity Study of Vinyl Chloride in Rats. *Food Chem. Toxicol.* 29(10):713-18 (1991).
33. Maltoni, C.; Lefemine, G.; Ciliberti, A.; et al.: Carcinogenicity Bioassays of Vinyl Chloride Monomer: A Model of Risk Assessment on an Experimental Basis. *Environ. Health Perspect.* 41:3-29 (1981).
37. Drew, R.T.; Boorman, G.A.; Haseman, J.K.; et al.: The Effect of Age and Exposure Duration on Cancer Induction by a Known Carcinogen in Rats, Mice, and Hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 68:120-130(1983).
38. Suzuki, Y.: Pulmonary Tumors Induced in Mice by Vinyl Chloride Monomer. *Environ. Res.* 16:285-301 (1978).
39. Suzuki, Y.: Neoplastic Effect of Vinyl Chloride in Mouse Lung - Lower Doses and Short-Term Exposure. *Environ. Res.* 32:91-103 (1983).
40. Feron, V.J.; Hendriksen, C.F.M.; Speek, A.J.; et al.: Lifespan Oral Toxicity Study of Vinyl Chloride in Rats. *Food Cosmet. Toxicol.* 19:317-333 (1981).
41. Short, R.D.; Minor, J.L.; Winston, J.M.; et al.: A Dominant Lethal Study in Male Rats after Repeated Exposures to Vinyl Chloride or Vinylidene Chloride. *J. Toxicol. Environ. Health* 3:965-968 (1977).
42. Ungvary, G.; Hudak, A.; Tatrai, E.; et al.: Effects of Vinyl Chloride Exposure Alone and in Combination with Trypan Blue Applied Systemically During All Thirds of Pregnancy

- on the Fetuses of CFY Rats. *Toxicology* 11:45–54 (1978); cited by IARC in reference 11.
43. Mirkova, E.; Mihaylova, A.; Nosko, M.: Embryo Toxic and Teratogenic Effects in Vinyl Chloride. *Higienai Zdraveopazane* 21:440–443 (1978); cited by IARC in reference 11.
44. Sal'nikova, L.S.; Kotsovskaya, I.A.: Effect of Vinyl Chloride on Embryogenesis of Rats. *Gig. Tr. Prof. Zabol.* 46–7 (1980); cited by IARC in reference 11.
45. Giri, A.K.: Genetic Toxicology of Vinyl Chloride – A Review. *Mutat. Res.* 339:1–4 (1995).
46. Andrews, A.W.; Zawistowski, E.S.; Valentine, C.R.: A Comparison of the Mutagenic Properties of Vinyl Chloride and Methyl Chloride. *Mutat. Res.* 40:273–275 (1976).
47. Bartsch, H.; Malaveille, C.; Montesano, R.: Human, Rat, and Mouse Liver–Mediated Mutagenicity of Vinyl Chloride in *S. typhimurium* Strain. *Int. J. Cancer* 15:429–437 (1975).
48. deMeester, C.; Duverger–van Bogaert, M.; Lambotte–Vandepaer, M.; et al.: Mutagenicity of Vinyl Chloride in the Ames Test. Possible Artifacts Related to Experimental Conditions. *Mutat. Res.* 77:175–179 (1980).
49. Huberman, E.; Bartsch, H.; Sachs, I.: Mutation Induction in Chinese Hamster V79 Cells by Two Vinyl Chloride Metabolites, Chloroethylene Oxide and 2–Chloroacetaldehyde. *Int. J. Cancer* 16:639–644 (1975).
50. Elmore, J.D.; Wong, J.C.; Laumbach, A.D.; Streips, V.N.: VC Mutagenicity Via the Metabolites Chlorooxiran and Chloroacetaldehyde Monomer Hydrate. *Biochim. Biophys. Acta* 442:405–419 (1976).
51. Jacobsen, J.S.; Perkins, C.P.; Callahan, J.T.; et al.: Mechanisms of Mutagenesis by Chloroacetaldehyde. *Genetics* 121:213–222 (1989).
52. Loprieno, N.; Barale, R.; Baroncelli, S.; et al.: Induction of Gene Mutations and Gene Conversions by Vinyl Chloride Metabolites in Yeast. *Cancer Res.* 46:253–257 (1977).
53. Anderson, D.; Richardson, C.R.: Issues Relevant to the Assessment of Chemically Induced Chromosome Damage in vivo and Their Relationship to Chemical Mutagenesis. *Mutat. Res.* 90:261–272 (1981).
54. Gwinner, L.M.; Laib, R.J.; Filser, J.G.; et al.: Evidence of Chloroethylene Oxide Being the Reactive Metabolite of Vinyl Chloride Towards DNA. Comparative Studies with 2,2' – Dichlorodiethyl Ether. *Carcinogenesis* 4:1483–1486 (1983).
55. Laib, R.J.; Bolt, H.M.; Cartier, R.; et al.: Increased Alkylation of Liver DNA and Cell Turnover in Young Versus Old Rats Exposed to Vinyl Chloride Correlates with Cancer Susceptibility. *Toxicol. Lett.* 45:231–39 (1989).
56. Singer, B.; Spengler, S.J.; Chavez, F.; et al.: The Vinyl Chloride–Derived Nucleoside,

- N2,3-Ethenoguanosine, is a Highly Efficient Mutagen in Transcription. *Carcinogenesis* 8:745-747 (1987).
57. Hathway, D.E.: Comparative Mammalian Metabolism of Vinyl Chloride and Vinylidene Chloride in Relation to Oncogenic Potential. *Environ. Health Perspect.* 21:55-9 (1977).
  58. Eberle, G.; Barbin, A.; Laib, R.J.; et al.: 1,N6-Etheno-2'-deoxyadenosine and 3,N4-Etheno-2'-deoxycytidine Detected by Monoclonal Antibodies in Lung and Liver DNA of Rats Exposed to Vinyl Chloride. *Carcinogenesis* 10:209-212 (1989).
  59. Ciroussel, F.; Barbin, A.; Eberle, G.; et al.: Investigations on the Relationship Between DNA Ethenobase Adduct Levels in Several Organs of Vinyl Chloride-Exposed Rats and Cancer Susceptibility. *Biochem. Pharmacol.* 39:1109-1113 (1990).
  60. Hopkins, J.: Vinyl Chloride. Part I. Metabolism. *Food Chem. Toxicol.* 17:403-05 (1979).
  61. Walles, S.A.S.; Holmberg, B.: Induction of Single-Strand Breaks in DNA of Mice After Inhalation of Vinyl Chloride. *Cancer Lett.* 25:13-8 (1984).
  62. Osterman-Golkar, S.; Jultmark, D.; Segerback, D.; et al.: Alkylation of DNA and Proteins in Mice Exposed to Vinyl Chloride. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 76:259-66 (1977).
  63. Fucic, A.; Horvat, D.; Dimitrovic, B.: Localization of Breaks Induced by Vinyl Chloride in the Human Chromosomes of Lymphocytes. *Mutat. Res.* 243:95-99 (1990).
  64. Hrivnak, L.; Rozinova, Z.; Korony, S.; et al.: Cytogenetic Analysis of Peripheral Blood Lymphocytes in Workers Exposed to Vinyl Chloride. *Mutat. Res.* 240:83-85 (1990).
  65. Purchase, I.F.H.; Richardson, C.R.; Anderson, D.: Chromosomal Analysis in Vinyl Chloride Exposed Workers. *Mutat. Res.* 57:325-34 (1978).
  66. Hansteen, I.L.; Hillestad, L.; Thiis-Evensen, E.; et al.: Effects of Vinyl Chloride in Man. A Cytogenetic Follow-Up Study. *Mutat. Res.* 51:271-278 (1978).
  67. Kucerova, M.; Polivkova, Z.; Batora, J.: Comparative Evaluation of the Frequency of Chromosomal Aberrations and the SCE Numbers in Peripheral Lymphocytes of Workers Occupationally Exposed to Vinyl Chloride Monomer. *Mutat. Res.* 67:97-100 (1979).
  68. Sinues, B.; Sanz, A.; Bernal, M.L.; et al.: Sister Chromatid Exchanges, Proliferating Rate Index, and Micronuclei in Biomonitoring of Internal Exposure to Vinyl Chloride Monomer in Plastic Industry Workers. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 108(1):37-45 (1991).
  69. Fucic, A.; Hitrec, V.; Garaj-Vrhovac, V.; et al.: Relationship Between Locations of Chromosome Breaks Induced by Vinyl Chloride Monomer and Lymphocytosis. *Am. J. Ind. Med.* 27:565-571 (1995).