

시안化合物中毒에 있어서 Thiosulfate 解毒效果에 미치는 酸素의 影響

서울大學校 醫科大學 豫防醫學教室

〈指導: 尹 德 老 教授〉

柳 權 永

= Abstract =

Effect of Oxygen on the Antidotal Action of Thiosulfate in Cyanide Poisoning

Keun Young Yoo, M.D., M.P.H.

Department of Preventive Medicine, College of Medicine, Seoul National University

(Directed by Prof. Dork Ro Yun, M.D., Ph. D.)

Cyanide poisoning is expected to be antagonized by the administration of oxygen, when it is administered in combination with the conventional cyanide antidote, sodium thiosulfate. However, the antidotal efficacy and its exact mechanism of oxygen in cyanide poisoning is still a controversial one. To test the effect of oxygen on the antidotal action of thiosulfate in cyanide poisoning, author designed this study on the dose-mortality patterns for potassium cyanide in mice. Potency ratios derived from LD₅₀ values were compared in groups of mice treated with sodium thiosulfate alone and sodium thiosulfate with oxygen. These results indicated that oxygen enhances the antidotal effect of sodium thiosulfate, effectively. This fact demonstrates that oxygen is of importance in the treatment of cyanide poisoning.

I. 緒 論

Cyanide는 그 單語 자체가 猛毒性的의 代名詞처럼 사용되듯이, 여러 有毒物質中에서 가장 毒性이 높은 것으로 잘 알려져 있다. 特히 Hydrogen cyanide (HCN)는 주로 가스形態로 존재하면서 소량흡입으로도 매우 높은 致命率을 보이는 有毒가스로 유명하다 (Clayton 등 1978)¹⁾.

Cyanide에 의한 中毒의 發生率은 파악되어 있지 못한 실정이나, Chen 등 (1952)²⁾에 의하면 美國의 경우 대개 인구 천만명당 2-20명 수준으로 알려져 있으며, 그 대부분은 고의적 自殺目的이었다. 반면에 우발적事故에 의한 中毒例는 주로 産業工程上 발생되는 것으로

産業中毒分野에서 중요한 의미를 갖는데, KCN이나 NaCN 등은 야금공정이나 전기도금, 사진현상술중에 HCN은 선박·창고 등의 燻蒸消毒중이나 화학약품 취급시에 우발적으로 중독되는 예가 많이 있다 (Arena, 1979³⁾; Doull 등, 1980⁴⁾). 뿐만아니라 Pitt 등 (1979)⁵⁾에 의하면 최근에는 火災時 질소함유물질인 woll, silk, polyurethanes 그리고 acrylonitriles 등이 연소할 때 CO과 더불어 HCN이 다량 발생하여 中毒되는 예가 있다는 사실이 밝혀져 점차 심각한 문제로 대두되고 있다. 한편, 臨床的으로는 Smith 등 (1974)⁶⁾, Cottrell 등 (1978)⁷⁾이 보고한대로 高血壓患者의 치료나 수술중에 血壓을 임시로 단기간 降下시키기 위하여 사용되는 sodium nitroprusside에 의한 中毒例도 보고되고 있으며, 뿐만아니라 惡性腫瘍治療時 사용되고 있는 cyano-

genic glycoside인 amygdalin에 의한 유발적 中毒例도 최근까지 계속 報告되고 있어 문제가 되고 있다(Humbert 등, 1977⁸⁾; Braico 등, 1979)⁹⁾.

Cyanide는 일단 體內에 흡수되면 血中에서 CN⁻이온 형태로 存在하면서 中毒作用을 나타내게 되는데, CN⁻이온 자체는 Fe⁺⁺⁺이온에 매우 높은 親和力을 가지고 있어 미토콘드리아內的 電子傳達系 呼吸酵素인 cytochrome oxidase의 Fe⁺⁺⁺이온에 선택적으로 작용함으로써 水素이온이 電子傳達系를 통하여 組織에 공급된 산소분자와 결합되는 과정에 장애를 받는 細胞內呼吸 防害作用을 야기시킨다. 결과적으로는 組織에 공급된 산소를 이용하지 못해 야기되는 이른바 histotoxic hypoxia를 유발하는 것이 주된 中毒機轉이 된다(Stotz 등, 1938¹⁰⁾; Camerino 등, 1966¹¹⁾; Isselbacher 등, 1980¹²⁾; Gilman 등, 1980)¹³⁾.

이러한 cyanide 중독에 대해 효과적인 解毒劑를 개발하려는 노력이 Pedigo (1988)¹⁴⁾가 amyl nitrite의 길항작용에 대해 언급한 이래로 여러 研究者들에 의해 꾸준히 계속되어 왔다.^{15~22)} 이중에서 비교적 그 효능이 인정되고 있는 解毒劑로는 nitrite와 thiosulfate가 있는데, nitrite는 amyl nitrite로 吸入시키거나, sodium nitrite 형태로 정맥주사하게 되면 體內에서 methemoglobinemia를 유발시켜 CN⁻이온이 cytochrome oxidase에 作用하기 전에 methemoglobin의 Fe⁺⁺⁺이온과 결합하여 中毒을 방지시킬 수 있는 것으로 되어 있다(Pedigo, 1888¹⁴⁾; Mota, 1933²³⁾; Chen 등, 1933)¹⁵⁾. 하지만 nitrite는 Graham 등(1977)²⁴⁾이 지적한 바와 같이 cardiovascular collapse 등의 부작용이 심할 뿐만 아니라, methemoglobinemia 자체가 치명적일 수가 있어 그 혈중농도를 적절히 조절하지 못하게 되면 오히려 더 중한 결과를 초래할 수도 있고, 어린아이의 경우 특히 그런 위험이 크다(Berlin, 1970)²⁵⁾. 반면에 sodium thiosulfate는 정맥주사하게 되면 주로 肝에서 효소 r-hodanese(transsulfurase)의 작용에 힘입어 비독성의 thiocyanate(SCN⁻)를 형성한 후 尿中으로 배출되게 되는 보다 직접적이고 효과적인 解毒機轉을 가지고 있을

뿐만 아니라, 부작용도 극히 적은 것이어서 解毒劑로서의 가치가 매우 크다(Lang, 1895²⁶⁾; Chen 등, 1933¹⁵⁾, 1952²⁾, 1956²⁷⁾).

하지만 nitrite와 thiosulfate를 포함한 모든 기존 解毒劑들은 體內에 유입된 CN⁻이온이 cytochrome oxidase와 결합하기 이전에 투여되어야만 解毒效果를 발휘할 수 있는 작용기전을 가지고 있기 때문에 猛毒性으로 심지어는 수분 이내에도 사망을 초래할 수 있는 cyanide 중독에 대해서는 그리 효과적인 것이 되지 못한다. 따라서 有毒物質에 의한 組織低酸素症에 널리 사용되고 있는 酸素투여의 문제가 cyanide 중독의 경우에 대해서도 검토되기 시작하였으나^{28~40)}, 아직도 그 解毒機轉 뿐만 아니라 解毒效果에 있어서도 논란의 여지가 많다.

이에 著者は 기존 解毒劑중 독성부작용이 거의 없으며 보다 직접적인 解毒作用을 나타내는 thiosulfate와 더불어서 그 解毒效果를 상승시킬 것으로 기대되는 酸素를 병합투여할 경우, thiosulfate의 解毒效果에 酸素가 미치는 影響을 究明할 목적으로 동물실험을 실시하였다.

II. 實驗材料 및 方法

A. 實驗動物 및 實驗群

Cyanide중독에 대한 解毒劑의 治療效果를 LD₅₀로 판정하기 위하여, 체중 15~28g의 마우스 150마리를 동일한 조건하에서 2주간 사육한 후에 실험당일은 空腹狀態를 유지시키면서 실험을 실시하였다.

실험군은 Table 1에서 보는 바와같이 3개군으로 분류하여 각 군마다 50마리씩의 마우스를 임의로 배정하였는데, KCN만을 단독투여한 對照群, KCN중독시 sodium thiosulfate (S.T.)의 해독효과를 판정하기 위한 S.T.群, 그리고 S.T.와 더불어 1기압의 酸素併合療法를 실시한 S.T.+O₂群으로 설정하였다. 이들 각 實驗群에 배정된 50마리의 마우스는 다시 10마리씩의 5개 小群으로 재분류되어 LD₅₀산정을 위한 실험에 사용

Table 1. Experimental conditions in the study on the antidotal efficacy of sodium thiosulfate and oxygen on the LD₅₀ of potassium cyanide in mice

Experimental* groups	No. of animals	Experimental treatments		
		KCN	Na ₂ S ₂ O ₃ (S.T.)	Oxygen(O ₂)
		dose & route	dose & route	95% O ₂ +5% CO ₂
		mg/kg, s.c.	g/kg, i.p.	1 ATA for 1 hr.
Control	50	2~20	none(saline)	none (air)
S.T.	50	10~40	1.0	none (air)
S.T.+O ₂	50	20~60	1.0	yes

*Each experimental groups for LD₅₀ was divided into 5 subgroups containing 10 mice per subgroup.

되었다.

B. 實驗方法

實驗에 사용된 試藥은 모두 分析用 一級試藥으로 매일 만들어 사용하였는데, KCN용액은 주입양에 따른 실험결과상의 오차를 제거하기 위하여 용액의 농도를 0.01M~0.12M범위로 미리 정한 후 사용하였으므로 주입양은 체중의 1% 이내이었다. 체중당 KCN주입양은 Table 1에서와 같이 결정된 후 생리식염수로 용해된 일정농도의 KCN을 피하주사하였다. S.T.용액도 역시 생리식염수로 용해하여 사용하였는데, 그 주입양은 체중당 1.0g으로 일률적으로 통일시켜 腹腔內注射하였다.

解毒劑로 사용된 S.T. 및 酸素는 KCN주입전 30분에 각각 투여하였다. S.T.群은 S.T.주사후 一般大氣에 방치시켰으며, S.T.+O₂群은 외부에서의 관찰이 용이한 dessicator에 넣어 주사후 30분간 酸素療法을 실시하였다. 이때 장치내의 산소농도는 酸素分析器(Oxygen Analyzer, 美 Taylor社製, Type OA, 269)를 사용하여 95 vol.% 이상으로 산소농도가 유지됨을 확인하였다. 실험이 끝난 동물은 실험당일로부터 2주간 동일한 조건에서 사육시키면서 그 死亡樣相을 관찰한 후 各群別 사망률계산에 이용되었다.

C. 資料分析

2주후 관찰된 各實驗群別 死亡率로부터 Litchfield와 Wilcoxon(1949)^{41,42)}의 방법에 의하여 LD₅₀를 산정한 후, 相對的 治療效果를 비교하기 위한 力價比(potency ratio)를 계산하여 이를 5%의 有意水準으로 統計的 分析을 실시하였다.

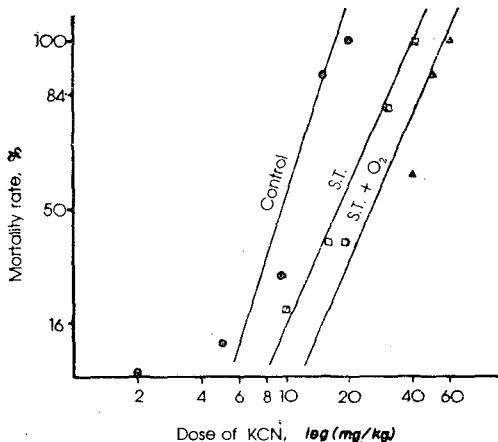


Fig. 1. Dose-mortality regression lines for potassium cyanide in the presence of various antidotes in mice.

III. 結 果

各實驗群別 KCN에 의한 사망양상은 Fig. 1.에서 보는 바와 같다. 對照群에서는 KCN 2mg/kg를 투여한 경우 10마리 모두가 2주간 생존하여 0%의 死亡率을 보인 반면, 5mg/kg를 투여한 경우는 10마리중 1마리가 사망하여 10%의 死亡率을, 10mg/kg는 30%, 15mg/kg는 90% 그리고 20mg/kg의 경우는 100%를 보였다. KCN주입양을 常用對數로 변환한 후 回歸直線을 산출하여 Fig. 1에 도식화하였으며, 같은 방법으로 S.T.群과 S.T.+O₂群의 用量-死亡率 回歸直線을 산출하여 비교해 본 결과, 모든 實驗群에서 用量의 증가에 따라 死亡率이 直線의 形式으로 증가하는 양상을 볼 수 있다($X^2=0.53, d.f.=2, p>0.05$; $X^2=1.71, d.f.=3, p>0.05$; $X^2=2.59, d.f.=2, p>0.05$) 동시에 對照群에 비하여 S.T.群은 回歸直線이 우측으로 이동하여 對照群과 같은 수준의 死亡率을 나타내는데 필요로 하는 KCN의 주입양이 증가됨을 알 수 있으며, 이러한 양상은 S.T.+O₂群에 있어서도 마찬가지이다.

이들 解毒劑의 解毒效果를 計量化하기 위하여 LD₅₀를 各群별로 산정하여 본 결과, Table 2에서 보는 바와 같이 對照群이 9.55mg/kg인데 비해 S.T.群에서는 17.82mg/kg로 LD₅₀가 증가하였으며, S.T.+O₂群에서는 25.58mg/kg까지 증가하였다. 따라서 S.T. 단독투여의 경우보다는 酸素와의 併合治療가 보다 우수한 解毒效果를 보이고 있음을 알 수 있는데, 이를 相對的으로 Table 2. LD₅₀ values of potassium cyanide in each experimental groups

Experimental groups	Experimental treatments		LD ₅₀ mg/kg	95% conf. int.
	S.T.	O ₂		
Control	-	-	9.55	6.68~13.66
S.T.	+	-	17.82	13.47~23.58
S.T.+O ₂	+	+	25.58	18.25~35.86

로 비교해보기 위하여 Table 3에서와 같은 力價比를 구하였다. 우선 各實驗群마다 이미 산출된 用量-死亡回歸直線으로부터 傾斜比(slope function)를 구한 뒤 이들 傾斜比간의 平行性(parallelism)에 대한 統計的 有意性 檢定을 가능한 모든 경우에 대해 실시한 결과 모두 서로 平行을 유지하고 있음을 알 수 있었다. 따라서 力價比의 산정이 타당함을 확인하면서 各實驗群별로 力價比를 산정하여 비교해 본 결과, 對照群에 비하여 S.T.群은 1.87배, 그리고 S.T.+O₂群은 2.68배의 상승효과를 보였다. 한편 S.T. 단독투여의 경우에 비해서는 酸素를 병합하는 경우가 1.44배로 그 解毒效果가 상승함을 알 수 있었다($p<0.05$).

Table 3. Comparison of the antidotal efficacy of various antidotes in antagonizing potassium cyanide intoxication by potency ratio in mice

Experimental groups	Experimental treatments	Slope function [△] (95% conf. int.)	Potency ratio [#] (95% conf. int.)
Control S.T.	none (air) Na ₂ S ₂ O ₃ +air	1.50(1.23~1.82) 1.74(1.23~2.47)	1.87(1.19~2.94)*
Control S.T.+O ₂	none (air) Na ₂ S ₂ O ₃ +O ₂	1.50(1.23~1.82) 1.73(1.07~2.78)	2.68(1.64~4.37)*
S.T. S.T.+O ₂	Na ₂ S ₂ O ₃ +air Na ₂ S ₂ O ₃ +O ₂	1.74(1.23~2.47) 1.73(1.07~2.78)	1.44(0.94~2.22)*

[△] None of the slopes was significantly different from the other; parallel to each other.

[#] Potency ratio=LD₅₀ of KCN with antagonist/LD₅₀ without antagonist.

* Statistically significant difference by the method of Litchfield and Wilcoxon, p<0.05.

IV. 考 察

Cyanide중독시 과연 酸素가 필수적으로 투여되어야 하는가에 대한 의문은 cyanide의 중독기전만으로 볼때 논란이 있음은 당연하다. 왜냐하면 cyanide 중독은 細胞內呼吸酸素인 cytochrome oxidase 즉, cytochrome a→cytochrome a₃ 단계에서 電子傳達을 위한 산화·환원반응을 CN⁻이온이 억제시킴으로써 결과적으로는 組織에 공급된 酸素의 量은 충분하지만 酸素의 이용이 억제되어 細胞의 低酸素症을 초래하게되는 이른바 histotoxic hypoxia 誘發이 主 機轉이므로, 이미 細胞內의 酸素分壓은 충분히 방해받지 않고 남아있기 때문에 酸素의 추가공급은 의미가 없다는 뜻이다. 그림에도 불구하고 여러 동물실험, 심지어는 人體實驗을 통해서까지도 酸素만을 단독으로 투여하면 cyanide에 의한 中毒症狀이 완화되던지 사망률을 감소시킬 수 있다는 보고들이 수편 발표된 바 있는데, Gordh 등(1947)²⁹⁾은 致死量의 cyanide에 중독되어 사망직전에 이른 토끼가 酸素만으로 완전히 회복되었다 보고하였으며, Paulet(1955)³⁰⁾도 개에서 마찬가지로 현상을 관찰하였을 뿐만 아니라, 酸素의 分壓을 다소 높혀줌으로써 해서 효과가 훨씬 증대되는 양상을 보였다 한 바 있다. Levine(1959)³¹⁾은 이들 실험결과를 토대로 하여 cyanide중독환자치료시에 필수적으로 酸素를 투여하여야 할 것이라고 주장하였으며, Cope 등(1960)³²⁾은 cyanide중독에 의한 呼吸一時停止現象이 酸素供給으로 완전히 소멸됨을 인체실험을 통해서 관찰한 후 酸素가 어떠한 기전을 통해서 組織의 低酸素症을 극복시키는게 사실이라고 보고하였다. 그는 이어 1961년³³⁾에도 인체실험을 통하여 酸素투여의 결과 呼吸一時停止現象 뿐만 아니라 心電圖上的 變化도 완화됨을 들어 cyanide중독시 酸素는 解毒劑로서 그 타당성이 있으므로 반드시 그리고 필수적으로 사용하여야 한다고 주장하기에 이르렀다. 한편 Scotland의 Skene 등(1966)³⁴⁾, 소련의 Ivanov

(1959)⁴³⁾ 등은 동물실험을 통해 cyanide중독시 高壓酸素療法만을 단독으로 사용한 결과 致死率 및 뇌과검사상의 소견이 급격히 좋아지는 현상을 들어 酸素의 중요성을 재차 강조하게 되었다.

그러나 酸素단독투여의 效能을 인정한 上記論文들은 實驗設計상의 결함과 더불어 治療效果관정에 필수적으로 사용되어야하는 用量-反應關係에 대한 개념이 전혀 고려되지 않은 실험들로써, 그 결과에 대한 統計的分析도 시행되지 않은 채 생체에 미약한 정도의 중독 증상만을 유발시킬 정도의 낮은 용량의 cyanide를 사용하여 관찰된 결과들이기 때문에 그 효과를 인정하기에는 미흡한 점이 많다.

대체로 인정받고 있는 기존 解毒劑로는 nitrite와 t-hiosulfate로 이들 藥劑들은 그 作用機轉도 상당한 부분까지는 밝혀져 있으나, 아직 명확치 않으며 nitrite 보다는 thiosulfate가 효과면에서나 부작용면에서나 우수한 것으로 알려져 있다. 이들 두가지 解毒劑와 酸素를 併合투여한 경우에 對한 실험결과들이 미국의 Way를 중심으로하여 수편 보고된 바 있는데,²⁵⁻²⁹⁾ 그 결과에 의하면 酸素단독의 경우는 LD₅₀상으로 거의 治療效果를 기대할 수 없는데 반하여, 酸素를 포함한 세가지 약제의 併合투여가 가장 탁월한 治療效果를 보이는 것으로 되어있다. 그러나 本 研究結果와 같이 nitrite의 독성부작용을 감안한다면, thiosulfate와 酸素만으로도 충분히 cyanide에 의한 중독은 치료될 수 있는 것으로 기대되며, 결국 문제는 얼마나 빨리 진단을 내려 치료를 시작할 수 있는가가 관건이라 하겠다.

하지만 투여 즉시 신체 각 부위로 확산되어 細胞外液 뿐만 아니라 細胞內液에서까지도 그 分壓을 상승시키는 酸素吸入이 과연 어떠한 機轉을 통하여 解毒機能을 발휘하게 되는가에 대한 명확한 해답이 의문점으로 남는다. 과연 酸素分壓의 상승이 體內 CN⁻이온을 體外로 배출시키는데 기여하는 것인지, 아니면 中毒機轉과는 무관하게 生命維持器官에서 최소한으로 필요로 하는 酸素를 어떤 다른 기전을 통하여 공급해주어 그 기

능을 정상화시키게 되는 것인지에 대하여는 아직 명확한 해답이 없다. 이러한 cyanide중독시 酸素의 역할에 대한 가능한 설명은 몇 가지 들 수가 있겠는데, 그 중에서도 비교적 타당한 가설로는 酵素 rhodanese에 의한 cyanide의 해독기전이 酸素에 의해 활성화된다는 것으로 Ison 등(1974)³⁹⁾에 의하면 $CN^- + S_2O_3^{2-}$ (S.T.) rhodanese \rightarrow $SCN^- + SO_3^{2-}$ 반응의 최종산물인 sulfite (SO_3^{2-})는 이 반응의 억제요소로 작용하므로 이 sulfite의 산화과정이 酸素에 의해 촉진되어 결과적으로는 CN^- 이온의 체외배설이 가속화될 것이라 주장한 바 있다. 이러한 해독기전에 있어서의 酸素의 역할에 대하여는 차후에 계속 연구되어야 하겠는데, 血中 CN^- 이온의 定量的分析과 동시에 血中 혹은 組織內에서의 rhodanese의 活性도와 더불어서 血中 및 尿中 thiocyanate(SCN^-) 배출량 등에 대한 生體內 및 生體外 實驗이 계속되어야겠다.

V. 結論 및 要約

Cyanide중독시 thiosulfate와 酸素의 併合투여에 의한 解毒効果を 비교분석하기 위하여 마우스 150마리를 사용하여 실험한 결과 다음과 같은 소견을 얻었다.

1. KCN에 대한 마우스의 LD_{50} 는 對照群이 9.55mg/kg이었던 반면에 thiosulfate 단독투여의 경우는 LD_{50} 가 17.82mg/kg로 解毒효과가 1.87배 상승하였다. 한편 thiosulfate와 더불어 酸素를 병합투여한 경우는 LD_{50} 가 25.58mg/kg로 2.68배 상승하였다.

2. Thiosulfate 단독투여에 비해서도 酸素併合투여의 경우 1.44배의 효과를 보여 酸素가 thiosulfate에 의한 cyanide 중독의 解毒효과를 상승시킬 수 있으며, 治療劑로서 酸素의 가능성을 제시하였다.

(본 실험연구를 헌신적으로 도와준 서울의대 의학과 변재준군과 중앙연구소 김은주, 이영주양씨 진심으로 감사드리며, 자료분석에 도움말을 주신 서울의대 예방의학교실 안윤옥교수님께 감사드립니다.)

參 考 文 獻

1. Clayton, G.D. and Clayton, F.E.: *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd ed., A Wiley-Interscience Publication, 1978.
2. Chen, K.K. and Rose, C.L.: *Nitrite and Thiosulfate Therapy in Cyanide Poisoning*, *J.A.M.A.*, 149(2) : 113~119, 1952.
3. Arena, J.M.: *Poisoning*, 4th ed., Illinois, American Lecture Series, 1979.
4. Doull, J., Klaassen, C.D. and Amdur, M.D.:

Casarett and Doull's Toxicology, The Basic Science of Poisons, 2nd ed., N.Y., Macmillan Publishing Co., Inc., 1980.

5. Pitt, B.R., Radford, E.P., Gurtner, G.H. and Traystman, R.J.: *Interaction of Carbon Monoxide and Cyanide on Cerebral Circulation and Metabolism*, *Arch. Environ. Health*, 34(5) : 354~359, 1979.
6. Smith, R.P. and Kruszyna, H.: *Nitroprusside Produces Cyanide Poisoning via a Reaction with Hemoglobin*, *J. Pharm. Exper. Ther.*, 191(3) : 557~563, 1974.
7. Cottrell, J.E., Casthely, P., Brodie, J.D., Patel, K., Klein, A. and Turndorf, H.: *Prevention of Nitroprusside-Induced Cyanide Toxicity with Hydrocobalamin*, *N. Eng. J. Med.*, 298(15) : 809~811, 1978.
8. Humbert, J.R., Tress, J.H. and Braico, K.T.: *Fatal Cyanide Poisoning, Accidental Ingestion of Amygdalin*, *J.A.M.A.*, 238(6) : 482, 1977.
9. Braico, K.T., Humbert, J.R., Terplan, K.L. and Lehotay, J.M.: *Laetrile Intoxication, Report of a Fatal Case*, *N. Eng. J. Med.*, 300(5) : 238~240, 1979.
10. Stotz, E., Altschul, A.M. and Hogness, T.R.: *The Cytochrome C-Cytochrome Oxidase Complex*, *J. Biol. Chem.*, 224 : 745~754, 1938.
11. Camerino, P.W. and King, T.E.: *Studies on Cytochrome Oxidase, II. A Reaction of Cyanide with Cytochrome Oxidase in Soluble and Particulate Forms*, *J. Biol. Chem.*, 241(4) : 970~979, 1966.
12. Isselbacher, K.J., Adams, R.D., Braunwald, E., Petersdorf, R.G. and Wilson, J.D.: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 9th ed., N.Y., McGraw-Hill Book Company, 1980.
13. Gilman, A.G., Goodman, L.S. and Gilman, A.: *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th ed., N.Y., Macmillan Co., 1980.
14. Pedigo, L.G.: *Cited in Ref. 2*, 1888.
15. Chen, K.K., Rose, C.L. and Clowes, G.H.A.: *Methylene Blue, Nitrites and Sodium Thiosulfate against Cyanide Poisoning*, *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 31 : 250~253, 1933.
16. Mushett, C.W., Keller, K.L., Boxer, G.E. and Richards, J.C.: *Antidotal Efficacy of Vitamin*

- B12^a (Hydroxo-Cobalamin) in Experimental Cyanide Poisoning, Proc. Soc. Biol. & Med., 81 : 234~237, 1952.*
17. Lurie, I.: *Cited in Ref. 27, 1953.*⁶
 18. Verne, J. and Biez-Charreton, J.: *Cited in Ref. 27, 1954.*
 19. Verne, J., Herbert, S. and Barbarin, Y.: *Cited in Ref. 27, 1954.*
 20. Clemenson, C.J., Hultman, H.I. and Sörbo, B.: *Cited in Ref. 27, 1966.*
 21. Wood, J.C. and Cooley, S.L.: *Detoxification of Cyanide by Cystine, J. Biol. Chem., 218 : 449~457, 1956.*
 22. Bain, J.T.B. and Knowles, E.L.: *Successful Treatment of Cyanide Poisoning, Brit. J. Med., 17 : 763, 1967.*
 23. Mota, M.M.: *Cited in Ref. 2, 1933.*
 24. Graham, D.L., Laman, D., Theodore, J. and Robin, E.D.: *Acute Cyanide Poisoning Complicated by Lactic Acidosis and Pulmonary Edema, Arch. Intern. Med., 137 : 1051~1055, 1977.*
 25. Berlin, C.M. Jr.: *The Treatment of Cyanide Poisoning in Children, Pediatrics, 46 : 793~796, 1970.*
 26. Lang, S.: *Cited in Ref. 2, 1895.*
 27. Chen, K.K. and Rose, C.L.: *Treatment of Acute Cyanide Poisoning, J.A.M.A., 162(17) : 1154~1156, 1956.*
 28. von Euler, U.S., Liejestrang, G. and Zotterman, Y.: *Cited in Ref. 32, 1939.*
 29. Gordh, T. and Norberg, B.: *Cited in Ref. 33, 1947.*
 30. Paulet, G.: *Cited in Ref. 33, 1955, 1957.*
 31. Levine, S.: *Oxygen in the Therapy of Cyanide Poisoning, J.A.M.A., 170(13) : 1585, 1959.*
 32. Cope, C. and Abramowitz, S.: *Respiratory Responses to Intravenous Sodium Cyanide, The Function of the Oxygen-Cyanide Relationship, Am. Rev. Resp. Dis., 81 : 321~328, 1960.*
 33. Cope, C.: *The Importance of Oxygen in the Treatment of Cyanide Poisoning, J.A.M.A., 175(12) : 1061~1064, 1961.*
 34. Skene, W.G., Norman, J.N. and Smith, G.: *Effect of Hyperbaric Oxygen in Cyanide Poisoning, Proceedings of the Third International Conference on Hyperbaric Medicine, edited by Brawn, I.W. Jr. and Cox, B.G., Washington, D.C., Ntl. Acad. Sci. & Ntl. Res. Council. 1966.*
 35. Way, J.L., Gibbon, S.L. and Sheehy, M.: *Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication, I. Prophylactic Protection, J. Pharm. Exper. Ther., 153(2) : 381~385, 1966.*
 36. Sheehy, M. and Way, J.L.: *Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication, III. Mithridate, J. Pharm. Exper. Ther., 161(1) : 163~168, 1968.*
 37. Way, J.L., End, E., Sheehy, M. H., Mivanda, P., Feitknecht, U.F., Bachand, R., Gibbon, S.L. and Burrows, G.E.: *Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication, IV. Hyperbaric Oxygen, Toxicol & Appl. Pharm., 22 : 415~421, 1972.*
 38. Burrow, G.E., Liu, D.H.A. and Way, J.L.: *Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication, V. Physiologic Effect, J. Pharm. Exper. Ther., 184(3) : 739~748, 1973.*
 39. Isom, G.E. and Way, J.L.: *Effect of Oxygen on Cyanide Intoxication, VI. Reactivation of Cyanide-Inhibited Glucose Metabolism, J. Pharm. Exper. Ther., 189 : 235~243, 1974.*
 40. Ivankovich, A.D.: *Cyanide Antidotes and Methods of their Administration in Dogs, Anesthesiology, 52 : 210~216, 1980.*
 41. Tallarida, R.J. and Murray, R.B.: *Manual of Pharmacologic Calculations with Computer Programs, N.Y., Heidelberg, Berlin, Springer-Verlag, 1981.*
 42. Litchfield, J.T. and Wilcoxon, F.: *A Simplified Method of Evaluating Dose-Effect Experiments, J. Pharm. Exper. Ther., 96 : 99~113, 1949.*
 43. Ivanov, K.P.: *Cited in Ref. 34, 1959.*