

마우스에서 diazinon, toxaphene과 endrin 단독 혹은 그 혼합물 독성의 대사

김종수 · 김곤섭 · 하대식*

경상대학교 수의과대학 부속 동물의학연구소
경남보건환경연구원*
(1998년 1월 30일 접수)

Metabolic aspects of the toxicology of mixtures of diazinon, toxaphene and/or endrin in mice

Jong-shu Kim, Gon-sup Kim, Dae-sik Hah*

*College of Veterinary Medicine, Gyeongsang National University(Inst. of Animal Medicine)
Gyeongnam Provincial Government Institute of Health and Environment**

(Received Jun 30, 1998)

Abstract : The effects of mixtures of diazinon(DA;5mg/kg), toxaphene(TOX;40mg/kg) and/or endrin(END; 5mg/kg) on the hepatic mixed-function oxygenase(MFO) system were studied in ICR mice(18~22g) by oral intubation daily for 7 days. In general, TOX and TOX-containing mixtures were found to induced the metabolism of aminopyrine(22~60%), aniline(42~85%), phenacetin(145~194%) and benzo[a]pyrene(158~210%), and pentobarbital biotransformation in the 9,000g liver supernatants and to increased the hepatic cytochrome p-450 contents(47~89%). Results of these may be, at least in part, associated with the MFO system. TOX pretreatment increased the aliesterase activity in the serum and liver homogenates and supernatants by 23~145%.

The toxicity of TOX and TOX-containing mixtures would be lower than that of diazinon because of TOX-induced increase in the metabolism of diazinon(DA) or diazoxon(DO) and capability of TOX to stimulate the metabolism of diazinon and diazoxon and provide a pool of non-critical enzymes.

These results suggest that this information might be helpful in the evaluation of the potential hazard due to occupational and/or environmental exposures to pesticides and their mixtures.

Key words : toxaphene, MFO, mixture.

서 론

농약은 그 독성 및 부작용 때문에 오늘날 그 사용이 엄격히 제한되고 있지만 농산물 생산제고와 곤충매개 질병퇴치를 위해서 아직도 많이 사용되고 있는 현실이다. 그러나 이러한 농약들의 사용과 효과는 특이한 선택성이 낮기 때문에 target species 보다 오히려 많은 non-target species에 중독현상을 유발하며, 자연환경에 축적되어 먹이사슬을 통하여 사람의 건강을 위협하고 있다. 또한 사람들은 토양이나 대기 뿐만 아니라 이를 생산하는 과정이나 판매 유통과정에서 단독 혹은 여러 종류의 혼합된 농약에 노출되어 중독되는 기회가 높아지고 있다¹.

현재 농약의 단독 또는 화학적 분류가 동일한 농약을 혼합하여 사용할 때 나타나는 독성에 대한 연구는 어느 정도 되어 있지만^{2,3} 화학적 분류가 다른(유기인계와 유기염소계통) 농약을 혼합하여 사용할 때 나타나는 중독에 관한 연구는 드문 실정이다. 유기염소계 농약을 사전에 투여하면 유기인계 농약의 독성이 어느 정도 감소한다는 보고가 있다^{4,5}. 이는 간에서 유기인계 농약의 대사속도가 증가함으로 말미암아 acetylcholinesterase의 기능을 억제하는 유기인계 농약의 효능이 저하되었기 때문이라 한다⁶. 그러나 이러한 농약의 혼합중독의 정도는 크게 알려져 있지 않다. 그러므로 화학적 분류가 다른 농약들을 혼합사용하였을 때 나타나는 중독에 대한 연구가 필요하다. 따라서 현재 비교적 많이 사용되고 있는 화학적 분류가 다른 유기인계 농약인 diazinon(DA)과 유기염소계통 농약인 toxaphene(TOX), endrin(END)을 사용하여 이 농약들 단독 또는 혼합하여 사용할 때 hepatic drug-metabolizing enzyme과 cytochrome P-450 함량에 대한 효과와 toxaphene을 전처리한 후 농약을 단독 혹은 혼합하여 투여하였을 때 diazinon 대사와 diazioxon(DO) 및 간과 혈청에서 alisterase activity에 미치는 효과를 측정하였다.

재료 및 방법

시 약 : 본 실험에 사용한 표준농약은 diazinon(Lab. Dr. Ehrestrob), toxaphene(Lab. Dr. Ehrestrob) endrin(Wako)을 사용하였으며, sodium pentobarbital은 중외제약회사

제품을, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, glucose-6-phosphate, glucose-6-phosphate dehydrogenase, ammonium acetate, acetylacetone, naphthyl acetate, triton X-100, sodium hydrosulfide, benzo[a]pyrene, amidopyrine, aniline, phenacetin, corn oil은 Sigma사 제품을 그의 시약들은 특급시약을 사용하였으며 각종 substrates는 2차 증류수에, 표준농약들은 corn oil에 사용직전에 녹여 사용하였다.

실험동물 : ICR 수컷 생쥐 18-22g을 그룹당 20마리를 8그룹으로 나누어 사용하였다. 실험동물은 24-25℃ 온도와 40-60% 습도를 유지하면서 12시간 간격으로 채광하였고, 사료와 물은 자유로이 섭취케 하였으며, 약물은 경구투여하였다.

약물투여 및 시료채취 : 약물투여 그룹은 8그룹으로 나누어서, A group은 diazinon 5mg/kg을, B group은 toxaphene 40mg/kg을, C group은 endrin 5mg/kg을, D group은 diazinon 5mg/kg과 toxaphene 40mg/kg 혼합액을, E group은 diazinon 5mg/kg과 endrin 5mg/kg 혼합액을, F group은 toxaphene 40mg/kg과 endrin 5mg/kg 혼합액을, G group은 diazinon 5mg/kg, toxaphene 40mg/kg과 endrin 5mg/kg 세가지 혼합액을 그리고 H group은 대조군으로서 corn oil 10ml/kg을 7일동안 매일 투여하였다.

실험동물에게 마지막 약물을 투여하고 24시간 경과후 hepatic microsomal enzyme, pentobarbital 대사와 hepatic cytochrome P-450 함량분석을 위해서 실험동물을 살처분하고 간을 즉시 채취하였다.

Aliesterase activity 분석을 위해 toxaphene(40mg/kg)을 전처리한 처리그룹과 corn oil을 투여한 대조군을 설정하여 7일동안 단독 혹은 그 혼합약물을 경구투여하고 마지막 투여후 24시간이 경과한 후 혈청과 간을 즉시 채취하여 실험에 사용하였다.

Hepatic microsomes 준비 : 실험동물을 살처분한 후 즉시 간을 절제하여 1.15% ice-cold KCl 용액으로 혈액을 씻어내고 거즈로 물기를 제거하고 간의 무게를 측정한다. 다음 간 무게 4배의 KCl을 첨가하여 균질화시켰다. 균질화시킨 sample을 9,000에서 30분간 원심분리(Backman)하여 상층액을 얻었다. 얻어진 상층액은 hepatic microsomal enzyme 분석, pentobarbital 대사 및 cytochrome p-450 분석에 사용하였다.

한편, 0.25% nicotinamide가 함유된 10% KCl 용액으로 간조직을 균질화시켜 원심분리하여 얻은 sample은 diazinon, diazioxon 대사 및 alisterase activity를 측정하는데

사용하였으며, 모든 실험과정들은 0~4℃에서 수행하였다.

Microsomal enzyme의 분석 : Amidopyrine N-demethylase의 효소활성도는 Ali *et al*⁷과 Ali *et al*⁸의 방법에 따랐다. 즉, amidopyrine이 N-demethylation 과정에서 생성되는 formaldehyde를 측정하였다. phosphate buffer(0.1M, pH 7.4), 10μmoles glucose-6-phosphate, 0.72μmoles nicotinamide adenine dinucleotide phosphate(NADP), 15μmoles MgCl₂, 20μ moles nicotinamide와 1ml 9,000g 상층액을 혼합하고 3ml로 조정하여 37℃에서 NADPH가 충분히 형성되도록 10분간 배양한 후 10μmoles substrate를 첨가하고 20분간 더 배양하였다.

배양후 0.4ml acetylacetone이 함유된 30% ammonium acetate 2ml를 첨가함으로써 반응을 중지시킨 후 10분동안 끓는 물 수조에 넣어 열을 가하였다. 단백질을 침전시켜서 제거하고 415nm에서 측정하였다.

Aniline hydroxylase 측정은 Kto와 Gillette⁹의 방법에 따랐다. 즉, microsome 25ml에 1.5μmoles NADP, 50μmoles glucose-6-phosphate, 0.5 unit glucose-6-phosphate dehydrogenase, 25μmoles magnesium chloride, 100μmoles nicotinamide, 280μ moles potassium phosphate buffer(pH 7.4)와 기질을 첨가하여 37℃에서 30분간 배양하고 포화 sodium chloride을 첨가하여 p-aminophenol을 추출하고, 1% phenol을 함유한 0.1 M NaOH 3.0ml로 추출, 추출된 ether 층을 30분동안 방치한 후 620 nm에서 측정하였다.

Penacetin O-dealkylase 측정은 Kaur와 Ali¹⁰, Behnen *et al*¹¹의 방법에 따랐다. 즉, 위에서 기술한 혼합배양액에다 ethylacetate로 paracetamol을 추출하여 증발, 건조시킨 후 alkali로 다시 추출하고 20분간 단백질 mg당 형성된 paracetamol을 측정하였다.

Benzo[a]pyrene hydroxylase은 Kaur와 Ali¹⁰의 방법에 따랐다. 즉, 0.1M phosphate buffer(pH 7.4), 10.6μmoles glucose-6-phosphate, 0.94μmoles NA에, 24.6μmoles MgCl₂, 57.3μmoles nicotinamide, 40μg benzo[a]pyrene과 9,000g microsome 상층액 혼합반응액을 37℃에서 10분간 배양하고 Triton X-100 1ml를 첨가하여 반응을 중지시킨 후 465 및 520 nm에서 측정하였다.

Pentobarbital 대사측정은 Chaturvedi와 Kunt¹²의 방법에 따라 측정하였다. 즉, 9,000g 간 microsome 상층액에 1.5μmoles nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP)와 2mg% 100μl pentobarbital을 첨가하여 5, 30,

60, 120분간 반응시킨 후 gas-chromatography로 측정하였다.

Diazinon과 diazioxon의 대사 : 9,000g hepatic supernatants에서 diazinon과 diazioxon의 대사는 Benke *et al*¹³의 방법에 따라 상층액 0.5ml, 1.3mM NADP가 첨가된(첨가하지 않은 것을 동시에 수행함) 0.1M phosphate buffer (pH 7.4), 5mM EDTA가 첨가된(첨가하지 않은 것을 동시에 수행함) 3.3mM glucose-6-phosphate를 25ml 시험관에 4ml로 조정하여 넣은후 37℃, 100 oscillation/min water bath에서 5분간 배양한후 ethanol에 녹인 2mg% diazinon 혹은 diazioxon 100μl를 첨가하여 반응을 유도하였다. 5, 15, 45분에 혼합배양액 0.5ml를 취하여 10ml 세포배양 시험관에 옮기고 밀봉한 후 시험관을 100℃ 수조에 2분간 배양함으로써 효소반응을 중지시켰고 분석시까지 -70℃에 보관하였다.

시료를 실온에서 녹인후 내부표준물질 lindain(2mg%)이 첨가된 Chloroform 100μl를 첨가하여 30초 동안 혼합하고 5분간 원심분리 함으로써 추출하였다. 유기용매층 1~2μl를 취하여 gas chromatography(Hewlett packard 5890 series II plus)상에 공하여 분석하였다.

GC 분석조건 :

Column : HP-5MS(crosslinked 5% PH ME siloxane) 30m × 0.25mm × 0.24μm film thickness
He flow rate : 1ml/min, Initial temp : 180℃, 15℃ rate/min, Final temp: 230℃, Inject temp : 220℃, Detector : ECD, 250℃
Injection vol. : 1μl

Cytochrome p-450 분석 : Cytochrome p-450 정량은 Omura와 Sato¹⁴의 방법에 따라 microsomes을 cytochrome p-450 최종농도가 0.05에서 5.00μM이 되게 buffer에 첨가하여 혼합하고 일산화탄소를 bubbling시킨후 450nm와 490nm에서 흡광도 차이를 측정하여 다음과 같은 방법으로 결정하였다.

$$\frac{[(A_{450-490})_{\text{observed}} - (A_{450-490})_{\text{baseline}}]}{0.091} = n \text{ mol cytochrome p-450ml}^{-1}$$

Aliesterase activity : Aliesterase activity은 Levine와 Murphy¹⁵의 방법에 따라 9,000g 상층액과 혈청 2.5μl을 0.1 phosphate buffer(pH 7.4)로 각각 1 : 99와 1 : 30으로 희석하고 4μmole α-naphtyl acetate을 첨가하여 최종부피가 4ml로 되도록 조정하여 37℃에서 30분간 배양하고 40% trichloroacetic acid 0.5ml를 첨가하여 배양을 중지시키고 322nm에서 측정하였다.

단백질 농도는 BSA를 표준으로하여 Lowry¹⁶의 방법에 따라 측정하였다.

결 과

간 microsomal enzyme에 대한 효과 : Diazinon, toxaphene, endrin 단독 혹은 혼합처리한 모든 실험군에서 전반적으로 약물대사 효소는 촉진되는 것으로 나타났으며, amidopyrine은 DA와 END가 혼합처리된 그룹을 제외하고 유의성 있는 증가를 나타내었으며, TOX가 함유된 각 처리군에서의 증가는 22~59%였고, diazinon, TOX, END, 세가지 혼합처리군에서 최고 증가율을 나타내었다(Table 1).

Diazinon 혹은 endrin 단독처리군은 대조군에 비해 aniline의 대사를 촉진시켰지만 유의성은 인정되지 않았고, TOX 단독 또는 TOX가 함유된 혼합처리군에서 aniline hydroxylase 활성도가 29~85%로 유의성 있는 증가를 보였다(Table 1).

Phenacetin O-dealkylase 활성 또한 TOX 단독 혹은 TOX가 혼합되어 있는 처리군에서 현저하게 증가하였으며 diazinon, TOX, END 3가지 혼합처리군에서는 194%까지 현저하게 증가하였다. TOX를 함유하지 않은 diazinon, endrin 단독처리군과 diazinon+endrin 혼합처리군에서는 아주 미약하게 증가하였으나 유의성은 인정되지 않았다(Table 1).

Benzo[a]pyrene hydroxylase 활성도 다른 효소들과 유사하게 TOX 단독 혹은 TOX가 혼합된 처리군에서 현저하게 증가되었으며 TOX, END 혼합처리군에서 가장 높게 나타났다(21%). Endrin 단독처리군에서 이 효소의 활성이 64%까지 증가를 보였으나 endrin이 함유되어 있는 diazinon+endrin 처리그룹에서의 증가율은 유의성이 인정되지 않았다(Table 1).

Pentobarbital 대사에 미치는 효과 : Diazinon, toxaphene, endrin을 각각 단독 혹은 혼합하여 처리하고 이 투여한 농약들이 pentobarbital 대사에 어떠한 영향을 미치는가를 조사하기 위하여 5, 30, 60, 120분 시간에 따라 측정된 결과 대조군에서 5분에 31.6nmol pentobarbital/mg protein이 120분에서는 24.6nmol pentobarbital/mg protein로 감소하였다. 배양 120분 동안 각 처리군에서 pentobarbital/mg protein 변화는 2.7nmol에서 14.7nmol pentobarbital/mg protein이었다.

Diazinon은 pentobarbital 대사에 큰 영향을 미치지 못하였고 TOX 단독처리군에서는 30, 60, 120분에 각각 8.45, 10.3, 13.3nmol로 감소하여 pentobarbital 대사가 증가하는 것으로 나타났다. Endrin 단독처리군에서 30, 60분에 pentobarbital 대사율이 증가하지 않았으나, 120분대에서는 대사율이 증가하는 경향을 나타내었다. Diazinon+TOX, TOX+END, diazinon+TOX+END 각 처리그룹에서는 30분에서부터 대사를 증가시키는 것으로 나타나는 반면 diazinon+endrin 처리그룹에서는 120분에 대사가

Table 1. Effects of 7-day pretreatment with pesticides and their mixture on hepatic microsomal enzymes

Treatment	Enzymes(mean ± SEM)			
	Aminopyrine ^a N-demethylase	Aniline ^b hydroxylase	Phenacetin ^c O-dealkylase	Benzo(a)pyrene ^d hydroxylase
Control	60.1±3.2	12.1±0.4	3.5±0.1	16.5±1.3
DA	58.4±4.1	12.9±0.6	3.7±0.2	16.0±1.2
TOX	92.3±9.1*	18.3±0.5**	8.8±0.1**	47.5±1.6**
END	87.2±3.4*	13.1±0.3	4.3±0.1	27.2±2.1*
DA+TOX	90.5±2.0**	17.2±1.1**	8.6±0.2**	42.6±3.0**
DA+END	51.2±3.1	15.7±0.7*	3.8±0.3	18.1±0.4
TOX+END	73.4±5.1*	21.5±0.2**	9.2±0.4**	51.3±3.1**
DA+TOX+END	95.9±6.7**	22.4±0.8**	10.3±1.5**	50.2±2.3**

a : nmol formaldehyde formed per mg protein per 30min,

b : nmol p-aminophenol formed per mg protein per 30min.

c : nmol acetaminophen formed per mg protein per 30min,

d : change in fluorescence per mg protein 15min.

* : p < 0.05, ** : p < 0.01.

Table 2. Influence of 7-day pretreatment with pesticides and their mixture on the hepatic metabolism of pentobarbital

	Pentobarbital(nmol/mg protein)(Mean ± SEM)			
	5	30	60	120(min)
Control	31.6±1.2	28.3±0.7	26.2±0.1	24.6±0.3
DA	32.2±0.4	30.6±0.5	29.7±0.2	29.5±0.2
TOX	28.5±0.1	20.1±0.3*	18.2±0.7**	15.2±0.8**
END	30.7±0.7	29.4±0.1	28.1±0.3	26.2±0.4*
DA+TOX	30.2±0.5	29.5±1.2**	24.2±0.4**	21.3±0.5**
DA+END	32.1±0.3	30.4±0.2	30.1±0.5	27.4±0.6*
TOX+END	26.4±0.6	20.2±0.3**	18.4±0.1**	16.1±0.4**
DA+TOX+END	30.4±0.4	25.1±0.4*	21.3±0.7**	15.7±0.1**

* : p < 0.05, ** p < 0.01.

증가되는 것이 확인되었다.

Toxaphene 단독처리군과 toxaphene을 혼합하여 처리한 모든 처리군에서는 배양 30분부터 pentobarbital 대사를 촉진시키는 것으로 확인되었다(Table 2).

Cytochrome p-450 함량에 미치는 영향 : Diazinon, toxaphene, endrin을 단독 혹은 혼합하여 7일동안 실험동물에 투여하여 cytochrome p-450 함량에 미치는 영향을 관찰한 결과 diazinon, endrin과 diazinon+endrin 혼합처리군에서는 cytochrome p-450 함량의 변화를 관찰할 수 없었다. 그러나 toxaphene 단독처리군과 toxaphene이 함유된 혼합처리군에서는 cytochrome p-450이 47~89%까지 증가하는 경향을 나타내었다(Fig 1).

Toxaphene 처리가 diazinon 대사에 미치는 영향 : Toxaphene을 처리한 그룹의 배양액에 NADP 또는 EDTA를 첨가한 결과 diazinon 대사는 toxaphene을 처리하지 않은 대조군에 비하여 현저하게 증가하였으며(Fig 2a, c), toxaphene 처리군에 NADP를 첨가하지 않았을 때

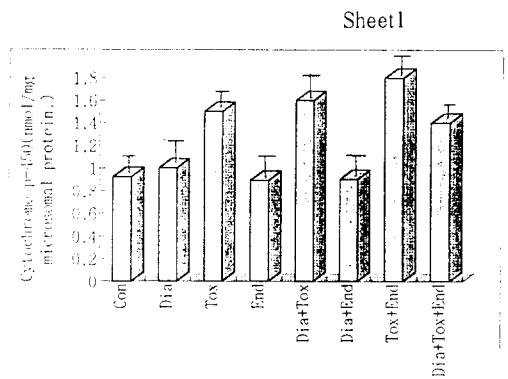


Fig 1. Influence of 7-days preteratment with corn oil(Con), diazinon(Dia), toxaphene(Tox), endrin(End), and their mixtures on hepatic cytochrome p-450 contents in mice.

diazinon 대사는 NADP를 첨가한 것 보다 미약하지만 대조군보다는 대사가 증가하였으며 diazinon 대사산물인 diazioxon 형성도 대조군보다 높게 나타나 대조군에서

Table 3. Effect of 7-days toxaphene pretreatment on aliesterase

Source	Aliesterase(μmol 1-naphthol formed mg/ protein or ml/ serum)			
	Control		TOX	
	-EDTA	+EDTA	-EDTA	+EDTA
Liver homogenate	89.1±5.1	81.5±4.2	110.1±2.7*	103.4±2.8*
9,000g liver supernatant	33.9±1.2	25.1±6.2	44.3±1.6*	46.1±1.4**
Serum(×100)	12.1±0.4	8.2±1.2	26.4±4.3**	20.2±3.1**

* : p < 0.05, ** p < 0.01.

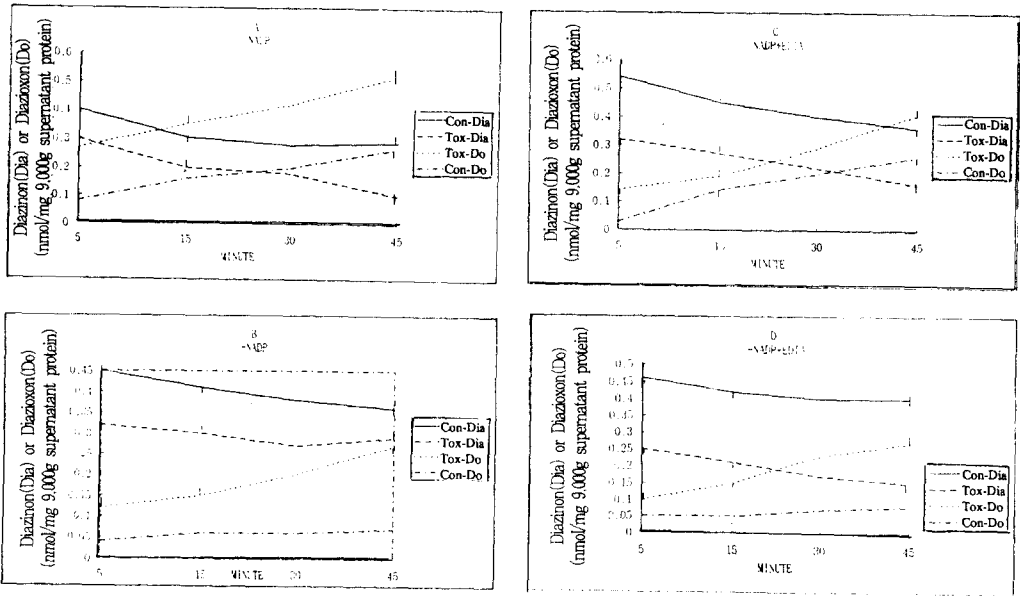


Fig 2. Effects of daily toxaphene(TOX) pretreatment for 7 days on the metabolism of diazinon(DA) in mouse 9,000g liver supernatant. (A,B) the disappearance of DA with and without NADP, respectively, as a function of time; (C,D) the metabolism of DA with and without NADP, respectively, in the presence of 5mM EDTA. * : $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

diazoxon 형성이 거의 나타나지 않는 것과 좋은 대조를 이루었다(Fig 2b).

NADP를 첨가하지 않고 EDTA만 첨가한 결과도 비슷한 대사 경향을 나타내었다(Fig 2d).

Toxaphene 처리가 aliesterase에 미치는 효과 : Toxaphene을 처리한 간 균질액, 9,000g 간 상층액, 혈청에서 모두 다 대조군에 비해 aliesterase 활성이 높게 나타났으며(23~145%) 각 실험처리군에 EDTA를 첨가하여도 aliesterase 활성에 커다란 변화는 없었다(Table 3).

고 찰

Diazinon, toxaphene, endrin 농약을 단독 혹은 혼합하여 7일동안 투여하여 hepatic microsomal enzyme, pentobarbital 대사, cytochrome p-450, aliestrace 활성도를 관찰한 결과 TOX 단독처리 또는 TOX가 함유되어 있는 처리군에서 amidopyrine, aniline, phenacetin, pentobarbital, benzo[a]pyrene과 cytochrome p-450의 hepatic metabolism이 촉진되는 것으로 나타났다.

이러한 결과는 Kuntz *et al*¹⁷이 생쥐에서 pentobarbital-

induced sleeping time 감소와 TOX또는 TOX를 혼합하여 투여한 결과 liver/body weigh ratio의 증가현상과 Kim *et al*¹⁶의 결과와 동일한 경향을 보였으며, Chu *et al*¹, Kinoshita *et al*¹⁸, Trotman *et al*²⁰이 rat에 TOX을 처리한 결과 TOX이 약물대사 효소의 활성을 촉진시킨다는 결과와 일치하며, Campbell²¹, Pollock²²이 역시 rat에 TOX을 처리한 결과와 같은 경향을 나타내었다. 따라서 유기염소 제제인 DDT, Chlordane 등과 cytochrome p-450 system 촉진제인 phentobarbital 등과 같이 TOX은 여러가지 xenobiotic 대사를 강력하게 촉진하는 것으로 생각된다.

Diazinon이 diazoxon 으로 전환되면 이 diazoxon이 acetylcholinesterase를 강력하게 억제하여 diazinon의 중독현상을 나타낸다는 것은 잘 알려져 있다²³.

Diazinon이 대사되어 diazoxon으로 전환되는 과정에는 MFO system 뿐만 아니라 NADP-dependent dealkylation이 관여한다고 알려져 있다^{24,25}. 이 dealkylation이나 dearylation 두 대사과정이 촉진되면 diazinon이 diazoxon로 전환 형성되는 비율이 감소되기 때문에 DA의 중독이 다소 완화될 수 있다고 한다²⁶. 본 실험결과로 보아 TOX는 MFO system을 비롯하여 diazinon과 diazoxon의 대사경로

를 촉진하는 것으로 나타났다. 따라서 TOX는 유기인산계인 diazinon 등이나 유기염소계 2,4-D, endrine 등과 같은 농약들의 NADP-dependent 대사를 증가시켜 acetylcholinesterase의 기능을 활성화시킴으로서 diazinon이나 그 대사산물인 diazioxon의 독성을 완화시킨다고 추측된다.

TOX 단독 혹은 TOX가 혼합처리된 처리군에서 aliesterase 활성이 증가되었는데 이는 TOX와 TOX가 혼합된 처리군에서 혈청 acetylcholinesterase의 농도가 증가하는 것과 일치하였다¹⁷. Aliesterase는 diazioxon가 enzyme에 결합하려는 것을 경쟁적으로 방해하여 non-critical enzyme으로서 역할을 하므로서 Diazinon이나 diazioxon의 독성을 감소시키기 때문에 여분의 acetylcholinesterase가 aliesterase의 농도를 증가시키고 농도가 증가된 이 aliesterase가 TOX로 하여금 diazinon의 독성을 감소시키게 한다^{25,27}.

본 실험의 결과를 요약하면 TOX가 diazinon이나 diazioxon의 대사를 촉진시키고 non-critical enzyme을 제공해 주기 때문에 diazinon투여시 보다, TOX이 혼합된 처리군에서 독성이 보다 낮았으며, 이러한 TOX의 성질과 endrin이 혈청 acetylcholinesterase 활성을 증가시키는 것을 볼 때 diazinon, toxaphene, endrin 이 세가지를 혼합하여 처리하였을 때 나타나는 독성은 diazinon 단독투여시 나타나는 독성보다 낮은 것으로 예측된다. 이러한 결과로 미루어 보아 본 실험의 결과는 토양을 비롯한 우리 주위환경에 축적되거나 노출되는 수많은 단독 혹은 혼합된 농약의 위험을 평가하는데 도움이 될 것이라 생각된다.

참 고 문 헌

1. Chu I, Villeneuve DC, Sun CW, *et al.* Toxicity of toxaphene in the rat and beagle dog. *Fundam Appl Toxicol.* 7:406-418, 1986.
2. Dubois KP. Potentiation of the toxicity of organophosphorus compound. *Adv Pest Control Res.* 4:117-151, 1961.
3. Su MQ, Kinoshita FK, Frawley JP, *et al.* Comparative inhibition of aliesterase and cholinesterase in rat fed eighteen organophosphorus insecticides. *Toxicol Appl Pharmacol.* 20:241-249, 1971.
4. Triolo AJ, Mata E, Coon JM. Effects of organochlorine insecticides on the toxicity and *in vitro* plasma de-

- toxication of paraoxon. *Toxicol Appl pharmacol.* 17: 174-180, 1970.
5. Lynch WT, Coon JM. Effect of tri-*o*-tolyl phosphate pretreatment on the toxicity and metabolism of parathion and paraoxon in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 21:153-165, 1972.
6. Triolo AJ, Coon JM. The protective effect of aldrin against the toxicity of organophosphate anticholinesterase. *J pharmacol Exp Ther.* 154:613-623, 1966.
7. Ali B, Spencer HW, Auyong TK, *et al.* Selective induction of hepatic drug metabolizing enzymes by lithium treatment in dogs. *J Pharm Pharmacol.* 27:131-132, 1975.
8. Ali B, Kaur S, Kumar A, *et al.* Comparative evaluation of stimulatory effects of oral tobacco and nicotine consumption on hepatic microsomal N-demethylations. *Biochem Pharmacol.* 29:3087-3092, 1980.
9. Kato R, Gillette A. Effect of starvation on NADPH-dependent enzymes in liver microsomes of male and female rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 150:279-284, 1965.
10. Kaur S, Ali B. Stimulation of drug and carcinogen metabolism by prolonged oral tobacco consumption. *Biochem Pharmacol.* 31:1595-1597, 1982.
11. Dehnen W, Tomingas R, Roos J. A modified method for the assay of benzo[a]prene hydroxylase. *Anal Biochem.* 53:373-383, 1973.
12. Chaturvedi AK, Kuntz DJ. Interaction between phenacyclidine and its pyrolysis product, 1-phenylcyclohexene. *Pharmacol Biochem Behav.* 30:1035-1043, 1988.
13. Benke GM, Cheever KL, Mirer FE, *et al.* Comparative toxicity, anticholinesterase action and metabolism of methyl parathion and parathion in sunfish and mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 28:1359-1367, 1970.
14. Omura T, Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. I. Evidence for its hemoprotein nature. *J Biol Chem.* 239:2370-2378, 1964.
15. Levine BS, Murphy SD. Esterase inhibition and reactivation in relation to piperonyl butoxide-phosphorothionate interaction. *Toxicol Appl Pharmacol.* 40:379-391, 1977.
16. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, *et al.* Protein

- measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 193:265-275, 1951.
17. Kuntz DJ, Rao NGS, Berg IE, *et al.* Toxicity of mixture of parathion, toxaphene. and/or 2,4-D in mice. *J Appl Toxicol*, 10:257-266, 1990.
 18. Kim JS, Hah DS, Son SG. Toxicity of mixture of diazinon, toxaphene and/or endrin in mice. *K J Toxicol*, 12:231-236,1996.
 19. Kinoshita FK, Frawleyb K, DuBois KP. Quantitative measurement of induction of hepatic microsomal enzymes by various dietary levels of DDT and toxaphene in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 9:505-513, 1966.
 20. Trotman CH, Desaiiah D. Induction of rat hepatic microsomal enzymes by toxaphene pretreatment. *J Environ Sci Health*, B15:121-134, 1980.
 21. Campbell MA, Gyorkos J, Leece B, *et al.* The effects of twenty-two organochlorine esticides as inducers of the hepatic drug metabolizing enzymes. *Gen pharmacol*, 14:445-454, 1983.
 22. Pollock GA, Krasnec JP, Niemann BR. Rat hepatic microsomal enzyme induction by pretreatment with toxaphene and toxaphene fractions. *J Toxicol Environ Health*, 11:355-363, 1983.
 23. Murphy SD. Toxic effect of pesticides. In Casarett and Doull's Toxicology: The Basic science of poison, 3rd End, ed. by Macmillan Publishing, New York, 1986.
 24. Kulkarni AP, Hodgson E. The metabolism of insecticides: the role of monooxygenase enzymes. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, 24:19-42, 1984.
 25. Triolo AJ, Coon JM. The protective effect of aldrin against the toxicity of organophosphate anticholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther*, 154:613-623, 1966.
 26. Alary JG, Brodeur J. Studies on the mechanism of phenobarbital-induced protection against parathion in adult female rats. *J pharmacol Exp Ther*, 169:159-167, 1969.
 27. Cohen SD, Murphy SD. A simplified bioassay for organophosphate detoxification and interactions. *Toxicol Appl Pharmacol*, 27:337-550, 1974.