

흰쥐에서 염화비닐 폭로수준에 따른 소변내 thiodiglycolic acid 농도의 변화

연세대학교 원주의과대학 예방의학교실 및 직업의학연구소
연세대학교 의과대학 예방의학교실 및 산업보건연구소*
한국과학기술연구원 도핑콘트롤센터**

왕승준 · 차봉석 · 노재훈* · 신동천* · 김명수** · 전근재

— Abstract —

The variation of thiodiglycolic acid concentration in urine with vinyl chloride exposure levels in rats

Seung-jun Wang, Bong-suk Cha, Jae-hoon Roh*
Dong-chun Shin*, Myung-su Kim**, Keun-Jae Jeon

*Department of Preventive Medicine and Institute of Occupational Medicine,
Wonju College of Medicine, Yonsei University*
*Department of Preventive Medicine and Public Health and Institute of Occupational Health,
College of Medicine, Yonsei University**
*Doping Control Center, Korean Institute of Science and Technology***

Objectives : It is the objective of this research to identify the variation of thiodiglycolic acid (TdGA) in urine with vinyl chloride monomer (VCM) exposure levels through methylation.

Methods : After rats were exposed to vinyl chloride monomer of 4 levels, 0 mg/m³, 50 mg/m³, 150 mg/m³, 500 mg/m³, respectively, of which urine was sampled in each sampling time of 0 hour, 2 hours, 4 hours, 8 hours, 16 hours, 24 hours, 36 hours, 48 hours. After urine had been methylated with diazomethane in the preliminary experiment and the peak of 146 m/z had been verified, the main experiment was done.

Results : In the variation of TdGA with sampling times, concentration of TdGA increased rapidly in 4 hours and then decreased after 8 hours. When the variation of urinary TdGA concentration in urine according to exposure level of VCM was verified through Kruskal-Wallis statistical method at each sampling time, the significant increment with the exposure levels at 2 hours, 4 hours, 8 hours after exposure was clarified.

Conclusion : TdGA concentration in urine with increment of VCM exposure level increased, especially significantly at 2 hours, 4 hours, 8 hours of sampling time.

Key Words : Vinyl chloride monomer, Thiodiglycolic acid

〈접수일 : 1999년 4월 30일, 채택일 : 1999년 9월 8일〉

교신저자 : 왕 승 준 (Tel : 0371-741-0347) E-mail : johnking@wonju.yonsei.ac.kr

*이 연구는 1997년도 연세대학교 의과대학 산업보건연구소의 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

염화비닐중합체(polyvinyl chloride, PVC)의 원료인 염화비닐단량체(vinyl chloride monomer, VCM)는 끓는점이 -13.37°C 이고 증기밀도가 0.9106인 가연성기체이며 무색으로 자극성이 없고 일정한 농도(200 - 500 mg/m^3)에서 달콤한 냄새를 낸다. 또 연소시에는 염화수소 및 일산화탄소와 같은 유독가스와 증기를 발생시키고 산소와 쉽게 결합한다.

1974년에 염화비닐을 다루는 한 근로자에게서 간혈관육종이 발생하면서 염화비닐의 발암성이 큰 문제로 부각되었으며 그 이후로도 계속해서 저농도의 작업환경에서 염화비닐의 발암성 여부에 연구가 진행되어 왔다(Falk 등, 1974). 발암에 대한 여러 증거를 통하여 PVC를 취급하는 근로자에게서 암 발생율이 높다는 사실을 알 수 있었으며 이는 PVC 생산공장을 대상으로 한 여러 역학적 연구에서 밝혀진 바 있다. 이러한 역학적 연구에 바탕을 두고 그 이후에 염화비닐의 체내 독성 기전을 확인하고 그 노출농도를 평가할 수 있는 방법을 마련하고자 동물이나 인간을 대상으로 실험연구를 시도해 왔다.

아직까지 염화비닐의 인체내 대사기전에 대해 확실하게 밝혀진 것은 없으며 단지 동물실험을 통해서 그 기전을 추정하는 단계에 머물러 있다. 1976년에 Bolt 등은 흰쥐를 대상으로 한 실험연구를 통하여 제1상 반응에서 산화작용을 통해 chloroethylene oxide와 chloroacetaldehyde를 생성하고 제2상 반응에서는 간장내의 glutathione과 결합하여 thiodiglycolic acid(TdGA)를 형성하는 것으로 결론을 내린 바 있다.

같은 해에 Watanabe 등(1976)은 염화비닐의 소변내 대사물질을 S-carboxy-methyl cysteine으로 추정된 연구를 시도한 바 있으나 이 물질이 TdGA의 전구체라는 사실이 밝혀지면서 이후로 주로 TdGA를 이용한 연구가 진행되었는데 염화비닐과 TdGA의 상관성이 뚜렷이 나타난 연구는 드물었다(Dramanski와 Trojanowska, 1981; Chen 등, 1983).

본 연구에서는 48시간에 걸쳐 흰쥐의 소변을 채취한 후 기존의 연구에서 동물실험에 주로 이용한

silylation방법 대신 근로자의 소변 분석에 많이 이용했던 고감도의 diazomethane - methylation방법으로 소변내 TdGA를 분석하여 채취시간대별 배출양상을 확인하고 시간대별로 노출군 간 비교를 실시하여 가장 높은 배출 농도를 나타내는 시간대(체내 반감기를 전후한 시간대로 추정)에서 염화비닐의 노출수준에 따른 TdGA 농도의 변화를 관찰하고자 한다.

대상 및 방법

1. 노출군 설정

미국 산업안전보건연구원(National Institute of Occupational Safety and Health; NIOSH)에서 제시한 동물 발암성 수준인 40 mg/m^3 (16 ppm)이 넘는 수준에서 50 mg/m^3 , 150 mg/m^3 , 500 mg/m^3 으로 노출수준을 정하고 비노출군과 세 노출군에 200 ± 25 g의 Wister rat 수컷을 각각 10 마리씩 배정했다.

2. 염화비닐 폭로

자체 고안한 inhalation chamber를 이용하여 폭로수준별로 10마리의 흰쥐를 4시간 동안 VCM(Fluka사)에 폭로시켰다. Chamber의 주입구에는 공기포집백을 연결하였는데 이 백에는 공기포집펌프를 이용하여 1.5 l/min의 유속으로 60분 동안 90 l의 공기를 넣은 뒤 폭로시키려는 VCM 농도를 만들기 위해 농도 계산을 통하여 적절한 양의 VCM가스를 실린지를 이용하여 주입시켰다. 가스실의 주입구에도 그 내부의 노출농도를 고려하여 그 용적에 대비한 VCM가스를 주입시켰다. 가스실 내부에는 공기의 순환을 돕기 위해 fan을 설치하고 가스 배출구에는 VCM가스의 농도를 일정하게 유지시키기 위해 공기포집펌프를 연결하여 일정한 속도(1 l/min)로 공기를 배출시켰다. 노출 후 4시간 동안의 공기량을 얻기 위하여 150분이 지난 후 공기포집백을 한 차례 교환해 주었다(Figure 1).

3. 시료채취

흰쥐를 VCM에 노출되기 전 4시간에 전에 번호를 표시한 후 5개의 metabolic cage에 두 마리씩 넣고 노출시키기 전에 소변을 채취하였다. 소변 채취

후 폭로실에 넣고 4시간 동안 VCM에 폭로시킨 후 해당하는 소변 채취실에 다시 넣었다. 대사물질의 소변채취 시간대별 변화량을 알아보기 위해 VCM 폭로 후 2시간, 4시간, 16시간, 24시간, 36시간, 48시간의 간격으로 계속해서 소변을 받았다.

4. 시료제조 및 분석

가. 양이온 교환수지 준비

필터를 넣은 실린지(50 ml)에 양이온 교환수지를 담은 뒤 리트머스지를 이용하여 배출액이 강염기성을 나타낼 때까지 수산화나트륨 수용액을 첨가했다. 그 후 배출액이 중성을 나타낼 때까지 증류수를 계속해서 부었고 중성을 나타내면 배출액이 강산성을 나타낼 때까지 염산을 가했다. 배출액이 강산성을 나타내면 다시 중성을 나타낼 때까지 증류수를 계속해서 부었고 다 처리한 양이온 교환수지는 마지막으로 메탄올을 부어 탈수시켰다. 완전히 탈수시킨 양이온 교환수지는 밤새 진공건조기에 넣어 건조시켰다.

나. Diazomethane의 합성

Diazomethane은 Boer와 Backer의 합성법(1950)을 이용하여 합성했다. 100 ml의 증류플라스크에 5g의 수산화칼륨을 담고 8 ml의 증류수를 부은 뒤 고효율 응축기에 연결했다. 이 응축기는 튜브를 통하여 두 개의 회수용 비이커에 연결시키는데

비이커는 diazomethane 용액의 증발을 억제하기 위해 얼음에 담그었다. 두 번째 비이커에는 25 ml의 에테르를 담고 diazomethane의 용해를 돕기 위해 튜브를 에테르 깊숙히 담그었다. 증류플라스크는 65 °C로 가열한 증탕기에 담그고 뷰렛을 이용하여 130 ml의 에테르와 21.4 g (0.1 mole)의 diazald를 섞은 용액을 25분 동안 천천히 첨가했다. 뷰렛이 다 비워지면 20 ml의 에테르를 다시 천천히 붓고 잠시 증류시간을 연장했다. 이때 첫 번째 비이커와 두 번째 비이커에서 회수한 용액을 합하여 사용했다 (Boer와 Becker, 1950).

다. 예비실험

물질확인 및 검량선 작성을 위하여 표준용액을 제조하여 예비실험을 실시했으며 그 구성물질은 Table 1과 같다. 검출한계를 확인하기 위하여 메탄올과 TdGA를 이용하여 10000 µg/ml 농도의 표준용액을 만든 뒤 이를 희석해 나가면서 그 검출한계(0.1 µg/ml)를 확인하고 검량식 작성을 위해 검출한계에 상위한 4가지 농도(0.1 µg/ml, 0.3 µg/ml, 0.5 µg/ml, 0.7 µg/ml)를 설정하여 표준용액을 제조한 뒤 분석을 실시했다. 각 시료는 10 ml의 바이알에 담은 즉시 뚜껑으로 막고 ceiling film으로 두른 뒤 잘 섞어 주었다.

각 시료는 다시 뚜껑을 열어 수산화나트륨 가루를

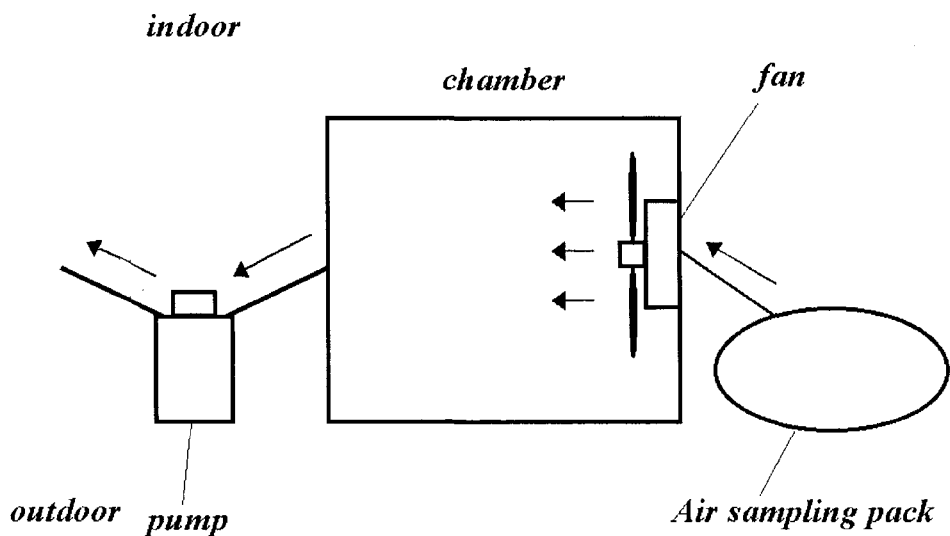


Fig. 1. Structure of inhalation chamber system

넣은 진공건조기에서 밤새 건조시켰다. 완전히 건조 되면 각 시료와 그 잔여물에 메탄올 1 ml를 첨가했다. 15분 후 1 ml의 diazomethane과 500 mg의 양이온 교환수지를 첨가하고 잘 섞었다. 혼합에는 약 15분 동안 안정시킨 후 가스크로마토그래피 질량분석기(Gas Chromatography - Mass Selective Detector, GC - MSD)로 분석했다.

라. 본실험

실험방법은 예비실험과 동일하며 시료를 전처리한 후 Hewlett Packard사의 HP-1 column을 사용하여 GC - MSD로 분석했다. TdGA의

m/z(=146)를 참조하여 2 μ의 시료를 채취한 후 scan mode로 분석을 실시했으며 실험조건은 Table 2와 같다.

마. 통계분석

염화비닐의 노출수준에 따른 TdGA 배출량의 변화를 확인하기 위해 시간의 영향을 배제한다는 차원에서 시간대별로 염화비닐의 노출수준을 고려한 Kruskal-Wallis 검정 및 상관분석을 실시했다.

결 과

1. TdGA 검출

환취의 소변에서 TdGA의 질량분석치(146 m/z)와 일치하는 물질을 발견할 수 있었고(Figure 2에서 아래에 위치한 도표) 그 검출시간은 약 4.03분이었다(Figure 2에서 위에 위치한 도표).

2. 검량식 작성

예비실험에서 TdGA 농도와 피크의 면적을 이용

Table 1. Contents of standard solution

Number	Urine (ml)	2N-HCl (μg)	TdGA (μg)
1	1.0	0.2	0
2	1.0	0.2	0.1
3	1.0	0.2	0.3
4	1.0	0.2	0.5
5	1.0	0.2	0.7

Table 2. Conditions of gas chromatography for detection of thiodiglycolic acid

Description	Conditions
Column	∅ 0.2 mm×L 50 m, HP-1
Injector	split/splitless(initial 0.5 min; splitless, and then; split)
Gas	He 0.5 ml/min 25psi(40 °C)
Temperature	detector : 280 °C, injector : 200 °C, column : 200 °C

Table 3. Concentration of thiodiglycolic acid with vinyl chloride monomer exposure level and sampling time

Time(hour)	Exposure level(mg/m ³)			
	0	50	150	500
0	0.016±0.005 #	0.014±0.004	0.016±0.005	0.019±0.004
2*	0.022±0.007	0.186±0.045	0.276±0.077	0.524±0.103
4*	0.023±0.008	0.542±0.148	0.647±0.132	1.220±0.306
8*	0.020±0.009	0.210±0.069	0.316±0.107	0.984±0.424
16	0.021±0.010	0.032±0.023	0.092±0.056	0.116±0.069
24	0.025±0.011	0.016±0.007	0.016±0.006	0.015±0.026
36	0.018±0.005	0.014±0.005	0.017±0.005	0.013±0.005
48	0.014±0.004	0.014±0.004	0.014±0.005	0.014±0.004

: mean±S. D. (n=5)

* : sampling time that shows statistically significant difference of TdGA with the exposure level

unit : g TdGA/ g Creatinine

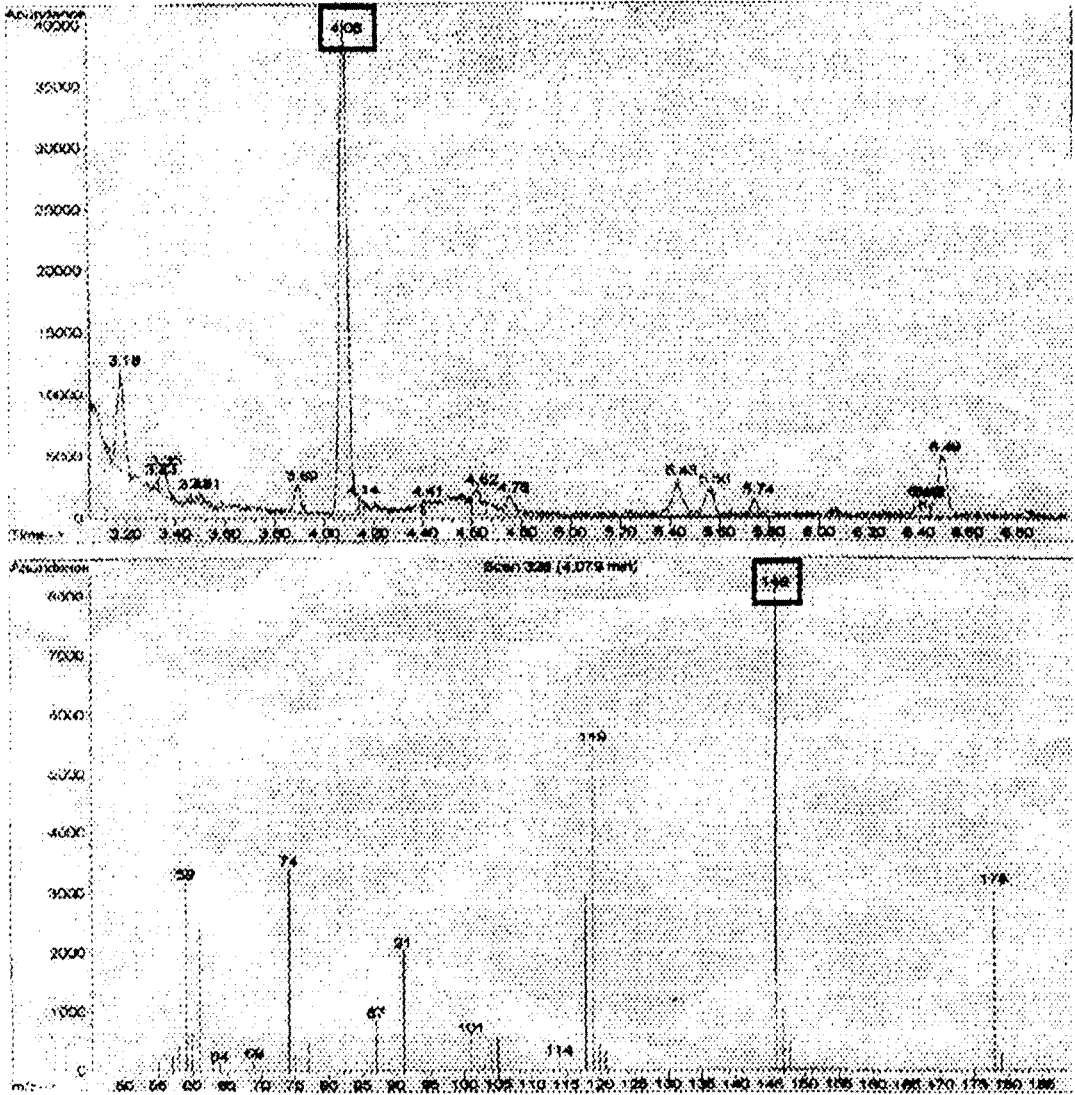


Fig. 2. Chromatogram of TdGA in rat urine

하여 작성한 검량식은 $y = 1.08656 \times 10^5 x + 0.01787$, $r^2 = 0.99999$ 이었다(Figure 3).

3. VCM 노출수준별 노출 후 채취시간에 따른 소변내 TdGA 농도의 변화

VCM 노출전과 노출 후 시간에 따른 소변내 TdGA 농도를 측정하여 크레아티닌(creatinine) 보정을 실시한 뒤 VCM 노출 수준에 따른 TdGA의 변화양상을 알아보기 위해 채취시간별로 Kruskal-

Wallis 검정을 실시한 결과 노출 후 2시간, 4시간, 8시간대에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며 ($p < 0.05$) (Table 3, Figure 4), 상관분석을 실시한 결과 4시간대에서 0.877로 가장 높은 통계학적으로 유의한 상관계수를 보여 주었다($p < 0.05$).

고 찰

VCM의 인체내 작용에 대해서는 아직까지 불확실한 부분이 많으며 흰쥐의 경우, 유입된 양의 69%정

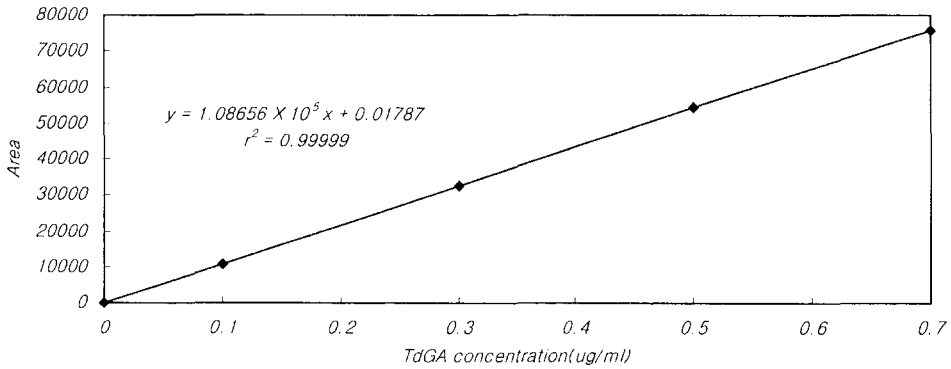


Fig. 3. Calibration curve of TdGA

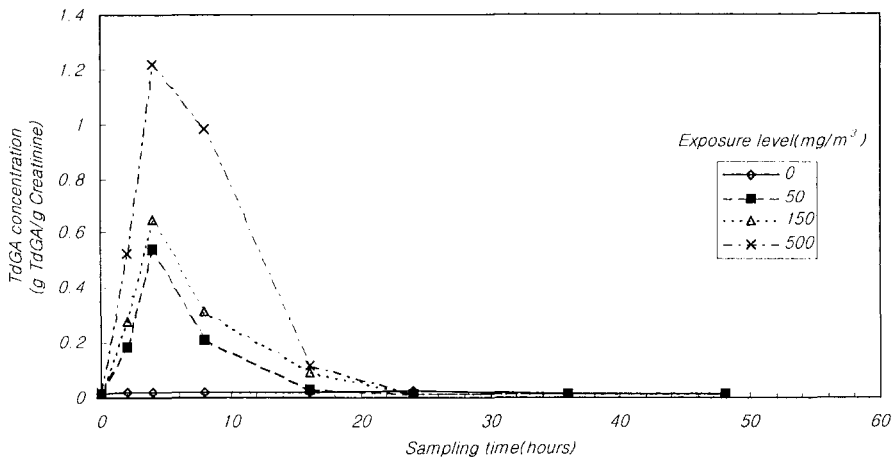


Fig. 4. The variation of thiodiglycolic acid excretion amounts in urine with vinyl chloride exposure level and samping time

도가 24시간 이내에 소변으로 배출되며 추가적으로 1.7%가 24 - 48시간에 걸쳐 배출되는 것으로 알려져 있다(Bolt 등, 1976). 흰쥐의 경우에 체내에 유입된 VCM의 1/2이 4시간 이내에 대사체의 형태로 배출된다는 보고가 있다(Watanabe 등, 1976; Baselt, 1995).

염화비닐단량체는 대부분 호흡을 통하여 체내로 유입되며 체내에 들어온 염화비닐단량체는 간장내의 cytochrome p-450 monooxygenase의 작용을 통하여 산화된다. 이 효소는 VCM을 극성이 강한 에폭사이드나 알데히드로 변화시키는데 전자는 주로 DNA, RNA, 단백질 등과 결합하고 후자는 체내의 기타 여러 물질들과 결합하여 변이를 일으킨다. 현재까지 보고된 바에 의하면 이러한 물질들은 어느

수준까지는 간내의 glutathione과 결합하여 무독한 TdGA의 형태로 체외로 배출되며 glutathione이 고갈되기 시작하면서 간에 치명적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있다(Jedrychovski 등, 1984).

이러한 대사기전을 이해하고 그 최종산물을 파악하여 유해물질에의 노출정도를 파악하는 방법으로는 혈액이나 소변을 이용한 생물학적 모니터링이 이용된다. 하지만 혈액의 경우, 근로자들의 협조가 어려워 소변을 이용하는 경우가 많다. 선진국에서는 PVC 공장 근로자들을 대상으로 작업환경측정결과와 소변내 대사물질농도와의 상관성을 비교한 연구를 이미 1978년부터 실시한 바 있으며 그 결과 어느 정도 양적인 상관관계가 있는 것으로 밝혀졌다(Muller 등, 1978; Muller 등, 1979). 그 후 이를

입증하려는 동물실험이 시작되었으며 1981년에 노출농도와 TdGA 배출량간에 양적 상관관계를 확인했다(Dramanski와 Trojanowska, 1981). 이 연구에서는 동물을 고농도의 염화비닐단량체에 폭로시킨 뒤 소변내의 TdGA를 silylation하여 분석하기 시작하였으며 그 후로 대다수의 분석방법에서 이러한 분석방법을 이용했다(Jedrychovsky와 Sokal, 1984).

하지만 이 방법은 methylation을 이용한 전처리 방법에 비해 그 감도가 현저히 떨어지는 것으로 보인다. Silylation의 경우, 감도의 문제 때문에 주로 고농도의 염화비닐단량체에 폭로되는 동물의 소변을 전처리하는 데에 사용하였고 methylation방법은 감도가 비교적 높기 때문에 상대적으로 폭로수준이 낮은 근로자의 소변을 전처리하는 데에 주로 이용해 왔다(Chen 등, 1983). 본 연구는 비록 동물실험이기는 하나 정밀도가 높은 실험결과를 확보하기 위해 diazomethane - methylation방법을 이용했다.

흰쥐의 호흡량을 고려해 펌프를 이용하여 일정 유속으로 공기와 염화비닐가스의 혼합가스를 주입시켰으나 가스실 안의 습도가 높다는 점이 문제가 되었다. 실리카겔을 이용하여 습기를 제거해 보려 하였으나 염화비닐의 수용성이 높은 이유로 실리카겔로의 흡착을 우려하여 이를 사용하여 않았다. 그리고 가스실내에 균일한 농도의 염화비닐가스를 분포시키기 위해 가스 주입구 부분에 송풍기를 달아 공기의 순환을 유도했다. 하지만 일정한 농도가 유지되었는지 계속적으로 확인할 수 없었다는 점이 폭로방법의 제한점이 되었다.

2시간, 4시간대에 극소량의 소변이 나올 것을 우려하여 2마리를 한 군으로 보아 한 개의 소변채취기에 넣은 뒤 일정시간을 두고 48시간에 걸쳐 소변을 받았다. 받은 소변은 바로 냉동고에 보관하여 뒤에 이어지는 실험에 이용하였다. 소변은 분석에 들어가기에 앞서 불순물이나 소변채취기 상에서 물이 유입될 가능성을 고려하여 크레아티닌 보정을 실시했다. 부족한 소변은 임의로 일정량의 증류수를 부어 일정 농도를 만든 뒤 크레아티닌 보정과 분석에 이용했다. TdGA의 표준시약을 이용하여 예비실험을 실시하였으며 이 실험을 통하여 0.1 mg/l의 분석한계를 확인할 수 있었다. 쥐 소변 중 공시료에 TdGA를 일정량 가하여 분석한 결과 몇가지 불순물이 발견되

기는 하였으나 반응성은 좋은 편이었다.

기존의 연구에서는 주로 알코올을 용매로 하여 복강내 주입이나 경구투여를 실시했으므로 일반적으로 실시하는 사업장 기중폭로에 의한 흡입농도와는 차이가 있을 것으로 보이고 시간의 경과에 따른 대사물질의 변화를 보지않고 임의로 노출 후 일정시간이 지난 후에 그 배출량을 측정하여 비교하였기 때문에 전체적인 농도변화를 파악하지 못했으므로 이 연구에서는 좀더 정확한 평가를 위하여 전체적인 배출양상을 파악한 후 농도가 가장 높은 4시간대의 배출량을 기준으로 그 배출량을 비교하였으며 그 결과 VCM 노출수준에 따라 TdGA 배출량이 통계적으로 유의하게 증가하는 경향을 보였다.

연구결과에서 그림 4의 가로축에 표시한 시료채취 시간은 사실상 연속적 의미가 아니며 세로축의 TdGA 농도 또한 연속적 의미 즉 누적분포가 아니라는 측면에서 시간을 고려한 결과의 해석에 다소 결점이 있음을 확인했다. 하지만 표 3 및 그림 4를 고려할 때 염화비닐의 노출 농도의 증가에 따라 소변내 TdGA의 농도가 증가한다는 연구결과의 해석에는 큰 문제가 없을 것으로 보이며 뒤에 이어지는 연구에서는 치밀한 연구계획으로 이러한 단점을 보완해야 할 것이다.

요 약

목적 : VCM 노출수준의 증가에 따른 흰쥐의 뇨중 TdGA의 농도변화를 살펴보고자 하였다.

방법 : 흰쥐를 4가지 수준(0, 50, 150, 500 mg/m³)의 VCM에 4시간 동안 노출시킨 후 채취시간(0, 2, 4, 8, 16, 24, 36, 48 hours)에 따른 소변내 TdGA 농도의 변화양상을 살펴 보았다.

결과 : 배출농도는 4시간대에서 가장 높은 수치를 나타냈으며 8시간대 이후로는 급격히 감소했다.

2, 4, 8시간대에서 노출수준에 따라 TdGA의 배출농도가 통계적으로 유의하게 증가함을 확인할 수 있었다.

결론 : VCM 노출량의 증가에 따라 뇨중 TdGA 배출량이 증가하는 것으로 나타났으며 특히 2, 4, 8시간에서 통계적 유의성을 나타냈다. 이 연구의 제한점은 실험에 이용한 폭로농도가 실제 작업장에 비해 월등히 높아 실제로 적용하기가 쉽지 않다는 점

이다. 하지만 이 연구는 실제적 적용보다는 그 적용 가능성을 가늠하는 데에 초점을 맞추었다는 점에서 나름대로 의의가 있다고 볼 수 있을 것이며 감도가 향상된 전처리 방법의 개발을 통하여 근로자의 노출 평가에 적용할 수 있는 보다 객관적인 평가방법을 마련하는 것이 중요한 과제가 될 것이다.

참고문헌

- Baselt RC. Biological monitoring methods for industrial chemicals. California: Biomedical Publication, 1995.
- Boer THJ, Backer HJ. Diazomethane. *Org Synth* 1950; 30: 16.
- Bolt HM, Kappus H, Butcher A, Bolt W. Disposition of (1,2-¹⁴C)vinyl chloride in the rat. *Arch Toxicol* 1976; 35: 153-162.
- Chen ZY, Gu XR, Cui MZ, Zhu XX. Sensitive flame-photometric-detector analysis of thiodiglycolic acid in urine as a biological monitor of vinyl chloride. *Int Arch Occup Environ Health* 1983; 52(3): 281-284.
- Danziger H. Accidental poisoning by vinyl chloride: Report of two cases. *Can Med Asso J* 1960; 82: 828-830.
- Dramanski W, Trojanowska B. Chromatographic determination of thiodiglycolic acid: A metabolite of vinyl chloride. *Arch Toxicol* 1981; 48: 289-292.
- Falk H, Creech L, Health CW. Hepatic disease among workers at a vinyl chloride polymerization plant. *JAMA* 1974; 230: 59-63.
- Jedrychowski RA, Sokal JA, Chmienińska J. Influence of exposure mode on vinyl chloride action. *Arch Toxicol* 1984; 55: 195-198.
- Lester D, Greenberg LA, Adams WR. Effects of single and repeated exposures of humans and rats to vinyl chloride. *J Am Ind Hyg Asso* 1963; 24: 265-275.
- Lloyd JW. Angiosarcoma of the liver in vinyl chloride/polyvinyl chloride workers. *J Occup Med* 1975; 17: 330-334.
- Muller G, Norpoth K, Kusters E. Determination of thiodiglycolic acid in urine specimens of vinyl chloride exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 1978; 41: 199-205.
- Muller G, Norpoth K, Wickramasinghe RH. An analytical method, using GC-MS, for the quantitative determination of urine thiodiglycolic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 1979; 44: 185-191.
- Tarkowski S, Wisniewska-Knypl JM, Klimczak J, Dramanski W, Wroblewska K. Urinary excretion of thiodiglycolic acid and hepatic content of free thiols in rats at different levels of exposure to vinyl chloride. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol* 1980; 24(3): 253-261.
- Veltman G, Lange CE, Juhe S. Clinical manifestations and course of vinyl chloride disease. *Ann NY Acad Sci* 1975; 246: 6-17.
- Watanabe PG, McGowan GR, Madrid EO, Gehring PJ. Fate of (¹⁴C)vinyl chloride following inhalation exposure in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1976; 37: 49-59.