

S-Bioallethrin의 독성에 미치는 N-Octyl bicycloheptene dicarboximide의 영향

홍 사 옥·장 준 식

성균관대학교 약학대학

Effect of N-Octyl bicycloheptene dicarboximide on the Toxicity of S-Bioallethrin in Rats

Hong, Sa Uk and Chang, Joon Shik

College of Pharmacy, Sung Kyun Kwan University

ABSTRACT

In order to investigate the toxicities of S-bioallethrin (S-biol) and its combination treatment with N-octyl bicycloheptene dicarboximide (MGK-264), the acute and subacute toxicity, and enzyme activity test were performed. LD₅₀ levels of S-biol and MGK-264 in rats are 640 mg/kg and 3,280 mg/kg respectively. However, when rats were treated with the mixture of S-biol and MGK-264 (1 : 5 ratio), the LD₅₀ was decreased to 545 mg/kg.

In serological analysis, ALT and LDH were increased in animals treated with the mixture. Also glucose level was significantly increased after 5 weeks in animals treated with both S-biol and the mixture. Other biochemical parameters such as cytochrome P-450 and NADPH-cytochrome c reductase in the liver and kidney were shown to be not significantly changed.

Levels of total ATPase and Mg²⁺ ATPase were significantly decreased in the liver of animals treated with the mixture after 4-5 weeks. In addition, S-biol can alone decrease total ATPase activity. Total ATPase activity was also significantly decreased in the kidney after 5 week treatment with the mixture.

Similarly, glucose-6-phosphatase activity was significantly decreased in animals treated with the mixture. When either S-biol or MGK-264 was administered, cholinesterase and carboxyesterase activities were slightly decreased but they were significantly decreased when the mixture was administered.

서 론

합성 pyrethroid계 살충제의 개발은 1949년 Schechter등¹⁾에 의해 allethrin이 개발된 이후 1973년에는 Elliot²⁾에 의해 광선과 공기에 안정하고 살충력이 강한 permethrin이 개발되었다. 그 후에 활성이 있는 부분들을 치환하여 cypermethrin 및 deltamethrin이 개발되었으며 1976년에는 cyclopropane고리가 없는 유도체인 fenvalerate가 개발되었다^{3,4)}. 합성 pyrethroid계 살충제를 포유동물과 해충에 대하여 상대적인 독성을 비교할 때 타 살충제보다 50-300배 정도로 포유동물에 대한 안전성이 높다⁵⁾. 그러나 비록 합성 pyrethroid계 살충제가 기존의 살충제에 비하여 포유동물에 대한 안전성이 높다고 하나 인체에 다량으로 노출되면 강한 신경독성을 나타낸다⁶⁾. 합성 pyrethroid계 살충제의 중독 증상으로 CN치환기가 없는 T-syndrome(tremor)과 구조상에 CN기가 있는 CS-syndrome(choreoathetosis) 군으로 나누어진다^{7,9)}. T-syndrome 군에는 S-bioallethrin (d-allethrin-d-trans-chrysanthemate, 이하 S-biol) cismethrin, permethrin, allethrin등에 속하며 rat에서 말초 신경계에 작용을 나타내어 aggressive sparring, 전신적 경련 및 허탈증세를 나타내고 CS syndrome군에는 deltamethrin, cypermethrin, fenvalerate등이 있으며 화학구조상 CN치환 구조를 가진다. 그 증상은 pawing, barrowing behavior, 타액분비 과다, 간대성 경련등의 증상을 나타낸다^{10,11)}.

또한 합성 pyrethroid계 살충제는 선택독성을 나타낸다. 즉 포유동물이나 조류등에 비하여 해충 및 어류에는 독성이 강한데 이것은 해충이나 수서동물은 살충제의 대사에 관여하는 hydroxylase나 oxidase에 의한 분해능이 매우 약하기 때문이다. 특히 동질 이성체중에서도 cis체가 trans체보다도 대사속도가 느리기 때문에 독성이 강하다^{11,12)}.

Miyamoto¹³⁾는 합성 pyrethroid계 살충제는 실험동물에서 발암성, 최기형성 및 변이원성이 나타나지 않는다고 보고하였으나 다량 섭취할때 sodium

channel과 Ca²⁺-ATPase에 영향을 미치게 되며 인간에 있어서 야기될 우려가 있는 adverse effect에 대해서는 아직 완전한 평가가 이루어지지 않은 상태라고 하였다.

Elliot등⁴⁾은 rat에서의 대사, 배설경로를 보고한 바 있으며 Springfield등¹⁴⁾은 대부분의 pyrethroid는 cytochrome P-450의 함량과 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 증가시킨다고 보고한 바 있다. 또한 Hong등¹⁵⁾은 S-biol이 rat의 혈청 lactic dehydrogenase(이하 LDH라 한다) 및 glucose를 증가시키고, 간장 cytochrome P-450함량 및 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 증가시키나 간장 Na⁺-K⁺ ATPase의 활성은 감소시킨다고 보고하였다.

한편 살충제의 효력증강제로서 널리 사용하고 있는 N-Octyl bicycloheptene dicarboximide(이하 MGK-264라 한다)는 특히 pyrethroid계, 유기인계 및 carbamate계 살충제와 같이 사용할 때 이들의 사용량을 감소시킬 뿐만 아니라 knockdown agent로서 효과가 있다고 보고한 바 있다^{16,17)}. S-biol를 효력증강제와 혼합하여 사용할때 급성 경구 LD₅₀치는 500~600mg/kg 까지 높아졌으나 피부 자극이나 감각작용은 나타내지 않았다고 보고하였다¹⁸⁾.

Wachs 등¹⁸⁾은 천연 pyrethrin의 효력증강제로서 사용하고 있는 piperonyl butoxide는 그 자체로도 살충력이 있으나 생체내에서 천연 pyrethrin을 분해하는 esterase를 불활성화 시켜 살충효과를 높여 주는 것이라고 보고하고 있다. 그러나 Yamamoto¹⁹⁾는 esterase의 저해작용보다는 다른 복합작용이 관여할 가능성을 제시하였으나 그 원인을 명확하게 규명하지는 못하였다. MGK-264는 비교적 독성이 약하며 1,000 mg/kg을 rat에 투여할 때 체중감소를 일으키나 발암성, 최기형성 및 변이원성은 나타나지 않는 것으로 보고되어 있다²⁰⁾. S-biol 및 MGK-264는 각각 살충작용은 있으며 혼합사용시 MGK-264가 S-biol의 효력증강제로서 작용하여 살충력을 더욱 증가시키고 발암성, 최기형성 및 변이원성 작용을 나타내지 않는다²¹⁾. 그러나 각각 단독

사용할 때 발현하는 생체내 대사효소에 미치는 독성은 서로 상이한 작용을 나타내나 아직까지 포유동물에 대한 독성발현기전이 명확히 규명되어 있지 않은 상태이다.

따라서 금번 본 실험에서는 S-biol과 MGK-264를 rat에 각각 단독 및 혼합투여할 때 S-biol의 독성에 미치는 MGK-264의 영향을 조사하였다. MGK-264를 일정 비율로 혼합투여한 후 혈액학적 및 혈청생화학적 변화와 아울러 간장 및 신장에서 cytochrome P-450 등을 위시하여 ATPase, glucose-6-phosphatase, cholinesterase 및 carboxylesterase의 불활성화를 조사하여 흥미있는 결과를 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

실험 방법

1. 실험동물 및 약물투여 방법

체중 200g 내외의 건강한 male SD계 rats를 1주일간 실험실 환경에 적응시킨 후 1개군에 10마리로 하여 poly carbonate cage 내에서 사육한 후 약물을 1일 1회씩 1~5주간 각각 경구투여 하였으며 희생전 24시간 물만 공급하고 절식시켰다.

① 대조군

Corn oil 를 5.0 ml/kg씩 경구투여 하였다.

② 단독 투여군

* S-biol 단독투여군 : S-biol을 corn oil에 용해하여 50 mg/kg으로 하여 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

* MGK-264 단독투여군 : MGK-264를 corn oil에 용해하여 250 mg/kg으로 하여 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

③ 혼합 투여군

S-biol과 MGK-264를 각각 50 mg/kg 및 250 mg/kg 으로하여 corn oil에 용해한 후 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

2. 체중, 간장 및 신장의 중량측정

약물투여 전의 체중과 최종약물투여 24시간 후의 체중을 측정하여 약물투여 전후의 체중증감비율을

산출하였다. 체중을 측정 한 rat는 ether로 마취시키고 신속히 복부정중선을 절개하여 복부대동맥에서 채혈하였다. 채혈후 간장 및 신장을 원형을 유지하면서 saline용액으로 관류하여⁸⁾혈액을 제거한 후에 적출하고 saline용액으로 깨끗이 씻어 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 칭량하였다.

3. 혈액학적 및 혈청생화학적 변화측정

복부대동맥에서 채혈한 혈액의 일부는 coulter counter로 혈액학적 검사를 하였으며 일부는 혈청을 분리하여 blood autoanalyzer를 사용하여 혈청생화학적 검사를 하였다.

4. 간장 및 신장 microsome 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 세공하여 Potter Elvehjem homogenizer를 사용하여 0.25 M sucrose 용액으로 homogenize 시켰다. 10~20 %의 간장 homogenate를 Kamath등²³⁾의 방법을 개량한 Citi²³⁾등의 방법에 따라 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome 분획으로 사용하였다. 여기서 얻은 pellet을 동량의 0.15 M KCl을 가하여 세척한 후 재 현탁시키고 다시 27,000 g에서 15분간 원심분리한 다음 그 pellet을 microsome분획으로 사용하였다.

① Cytochrome P-450 함량측정

Microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량측정은 Omura 와 Sato²⁴⁾의 방법을 참조하고 Matsubara²⁵⁾등의 변법에 준하여 differential spectrophotometry로 450 nm와 500 nm에서 흡광도를 측정하고 그 차이를 molar extinction difference를 $104 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 로 하여 cytochrome P-450의 함량을 계산하였다.

② NADPH-cytochrome c reductase 활성측정

Masters²⁶⁾등의 방법 및 Mazel²⁷⁾의 방법에 준하여 조작한 후 reaction rate가 linear하게 되는 3~4분 사이에 550 nm에서 1분간의 흡광도 차를 측정하고 molar extinction difference를 $19.1 \text{ mM}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ 로 하여 NADPH-cytochrome c reductase의 활성을 계산하였다.

③ Microsomal protein 함량측정

Microsome 분획중 단백질 함량은 Lowry²⁸⁾ 등의 방법에 준하여 bovin serum albumin을 표준용액으로 사용하여 정량하였다.

④ Aniline hydroxylase 활성측정

간 microsome 분획중 aniline hydroxylase의 활성측정은 Kato와 Gillette²⁹⁾의 방법에 준하여 조작한 후 640 nm에서 흡광도를 측정하여 산정하였다³⁰⁾.

⑤ 간장 microsome 분획중 과산화 지질측정

Oishi³¹⁾의 방법에 준하여 조작한 후 표준액으로 1.1,3,3-tetraethoxy propane 5 n mole을 사용하여 532 nm에서 흡광도를 측정하였다.

5. 간장 및 신장의 heavy microsomal membrane 분획의 분리

적출한 간장 및 신장을 잘게 썰어서 homogenizing medium(5 mM EDTA, 0.1% deoxycholic acid, 30 mM Tris-HCl을 함유하는 0.25 M sucrose 용액, pH 7.5)을 가하고 Potter Elvehjem homogenizer를 사용하여 homogenize한 다음 Katz³²⁾ 등의 방법에 따라 조작하여 얻은 heavy microsomal membrane fraction에 homogenizing medium을 가하여 사용하였다.

① Total ATPase 활성측정

Microsome 분획내의 ATPase 활성 측정은 Boyer와 Reno의 방법³³⁾을 수정하여 incubation medium(100 mM NaCl, 20 mM KCl, 10 mM imidazole buffer (pH 7.5), 5 mM MgCl₂)에 enzyme protein (heavy microsomal membrane suspension) 0.5 ml를 가하고 37°C에서 3분간 pre-incubation시킨 다음 2 mM ATP-Na₂ 용액을 가하여 총 반응액을 5 ml로 한 다음 정확히 10분간 반응시킨 후 반응결과로서 유리되어 나온 무기인(Pi)의 함량을 상등액 2 ml을 취하여 Fiske와 Subbarow³⁴⁾ 방법으로 측정하였다.

② Mg²⁺ ATPase 및 Na⁺-K⁺ ATPase 활성측정

Mg²⁺ ATPase 활성을 측정하기 위한 medium조

성은 total ATPase를 측정하기 위한 medium의 조성과 같으나 20 mM KCl 대신에 1 mM ouabain을 넣어 Na⁺, K⁺ATPase 활성을 저해시킨 후 동일한 방법으로 측정하였다. Na⁺, K⁺ATPase의 활성은 total ATPase의 활성에서 Mg²⁺ ATPase 활성의 차를 구하여 산정하였다.

6. 간장 glucose-6-phosphatase의 활성측정

적출한 간장을 냉각된 0.1 M Tris-maleate (pH 6.2) 완충액으로 세척하여 닦아낸 다음 무게를 칭량하고 homogenizer를 사용하여 냉각된 Tris-maleate 완충액으로 20% (w/v) 간장 homogenate를 조제한 후 다시 냉각된 Tris-maleate 완충액으로 단계적으로 희석하여 농도가 20 mg/ml가 되도록 하였다. Traiger와 Plaa³⁵⁾의 변법에 따라 pH 6.2 Tris-maleate 완충액 0.4 ml와 glucose 6-phosphate 용액 0.5 ml를 시험관에 넣어 metabolic shaking incubator에서 37°C로 가온한 다음 20 mg/ml의 간장의 균일한 현탁액 0.2 ml를 넣어 20분간 반응시켰다.

이 반응을 10% trichloroacetic acid (TCA) 5.0 ml를 넣어 중지시킨 다음 원심분리하고 그 상등액을 2.0 ml 취하여 Fiske와 Subbarow³⁴⁾ 방법에 따라 무기인산을 측정하였다.

7. 간장 및 혈청 cholinesterase 활성측정

간장 cholinesterase의 활성은 간 1g에 0.036 M phosphate buffer (pH 7.6) 10 ml를 homogenizer에 넣고 저온에서 충분히 마쇄한 후 동일 buffer로 10 mg/ml로 희석한 다음 검체로 사용하였고 혈청은 증류수로 50~100배 희석한 다음 검체로 사용하였다. 이 검체를 Ellman³⁶⁾ 등의 방법에 따라 실험하여 410 nm에서 흡광도를 측정하였다.

8. 간장 및 혈청 carboxylesterase 활성측정

간장 carboxylesterase 활성은 간 1g에 0.25 M sucrose 10 ml를 넣어 저온에서 homogenizer한 후 1,500 rpm으로 원심분리하여 침전물을 제거한 후 상등액을 검체로 하였으며, 혈청은 증류수로 50~100배 희석하여 검체로 하였다. 이 검체를

Nachlas 등³⁷⁾의 방법에 따라 조작한 후 실험하였다.

상기의 방법에서 얻은 ethyl acetate층을 540 nm에서 흡광도를 측정하였으며 따로 β -naphthol을 사용한 표준곡선을 이용하여 검체에서 생성된 β -naphthol의 양을 계산하여 활성을 측정하였다.

실험 결과

1. LD₅₀치

S-biol과 MGK-264를 rat에 경구투여하고 Behrens-Kärber법에 의하여 구한 LD₅₀치는 각각 680 mg/kg 및 3,280 mg/kg이었다. S-biol과 MGK-264의 혼합독성을 보기 위하여 MGK-264 250 mg/kg를 혼합한 S-biol의 LD₅₀치는 545 mg/

kg으로 S-biol단독투여군에 비하여 독성이 증가하였다.

2. 체중, 간장 및 신장의 중량변화

① 체중변화

S-biol 및 MGK-264 투여할때 체중변화는 Table 1과 같다. 대조군에서는 1주에 6.3%인데 비하여 MGK-264 및 S-biol단독투여군에서는 각각 1.28% 및 2.75%이었으며 혼합투여군에서는 1.36%로서 단독 및 혼합투여군에서 1주에서 3주까지는 대조군에 비하여 감소되는 경향을 보이나 4주에서 5주에는 별 차이가 없었다.

② 간장 및 신장의 중량변화

간장 및 신장의 중량변화는 Table 2와 같다. S-biol 및 MGK-264 단독투여군과 혼합투여군에서

Table 1. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on body weight gain in rats.

Groups	Weeks	Initial B.W.(g)	Final B.W.(g)	Gain (%)
Control	1	200.2±5.23	213.7±3.26	6.38
	2	205.8±9.85	233.5±4.92	11.52
	3	204.2±5.21	247.5±7.25	23.52
	4	205.4±7.21	280.4±5.21	25.72
	5	208.4±7.21	280.4±5.21	25.72
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	203.7±2.15	209.4±2.49	-2.25
	2	202.9±3.93	219.0±7.45	7.43
	3	210.0±6.95	245.7±8.28	14.52
	4	200.7±7.31	256.8±7.21	21.86
	5	204.4±5.35	270.9±9.45	24.52
MGK-264 (250 mg/kg)	1	212.5±6.47	210.0±4.26	-1.28
	2	215.4±5.72	229.6±7.49	6.21
	3	205.6±7.51	241.9±7.34	15.04
	4	210.4±3.29	259.4±9.26	18.94
	5	206.8±4.92	274.5±4.76	24.73
S+M (1 : 5)	1	200.9±3.27	198.3±4.01	1.36
	2	204.7±3.09	214.5±2.97	4.54
	3	202.5±2.98	234.4±5.77	13.62
	4	200.4±4.72	243.6±4.96	17.75
	5	205.6±4.72	270.7±5.72	24.04

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

B.W.: Body weight.

Table 2. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on liver and kidney weight per body weight ratio (%) in rats.

Group	Weeks	Absolute organ weight (g)		Relative organ weight (g/B.W.)	
		liver	Kindeg	Liver	Kidney
Control	1	6.72±0.22	1.72±0.07	3.16±0.09	0.78±0.05
	2	7.25±0.31	1.79±0.09	3.12±0.05	0.77±0.03
	3	7.85±0.28	1.85±0.04	3.17±0.08	0.76±0.06
	4	8.43±0.32	2.09±0.05	3.14±0.06	0.77±0.05
	5	8.91±0.19	2.14±0.05	3.16±0.05	0.76±0.03
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	7.03±0.22	1.70±0.21	3.36±0.08	0.81±0.10
	2	7.40±0.25	1.72±0.19	3.37±0.06	0.75±0.07
	3	8.31±0.30	1.96±0.09	3.38±0.05	0.80±0.09
	4	8.87±0.26	2.05±0.13	3.40±0.09	0.79±0.04
	5	9.32±0.28	2.06±0.15	3.42±0.07	0.76±0.07
MGK-264 (250 mg/kg)	1	6.86±0.43	1.70±0.07	3.27±0.07	0.80±0.04
	2	7.45±0.29	1.78±0.06	3.24±0.09	0.78±0.05
	3	8.14±0.47	1.91±0.05	3.26±0.05	0.79±0.06
	4	8.92±0.53	1.96±0.06	3.44±0.06	0.79±0.04
	5	9.49±0.27	2.10±0.05	3.46±0.05	0.76±0.07
S+M (1 : 5)	1	6.69±0.54	1.64±0.09	3.32±0.07	0.81±0.03
	2	7.37±0.29	1.78±0.04	3.50±0.09	0.84±0.05
	3	7.95±0.73	1.82±0.03	3.36±0.07	0.77±0.04
	4	8.47±0.45	1.96±0.05	3.45±0.07	0.80±0.06
	5	9.04±0.36	2.07±0.05	3.34±0.05	0.76±0.04

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

B.W.: Body weight.

약물의 투여회수가 증가하여도 간장 및 신장의 중량 대 체중에 대한 비율은 별 변화가 없었다. 평균사료 섭취량도 Table 3과 같이 각 투여군에서 별 차이가 없었다.

3. 혈액학적 및 혈청생화학적 변화

① 혈액학적 변화

S-biol 및 MGK-264 투여에 의한 혈액학적 변화는 Table 4와 같다. MGK-264 단독투여군에서는 Hgb, Hct, Plt는 투여회수가 증가할수록 약간 증가하는 경향이 보이고 RBC, MCHC, Lymph는 반대로 감소하는 경향이 보이나 유의성은 없었다. S-biol 단독투여군에서는 MV 및 MPV가 감소하는 경향이 있을 뿐이고 기타 항목은 거의 변화를 보이지 않았다. 혼합투여군에서는 Plt 및 Hgb가 더욱

증가하는 경향이 있었으며 이는 주로 MGK-264에 의한 영향이 아닌가 사료된다.

② 혈청생화학적 변화

혈청생화학적 변화는 Table 5와 같다. Aspartate aminotransferase(이하 AST라 한다)의 활성 변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군과 혼합투여군에서 모두 투여회수가 증가할수록 약간 증가하는 경향이 있으나 유의성은 없었다. Alanine aminotransferase(이하 ALT라 한다)의 활성 변화도 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서 증가하는 경향이 있고 특히 혼합투여군에서는 그 활성이 더욱 증가하는 경향을 보이고 있다. Alkaline phosphatase(이하 ALP라 한다) 및 LDH 활성은 S-biol 단독투여군에서는 대조군과 유사하였으며 MGK-264 단독 및 혼합투여군에서 약간씩 증가하는 경향

Table 3. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on average feed efficiency in rats.

Groups	Weeks	Total intake (g)	Net gain (g)	Efficiency(%)
Control	1	815	101	13.44
	2	1927	240	11.15
	3	3114	389	11.18
	4	4326	530	11.92
	5	5672	690	10.74
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	804	89	8.53
	2	1892	210	9.26
	3	2885	320	11.25
	4	4017	446	12.96
	5	5214	579	11.62
MGK-264 (250 mg/kg)	1	825	90	11.11
	2	1976	212	11.06
	3	3008	376	12.58
	4	4369	469	11.14
	5	5479	598	10.78
S+M (1 : 5)	1	801	89	7.96
	2	1890	189	8.82
	3	2842	316	10.24
	4	4002	445	11.17
	5	5198	577	10.33

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).
Efficiency; Feed intake/body weight \times 100.

은 있으나 유의성은 없었다. Glucose함량의 변화는 MGK-264 단독투여군에서 대조군과 유사하였으나 S-biol 단독 및 혼합투여군에서는 4주 및 5주에서 모두 유의성있게 증가하였다. triglyceride(TG), cholesterol, BUN 및 protein은 모든 투여군에서 대조군에 비하여 약간 증가하는 추세에 있었으나 유의성은 없었다.

4. 간장 및 신장 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화

간장 및 신장 microsomal 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase의 활성변화는 Table 6과 같다. 간장 microsome 분획중의 cytochrome P-450의 양은 S-biol 단독

투여군에서는 투여횟수가 증가할수록 대조군에 비해 증가하며 4주 및 5주에서 매우 유의성있게 증가하였다. 반면에 MGK-264 단독투여군에서는 점차 감소하는 경향을 보여주었다. 또한 혼합투여군에서는 별 차이가 없었는데 이것은 cytochrome P-450이 S-biol 투여횟수에 따라 증가하는 반면 MGK-264는 투여횟수에 따라 감소되어 가기 때문에 혼합군에서는 별로 차이를 볼수 없는 것으로 사료된다. 그러나 아직까지 S-biol과 MGK-264를 혼합하여 투여할 때 일어나는 대사과정에 관한 작용기전이 아직까지 명확히 규명하지 못하였다.

간장 microsome 분획중 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화는 대체로 cytochrome P-450함량의 증가와 유사한 경향을 보였으며 S-biol 투여군에서는 증가하는 경향이 있고 MGK-264 단

Table 4. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hematological parameters in rats.

Groups	Weeks	WBC (10 ⁹)	RBC (10 ⁶)	Hgb (g/dl)	Hct (%)	MCV (μ m ³)	MCH (pg)	MCHC (g/dl)	RDW (%)	Plt (μ m ³)	MPV (μ m ³)	Lymph (%)
Control	1	11.8±1.23	7.3±0.09	14.4±1.23	41.6±2.71	56.9±1.17	19.6±1.14	34.5±3.11	15.8±0.91	798±23.4	7.9±0.23	81.6±5.43
	2	11.5±0.98	7.4±0.04	14.4±1.09	42.0±3.04	56.9±2.92	19.5±0.98	34.3±2.01	16.1±0.87	801±37.2	7.7±0.41	81.1±7.21
	3	11.7±0.85	7.6±0.05	14.9±1.31	43.5±2.09	56.8±3.45	19.4±1.36	34.2±2.43	16.2±1.01	771±19.6	7.9±0.23	81.6±5.43
	4	11.6±0.12	7.5±0.12	15.0±0.99	42.8±4.01	59.7±4.15	19.7±1.92	35.1±1.11	15.7±1.31	725±30.4	7.8±0.27	84.3±5.72
	5	11.9±0.43	8.0±0.93	14.9±1.71	43.7±3.72	57.4±2.63	18.9±1.93	34.3±3.54	15.1±1.04	755±28.5	7.7±0.14	85.4±6.06
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	11.2±0.54	7.1±0.13	14.2±0.71	41.6±2.44	53.6±2.99	19.6±2.65	30.5±1.17	15.2±1.14	766±21.1	7.2±0.17	80.1±5.01
	2	11.4±0.38	7.7±0.09	14.5±0.91	45.2±3.01	54.3±3.01	19.4±3.00	31.5±3.05	15.7±0.72	725±29.6	7.3±0.25	85.1±4.33
	3	11.9±0.91	7.4±0.17	14.1±0.84	44.3±1.59	52.9±1.75	17.9±2.74	29.4±2.75	15.2±2.01	763±30.4	7.4±0.21	87.6±3.72
	4	11.2±0.41	7.1±0.11	15.0±1.09	40.9±4.03	56.4±4.36	17.8±2.51	32.9±3.34	15.0±1.15	720±37.1	7.1±0.30	86.4±4.84
	5	11.0±0.41	7.1±0.11	14.0±1.14	41.6±3.27	54.2±4.99	18.2±3.54	32.2±1.16	15.3±0.96	759±19.6	7.0±0.19	87.7±4.09
MGK-264 (250 mg/kg)	1	12.1±1.36	7.6±0.04	13.2±1.72	42.8±4.05	58.4±2.76	19.5±2.01	30.2±4.01	16.9±0.92	774±30.5	7.5±0.26	86.1±3.25
	2	12.6±1.25	7.4±0.05	13.9±2.01	43.5±3.64	60.5±3.19	20.7±1.64	31.4±2.72	15.4±0.81	726±25.6	7.6±0.31	84.2±4.25
	3	12.0±0.95	7.5±0.38	13.7±1.43	46.0±2.65	60.4±4.05	19.8±2.09	33.9±3.04	16.1±0.96	759±30.6	7.8±0.43	83.9±3.27
	4	11.7±1.21	7.4±0.04	14.6±2.43	49.1±2.96	61.5±4.05	19.8±2.09	33.9±3.04	16.1±0.96	759±30.6	7.8±0.43	83.9±3.27
	5	11.4±1.43	7.3±0.09	14.6±2.43	49.1±2.96	61.5±3.34	18.1±2.72	29.6±2.15	16.5±0.96	81±27.7	8.0±0.54	83.6±5.22
S+M (1:5)	1	12.3±1.23	7.6±0.09	14.6±1.75	44.5±3.29	59.2±3.49	19.0±1.14	36.8±2.92	16.4±1.20	804±36.2	7.8±0.32	82.4±2.61
	2	12.9±1.43	7.2±0.05	14.5±1.93	42.7±4.09	57.5±2.64	18.6±2.71	35.7±3.24	16.9±0.95	816±19.5	7.4±0.12	84.2±3.49
	3	12.0±1.52	7.4±0.12	15.1±2.02	47.5±2.06	59.9±3.02	19.4±1.25	36.2±3.95	17.2±1.23	832±34.5	7.9±0.85	80.9±5.56
	4	11.7±1.40	7.2±0.14	14.7±1.84	45.6±3.44	58.6±2.24	19.9±2.72	34.1±2.41	16.5±0.59	829±20.2	7.6±0.32	81.6±6.22
	5	12.2±2.01	7.5±0.17	15.0±1.17	49.6±4.09	54.4±4.09	20.5±1.84	32.9±2.63	17.9±1.42	835±27.3	7.7±0.29	80.5±3.94

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

S+M (1:5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

WBC, white blood cell, RBC; red blood cell, Hgb; Hemoglobin, Hct; hematocrit, MCV; mean corpuscular volume, MCH; mean corpuscular hemoglobin, MCHC; mean corpuscular hemoglobin concentration, RDW; red cell distribution width, Plt; platelet, MPV; mean platelet volume, Lymph; Lymphocyte.

Table 5. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on blood biochemical parameters in rats.

Groups	Weeks	AST (IU/l)	ALT (IU/l)	LDH (IU/l)	ALP (IU/l)	Glucose (mg/dl)	Tg (mg/dl)	Cholest (mg/dl)	BUN (mg/dl)	Protein (g/dl) total albumin
Control	1	115.7±4.75	47.0±3.21	569.5±29.65	192.5±17.63	9.50±8.39	56.6±4.75	56.8±6.24	16.2±1.05	6.9±0.15 2.8±0.09
	2	113.9±5.41	47.9±2.98	577.4±31.43	195.7±19.32	96.4±7.51	58.7±5.21	59.4±5.78	17.3±1.27	6.7±0.17 2.9±0.14
	3	118.4±4.05	49.5±3.43	570.7±24.51	186.4±17.49	98.2±8.47	57.6±3.72	57.6±4.96	17.1±1.09	6.5±0.21 2.8±0.12
	4	117.3±7.21	49.2±4.01	572.4±31.54	190.2±16.72	97.6±7.05	57.4±6.05	57.2±3.47	17.9±1.65	6.8±0.14 2.9±0.14
	5	119.6±5.44	49.7±7.21	581.4±29.72	192.5±15.44	98.4±8.76	59.2±4.73	59.4±6.05	17.6±0.98	6.9±0.15 2.9±0.09
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	116.7±9.21	48.9±4.25	600.4±28.04	195.8±12.09	98.4±5.41	58.4±4.72	17.2±1.72	7.1±0.27	7.1±0.27 3.2±0.09
	2	117.6±7.59	49.7±3.72	615.5±31.46	192.7±17.43	114.5±4.29	62.1±4.02	58.2±5.21	17.9±1.63	7.2±0.36 3.0±0.12
	3	119.5±6.72	49.9±2.48	620.2±36.44	196.5±14.75	116.6±5.95	64.7±5.49	60.1±4.03	16.8±0.98	7.4±0.49 3.6±0.15
	4	118.5±4.95	52.4±4.77	622.4±31.72	198.2±12.65	120.4±4.76*	62.8±7.21	61.7±5.21	17.0±0.91	7.4±0.21 3.4±0.49
	5	120.6±8.47	53.6±3.72	627.8±25.76	192.6±13.95	123.2±5.72*	63.9±3.76	62.7±4.13	17.2±0.75	7.6±0.44 3.5±0.21
MGK-264 (250 mg/kg)	1	119.5±3.49	45.9±3.95	590.6±29.82	184.5±13.63	98.5±6.94	59.4±3.25	59.4±8.42	17.4±0.95	7.2±0.14 2.9±0.02
	2	120.4±7.25	47.2±2.64	572.6±30.94	189.9±20.41	96.4±8.43	62.7±2.14	60.1±9.24	17.9±1.04	7.3±0.15 3.0±0.15
	3	123.6±4.09	48.1±3.26	584.5±27.63	199.6±31.43	90.6±8.22	60.4±3.43	58.4±3.04	18.1±2.09	7.0±0.17 2.9±0.08
	4	123.5±4.21	47.9±3.92	562.4±37.25	180.7±21.09	95.2±9.62	57.6±4.09	62.7±4.75	18.4±1.43	7.2±0.12 3.1±0.09
	5	126.0±5.43	50.6±4.09	605.2±34.45	201.4±19.64	94.5±8.78	54.4±3.24	65.4±3.49	19.0±3.15	7.5±0.09 3.0±0.12
S+M (1 : 5)	1	112.5±9.03	43.2±4.07	595.6±30.44	190.6±12.51	112.6±7.92	60.7±3.24	59.4±4.72	17.4±1.72	6.9±0.07 3.0±0.09
	2	120.6±5.65	46.5±2.49	613.2±25.96	196.2±15.43	116.4±8.45	61.9±5.19	58.6±5.21	18.0±2.64	7.1±0.14 3.1±0.12
	3	126.2±7.45	50.6±6.25	612.7±32.64	205.9±20.15	124.6±6.25*	65.7±3.45	61.4±4.03	17.6±3.25	7.4±0.15 3.3±0.15
	4	126.2±7.45	50.6±6.25	624.2±20.12	201.7±22.35	129.5±8.76*	62.9±4.95	62.4±5.21	19.0±2.44	7.3±0.09 3.4±0.49
	5	128.6±7.76	55.9±3.72	630.1±31.46	212.1±12.45	130.1±5.44*	64.7±3.09	62.3±4.31	19.6±1.76	7.5±0.14 3.6±0.21

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Significant difference between control and treated groups (*P<0.05)

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase, LDH; lactic dehydrogenase, ALP; alkaline phosphatase, Tg; triglyceride, Cholest; cholesterol, BUN; blood urea nitrogen.

Table 6. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic and renal microsomal cytochrome P-450 contents and NADPH-cytochrome c reductase activity in rats.

Group	Weeks	Liver		Kidney	
		P-450	Cyt. c red.	P-450	Cyt. c red.
Control	1	0.749±0.33	118.1±9.54	0.352±0.02	10.96±0.67
	2	0.743±0.07	120.9±8.92	0.359±0.03	10.52±0.54
	3	0.759±0.04	120.6±9.25	0.362±0.05	9.98±0.42
	4	0.779±0.05	121.4±8.67	0.349±0.10	9.96±0.42
	5	0.771±0.06	116.9±7.44	0.342±0.04	10.05±0.24
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	0.854±0.17	124.2±7.86	0.367±0.04	10.32±1.04
	2	0.962±0.09	128.4±9.25	0.371±0.09	10.66±0.96
	3	1.056±0.07*	130.6±9.14	0.379±0.04	10.52±0.49
	4	1.087±0.09**	132.7±8.72	0.384±0.07	11.72±0.91
	5	1.094±0.14**	134.6±9.65	0.386±0.09	11.08±1.01
MGK-264 (250 mg/kg)	1	0.714±0.04	110.6±9.69	0.365±0.04	10.45±0.57
	2	0.706±0.09	107.5±9.95	0.369±0.08	10.26±0.49
	3	0.695±0.03	104.2±7.43	0.354±0.05	10.38±0.52
	4	0.692±0.04	90.2±8.43	0.337±0.06	9.59±0.24
	5	0.684±0.15	89.6±9.41*	0.339±0.05	9.36±0.39
S+M (1 : 5)	1	0.776±0.13	109.4±3.25	0.349±0.13	9.90±1.09
	2	0.743±0.07	102.6±4.77	0.340±0.08	9.32±1.24
	3	0.741±0.04	90.2±5.79	0.339±0.05	9.32±0.43
	4	0.736±0.09	90.6±4.25	0.332±0.04	9.04±1.75
	5	0.725±0.07	88.4±6.29*	0.330±0.06	8.82±1.79

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Significant difference between control and treated group (*P<0.05, **P<0.01).

Unit; Cytochrome P-450 (nmol/mg protein), NADPH-cytochrome c reductase (Cyt. c red.) (nmol cyt. c.reduced/min/mg protein)

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

독 투여군에서는 투여횟수에 따라 감소하였으며 5주에는 유의성있게 감소하였다. 혼합투여군에서도 5주에 유의성있게 감소하였다. 따라서 혼합투여군에서 NADPH-cytochrome c reductase에 MGK-264의 영향이 S-biol보다 큰 것으로 사료된다.

신장microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량은 간장에서와는 달리 대조군에 비해 S-biol 단독 투여군에서 점차 증가하는 경향이 보이며 MGK-264 단독 투여군에서는 감소하는 경향을 보였으나 유의성은 없고 또한 혼합투여군에서도 별 차이가 없었다. NADPH-cytochrome c reductase의 활성도 cytochrome P-450 함량변화와 유사하여 별 차

이가 없었다. 이는 S-biol 및 MGK-264가 간장에서 주로 대사되기 때문에 신장에는 별 영향이 미치지 않는 것으로 사료된다.

5. 간장 및 신장 microsome 분획중의 protein함량변화

간장 및 신장 microsome 분획중의 protein함량의 변화는 Table 7과 같다. 간장 microsome분획중 protein함량은 S-biol단독투여군에서 투여횟수가 증가할수록 약간씩 증가하는 경향은 있었으나 유의성은 없었고 MGK-264 단독 및 혼합투여군에서는 점차 감소하였으며 5주 투여군에서 모두 유의성

Table 7. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic and renal microsomal protein concentration in rats.

Group	Weeks	Liver	VP (%)	Kideny	VP (%)
Control	1	23.23±0.97	—	18.41±0.51	—
	2	23.59±0.91	—	18.97±0.71	—
	3	24.95±0.43	—	18.21±0.48	—
	4	24.56±0.93	—	19.00±0.56	—
	5	24.80±0.72	—	18.98±0.24	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	24.73±0.62	6.46	19.69±0.76	6.95
	2	25.39±0.67	7.63	20.28±0.65	6.91
	3	25.92±0.73	3.89	19.84±0.52	8.95
	4	26.01±0.68	5.90	20.88±0.35	9.89
	5	26.24±0.80	5.81	21.15±0.49	11.43
MGK-264 (250 mg/kg)	1	22.95±1.05	-1.21	18.21±0.75	-1.09
	2	22.71±1.07	-3.73	18.91±0.68	-0.32
	3	21.69±0.96	-13.07	17.88±0.49	-1.81
	4	20.42±1.72	-16.86	17.99±0.68	-5.32
	5	20.17±1.43*	-18.67	17.40±0.54	-8.32
S+M (1 : 5)	1	24.89±1.72	7.15	18.91±0.36	2.72
	2	23.49±1.62	-0.42	18.72±0.27	-1.32
	3	22.65±1.51	-9.22	18.09±0.96	-0.66
	4	20.77±1.19	-15.43	18.15±0.89	-4.47
	5	20.51±1.42*	-17.30	17.56±0.69	-7.48

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.
 Significant difference between control and treated groups (*P<0.05).
 Unit; mg/g wet. weight, VP; Variation percent.
 S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

있게 감소하였다. 이것은 모두 microsome 약물대
 사효소의 활성과 유사한 경향을 보이고 있다. 신장
 micorsome 분획중 protein함량은 모든 투여군에서
 대조군과 유사한 경향이었으며 별 차이가 없었다.

6. 간장 microsome 분획중의 aniline hydroxylase 활성변화

간장 micorsome 분획중의 aniline Hydroxylase활성변화는 Table 8과 같다. S-biol 단독투
 여군에서는 투여횟수가 증가할수록 약간씩 증가하
 는 경향이 보이며 MGK-264 단독투여군에서는 약
 간 감소하는 경향이 보이고 나타내었다. 또한 혼합
 투여군에서는 MGK-264 단독투여군과 유사한 경향
 을 보이나 각 투여군에서 유의성있는 차이는 없었
 다.

7. 간장 micorsome 분획중의 과산화지질의 변화

간장 microsome 분획중의 과산화지질변화는
 Table 9와 같다. S-biol 및 MGK-264 단독 및 혼
 합투여군에서 투여횟수가 증가할수록 점차 증가하
 는 경향은 있으나 유의성있는 차이는 없었다.

8. 간장 및 신장 microsomal membrane fraction 중의 ATPase활성변화

간장 및 신장 microsomal membrane 분획중
 total ATPase, Mg²⁺ ATPase 및 Na⁺, K⁺
 ATPase 활성변화는 Table 10과 같다. S-biol 단
 독투여군 및 혼합투여군에서는 투여횟수가 증가할
 수록 total-ATPase와 Na⁺, K⁺ ATPase의 활성
 이 감소되었으며 4주후부터는 유의성있게 감소하

Table 8. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic microsomal aniline hydroxylase in rats.

Group	Weeks	Aniline hydroxylase	VP (%)
Control	1	8.234±0.131	—
	2	8.328±0.252	—
	3	8.405±0.270	—
	4	8.409±0.312	—
	5	8.431±0.224	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	8.976±0.249	9.01
	2	9.227±0.304	10.79
	3	9.526±0.215	13.34
	4	9.578±0.263	13.91
	5	9.724±0.421	15.34
MGK-264 (250 mg/kg)	1	8.024±0.265	-2.55
	2	7.928±0.313	-4.80
	3	7.901±0.301	-6.00
	4	7.625±0.352	-9.11
	5	7.625±0.124	-9.56
S+M (1 : 5)	1	8.447±0.332	2.59
	2	8.295±0.288	-1.40
	3	8.234±0.316	-2.03
	4	7.964±0.324	-5.29
	5	7.906±0.291	-6.23

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Unit; p-aminophenol formed nM/mg protein/20 min. VP; Variation percent.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

였다. 반면에 MGK-264 단독투여군에서에 별로 차이가 없었다. Mg²⁺ ATPase활성변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서는 투여횟수가 증가할수록 감소하였으나 유의성있는 차이는 없었다.

신장 microsomal membrane 분획중 Total ATPase, Mg²⁺ ATPase 및 Na⁺, K⁺ ATPase의 활성변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서는 대조군과 유사하였다. 혼합투여군에서는 total ATPase 및 Na⁺, K⁺ ATPase의 활성은 변화가 없었으나 점차 감소하여 5주에는 유의성있게 감소하였다.

9. 간장 glucose-6-phosphatase 활성변화

Table 9. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic microsomal TBA-value in rats.

Group	Weeks	TBA-value	VP (%)
Control	1	1.762±0.014	—
	2	1.743±0.029	—
	3	1.747±0.084	—
	4	1.754±0.096	—
	5	1.752±0.087	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	1.783±0.036	1.19
	2	1.821±0.054	4.48
	3	1.830±0.036	4.75
	4	1.842±0.028	5.02
	5	1.875±0.048	7.02
MGK-264 (250 mg/kg)	1	1.834±0.126	-4.09
	2	1.892±0.145	8.55
	3	1.996±0.129	14.25
	4	1.999±0.163	12.97
	5	2.043±0.243	16.61
S+M (1 : 5)	1	1.896±0.195	7.60
	2	1.904±0.172	9.24
	3	2.094±0.112	19.86
	4	2.099±0.154	19.67
	5	2.116±0.103	20.78

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Unit; nM/min/mg protein. TBA; Thiobarbituric acid, VP; Variation percent.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

간장 homogenate중 glucose-6-phosphatase 활성변화는 Table 11과 같다. S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서 투여횟수가 증가할수록 대조군에 비해 활성이 감소하는 경향이 있었으며 혼합투여군의 3주, 4주 및 5주에서는 유의성있게 감소하였다. 이는 S-biol과 MGK-264의 상승작용에 기인한 효과라고 사료된다.

10. 간장 및 혈청 cholinesterase 활성변화

간장 및 혈청 cholinesterase 활성변화는 Table 12와 같다. 간장 cholinesterase 활성변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서 투여횟수가 증가할수록 약간 감소하는 경향을 보였다. 한편 혼합투여군

Table 10. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic and renal microsomal membrane ATPase in rate.

Groups	Weeks	Liver			Kidney		
		Total	Mg ²⁺	Na ⁺ -K ⁺	Total	Mg ²⁺	Na ⁺ -K ⁺
Control	1	35.34±1.33	25.09±0.78	10.25±0.34	63.77±4.09	42.26±4.49	21.03±2.62
	2	35.52±0.77	24.15±0.68	11.37±0.29	62.76±6.43	42.35±0.97	20.96±1.69
	2	34.95±1.04	23.72±0.73	11.23±0.72	64.92±5.26	40.95±3.96	19.44±2.54
	4	34.23±1.12	22.45±0.92	11.78±0.96	63.91±3.25	41.36±5.01	21.03±2.26
	5	35.12±1.39	23.55±1.04	11.57±1.09	64.21±4.09	42.05±4.01	22.28±3.06
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	28.37±0.81	17.02±0.43	10.35±1.97	62.14±4.72	40.06±2.08	22.08±1.69
	2	26.50±1.43	15.56±0.92	10.11±0.43	61.52±5.01	39.58±2.17	21.94±2.01
	3	25.68±1.15	15.27±1.76	9.41±0.72	56.82±2.41	34.99±3.69	21.83±3.09
	4	22.23±2.76*	14.31±0.99	8.92±0.92*	54.14±4.72	34.06±2.08	20.08±1.69
	5	20.09±1.49*	14.63±1.04	6.26±0.47*	55.11±3.74	34.78±2.72	19.01±3.15
MGK-264 (250 mg/kg)	1	32.67±2.79	20.43±3.24	12.49±3.15	62.14±4.76	43.26±3.92	19.77±2.43
	2	31.72±3.69	20.01±3.27	11.69±3.01	62.76±6.43	44.35±2.54	19.39±2.91
	3	29.43±2.19	19.21±3.43	10.72±2.76	60.43±4.01	41.00±3.43	19.04±2.05
	4	30.15±3.72	19.95±1.27	10.12±4.21	60.49±3.72	41.25±2.92	19.21±3.41
	5	29.49±0.96	16.50±0.96	19.35±2.27	59.75±5.73	41.09±3.49	18.49±4.92
S+M (1 : 5)	1	30.04±3.11	18.28±1.75	11.72±3.14	59.39±2.36	38.39±3.72	21.00±2.09
	2	25.55±2.96	14.09±1.96	11.46±2.43	58.27±3.78	31.39±2.06	27.88±1.43
	3	22.72±3.57	13.28±2.04	8.53±2.72*	52.38±5.04	32.04±3.17	20.34±2.15
	4	19.37±2.52*	14.46±1.49	5.85±3.15*	50.56±4.15	28.31±1.96	22.25±3.06
	5	18.36±2.16*	14.47±2.01	4.37±2.73**	50.10±3.97	27.48±2.43*	23.62±1.69

Each value represents the mean±S.E. of data from 10 rats.

Significant difference between control and treated groups (*P<0.05, **P<0.01).

Unit: M Pi/mg protein/hr, S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 gm/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

Table 11. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic glucose-6-phosphatase activity in rats.

Group	Weeks	G-6-Pase	VP (%)
Control	1	66.45±7.21	—
	2	67.43±6.25	—
	3	68.73±4.26	—
	4	67.92±3.69	—
	5	68.09±5.24	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	65.51±3.26	-1.40
	2	63.15±4.06	-6.35
	3	60.98±4.07	-11.28
	4	60.02±3.72	-11.63
	5	59.54±2.73	-12.56
MGK-264 (250 mg/kg)	1	65.52±4.93	-1.40
	2	63.15±3.27	-6.35
	3	60.09±3.96	-12.57
	4	60.22±6.75	-11.34
	5	58.09±3.69	-14.69
S+M (1 : 5)	1	52.72±6.59	-20.66
	2	51.46±3.72	-20.68
	3	49.66±7.24*	-27.74
	4	49.05±6.36*	-27.74
	5	48.33±5.01*	-29.02

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Significant difference between control and treated groups (*P<0.05).

Unit; nM/ Pi/min/mg protein, G-6-Pase; Glucose-6-phosphatase, VP; Variation percent.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

에서는 투여횟수에 따라 더욱 감소하여 4주 및 5주에서는 매우 유의성있게 감소하였다. 이는 간장 glucose-6-phosphatase와 같이 S-biol과 MGK-264의 상승작용에 기인한 효과라고 사료된다. 혈청 cholinesterase의 활성변화도 간장 cholinesterase 활성변화와 유사한 경향을 보였으며 혼합투여군에서는 5주에 유의성있게 감소하였다. 혈청 cholinesterase의 활성도 간장의 cholinesterase의 활성과 같이 단독투여군에 비하여 혼합투여군에서 유의성있게 감소하였음은 역시 S-biol과 MGK

-264의 상승작용에 기인한 효과가 아닌가 사료된다.

11. 간장 및 혈청 carboxylesterase 활성변화

간장 및 혈청 carboxylesterase 활성변화는 Table 13과 같다. 간장 carboxylesterase 활성변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서는 대조군에 비하여 별로 차이가 없었으나 혼합투여군에서는 투여횟수에 따라 점차 감소하는 경향을 보여주고 있다. 이는 역시 glucose-6-phosphatase와 같이 S-biol과 MGK-264가 서로 상승작용을 함으로서 일어나는 효과가 아닌가 사료된다.

혈청 carboxylase 활성 변화는 S-biol 단독투여군에서는 약간 증가하는 증후가 보이고 MGK-264 단독투여군에서는 점차 감소하는 경향을 보이나 유의성은 없었다. 혼합투여군에서도 약간 감소하는 경향은 있었으나 유의성은 없었음은 MGK-264의 영향이라고 사료된다.

고 찰

1. LD₅₀치, 체중, 간장 및 신장의 중량, 혈액등의 변화

본 실험에서 S-biol의 LD₅₀치는 3,280 mg/kg으로 2,800~3,640 mg/kg의 보고²¹⁾와 일치하였으며 S-biol과 MGK-264 단독투여군에서 LD₅₀치가 감소하였음은 독성의 상승작용에 의한 효과라고 할 수 있다.

0.01~0.03% S-biol을 90~180일간 실험 동물용 사료에 섞어서 사육하였을 때 고농도 투여군에서는 체중의 증가가 억제된다고 보고하였다³⁸⁾. MGK-263 200 mg/kg 투여군에서는 거의 변화가 없었으나 1,000 mg/kg을 투여할 때 체중감소가 일어난다고 보고²⁰⁾한바 있다. S-biol 및 MGK-264를 고농도로 혼합투여하면 체중의 감소가 일어날 가능성을 제시하였지만 본 실험에서 S-biol을 단독 투여할 때 외관상의 증상으로 외부자극에 대하여 민감한 반응을 나타내으며 S-biol과 MGK-264를 혼합투여할 때는 그 증상이 더욱 심하였다. 또한 S-biol의

Table 12. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic and serum cholinesterase activity in rats.

Group	Weeks	Liver	VP (%)	Serum	VP (%)
Control	1	3.715±0.12	—	2.557±0.15	—
	2	3.824±0.11	—	2.654±0.13	—
	3	3.896±0.21	—	2.629±0.08	—
	4	3.774±0.19	—	2.574±0.17	—
	5	3.752±0.26	—	2.528±0.11	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	3.595±0.09	-3.23	2.175±0.12	-14.94
	2	2.526±0.14	-7.79	2.153±0.09	-18.88
	3	2.495±0.12	-10.29	2.094±0.04	-20.38
	4	3.378±0.15	-10.49	1.998±0.08	-21.84
	5	3.354±0.21	-10.60	1.976±0.07	-21.84
MGK-264 (250 mg/kg)	1	3.559±0.15	-4.20	2.426±0.12	-5.12
	2	3.572±0.14	-6.59	2.473±0.10	-6.82
	3	3.495±0.14	-10.29	2.396±0.14	-8.86
	4	3.342±0.16	-11.45	2.304±0.09	-10.49
	5	3.226±0.23	-14.02	2.106±0.09	-16.69
S+M (1 : 5)	1	3.309±0.19	-10.93	2.443±0.06	-4.46
	2	3.317±0.09	-13.26	2.372±0.11	-10.63
	3	3.125±0.13	-19.79	2.309±0.15	-12.17
	4	3.007±0.09*	-20.32	2.115±0.07	-17.83
	5	2.965±0.14*	-20.98	2.009±0.09*	-20.53

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

Significant difference between control and treated groups (*P<0.05).

VP; Variation percent.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

투여횟수가 증가할수록 약간의 설사증세를 관찰할 수 있었다. 그러나 본 실험에서는 체중의 감소율에 별로 변화가 없었음은 아마도 저용량을 투여하였기 때문이라고 사료된다.

Bond 등³⁹⁾은 천연 pyrethrum 1,875 mg/kg 을 90 일간 rat에 매일 경구투여 하였을 때 체중증가율은 감소하고 간장의 중량은 증가되나 pyrethrum 180 mg/kg 과 piperonyl butoxide 750 mg/kg 을 혼합투여할때 pyrethrum 단독투여보다 체중의 감소율은 적으며 간장 중량의 증가는 더욱 높아졌다고 보고한 바 있다. 한편, Carlson 등⁴⁰⁾은 permethrin 50 mg/kg 을 14 일간 rat에 경구투여 하였을 때 유의성있는 체중변화를 관찰할 수 없었다고 보고하였다.

본 실험에서는 각 약물의 단독 및 혼합투여군에서 간장 및 신장중량대 체중비율이 대조군과 유사한 경향을 보이고 있는데 이것은 투여용량과 실험기간이 단기간이라는 점도 있으나 장기의 중량변화에는 거의 영향을 미치지 않는 것은 rat에 대한 S-biol 및 MGK-264의 독성은 그리 강하지 않기 때문이라고 사료된다.

또한 S-biol의 고용량(100 mg/kg)투여할 때 혈액학적 소견에서 Lymph값이 약간 증가하나 유의성이 없었으며 또한 타 항목에서도 이와 유사하거나 아니면 변화가 없었다고 Hong¹⁵⁾ 등이 보고한 바 있다. 본 실험에서도 Hong¹⁵⁾ 등의 보고와 유사하였으며 별 변화가 없었다. 또한 0.01~0.3% S-biol을 함유한 실험동물용 사료로 90~180 일간 사육하였

Table 13. Effects of S-bioallethrin and MGK-264 on hepatic and serum carboxylesterase activity in rats.

Group	Weeks	Liver	VP (%)	Serum	VP (%)
Control	1	9.69±1.35	—	74.98±5.43	—
	2	9.64±1.09	—	72.43±6.95	—
	3	9.62±0.95	—	72.92±4.76	—
	4	9.70±1.72	—	73.21±7.92	—
	5	9.54±1.95	—	74.85±5.72	—
S-bioallethrin (50 mg/kg)	1	9.76±1.12	0.72	75.55±7.21	0.76
	2	9.74±1.09	1.04	76.37±8.04	5.44
	3	9.72±1.72	1.04	79.25±5.21	8.68
	4	9.98±1.91	2.89	78.36±6.43	7.03
	5	10.79±0.75	13.10	82.72±5.72	10.51
MGK-264 (250 mg/kg)	1	9.68±1.62	-0.10	74.46±6.22	-0.69
	2	9.63±1.73	-0.10	71.01±7.31	-1.96
	3	9.60±1.04	-0.21	72.27±4.32	-0.89
	4	9.56±1.17	-1.44	71.29±5.01	-0.89
	5	9.41±1.54	-1.36	70.36±6.78	-5.99
S+M (1 : 5)	1	9.55±1.72	-1.44	74.62±5.56	-0.48
	2	9.50±0.98	-1.45	73.04±7.42	-0.48
	3	9.44±1.05	-1.87	72.88±6.47	-0.84
	4	9.12±1.42	-5.98	71.05±5.38	-0.54
	5	8.74±1.09	-8.39	70.34±4.25	-6.03

Each value represents the mean±S.E of data from 10 rats.

VP; Variation percent.

S+M (1 : 5); S-bioallethrin (50 mg/kg)+MGK-264 (250 mg/kg).

을 때 WBC, RBC, Hgb 및 Hct 등의 혈액학적 소견에서는 별 이상이 발견되지 않았다는 Baker 등³⁸⁾의 보고와도 일치하였다.

혈청생화학적 변화에 있어서 Dikshith 등⁴⁰⁾은 독성의 초기단계에서 병리학적인 조직손상이 일어나기 이전에 투과성의 변화가 생길 경우 AST의 활성 변화없이 ALT의 활성이 증가한다고 보고하였다. Hong 등¹⁵⁾은 S-biol의 고용량을 투여할 때 AST 및 ALT의 활성이 증가하는 경향이 있으나 유의성은 없었다고 보고하였다. 본 실험에서도 이와같은 경향을 볼 수 있었다. 따라서 생체막의 손상이나 막의 투과성에는 큰 변화는 없는 것으로 사료된다.

Conish 등⁴¹⁾은 rat의 간장 손상으로 혈청 LDH₅ isoenzyme 활성이 증가되고 신장손상으로 LDH₁과 LDH₂ isoenzyme의 활성이 증가한다고 보고하였

다. 본 실험에서 단독투여군에서는 별 변화가 없었으나 혼합투여군에서는 LDH 활성이 증가하는 경향이 있었음은 혼합군에서 S-biol에 대한 MGK-264의 상승작용에 의한 것으로 사료되며 조직손상 유발의 증후를 추측하게 한다고 사료된다.

Lock 등^{42~43)}은 rat 정맥내에 cypermethrin을 투여할 때 혈중 lactate 함량이 증가된다고 보고하였다. 또한 T-syndrome 등으로 energy 소비가 촉진되어 glucose 소비가 증가되는 반면에 TCA cycle로의 산화가 느리기 때문에 혈중 lactate 함량이 증가된다는 보고가 있다. 본 실험에서도 S-biol 단독 및 혼합투여군에서 유의성있는 차이는 없었으나 LDH 활성 증가는 Rey⁸⁾나 Lock 등²⁴⁾의 보고와 같이 혈중 lactate 함량이 증가하는 것이 아닌가 사료된다. 또한 혈당치가 4~5 주후에 현저하게 증가하였

는데 이는 Rey 등⁸⁾의 deltamethrin을 rat에 복강 투여할 때와 Lock 등⁴²⁾의 cypermethrin을 rat에 정맥투여할 때 혈중 glucose함량이 증가된다는 보고와 Hong 등¹⁵⁾의 S-biol 고용량 투여에서 glucose함량이 매우 유의성있게 증가하였다는 보고와 일치하였다. 이는 Rey 등⁸⁾의 deltamethrin이 adrenal medulla에 영향을 주어 adrenaline 분비를 촉진하여 지속적으로 혈중 glucose함량이 증가된다는 보고와 같이 본 실험에서도 이러한 현상에 기인한 것으로 사료된다.

2. 약물 대사효소계의 활성변화

Pyrethroid계 살충제의 대사 및 배설에 관한 연구는 Elliot 등²⁾에 의해 연구, 보고된 바 있다. Springfield 등¹⁴⁾은 천연 pyrethrin이 약물대사효소를 약간 유도한다고 보고하였으나 Carlson 등²¹⁾은 CN기가 없는 permethrin이 약물대사효소인 cytochrome P-450 과 NADPH-cytochrome c reductase를 유도하지만 permethrin의 α -cyano analog는 이러한 약물대사효소를 유도하지 않는다고 보고하였다. Riviere 등⁴⁴⁾은 pyrethroid계 살충제가 약물대사효소를 매우 약하게 유도한다고 보고하였으며 Hong 등¹⁵⁾은 S-biol 고용량투여에 의해서 약물대사효소가 유의성있게 증가함을 보고하였다. 본 실험에서도 S-biol 이 간장 microsome에서 cytochrome P-450 과 NADPH-cytochrome c reductase를 유도하였다. 그러나 MGK-264는 이들 약물대사효소를 억제함을 알았다. 또한 효력증강제 piperonyl 화합물은 microsomal NADPH₂ system에 억제적으로 작용하여 rat에서 benzo(α) pyrene의 가수분해를 감소시키거나 발암성에는 변화를 주지 않는다고 보고된 바 있다⁴⁵⁾. 그러나 piperonyl butoxide를 포함하여 methylene dioxphenyl (MDP) 화합물은 cytochrome P-450 과 직접 또는 간접적으로 어느 부위와 결합하여 heme group의 구조를 변화시킴으로써 mixed-function oxidation기능을 감소시킨다고 보고된 바 있다. Casida⁴⁶⁾, Essac⁴⁶⁾, Wilkinson 등⁴⁷⁾은 MDP 화합물이 살충제 대신에 MFO-system의 기질로서 제공

되어 함께 사용한 살충제의 분해를 저해한다고 보고하였다. 한편 Hansch⁴⁸⁾와 Hennessy⁴⁹⁾는 MDP가 MFO-system의 기질로써 제공되는 것이 아니고 MDP 화합물의 methylene group 으로부터 hydride ion이나 hydrogen radical이 이탈되어 형성된 cation이나 free radical이 MFO-system의 어느 부위에 작용하여 살충제의 산화분해를 저해함으로써 효력증강제 작용을 나타낸다고 하였다. 이 같은 MDP 화합물은 MFO-system에 의한 살충제의 분해를 저해하여 사용한 농약의 효력을 증가시키는 것으로 보고되어 있다.⁵⁰⁻⁵²⁾ 이와 같이 효력증강제는 해충을 박멸할때 필요한 살충제의 양을 최소화 하는데 매우 중요하다. 그러나 S-biol 및 MGK-264는 간장에서 대사되어 신장으로 배설되며 이들 대사산물은 신장의 약물대사효소에는 영향을 미치지 않으나 약물투여농도 및 투여횟수가 증가할수록 간장에서의 미대사산물이 신장에 도달하여 신장에서도 어느 정도 약물대사효소에 영향을 미치는 것이 아닌가 사료된다.

간장 microsome분획 중 protein의 함량은 S-biol 단독투여군에서 약간씩 증가하는 경향이 보이며 MGK-264 단독투여군에서는 점차 감소하였다. 이것은 모두 microsome 약물대사효소의 활성과 유사한 경향을 보였다. 혼합투여군에서는 대체로 대조군과 유사한 경향을 보여주어 MGK-264가 S-biol 작용에 영향을 미치고 있는 것으로 사료된다. 신장 microsome 분획중 protein함량은 모든 투여군에서 대조군과 별 차이없이 유사한 경향을 보였다.

Aniline hydroxylase의 대사에 있어서 Riviere 등⁴⁴⁾은 Japanese 메추리에서 cypermethrin를 투여할 때 간장 microsome 분획중 aniline hydroxylase활성은 감소한다고 보고하였으며 Tasng 등⁵³⁾은 rat에서 fenvalerate를 투여할 때 microsome 분획중 aniline hydroxylase의 활성증가를 관찰하였는데 이는 fenvalerate가 체내에서 대사된 후 간장 microsome효소의 활성증가에 영향을 미친다고 하였다. 이러한 microsome 효소의 활성증가는 효소분자의 구조변경 또는 효소 단백질 활성증가에 기

인하는 것이라고 보고하였다.

한편 Hong 등⁵⁴⁻⁵⁵⁾은 cypermethrin (10 mg/kg)을 2주간 경구투여하였을 때 이 효소의 활성감소를 보고하였으며 fenvalerate 100 mg/kg를 3주간 투여할 때는 유의하게 증가하였다고 보고한 바 있다. 그러나 본 실험에서 S-biol 및 MGK-264 단독투여군과 혼합투여군에서 다같이 별 변화가 없었다. Hong 등¹⁵⁾의 pyrethroid계 농약에서 CN기 함유의 유무와 구조에 따라 aniline hydroxylase의 유도에 영향을 미치게 된다고 하고 S-biol을 고농도로 투여할 때도 유의성 있는 변화가 없었다는 보고와 유사하다고 사료된다. 간장 microsomal 분획중 S-biol 및 MGK-264의 과산화 지질에 대한 변화양상을 보면 체내 대사과정에서 free radical이 생성되지 않거나 또는 불활성화되어 이 화합물의 투여로 인한 생체 세포막의 주여성분인 인지질등의 불포화 지방산이 과산화 지질로 산화하는데 영향을 미치지 않는 것으로 사료된다.

간장 및 신장 microsomal membrane 분획중의 활성변화면에서 보면 S-biol 고용량 5주간 투여할 때 Na^+ , K^+ ATPase의 활성이 매우 유의성있게 감소하였다고 Hong 등¹⁵⁾이 보고하였는데 본 실험에서도 S-biol 단독 및 MGK-264와의 혼합투여에서 total ATPase 및 Na^+ , K^+ ATPase가 4주 이후부터 매우 유의성있게 감소하였다. 세포막은 세포내외의 환경을 분리하는 취약한 위치이므로 특히 외부장벽으로서의 세포막은 독성물질에 의해 노출되는 가장 첫번째 부분이다. 그러므로 독성물질이 막의 단백질이나 지질성분과 반응하여 수송기능과 cellular integrity에 영향을 준다. 간장 ATPase의 저해는 간세포의 비정상적인 퇴행성 변화를 일으켜 대사·해독 및 담즙분비에 영향을 주어 유리지방산과 암모니아가 증가되고 이 암모니아가 뇌 Na^+ , K^+ ATPase를 변화시키며 신장 ATPase의 저해는 뇨세관수송에 결함을 주어 이뇨 및 나트륨뇨 배설항진이 일어난다고 한다.⁵⁶⁾ Pyrethroid계 화합물이 수중의 ATPase를 저해하고 신경세포막에 있는 sodium channel에 영향을 준다고 Wouters 등⁵⁷⁾과 Casida 등⁵⁸⁾은 보고하였다. 또한 심장 Na^+ , K^+

ATPase의 저해는 calcium transient에 간접적으로 영향을 주어 이온과다 및 심장독성을 일으킨다고 알려져 있다.⁵⁹⁾ Matsumura⁶⁰⁾는 합성 pyrethroid가 mitochondrial ATPase를 저해한다고 보고하였다. 본 실험에서도 단독투여군에 비하여 혼합투여군에서 세포막에 미치는 영향이 더욱 심하게 억제되는 것으로 보아 MGK-264가 S-biol의 독성에 효력증강제 작용이 있는 것이라고 사료된다.

신장 microsomal membrane 분획중의 total ATPase, Na^+ , K^+ ATPase, Mg^{2+} ATPase 활성변화는 S-biol 및 MGK-264 단독투여군에서는 대조군과 유사하였으나 혼합투여군에서는 Mg^{2+} ATPase만이 5주간에는 유의성있게 감소하였다. Hong 등⁵⁵⁾은 간에서 fenvalerate가 대사되며 포함체로 변화하여 신장을 거쳐 배설됨으로 신장 ATPase활성에 영향을 주지 않으나 fenvalerate를 다량투여할 때 일부 미 분해물에 의하여 신장의 ATPase에 영향을 줄 것이라고 시사한바 있다. 본 실험에서도 S-biol 및 MGK-264가 간장에서 대부분 대사되며 대사산물은 신장 ATPase 활성변화에는 영향을 미치지 않는 것이라고 사료되며 S-biol과 MGK-264의 혼합투여에 의해서는 장기간 투여할 때 MGK-264가 S-biol의 대사를 저해함으로써 S-biol의 미 대사산물이 신장의 ATPase활성에 어느 정도 영향을 미치는 것이 아닌가 사료된다.

간장 glucose-6-phosphatase의 활성변화는 S-biol의 고용량을 5주간 투여할 때 이효소의 활성이 감소한다고 Hong 등¹⁵⁾이 보고하였는데 본 실험에서도 이와 유사하였다. 간장 glucose-6-phosphatase는 endoplasmic reticulum과 관련이 있고 이 효소의 활성저하는 조직 손상을 특이적으로 반영한다. Feuer 등⁵⁹⁾은 10종의 간장독성물질은 rat에 투여하였을 때 모두 glucose-6-phosphatase활성이 저해된다고 보고하였으며 Grice 등⁶¹⁾은 glucose-6-phosphatase 활성변화가 초기 간장손상의 지표로 이용되며 조직학적으로 검출되는 장기손상에 앞서서 일어난다고 보고하였다. Hong 등⁵⁴⁾은 cypermethrin과 piperonyl butoxide (100 mg/kg)를 2주간 혼합투여한 후 이 효소의 활성이 감소함

을 보고하였다. 본 실험에서도 혼합투여군에서는 단독투여군보다 간장손상에 영향을 미치는 것으로 사료된다.

Cholinesterase의 활성은 유기인계 살충제를 비롯하여 대부분의 살충제에 노출될 때 대체로 심하게 억제되어 신경독성을 유발시키는 것으로 알려져 있다⁶²⁾. Deltamethrin, permethrin과 pyrethroid계 및 isathrin등이 간장, 적혈구 및 뇌의 cholinesterase 활성을 저하시키며 저해작용은 CN기 유무와는 관계가 없다고 Kagan⁶²⁾은 보고하였다. 또한 cholinesterase의 활성이 유기인제등 acetylcholinesterase에 직접 작용하는 화합물에 의해 주로 억제되거나 간장 손상이나 영양부족 상태에서 감소된다고 Reinhold 등⁶³⁾은 보고하였다. 본 실험에서도 S-biol 및 MGK-264 단독투여에서 간장 및 혈청 cholinesterase 활성이 감소하였으며 특히 혼합투여군에서 더욱 더 그 감소율이 컸음을 알 수 있었다. Gullion⁶⁴⁾은 유기인제 살충제가 cholinesterase를 phosphorylation시키는 synergist는 그 작용부위에 상경적으로 작용하여 독성을 지속시키고 cholinesterase의 phosphorylation을 더 많이 일으켜 결과적으로 cholinesterase를 보다 억제하여 강한 독성을 유발하게 한다고 한다. 본 실험에서도 이와 같은 작용으로 혼합투여군에서 cholinesterase의 활성이 더욱 억제된 것으로 사료된다.

Soderland⁶⁵⁾, Casida⁶⁸⁾ 및 Khan⁶⁶⁾ 등은 대부분의 합성 pyrethroid계 살충제는 대사과정에서 esterase나 oxidase에 의해 용이하게 ester결합이 가수분해되며 방향족 및 methyl기의 수산화등이 일어나 독성이 감소되어 배설된다고 보고하였다. Barends⁷⁾에 의하면 pyrethroid계 살충제는 primary alcohol moieties와 secondary alcohol moieties의 구조를 가지고 있으며 secondary alcohol ester결합은 esterase의 작용을 받기 어렵다고 보고되어 있다. 또한 malathion등의 유기인계 살충제는 carboxylesterase에 의해서 가수분해되는 한편 공존하고 있는 기타 살충제의 carboxylesterase를 억제하여 malathion의 독성이 강하여 진다고 한다. 그러나 MGK-264의 대사과정에

carboxylesterase가 작용하는지에 관한 작용기전 규명은 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다. Hong등⁶⁷⁾은 DDVP을 rat에 투여할 때 간장 및 혈청 carboxylase가 감소하였다고 보고하였으며 이들은 fenvalerate를 rat에 투여할 때 간 carboxylase에는 별 변화가 없었으나 혈청 carboxylase는 증가하였다고 보고하였다.

결 론

S-bioallethrin(S-biol)의 독성에 미치는 MGK-264의 영향을 보기위해 S-biol과 MGK-264를 rat에 5주간 각각 단독 및 혼합하여 경구투여한 후 혈액학적 및 혈청 생화학적 변화를 측정하였으며 간장 및 신장에서의 약물대사효소에 미치는 영향을 조사하여 다음과 같은 실험결과를 얻었다.

1. 혈액학적 조사에서는 별 변화가 없었으며 혈청 생화학적 변화에서는 glucose함량이 S-biol 단독 및 혼합투여군에서 4주부터 유의성있게 증가하였다.
2. 간장 cytochrome P-450 함량은 S-biol 단독투여군의 4주부터 매우 유의성있게 증가하였고 NADPH-cytochrome c reductase는 MGK-264 단독 및 혼합투여군에서 5주에 유의성있게 감소하였다.
3. 간장 microsome분획중 total ATPase 활성은 S-biol 단독 및 S-biol과 MGK-264 혼합투여군에서 4주에서부터 유의성있게 감소하였다. Na⁺, K⁺ ATPase활성은 S-biol 단독 및 혼합투여군에서 4주 이후 유의성있게 감소하였다. 신장의 Mg⁺ ATPase활성은 혼합투여군에서 5주에 유의성있게 감소하였다.
4. 간장 glucose-6-phosphatase 활성은 혼합투여군에서 3주부터 유의성있게 감소하였다.
5. 간장 cholinesterase 활성은 S-biol에서 혼합투여군의 4주 및 5주에서는 유의성있게 감소하였다.

이상으로 미루어 보아 MGK-264가 S-biol의 효

력증강제로서 독성효과를 상승시키는 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Schechter, M.S. Green, N. and La Forge, F.B.: Constituent of pyrethrum flowers. XXIII. Cinerolone and the synthesis of related cyclopentenolones. *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 3165-3173 (1949).
2. Elliot, M.: Properties and applications of pyrethroids. *Environmental Health Perspectives*, **14**, 3-13 (1976).
3. Head, S.W.: Composition of pyrethrum extract and analysis of pyrethrins. In *Pyrethrum. The Natural Insecticide* (edited by Casida, J.E.). New York. pp. 25-53 (1973).
4. Elliot, M. and Janes, N.F.: Chemistry of the natural pyrethrins. In *Pyrethrum. The Natural Insecticide* (edited by Casida, J. E.). New York. pp. 55-100 (1973).
5. Verschoyle, R.D. and Barnes, J.M.: Toxicity of natural and synthetic pyrethrins to rats. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **2**, 308-311 (1972).
6. Casida, J.E.: Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides. *Environmental Health Perspectives*, **34**, 189-202 (1980).
7. Barnes, J.M. and Verschoyle, R.D.: Toxicity of new pyrethroid insecticide. *Nature*. **248**, 710-711 (1974).
8. Ray, D.E. and Cremer, J.E.: The action of decamethrin (A synthetic pyrethroid) on the rat. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **10**, 333-340 (1979).
9. Verschoyle, R.D. and Aldridge, W.N.: Structure-activity relationships of some pyrethroids in rats. *Arch. Toxicol.*, **45**, 325-329 (1980).
10. Aldridge, W.N.: Toxicology of pyrethroids. *Pesticide Chemistry: Human welfare and the Environment*, **3**, 485-490 (1983).
11. Soderlund, D.M. and Casida, J.E.: Effects of pyrethroid structure on rates of hydrolysis and oxidation by mouse liver microsomal enzymes. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **7**, 391-401 (1977).
12. Khan, N.Y.: An Assessment of the hazard of pyrethroid insecticides to fish and fish habitat. *Pesticide Chemistry: Human welfare and the Environment*, **3**, 437-450 (1983).
13. Miyamoto, J.: Degradation metabolism and toxicity of synthetic pyrethroids. *Environ. Health Perspect.*, **14**, 15-28 (1976).
14. Springfield, A.C., Carlsin, G.P. and Defeo, J.J.: Liver enlargement and modification of hepatic microsomal drug metabolism in rats by pyrethrum. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 298-308 (1973).
15. Hong, S.U., Kim, H.Y.: Toxicity of S-bioallethrin in rats. *環境毒性學會誌* vol. 7, no.12, 17-34 (1992).
16. Jun-Ichi Fukami, Takashi Shishido, Kazuo Fukunaga, and Casida, J. E.: Oxidative metabolism of rotenone in mammals, fish, and insects and its relation to selective toxicity. *J. Agr. Food Chem.* Vol. 17, No. 6. pp. 1217-1226 (1969).
17. Riskallah, M.R., Abo-Elghar, M.R., Radwan, H. S.A., Nassar, M.E., & Abd-Elghafer, S.F.: Effect of different synergists on toxicities of fenvalerate and decamethrin to susceptible and pyrethroid-resistant larvae of *Spodoptera littoralis* (Boisd). *International Pest. Control.* pp. 38-40 (1984).
18. Wach, H.: *Science*, 105. pp. 530 (1947).
19. Yamamoto, I. et al *J. Econ. Entomol.* 59, 1542 (1967).
20. McLaughlin Gormoly Kingdome: Technical bulletin. 8810, tenth ave. North inneapolis, Minnesota 55427, U.S.A. (1976).
21. Robert P. Bodnaryk, Philip S. Barker, and Lubomir Kudryk.: Interaction between synergists and permethrin in adults of the Red Flour Beetle, *Tribolium Castaneum* (Herbst). *Pest. Sci.* vol. 25, pp. 481-486 (1984).
22. Kamath, S.A., Kummerow, F.A. and Narayan, K.A.: A simple procedure for the isolation of rat liver microsomes. *FEBS Letters*, **17**, 90-92 (1971).

23. Cinti, D.L., Moldeus, P. and Schenkman, J.B.: Kinetic parameters of drug metabolizing enzymes in Ca^{2+} -sedimented microsomes from rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3249-3256 (1972).
24. Omura, T. and Sato, R.: The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370-2378 (1964).
25. Matsubara, T., Koike, M., Touchi A., Tochino, Y. and Sugeno, K.: Quantitative determination of cytochrome P-450 in rat liver homogenate. *Analytical Biochemistry*, **75**, 596-603 (1976).
26. Masters, B.S.S., Willism, Jr., C.H. and Kamin, H.: The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome c reductase from pig liver. In *enzymology* (edited by Estabrook, R.W. and Pullman, M.E.). Academic Press. New York. 10, pp. 565-573 (1967).
27. Mazel, P.: Comparison fo microsome from control and phenobarbital treated rats as to NADPH-cytochrmoec reductase activity. In *fundamenatals of Drug Metabolism and Drug Disposition* (edited by La Du, E.N., Mandel, H. G. and Way, E.L.), pp. 575-577 (1972).
28. Lowry, O.H., Rosebrough, N.J., Farr, A.L. and Randall, R.J.: Protein measurement with the folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275 (1971).
29. Kato, R. and Gillette, J. R.: Sex differences in the effectrs of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rat liver microsomes. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **150**, **2**, 285-291 (1965).
30. Imai, Y., Ito, A. and Sato, R.: Evidence for biochemically different types of vesicles in the hepatic microsomal fraction. *J. Biochem.*, **60**, 417-428 (1966).
31. 大石誠子：過酸化脂質 測定法 最新醫學 **33**, 660 (1966).
32. Katz, A.I. and Epstein, F.H.: The role of $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated ATPasein the reabsorption of sodium by the kidney. *J. Clin. Invest.*, **46**, 1999-2011 (1967).
33. Boyer, J.L. and Reno, D.: Properties of ($\text{Na}^+ - \text{K}^+$)-activated ATPasein rat liver plasma membrane enriched with bile canaliculi. *Biochem. Biophys. Acta.*, **401**, 58-72 (1975).
34. Fiske, C.H. and Subbarow, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, **66**, 375-400 (1925).
35. Traiger, G.J. and Plaa, G.L.: Differences in the potentiation of carbontetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**, 105-112 (1971).
36. Ellman, G.L., Courtney, K.D., Ander, Jr., V. and Featherstone, R.M.: A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, **7**, 88-95 (1961).
37. Nachlas, M.M. and Seligman, A.M.: Evidence for the specificity of esterase and lipase by the use of three chromogenic substrates.
38. Baker, G.J. and Preiss, F.J.: A third generation pyrethroid. S-bioallethrin. Soap Cosmetics Chemicla Specialties, pp. 36, 38-40, 44, 50-52 (1973).
39. Bond, H., Mauger, k. nd Defeo, J.J.: Interactions in the toxicity of pyrethrum, synergist and other chemicals to mammals, In *pyrethrum. The Natural Insecticide* (edited by Casida, J.E.). Academic Press. New York. pp. 174-194 (1973).
40. Dikshith, T.S.S., Datta, K.K., Raizada, R. B. and Kushwah, H.S.: Effects of paraquat dichloride in male rabbits. *Indian Journal of Experimental Biology*, **17**, 926-928 (1979).
41. Cornish, H.H., Barth, M.L. and Dodson, V.N.: Isozyme profiles and protein patterns in specific organ damage. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **16**, 411-423 (1970).
42. Lock, E.A. and Berry, P.N.: Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermenthrin administration. *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **8**, 623-626 (1980).
43. Lock, E.A. and Berry, P.N.: Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermenthrin administration. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 508-514 (1981).

44. Riviere, J.L., Bach, J. and Grolleau, G.: Effect of pyrethroid insecticides and N-(3, 5-dichlorophenyl) dicarboximide fungicides on microsomal drug metabolizing enzymes in the Japanese Quail (Coturnix). *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 479-485 (1983).
45. Casida, J.E., Engel, J.L., E.G., Kamienski, F.X., and Kuwatsuka, S.: Methylene-C14-dioxyphenyl compound: Metabolism in relation to their synergistic action. *Science*. **153**, 1130 (1966).
46. Esaac, E.G., and Casida, J.E.: Metabolism in relation to mode of methylenedioxyphenyl synergists, in house flies. *J. Agric. Food Chem.* **17**, 539-550.
47. Wilkinson, C.A., and Hicks, L.J.: Microsomal metabolism of the 1, 3-benzodioxole ring and its possible significance in synergistic action. *J. Agr. Food Chem.* **17**, 829-836 (1969).
48. Hansch, C.: The use of homolytic, steric, and hydrophobic constants in a structure-activity study of 1, 3-benzodioxole synergists. *J. Med. Chem.* **11**, 920-924
49. Hennessy, D.J.: Hydride-transferring ability of methylenedioxybenzenes as a basis of synergistic activity. *J. Agr. Food. Chem.* **13**, 218-220 (1965).
50. Yun-Pei Sun, and Johnson, E.R.: *J. Agric. Food Chem.*, **8**, 261 (1960).
51. Fukuto, T.R., Metcalf, R.L. Winton, M.Y. and Robert, P.A.: *J. Econ. Entomol.*, **55**, 341 (1962).
52. Lichtenstein, F.P., Schuiz, K.R. and Cowley, G. T.: *J. Econ. Entomol.*, **56**, 485 (1963).
53. Tang, C.Y., Wu, H.Q. and Liu, Y.G.: Effects of fenvalerate on enzymes of rat liver cell membranes and microsomes. *Journal of Tongji Medical University*, **6**, 15-20 (1986).
54. Hong, S.U., Jung, K. H.: Cypermethrin과 Piperonyl butoxide가 rats의 毒性반응에 미치는 영향. *大韓藥學誌*, **34**, 69-79 (1990).
55. Hong, S.U., Lee, S.K.: Fenvalerate에 미치는 Carbaryl의 영향. *환경독성학회지*, (1991).
56. Nechay, B.R.: Biochemical basis of diuretic action. *J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 626-641.
57. Wouters, W. and J. Van den Bercken: Review. Action of pyrethroids. *Gen Pharmac.*, **9**, 387-389 (1978).
58. Casida, J. E., Gammon, D.W., Glickman, A.H. and Lawrence, L.J.: Mechanisms of selective action of pyrethroid insecticides. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **23**, 413-438 (1983).
59. Feuer, G., Golberg, L., and Le Pelley, J.R.: Liver response tests, I. Exploratory studies on glucose-6-phosphatase and other liver enzymes, *Fd. Cosmet. Toxicol.*, **3**, 235-249 (1965).
60. Matsumura, F. and Ghiasuddin, S.W.: Neurotoxicology of insecticides and pheromones (edited by Narahashu, T.). pp. 245-247, Plenum Press. New York.(1979).
61. Grice, H.C.: The changing role of pathology on modern safety evaluation. *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **1**, 119-152 (1972).
62. Kagan, Yu.S., Pan'shina, T.N., and Sasinovich, L.M.: Biochemical effects of the toxic activity of synthetic pyrethroid. *Gig. Sanit.*, **1**, 7-9 (1980).
63. Reinhold, J.G., et al: Measurement of serum CHE activity. *Amer. J. Clin. Path.* **23**, 645 (1953).
64. Gullino, M.L., and Sisler, H.D.: Antagonism of iprodione toxicity to botrytids cinerea by Mixed function oxidase inhibitors. *Pestic. Sci.* **17**, 143-149 (1986).
65. Soderland, D.H. and Casida, J.E.: Effect of pyrethroid structure on rates of hydrolysis and oxidation by mouse liver microsomal enzyme. *Pestic. Biochem. Physiol.*, **7**, 391 (1977).
66. Khan, N.Y.: An assessment of the hazard of pyrethroid insecticides to fish and fish halitate. *Pesticide chemistry: Human welfare and the Environment*, **3**, 437 (1983).
67. Hong, S.U., Park, C.B.: Rat 의 Dichlorovus 의 독성에 미치는 Synethrin의 영향. *Kor. J. Environ. Toxicol*, **7**, 21-39 (1992).