

## 有機磷中毒에 대한 甘豆抽出液의 防禦效果

金學燁 · 林國煥\*

中外製藥 綜合研究所  
\*高麗大學校 保健專問大學

### Preventive Efficacy of Kam Doo Extract Against Dichlovos Intoxication in Mouse

Hak Yeop Kim · Kook Hwan Rhim\*

*Research Laboratories, Choong Wae Pharm Co.*  
*\*Junior College of Allied Health Science, Korea University*

#### Abstract

To evaluate the effect of Kam Doo-extract (KDE) on organophosphorous (OP) intoxication in mouse, this research was conducted. KDE prescribed with the equal weights of both Radix Glycyrrizae and Simen Glycine was extracted in water at 100°C for 2hr, and concentrated in a vacuum evaporator. Animmal used in this research was ICR-strained male mice (bodyweight: 20 ~ 25g), and induction material for OP intoxication was DDVP(Dichlovos). Toxicity parameters used to evaluate KDE-preventive effect on DDVP were cholinesterase activity, and protection index of KDE against LD<sub>50</sub> values of DDVP.

As the results, KDE prevented the inhibition of cholinesteranase activity due to DDVP-treatment, and inhanced the protecion index. Consequently our experimental data show the KDE will be useful as an preventive agent in respect that KDE is safe and effective against OP intoxication in mouse.

#### I. 서 론

인구증가로 인해 농산물이 증산이 필수불가결하기 때문에 이를 위한 한가지 수단으로 병해로부터 농작물을 보호하기 위해 농약을 사용

하는 경우가 해마다 늘어가고 있는 추세이다. 실제로 각종 병충해로 인한 농작물의 피해정도를 보면 세계적으로 총 농작물 생산량의 약 33.8% 정도가 감소되고 있으며, 우리나라에서도 식량증산을 위해 농약의 소비량은 해마다 증가하고 있다.<sup>1-3)</sup> 이와같은 이유로 농약 사용

이 증가됨에 따라 그 특성과 잔류성으로 인해 생태계가 파괴되고 인간의 건강에 대한 위협이 대두되게 되었다. 실제로 직접 농약을 다루는 농민과 그 가족들의 중독 사고가 빈번히 발생하고 있음이 보고되고 있다.<sup>4,5)</sup> 농약 중독에 대한 역학적 연구 보고에 의하면 조사대상자중 27.8%, 농약 살포자중 44~50% 정도가 매년 농약 중독의 증상을 경험하고 있다고 한다.<sup>6,7)</sup>

현재는 많은 농약중 비교적 잔류성과 독성이 적은 것으로 알려진 유기인 제제 농약이 많이 상용되고 있는데 그 대표적인 것으로 DDVP (0,0-dimethyl-2,2-dichlorovinyl phosphate; Dichlovos)가 있다.<sup>8-10)</sup> DDVP는 인체에서 cholinesterase (CH·E)의 작용을 저해하여 신경이상을 나타내고 심한 중독시에는 사망에 까지 이른다. 이러한 유기인 중독에 대한 치료는 현재 pyridine aldoximes (2-PAM, Lü-H6, TMB-4)과 atropine이 가장 효과적인 것으로 알려져 있다.<sup>11,12)</sup> 그러나 pyridine aldoximes들은 quaternary salts이기 때문에 중추신경계로 쉽게 침투되지 않은 단점을 갖고 있다.<sup>11,12)</sup> 또한 atropine은 축적된 acetylcholine을 억제하는 대중적 치료에만 가능하다. 따라서 보건위생학적으로 예방적 측면에서 쉽게 사용할 수 있는 약제의 개발은 필수적이다.

본 연구에서는 유기인 중독의 예방적 측면에서 쉽게 사용될 수 있는 제제를 연구하여 국민 보건에 이바지할 목적으로 동의보감에 수재된 백가지 독과 약물중독에 효과가 있다는 감두탕을 대상으로 유기인 중독에 대한 예방효과를 측정하였다.

## II. 실험재료 및 방법

### 1. 실험재료

#### 1) 실험동물

체중 20~25g(8-10w. o.)되는 ICR계

mouse 숫컷을 실험에 사용하였다. 시중에서 구입한 실험동물은 자연채광하의 온도 25 ± 2°C, 습도 60~70%의 동물 실험실에서 사육하였으며 일반고형사료와 수도수를 공급하였다. 실험에 사용된 모든 동물은 실험전 2주일이상 예비사육하면서 실험실 환경에 순응시켰다.

#### 2) 감두탕의 조제

처방은 동의보감에 준하였으며 약재는 시중에서 구입하여 정선한 것을 사용하였다. 그 내용과 분량(1첩)은 Table 1과 같다.

감두탕의 조제는 100°C에서 약 2시간 동안 열탕 추출하여 여과한후 그 여과액을 완전 농축하여 이를 4°C냉장고에 보관하면서 원액으로 사용하였다. 이 감두탕 extract (KDE)를 경구투여시는 증류수에 용해하였으며 기타 투여 경로시는 생리식염수에 용해하여 동물에 투여하였다. 이때 투여량은 투여 경로에 관계없이 10ml/kg of body weight 되게 하였다.

#### 3) 실험농약

본 실험에 사용된 농약은 현재 국내에서 시판되고 있는 유기인계 농약인 DDVP유제(Dichlovos)를 사용하였다. 이 농약의 조성은 DDVP 50%와 유화제 50%로 되어있었다. 실험중 DDVP의 투여는 corn oil로 희석하여 경구로 투여 volume이 체중 kg 당 10ml가 되게 하였다.

## 2. 실험방법

### 1) 감두탕의 급성독성

감두탕(KDE)를 증류수와 생리식염수에 용해하여 투여 volume (10ml/kg)은 일정하게

Table 1. Formula of Kam-Doo Extract (KDE)

|   |        |
|---|--------|
| Radix Glycyrrhizae (감초)                     |        |
| ( <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch) ..... | 18.75g |
| Semen Glycine (측두)                          |        |
| ( <i>Glycine max</i> (L.) Mem.) .....       | 18.75g |
| Total .....                                 | 37.5g  |

유지하고 농도를 변화시켜 각군당 mouse를 10마리씩 배치하여 실험하였다. 투여 경로는 경구, 피하, 복강, 정맥으로 하였으며 투여후 7일동안 매일 일반적 증상과 사망 유무를 관찰하였다. 경구투여시의 동물은 감두탕 투여 24시간 전에 사료의 공급을 중단하였으며 약물투여후 4시간까지 사료의 공급을 중단하였다.

## 2) DDVP 투여에 의한 Cholinesterase

(Ch. E) 활성의 시간적 변화

DDVP의 투여량을 설정하고 시간에 따른 Ch. E 활성의 추이를 관찰하기 위하여 DDVP 33.3 ml/kg 과 40.0ml/kg을 각각 경구 투여하여 0.5, 1, 2 및 3시간 후의 혈청중 Ch. E 활성도를 측정하였다. 실험은 DDVP 투여 별로 40마리의 mouse를 배치한후 정해진 시간에 따라 10마리씩 무작위 추출하여 심장에서 혈액을 채취하였다. 이때 대조군은 같은 용량의 corn oil 만 투여하였다. 채혈한 혈액은 0~5℃에서 자연 응고시켜 0℃ 냉동원심분리기에서 원심분리하여 혈청을 분리, Ellman의 방법<sup>13)</sup>에 준하여 혈청중 Ch. E 활성을 측정하였다.

## 3) DDVP의 Ch. E activity 저하에 대한 감두탕의 효과

대조군은 무처리군과 DDVP 40ml/kg 투여군으로 나누고 시험군은 감두탕 500ml/kg 과 1,000ml/kg 투여군을 설정하여 총 4개군으로 나누어 각군당 mouse를 20마리씩 배치하였다. 약물 투여방법은 감두탕 투여 1시간 후에 DDVP를 투여하였고, 그 1시간후에 심장 채혈하여 혈청중 Ch. E 활성을 측정하였다. 이때 사용동물은 24시간 절식하여 사용되었으며 감두탕과 DDVP는 모두 경구투여 되었다.

## 4) 감두탕의 Protective efficacy 측정

DDVP의 LD<sub>50</sub>을 지표로 감두탕의 protection index<sup>12)</sup>를 산출하기 위하여 감두탕 투여 5분후에 DDVP를 투여하였으며, 실험은 감두탕 급성독성 실험시와 같은 방법으로 실시하였다. LD<sub>50</sub>의 계산은 Litclfield - Wilcoxon me-

thod<sup>14)</sup>에 의거 산출하였다. 그런후 아래 식에 의거 protection index (PI)를 구하였다.

$$\text{Protection index (PI)} = \frac{\text{LD}_{50} \text{ of DDVP treated with Kam Doo Extract}}{\text{LD}_{50} \text{ of DDVP}}$$

## 5) 감두탕의 효력 비교

감두탕의 protective efficacy 실험과 같은 방법으로 PAM(중외제약)와 atropine sulfate의 protection index를 산출하여 감두탕의 P. I와 비교하였다. 또한 이들간의 동시투여에 의한 상승효과 여부를 판정하여 보았다. PAM과 atropine sulfate의 투여방법은 감두탕 투여방법과 같았다.

# III. 결 과

## 1. 감두탕의 급성독성

투여 경로별 감두탕의 급성독성 실험결과는 Table 2에서 보는 바와 같이 경구, 피하, 복강 투여시 5,000mg/kg, 정맥투여시 2,000mg/kg까지 투여해도 사망에는 관찰되지 않았다. 또한 감두탕 투여에 의한 일반증상도 자발운동의 감소현상 이외는 특이한 독작용이 관찰되지 않았다.

## 2. DDVP 투여에 의한 Cholinesterase

(Ch. E) 활성의 변화

DDVP 투여후 시간의 경과에 따른 Ch. E 활성의 변화를 측정한 결과는 Table 3과 같았다. 이때 대조군의 Ch. E의 활성은 278.56 ± 13.76 nmole/ml/min 이었고 이에 비해 Table 3에 나타냈듯이 33.3mg/kg 과 40.0mg 투여시는 투여 즉시부터 Ch. E 활성이 억제되기 시작하여 1시간 후 측정시 가장 낮게 나타났다. 그 후부터는 점차적으로 자연회복되는 양태를 나타냈다. DDVP 투여 1시간후의 Ch. E 활성은 대조군에 비하여 52.0~59.0%까지 저하되었

Table 2. Acute Toxicity of Kam-Doo Extract (KDE) in Mice

| Animal   | Administration route | Dosage (mg/kg) | Death/total animals | LD 50 (mg/kg) |
|----------|----------------------|----------------|---------------------|---------------|
| ICR-Mice | P. O                 | 2,500          | 0/10                | > 5,000       |
|          |                      | 5,000          | 0/10                |               |
|          | S. C                 | 2,500          | 0/10                | > 5,000       |
|          |                      | 5,000          | 0/10                |               |
|          | I. P                 | 2,500          | 0/10                | > 5,000       |
|          |                      | 5,000          | 0/10                |               |
|          | I. V                 | 1,000          | 0/10                | > 2,000       |
|          |                      | 2,000          | 0/10                |               |

1.0g/kg of dosage is approximately 5times of human

Table 3. Consecutive Changes of Cholinesterase Activity in Mouse Orally Exposed with DDVP

| Group            | Cholinesterase activity (n mole/ml/min.) |                           |                           |                           |                          |
|------------------|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
|                  | 0.5                                      | 1                         | 2                         | 3 hour                    |                          |
| DDVP<br>(mg/kg)  | 33.3                                     | 147.61 ± 12.92<br>(46.01) | 130.98 ± 11.32<br>(52.98) | 162.16 ± 8.03<br>(41.79)  | 200.51 ± 7.36<br>(28.02) |
|                  | 40.0                                     | 142.99 ± 6.70<br>(48.76)  | 119.98 ± 8.07<br>(56.97)  | 179.72 ± 11.18<br>(35.49) | 179.95 ± 9.64<br>(35.40) |
| Negative Control | 278.56 ± 13.76<br>(0)                    |                           |                           |                           |                          |

( ): % inhibition of cholinesterase activity compared with that of negative control

으며 임상적으로는 다한, 구토, 유연등의 경증에 해당하는 DDVP 중독증상을 나타냈다. 또한 40mg/kg 투여시 Ch. E 활성은 33.3ml/kg 투여시 보다 더 저하되었으며 증상도 심하게 관찰되었다.

### 3. 감두탕이 DDVP에 의한 Cholinesterase 활성 저하에 미치는 영향

DDVP에 의한 Ch. E 활성 저하에 대한 감두탕의 영향을 Table 4에 나타냈다. Table 4에서 보는 바와 같이 mouse의 정상적인 Ch. E 활성치는 291.75 ± 10.2nmole/ml/min 이었고 DDVP 단독 투여시의 활성치는 131.42 ± 9.19

nmole/ml/min으로 정상치에 비교하여 매우 유의성 있게 저하되었다(P < 0.01). 그러나 감두탕 500mg/kg 과 1,000mg/kg 투여시 각각 227.30 ± 23.67, 281.82 ± 27.79nmole/ml/min으로 나타나 DDVP 단독 투여군에 비교하여 매우 높은 수치를 나타냈다(P < 0.01). 따라서 감두탕은 DDVP 투여에 의한 Ch. E 활성 저하를 억제하여 증을 관찰할 수 있었으며 감두탕 농도가 증가되었을때 % reactivation이 58.8%에서 93.8%로 증가되었다. 특히 감두탕 1,000ml/kg 투여시는 Ch. E 활성이 정상범위까지 유지됨을 알 수 있었다.

Table 4. Effect of Kam Doo- Extract(KDE) on Inhibition of Ch. E Activity in Mouse Orally Intubated with DDVP

| Group      |          | Dosage (mg/kg) |      | Ch.E activity<br>(n mole/ml/min) | Inhibition<br>(%) | Reactivation<br>(%) |
|------------|----------|----------------|------|----------------------------------|-------------------|---------------------|
|            |          | KDE            | DDVP |                                  |                   |                     |
| Control    | Negative | -              | -    | 291.75 ± 10.02**                 | -                 | -                   |
|            | Positive | -              | 40   | 131.42 ± 9.19                    | 55.0 ± 3.1        | 0                   |
| Test group |          | 500            | 40   | 227.30 ± 23.67**                 | 22.1 ± 8.1**      | 59.8                |
|            |          | 1,000          | 40   | 281.82 ± 27.79**                 | 3.4 ± 9.5**       | 93.8                |

% reactivation =  $(Ar - Ai / Ac - Ai) \times 100$  where Ar = activity after reactivation

Ai = activity after inhibition, Ac = activity of control

DDVP was given orally 1 hr. after KDE administered orally

\*\* : different from positive control group ( $p < 0.01$ )

Table 5. Protective Effect of Kam-Doo Extract(KDE) in Mouse

| Group               | Dosage of KDE<br>(mg/kg) | Administration<br>route | LD <sub>50</sub> DDVP and 95% confidence<br>interval (mg/kg) | Protection<br>index |
|---------------------|--------------------------|-------------------------|--|---------------------|
| DDVP alone          | -                        | P. O                    | 81.03 ( 67.81 ~ 96.83 )                                      | -                   |
| KDE -<br>Pretreated | 500                      | P. O                    | 102.95 ( 83.36 ~ 127.14 )                                    | 1.27                |
|                     | 1,000                    | P. O                    | 119.14 ( 109.12 ~ 141.78 )                                   | 1.47                |
|                     | 2,000                    | P. O                    | 137.43 ( 122.82 ~ 153.78 )                                   | 1.70                |

KDE was administered 5 minutes before DDVP-oral treatment

Protection index =  $\frac{LD_{50} \text{ of DDVP treated concomitantly with KDE}}{LD_{50} \text{ of DDVP}}$

#### 4. 감두탕의 Protective efficacy

DDVP의 사망율(LD<sub>50</sub>)을 지표로 하여 감두탕의 예방효과를 측정 한 결과는 Table 5와 같았다. 본 실험에서 DDVP의 경구투여시 LD<sub>50</sub>은 81.03(95% 신뢰구간: 67.81~96.83mg/kg)으로 나타났으며 감두탕 1,000mg/kg은 사람의 사용량의 약 5배이었으며 감두탕의 용량이 증가함에 따라 예방효과는 증가함을 관찰할 수 있었다.

#### 5. 감두탕의 효력비교 실험

유기인 중독시 감두탕 PAM 및 atropine sulfate의 효력을 비교하기 위하여 DDVP의 LD<sub>50</sub>을 지표로 protection index를 산출하여 Table 6에 나타냈다. Table 6에서 보듯이

와 같이 감두탕 2,000mg/kg을 복강으로 주사한 경우 protection index (P. I.)는 1.90이었으며 PAM 50mg/kg을 피하, 복강으로 전처리하였을 때는 1.56, 2.70의 P.I를 나타냈다. atropine sulfate 10mg/kg 복강 처리시는 3.49의 높은 protective efficacy를 나타냈다. 본 실험의 결과에서 알 수 있듯이 감두탕은 PAM와 atropine 보다는 그 효력이 뛰어나 예방적 측면에서 사용될 수 있다고 사료된다.

#### IV. 고 찰

감두탕은 동의보감 상해독문편에 수재된 순수 한방제제로서 감초와 흑두가 동량으로 처방되어 있다. 이 처방은 모든 약물과 독물 중독

Table 6. Comparison of the Effect on Protective Efficacy of Kam -Doo Extract (KDE) in Mouse

| Group               | Dosage (mg/kg) | Administration route | LD <sub>50</sub> and 95% confidence interval (mg/kg) | Protection index |
|---------------------|----------------|----------------------|--|------------------|
| DDVP alone          | -              | P, O                 | 81.03 ( 67.81 ~ 96.83 )                              | -                |
| KDE - pretreated    | 2,000          | I, P                 | 154.19 ( 137.06 ~ 173.46 )                           | 1.90             |
| PAM - pretreated    | 50             | S, C                 | 126.75 ( 110.70 ~ 145.13 )                           | 1.56             |
|                     | 50             | I, P                 | 219.17 ( 197.81 ~ 242.84 )                           | 2.70             |
| Atropine pretreated | 10             | I, P                 | 283.07 ( 249.40 ~ 321.28 )                           | 3.49             |

KDE, PAM and atropine sulfate were administered 5 minutes before DDVP - oral treatment. Dosage of KDE and PAM in this experiment was about 10 times of human dosage

에 유효한 효과를 지니고 있는 것으로 전해오고 있다. 최근에 감두탕에 대한 해독작용 연구가 시작되기 시작하였으며 박<sup>16)</sup>에 의해 부자독성에 미치는 효력이 보고된 바 있다. 지금까지 밝혀진 감두탕의 해독작용의 기전은 흑두의 단백질 침전효과와 감초의 주성분인 glycyrrhizin이 가수분해되어 생성되는 glucuronic acid가 주된 해독작용을 나타내는 것으로 보고되었다.<sup>16)</sup>

특히 감초는 모든 약의 해독제로 사용되고 있으며 간 보호작용을 갖고 있는 것으로 되어 있으며 흑두는 옛부터 민간약으로 중금속 해독제로 널리 쓰여 왔다.<sup>17-21)</sup>

본 실험에서 사용된 감두탕의 독성은 투여 경로별로 투여가능한 최대 용량까지 투여하였지만 사망 예가 없을 정도로 안전함을 보였다. 또한 일반 증상관찰시 투여초기 자발운동의 일시적 감소현상 이외는 아무런 중독 증상을 나타내지 않았다. 기존의 유기인 해독제와 비교해 볼때 거의 부작용이 없어 감두탕은 예방적 측면에서 일반인들이 쉽게 사용할 수 있을 것으로 사료된다.

DDVP 중독시에는 DDVP가 Ch. E의 esteratic site에 결합하여 인산화 효소가 형성되어 acetylcholine의 분해가 저해됨으로써 그

축적으로 인하여 중추신경계 및 자율신경계의 이상이 초래된다.<sup>22-25)</sup> 본 실험에서 DDVP에 의한 시간에 따른 Ch. E활성 변화를 측정 한 결과 DDVP 투여 약 1시간 후에 가장 심한 활성 저하 현상을 보였다. 이것은 투여 30분에서 가장 낮은 활성을 나타냈다는 Chattopadhaya등<sup>26)</sup>의 보고와는 차이가 있었으나 Dube<sup>12)</sup>등의 보고와는 일치하였다. 한편 Kobayashi 등<sup>27)</sup>은 DDVP에 의한 Ch. E활성의 감소는 8~180분 사이에 가장 현저히 감소한다는 포괄적인 보고를 하였다. 따라서 감두탕의 Ch. E활성에 대한 예방효과 실험을 위해서 투여후 1시간을 임계점으로 결정하였으며 DDVP 투여량은 40.0 mg/kg으로 설정하였다.

Ch. E 활성회복 기전은 완전히 증명되지 못하고 있지만 Kenley 등<sup>28)</sup>은 배설이나 대사변형을 주장했고, Ch. E활성저하는 화합물의 nucleophilicity 및 lipophilicity 증가<sup>29)</sup>와 분자구조<sup>20)</sup>가 관계된다고 최근에 보고하였다. 본 실험에서는 감두탕 500mg/kg 투여시 59.8%의 회복율을 보였으며 감두탕 1,000mg/kg 투여시에는 93.8%까지 회복되어 거의 정상수준으로 예방효과를 나타냈다. 대체적으로 동물에서 효력검정을 위해서는 사용량보다 많은량

이 투여되게 되는데 본 실험에서의 감두탕의투여량은 상용량의 약 2~5 배에 해당하는 량이다.

DDVP 의 LD<sub>50</sub>을 지표로하여 감두탕 protective efficacy를 구하기 위해 male mouse에서 경구투여에 의한 DDVP의 LD<sub>50</sub>를 산출하였을때 81.03mg/kg으로 나타났다. 이 결과는 Gaines<sup>8,9</sup>등이 보고한 80.0mg/kg과 일치하였다. 한편 DDVP중독에 대한 감두탕의 예방효율은 감두탕의 농도가 증가할수록 높아지는 결과를 얻었다. 이는 Ch. E activity 측정에서 얻어진 감두탕의 예방효과 존재를 더욱 뒷받침해 주고 있는 것으로 생각된다.

PAM, atropine 과의 효력비교 결과로는 atropine 이 가장 강력한 예방효과를 나타냈으며 감두탕은 PAM의 경우보다 다소 떨어지는 효력을 갖고 있었다. 그러나 PAM과 atropine 은 예방적 측면보다는 중독시 치료에만 사용될 수 있기 때문에 본 실험에서 얻어진 결과처럼 감두탕은 독성이 거의 없고 효력을 갖고 있기 때문에 예방적 측면에서는 더욱 유용하리라 사료된다.

이상을 종합하여 보면 감두탕은 유기인 중독에 예방효과 있는 것으로 사료되며 PAM나 atropine sulfate 보다는 그 효력이 다소 떨어지나 안전성이 높은 것으로 생각된다. 한편 이 처방 중 감초는 모든 약물을 간에서 해독시켜 주는 작용과 진경, 위산분비 억제 및 거담작용, 항염작용 및 이뇨작용을 갖고 있으며 흑두는 단백질이 풍부하여 예로부터 중금속 해독제로 사용되어 오고 있다. 그리고 감두탕은 nicotine 중독과 주독에도 효과가 있어 한방에서 흔히 처방되어 오고 있다. 따라서 본 실험에서는 유기인 중독의 예방적 측면에서 진행되었지만, 앞으로 간보호작용, nicotine 해독작용, 위궤양 및 중금속 해독실험등을 진행하여 현대사회의 건강 위협으로부터 보호받을 수 있는 건강 drink 제 개발 가능성을 고려해 볼 필요성이 있다고

사료된다.

## V. 결 론

농약으로부터 건강의 위해는 해마다 증가하고 있으며 이에 대한 예방적 측면에서 대처함이 중요하다. 따라서 동의보감에 수재된 백약, 백독에 효과가 있다고 하는 감두탕에 대해 유기인 중독에 대한 예방효과를 측정하였던 바 그 결과는 다음과 같았다.

1. 감두탕의 급성독성 실험시 경구, 피하, 복강으로 5g/kg 까지 mouse에 투여하였으나 사망에 없었으며 정맥으로는 2g/kg 까지 주사하였으나 사망의 경우가 없어 매우 안전하였다.

2. 감두탕 500mg, 1,000mg/kg을 경구투여할때 DDVP 40mg/kg으로 야기되는 acetylcholine esterase 활성도 저하를 59.8%, 93.8%까지 억제하여 주었다.

3. DDVP의 LD<sub>50</sub>을 기준으로 감두탕의 예방효과를 측정하였을때 감두탕 500, 1,000 과 1,500 mg/kg 경구투여시 protection index는 각각 1.27, 1.47 과 1.70으로 나타났다.

4. 기존 유기인 해독제인 PAM, atropine. sulfate와의 효력비교시 이들 두 제제보다는 효과가 낮았으며, 복합투여시 이들과의 어떤 상승효과는 없는 것으로 나타났다.

## 참 고 문 헌

1. Ellin, R.I., J.H. Wills, Oximes Antagonistic to Inhibitors of cholinesterase, *J. Pharm. Sci.* 53(4), 995-999, 1964.
2. 農藥工業協會, 農藥과 植物保護, (8)1983, (9)1983, (5)1984, (7)1984, (10)1984, (11)1984, (5)1985, (10)1985, (1)1986, (5)1986
3. 農水山部, 農水産部統計年報, 1985
4. Namba, T., C. T. Nolte, J. Sackrel, D. Crob. Poisoning due to Organophop-

- late Insecticide, Acute and Chronic Manifestations, *Arm. J. Med.*, 50, 475 - 488, 1971.
5. Warren, M., H. C. Spencer, F. C. Churchill, Assessment of Exposure to Organophosphate Insecticides during Spraying in Haiti Monitoring of Urinary Metabolites and Blood Cholinesterase Levels, World Health Organization, *Org. Mond. Sone.*, 63(2), 353-360, 1985.
  6. 鄭文植, 鄭文鎬, 一部農村지역의 農藥中毒實態에 관한 연구, *한국환경위생학회*, 12(1), 1985
  7. 木鉉述, 一部農藥지역에서의 農藥에 의한 人體의 被害狀況에 관한 조사연구, *豫算醫學會誌*, 15(1), 1982
  8. Gaines, T.B., Acute Toxicity of Pesticides, *Toxicology and Applied Pharm.*, 14, 515-534, 1960.
  9. Gaines, T.B., The Acute Toxicity of Pesticides to Rats, *Toxicology and Applied Pharm.*, 2, 88-99, 1960.
  10. 農藥工業協會, 農水産部植物 방역과 감수, 農藥使用指針書, 동신印刷社, 220, 1985
  11. Durham, W. F., W. I. Hayes, Organic Phosphorus Poisoning and Its Therapy, 5, 21-47, 1962.
  12. Dube, S. N., A. K. Ghosn, K. Jeevara Thinam, D. Damar, Studies on the Efficacy of Diethyloxime as an Antidote against Organophosphorus Intoxication in Rats, *Japan. T. Pharm.*, 41, 267-271, 1986.
  13. Dillman, G. L., K. Dm Courtney, V. Andress, R.M. Fatherstone, A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetyl - Cholinesterase Activity, *Biochem. Pharm.*, 17, 88-95, 1961.
  14. Litchfield, J.T. and F. Wicoxon, Simplified Method of Evaluating Dose - Effect Experiments, *J. Pharm. Exp. Ther.*, 96, 99-113, 1949.
  15. 朴鎬湜, 附子毒素에 의한 組織變化和 甘豆湯 및 黃連解毒湯의 中和와 관한 연구, 圓光大學校 大學院 學位論文集, 6, 1985
  16. 陸昌洙, 現代方藥合編, 癸丑文化社, 132 ~ 133, 1979
  17. 李尙仁, 安德均, 辛民教, 韓藥臨床應用, 成輔社, 361 ~ 364, 1982
  18. 申佶求, 申氏本草學名論, 壽文社, 16 ~ 20, 1982
  19. 江蘇新醫學院編, 中藥大私錢, 上海科學技術出版社, 566 ~ 572, 2383, 1977
  20. 辛民教, 原色臨床本草學, 南山堂, 247, 1986
  21. 金晟壽, 標準本草學, 進命出版社, 61, 1975
  22. Murphy, S. D., K. L. Cheerer, Effect of Feeding Insecticides, Inhibition of Carboxyesterase and Cholinesterase Activities In Rats, *Arch. Environ. Health*, 17, 749-758, 1968.
  23. Hayes, W. J., E. M. Dixon, G. S. Batchelor, W. M. Upholt, Exposure to Organic Phosphorus Sprays and Occurrence of Selected Symptoms, *Public Health, Rep.*, 72, 787-794, 1957.
  24. Fukuto T. R., Relationships Between the Structure of Organophosphorus Compounds and their Activity as Acetyl-Cholinesterase Inhibitors, *Org. Mond. Sc-nate, Wld. Hlth. Org.*, 44, 32-42, 1971.
  25. 윤중진, 구국회, 유기인성 농약이 혈액 및 신장에 미치는 영향에 관한 실험적 연구, 漢陽醫大學術誌, 4(1), 29 ~ 53, 1984
  26. Chattopadhyay, D.P., S. K. Dighe, D. K. Dube, Pumanand, Changes Intoxicity of DDVP, DFP and Paration in Rats under

- cold Environment, *Environ, Contam. Toxicol.*, 29, 605-610, 1982.
27. Kobayahi, H., A. Yuyama, K.I. Chiba, Cholinergic System of Brain Tissue in Rats Poisoned with the Organophosphate 0,0-Dimethyo-(2,2-dichlorovinyl)-Phosphate, *Toxicology and Applied pharm.*, 82, 32-39, 1986.
28. Kenley, R. A., R. A. Howd, C. W. Mosher, J.S. Winterle, Nonquaternary Cholinesterase Reactivators Dialkylaminoal. Thioesters of -Kethcohydroximic Acids, As Reactivators of Diisophopyl Phosphorfluxidate Inhibited Acetylcolinoesterase, *J. Med. Chem.*, 24, 1124-1133, 1981.
29. Benschop, H. P., G. R. Vanven Berg, C. Van Hooiconic, Antidotes to Organophosphate Poisoning, 2, Thiadiatole-5-carboxaldoximes, *J. Medicinal Chem.*, 22(11), 1306-1312, 1979.
30. Korpela, M. H. TaHT, The effect of Selected Organic Solvents on Intact Human Redcell Membrane Acetyl-Cholines-terase in Vitro, *Toxicology and Applied Pharm.*, 85, 257-262, 1986.