

Fenvalerate의 독성에 미치는 Carbaryl의 영향

이 상 기·홍 사 옥

성균관대학교 약학대학

Effect of Carbaryl on the Toxicity of Fenvalerate in Rats

Sang Ki Lee and Sa Uk Hong

College of Pharmacy, Sung Gyun Gwan University

ABSTRACT

The object of this study is to investigate the toxicity of fenvalerate [(RS)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(RS)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutyrate] and the effect of carbaryl on the toxicity of fenvalerate.

Rats were treated with fenvalerate (50 mg/kg, 100 mg/kg), carbaryl (50 mg/kg, 100 mg/kg) or mixtures of the two compounds (fenvalerate+carbaryl: 50 mg/kg+50 mg/kg, 50 mg/kg+100 mg/kg) by oral administration for 1~3 weeks. Control groups were treated with corn oil.

The experimental results were summarized as follows.

1. LD₅₀ values of fenvalerate and carbaryl in male rats were 385 mg/kg and 625 mg/kg respectively. When 50 mg/kg and 100 mg/kg of carbaryl were administered, LD₅₀ values of fenvalerate were 265 mg/kg and 225 mg/kg respectively.
2. Biochemical parameters such as ALT, LDH and glucose in serum were much more increased in the groups treated with mixture than the groups treated with either one of fenvalerate or carbaryl.
3. The groups treated with carbaryl and mixture for 3 weeks, the contents of cytochrome P-450 in the liver were significantly increased. In renal microsomal fractions, however, no significant changes of drug metabolizing enzyme activities were observed.
4. The activities of aniline hydroxylase in hepatic microsomal fractions were in-

creased in the groups treated with fenvalerate and mixture and activity was much more increased in the groups treated with mixture.

5. The activities of ATPase in the groups treated with fenvalerate were decreased than that of groups treated with mixture. TBA values and the activity of glucose-6-phosphatase in the liver were not significantly changed.

6. In mixture treated groups, the activities of cholinesterase in serum and in the liver were more decreased than those of carbaryl treated groups. The activities of carboxylesterase in serum in the liver were slightly increased in mixture treated groups, but in fenvalerate treated groups, the activities of carboxylesterase were much more increased than those of control groups.

7. As a result of this study, when carbaryl was as the synergist of fenvalerate, carbaryl inhibited the activities of esterases, so the toxicity of fenvalerate was increased.

緒 論

합성 pyrethroid계 살충제의 연구는 1949년 Schechter 등¹⁾에 의해 allethrin이 개발된 이래 1973년에는 permethrin, 1974년에는 cypermethrin 및 deltamethrin이 개발되었으며 그후 1976년에는 fenvalerate가 개발되었다^{2,3)}.

합성 pyrethroid계 살충제는 selective ratio의 평균치가 4,500으로 매우 높으며⁴⁾ 그 중독증상은 T-syndrome과 CS-syndrome을 나타내며^{5,6)} cis체가 trans체 보다도 독성이 강하다고 한다^{7,8)}.

Fenvalerate를 위시하여 pyrethroid계 살충제는 일반적으로 돌연변이성, 발암성, 최기형성이 발현되지 않았으나 신경조직에 작용하여 sodium channel, Ca²⁺-ATPase에 영향을 미친다고 한다. 그러나 최근 Flodström 등⁹⁾은 fenvalerate가 potential tumor promoter라고 보고한 바 있다.

Fenvalerate는 4개의 이성체가 있으며 그중 (2S, αS)가 가장 활성이 높다고 알려져 있다.

일반적으로 pyrethroid계 살충제의 대사에 관한 연구 보고는 허다하다. Springfield¹⁰⁾ 및 Carlson 등¹¹⁾은 천연 pyrethrins과 permethrin이 약물대사 효소에 미치는 영향을 보기 위해 cytochrome P-450 함량변동에 관하여 연구한 바 있다. 한편

Riviere 등¹²⁾은 α-cyano analog를 함유한 pyrethroid계 살충제의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome C reductase 활성에 미치는 영향에 대하여 보고한 바 있다. 또한 Matsumura 등¹³⁾은 ATPase에 미치는 pyrethroid계의 영향에 대하여 보고한 바 있다.

한편 carbaryl에 대한 毒性學的 연구는 허다하며 cholinesterase의 가역적인 저해작용이 있고¹⁴⁻¹⁹⁾ 현저한 cholinergic 작용을 나타낸다고 한다²⁰⁾. Neskovic 등²¹⁾은 carbaryl이 rat의 cytochrome P-450 함량을 증가시키나 NADPH-cytochrome C reductase의 활성을 감소시킨다고 보고하였다. Dikshith 등²²⁾은 carbaryl이 rat간의 ATPase 및 glucose-6-phosphatase 활성 등 병리 조직학적 변화를 일으키지 않았다고 보고하였다.

최근에는 pyrethroid계 살충제의 synergist로 유기인계 및 carbamate계 살충제를 혼합사용하여 살충력을 증가시키는 연구가 활발히 진행되고 있다^{23,24)}. 그러나 이러한 혼합물이 포유동물의 약물대사 효소 및 생체막 등에 미치는 영향 등에 관해서는 별로 보고된 바가 없다. 따라서 금번 저자 등은 fenvalerate와 synergist로서 carbaryl을 rat에 단독 및 혼합 투여하여 혈액상 및 약물대사 효소의 활성 변화를 조사하는 한편 과산화지질 및 ATPase 등 효소의 활성 변화를 관찰하여 약간의 지견을 얻었기

에 이에 보고하는 바이다.

實驗方法

1. 실험동물 및 약물투여 방법

체중 220 g 내외의 웅성 Sprague-Dawley계 rat를(삼육축산 제공) 1주간실험실 환경에 적응시킨 후 1개군을 10마리로 하였다. 사료는 시판 배합고형 사료를, 급수는 수도수를 사용하였다. 실험군은 약물을 1일 1회씩 1~3주간 각각 경구투여하였으며 회생전 24시간은 물만 공급하고 절식시켰다(사료의 조성은 조단백질 22.1% 이상, 조지방 3.5% 이상, 조섬유 5.0% 이하, 조회분 8.0% 이하, Ca 0.6% 이상, P 0.4% 이상이었다).

① 대조군

Corn oil을 5 ml/kg씩 경구투여하였다.

② Fenvalerate 및 carbaryl 단독투여군

Fenvalerate(순도 93.5% isomer) 및 carbaryl(순도 97.5%)를 각각 corn oil에 용해 또는 균일하게 현탁하여 50 mg/kg 및 100 mg/kg씩을 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

③ 혼합투여군

Fenvalerate 50 mg/kg에 각각 carbaryl 50 mg/kg 및 100 mg/kg씩을 혼합하여 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

2. LD₅₀의 측정

LD₅₀치는 Behrens-Kärber 법에 의하여 구하였다.

3. 체중, 간장 및 신장의 중량측정

체중, 간장 및 신장의 중량측정은 약물투여전과 최종 약물투여 24시간 후에 측정하였다. 간장 및 신장은 saline 용액으로 관류, 혈액을 제거하여 적출하고, saline 용액으로 세척하여 여지로 수분을 제거한 다음 즉시 칭량하였다.

4. 혈액 생화학적 변화측정

최종 약물 투여 24시간 후에 rat 복부대동맥에서

채혈한 후 혈청을 분리하여 blood autoanalyzer로 혈액생화학적 변화를 조사하였다.

5. 간장 및 신장의 microsome 분획의 분리

적출한 간장 및 신장조직을 Potter Elverhjem homogenizer를 사용하여 균일하게 homogenize하고 10~20%의 상기 homogenate를 Kamath 등²⁵⁾의 방법을 개량한 Cinti 등²⁶⁾의 방법에 따라 원심분리하여 그 pellet를 microsome 분획으로 사용하였다.

① Cytochrome P-450 함량

Microsome 분획 중의 cytochrome P-450 함량은 Omura와 Sato²⁷⁾의 방법을 참조하고 Matsubara 등²⁸⁾의 변법에 준하여 differential spectrophotometry로 측정하였다.

② NADPH-cytochrome C reductase 활성측정

Masters 등²⁷⁾ 및 Mazel³⁰⁾의 방법에 준하여 550 nm에서 1분간의 흡광도 차를 측정하고 molar extinction difference를 19.1 mM⁻¹ cm⁻¹로 하여 NADPH-cytochrome C reductase의 활성을 산출하였다.

③ Aniline hydroxylase의 함량 측정

간 microsome 분획중 aniline hydroxylase의 활성 측정은 Kato와 Gillete³¹⁾의 방법에 준하여 파장 640 nm에서 흡광도를 측정 산출하였다.

④ 간장중의 과산화지질의 측정

Oishi³²⁾의 방법에 따라 조작하고 spectrophotometer로 352 nm에서 흡광도를 측정 산출하였다.

6. 간장 및 신장 heavy microsomal membrane 분획의 분리

Homogenizing medium(5 mM EDTA, 0.1% deoxycholic acid, 30 mM tris-HCl을 함유한 0.25 M sucrose 용액, pH 7.5)를 넣고 Potter Elverhjem homogenizer를 사용하여 homogenize한 후 Katz 등³³⁾의 방법에 따라 differential centrifugation하여 얻은 heavy microsomal

membrane fraction에 homogenizing medium을 넣어 사용하였다.

① Total ATPase 활성측정

Heavy microsome 분획중의 total ATPase(이하 T-ATPase) 활성측정은 Boyer와 Reno³⁴⁾의 방법을 수정하여 다음과 같은 방법으로 측정하였다. 즉, incubation medium(100 mM NaCl, 20 mM KCl, 10 mM imidazol buffer (pH 7.5), 5 mM MgCl₂)에 enzyme protein(heavy microsomal membrane suspension) 0.5 ml를 넣고 37°C에서 3분간 preincubation시킨 다음 2 mM ATP-Na₂ 용액을 넣어 총반응액을 5 ml로 하여 정확히 10분간 반응시켰다. 35% trichloroacetic acid 용액 1 ml 넣어 ice bath중에서 5분간 방치하여 반응을 중지시키고 1,500 g에서 10분간 원심분리하여 단백질을 제거하고 상등액을 얻었다. 이 상등액 2 ml을 취하여 유리된 무기인(Pi)을 Fiske-Subbarow³⁵⁾ 방법으로 측정하였다.

② Mg²⁺ ATPase 활성측정

Mg²⁺ ATPase 활성은 T-ATPase 측정용 medium의 조성과 같으나 20 mM KCl 대신에 1 mM Ouabain을 넣어 Na⁺-K⁺ ATPase 활성을 제거시킨 후 T-ATPase와 동일한 방법으로 측정하였다.

7. 간장 glucose-6-phosphatase 활성측정

적출한 간장은 냉각한 0.1M pH 6.2 trismaleate 완충액으로 세척하여 무게를 칭량하고 냉각한 pH 6.2 tris-maleate 완충액으로 20%(w/v) 간장 homogenate를 조제하였다. 이 homogenate를 다시 냉각된 pH 6.2 tris-maleate 완충액으로 희석하여 20 mg/ml 농도의 현탁액을 조제하였다. 상기에 서 조제한 20 mg/ml 현탁액 0.2 ml를 취하여 Traiger와 Plaa³⁶⁾의 변법에 따라 반응시키고 원심분리하여 상등액 2.0 ml를 Fiske-Subbarow³⁵⁾ 방법에 따라 무기인(Pi)를 측정하였다.

8. 간장 및 혈청 cholinesterase 활성측정

간장 cholinesterase의 활성은 간 1 g에 0.036 M

phosphate buffer를 넣어 homogenize한 후 동일한 완충액을 넣어 10 mg/ml로 희석하여 검체로 하였다. 혈청은 증류수를 넣어 50~100배 희석한 것을 검체로 하였다. 이들 검체중의 cholinesterase 활성은 Ellaman 등³⁷⁾의 방법에 따라 410 nm에서 측정하였다.

9. 간장 및 혈청 carboxylesterase 활성측정

간장 carboxylesterase 활성은 Nachlas 등³⁸⁾의 방법에 따라 간 1 g에 0.25 M sucrose 10 ml을 넣어 저온에서 충분히 homogenize한 후 수분간 1,500 rpm으로 원심분리하여 상등액을 검체로 하였으며 혈청은 증류수로 50~100배 희석하여 검체로 사용하였다.

實驗結果 및 考察

Fenvalerate의 중독증상은 단독투여할 때 타액 분비 과다, 간대성 경련 등의 CS-syndrome을 관찰할 수 있었으며 약물농도 및 투여 횟수가 증가함에 따라 심화됨을 볼 수 있었다. carbaryl에서도 fenvalerate와 유사한 증상을 볼 수 있었으며 fenvalerate에 carbaryl을 혼합투여한 군에서는 각 단독투여군에 비해 중독증상의 발현시간이 빨랐으며 작용시간도 지속되었다. 이는 fenvalerate의 독성이 carbaryl의 첨가로 인하여 증가되기 때문인 것으로 사료된다.

1. LD₅₀치의 측정

Fenvalerate와 carbaryl의 LD₅₀치는 fenvalerate 385 mg/kg, carbaryl 625 mg/kg이었다. fenvalerate의 dimethyl sulfoxide 용액은 rat에 대한 경구 LD₅₀치가 451 mg/kg였으며 신뢰구간은 300~630 mg/kg이라는 보고³⁹⁾와 유사하였다. carbaryl의 rat에 대한 LD₅₀치는 625 mg/kg로서 500~850 mg/kg이라고 보고한 범위에 속하였다. carbaryl 50 mg/kg 및 100 mg/kg 혼합투여군의 LD₅₀치는 각각 265 mg/kg 및 225 mg/kg이었다.

2. 체중, 간 및 신장의 중량변화

① 체중변화

Fenvalerate 및 carbaryl 투여할 때 체중변화는 Table 1에서 보는 바와 같다.

Fenvalerate 및 carbaryl 단독투여군은 대조군에 비해 체중이 감소하는 경향이 있었다. 혼합투여

군에서는 단독투여군 보다는 더욱 체중이 감소하는 경향이 있었다.

② 간장 및 신장의 중량변화

간장 및 신장의 중량변화는 Table 2에서와 같다.

Fenvalerate 및 carbaryl의 단독투여군과 혼합투여군에서 각 약물의 농도, 투여횟수의 증가에 따라 간장, 신장의 중량대 체중의 비율은 증가하는 경

Table 1. Effect of fenvalerate and carbaryl on body weight gain in rats.

Groups	1 week			2 weeks			3 weeks		
	Initial	Final	Gain (%)	Initial	Final	Gain (%)	Initial	Final	Gain (%)
Control	210.7±3.43	215.6±6.67	+2.33	218.9±4.78	245.3±6.43	+12.06	215.6±5.24	261.1±4.59	+21.10
Fenvalerate (50 mg/kg)	215.7±6.63	210.6±7.61	-2.36	209.3±4.60	225.5±6.13	+ 6.31	213.5±4.33	243.2±7.10	+13.91
Fenvalerate (100 mg/kg)	228.0±6.04	219.3±5.22	-3.82	217.1±7.04	224.2±4.61	+ 3.27	218.8±5.81	239.8±3.14	+ 9.60
Carbaryl (50 mg/kg)	214.2±5.30	208.6±4.64	-2.61	214.7±5.84	227.6±3.89	+ 6.01	213.5±4.33	247.4±5.94	+15.88
Carbaryl (100 mg/kg)	210.9±4.05	202.8±5.53	-3.84	209.6±6.34	219.7±3.14	+ 4.82	212.2±5.63	238.6±4.53	+12.44
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (50 mg/kg)	212.7±5.78	203.8±5.30	-4.18	208.3±2.36	218.7±5.74	+ 4.99	210.7±5.89	239.3±6.46	+13.57
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (100 mg/kg)	214.0±4.44	202.2±3.69	-5.51	209.6±4.53	217.7±5.43	+ 3.87	208.3±3.86	229.8±4.68	+10.32

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

Table 2. Effect of fenvalerate and carbaryl on liver and kidney weight per body weight ratio (%) in rats.

Groups		1 week		2 weeks		3 weeks	
		Weight	Ratio ^a	Weight	Ratio ^a	Weight	Ratio ^a
Control	L ^b	6.38±0.22	2.96±0.09	7.29±0.27	2.97±0.07	7.86±0.26	3.01±0.09
	K ^c	1.55±0.55	0.72±0.05	1.74±0.07	0.71±0.03	1.85±0.04	0.71±0.02
Fenvalerate (50 mg/kg)	L ^b	6.32±0.26	3.00±0.08	6.74±0.20	3.04±0.10	7.47±0.18	3.07±0.07
	K ^c	1.54±0.05	0.73±0.05	1.65±0.05	0.74±0.03	1.82±0.04	0.75±0.03
Fenvalerate (100 mg/kg)	L ^b	6.60±0.30	3.01±0.11	6.91±0.26	3.08±0.08	7.55±0.22	3.15±0.16
	K ^c	1.62±0.04	0.74±0.05	1.67±0.07	0.75±0.05	1.85±0.07	0.77±0.04
Carbaryl (50 mg/kg)	L ^b	6.30±0.22	3.02±0.08	6.91±0.21	3.04±0.08	7.62±0.18	3.08±0.07
	K ^c	1.52±0.06	0.73±0.04	1.66±0.05	0.73±0.03	1.83±0.06	0.74±0.04
Carbaryl (100 mg/kg)	L ^b	6.25±0.25	3.08±0.10	6.81±0.21	3.10±0.10	7.59±0.21	3.18±0.08
	K ^c	1.48±0.04	0.73±0.04	1.63±0.03	0.74±0.03	1.79±0.03	0.75±0.03
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (50 mg/kg)	L ^b	6.26±0.21	3.07±0.10	6.74±0.18	3.08±0.09	7.56±0.19	3.16±0.08
	K ^c	1.51±0.05	0.74±0.04	1.66±0.08	0.76±0.03	1.87±0.05	0.78±0.05
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (100 mg/kg)	L ^b	6.29±0.21	3.11±0.09	6.84±0.24	3.14±0.08	7.63±0.20	3.32±0.07*
	K ^c	1.54±0.05	0.76±0.03	1.70±0.05	0.78±0.03	1.84±0.04	0.80±0.04

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

a : organ weight/body weight×100, b : Liver, c : Kidney

향이 있었다. Parker 등⁴⁰⁾은 1,000 ppm의 fenvalerate를 사료에 섞어 2년간 투여한 rat에서 체중 증가가 억제되나 뇌, 간장, 비장의 중량대 체중비율은 증가함을 보고하였다.

Bond 등⁴¹⁾은 천연 pyrethrum 1.875 mg/kg을 rat에 90일간 매일 경구투여할 때 체중 증가율은 감소하나 간의 중량은 증가됨을 보고하였다. Neskovic²¹⁾은 2,000 ppm의 carbaryl를 함유한 사료를 60일간 rat에 투여할 때 별로 체중변화를 볼 수 없었으나 숫컷에서는 간중량의 증가가 관찰되었다고 한다. Cecil 등⁴²⁾도 100 ppm의 carbaryl를 함유한 사료를 rat에 2개월간 경구 투여시 암컷에서 간 중량증가를 보고하였다.

본 실험에서도 단독 및 혼합투여군에서 간장 및 신장 중량대 체중비율은 약간씩 증가하는 경향이 있었으며 특히 carbaryl 100 mg/kg 혼합투여군은 3주에서 간 중량대 체중비율이 유의성있는 증가를 나타내었다.

Rat의 사료 섭취량은 Table 3에서와 같다. 1마리당의 평균 사료 섭취량은 대조군에 비해 단독투여군에서 감소하는 경향이 있었으며 혼합투여군에서는 더욱 감소하였다. 체중 증가율의 감소는 주로 사료섭취량에 기인한다고 사료된다.

3. 혈청생화학적 변화

혈청 생화학적 변화는 Table 4에서와 같다.

Aspartate aminotransferase(이하 AST)의 활성은 fenvalerate 및 carbaryl 단독투여군 및 혼합

투여군에서 투여횟수가 증가함에 따라 증가하는 경향이었으나 유의성은 없었다.

Alanine aminotransferase(이하 ALT) 활성은 fenvalerate 100 mg/kg 및 carbaryl 100 mg/kg을 3주 투여한 군에서만 유의성있게 증가하였다. 그러나 혼합 투여군에서는 1, 2, 3주 모두 유의성있는 증가를 나타내었다.

Dikshith 등⁴⁴⁾은 독성의 초기 단계인 조직손상이 일어나기 이전에 막투과성의 변화가 생길 경우 AST 활성 변화가 거의 없고 ALT 활성만 증가한다고 보고하였다.

Alkaline phosphatase의 활성변화는 별로 유의성이 없었다.

Lactic dehydrogenase(이하 LDH) 활성은 fenvalerate 50 mg/kg 및 100 mg/kg 단독투여군에서 각각 2주 및 1주부터 유의성있는 증가가 나타났다. 혼합투여군은 단독투여군과 유사한 경향이었으나 더욱 현저한 증가를 나타내었다.

Carnish 등⁴⁵⁾은 rat의 간이 손상을 입을 때 혈청 LDH₅ isozyme 활성이 증가되고 신장의 손상에서는 LDH₁과 LDH₂ isozyme의 활성이 증가한다고 하였다.

Lock 등^{46,47)}은 rat에 cypermethrin을 정맥투여할 때 혈중 lactate 함량이 증가됨을 보고하였다. 본 실험에서도 fenvalerate 단독투여군 및 혼합투여군에서 LDH의 활성증가는 조직손상의 유발로 인한 것이 아닌가 사료된다.

Glucose 량의 변화는 carbaryl 단독투여군에서는 별로 증가하지 않았으나 fenvalerate 단독 투여군 및 혼합 투여군에서는 현저히 증가하였다. Ray 등⁴⁸⁾은 deltamethrin을 rat 복강에 투여할 때 Lock 등^{46,47)}은 cypermethrin을 rat 정맥에 투여할 때 혈중 glucose 함량이 증가됨을 보고하였다. Cremer 등⁴⁹⁾은 adrenal medulla에서 adrenaline의 분비에 deltamethrin이 영향을 주어 지속적으로 혈중 glucose 함량이 증가되는 것이라고 보고하였다. 따라서 본 실험에서 fenvalerate 투여에 의한 혈중 glucose 함량의 증가도 이러한 현상에 기인하는 것으로 사료된다.

Table 3. Effect of fenvalerate and carbaryl on average food consumption in rats.

Groups	1 week	2 weeks	3 weeks
Control	82	186	320
Fenvalerate (50 mg/kg)	81	178	296
Fenvalerate (100 mg/kg)	79	166	281
Carbaryl (50 mg/kg)	82	175	292
Carbaryl (100 mg/kg)	76	165	278
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (50 mg/kg)	78	169	286
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (100 mg/kg)	75	158	270

Table 4. Effect of fenvalerate and carbaryl on biochemical parameters in rat serum.

Groups	Week	AST (U/L)	ALT (U/L)	ALP (U/L)	LDH (U/L)	Glucose (mg/dl)
Control	1	118.1± 8.26	44.9±3.58	202.7±14.55	579±24.1	94.7±8.30
	2	118.0± 6.60	44.0±2.69	203.3±17.63	587±18.9	95.1±9.84
	3	121.2± 7.80	46.0±2.42	209.8±19.80	580±21.5	94.3±7.11
Fenvalerate (50 mg/kg)	1	118.8± 8.56	49.8±4.01	208.0±18.09	651±26.3	109.3±6.25
	2	120.7± 3.30	50.5±3.25	208.0±12.81	695±24.9**	123.8±6.76*
	3	124.0± 7.86	58.3±4.44*	212.0±12.90	708±22.5**	139.7±7.14**
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	122.1± 7.79	50.8±4.11	208.1±17.21	608±19.7**	122.8±6.79**
	2	124.3± 8.03	51.3±3.70	210.3±16.72	708±24.7**	150.3±7.36**
	3	125.2± 7.30	58.9±2.71*	212.2±14.19	829±30.0**	172.1±6.28**
Carbaryl (50 mg/kg)	1	122.2± 4.54	47.0±3.90	202.4±12.42	629±19.6	99.7±8.63
	2	124.7±14.70	47.3±3.84	202.3± 9.96	672±29.1*	102.3±5.12
	3	126.6±11.27	50.3±4.34	199.8±14.74	690±23.7**	104.5±8.46
Carbaryl (100 mg/kg)	1	124.9± 3.77	49.0±2.83	200.1±22.42	640±30.3	100.0±6.35
	2	127.2± 7.63	53.0±3.60	197.8±17.67	702±38.6*	104.0±2.76
	3	130.8±11.11	55.3±2.85*	196.8±19.61	749±24.0**	113.7±8.62
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (50 mg/kg)	1	122.5± 9.74	56.0±3.82*	206.7±13.50	647±28.2	110.4±6.38
	2	125.1± 7.54	58.0±3.68**	204.3± 5.22	708±25.4**	126.1±7.94*
	3	130.2± 9.73	63.7±4.81**	201.2±15.17	732±15.5**	140.6±8.84**
Fenvalerate (50 mg/kg) + Carbaryl (100 mg/kg)	1	124.3± 6.46	65.8±5.12**	199.7±14.23	654±18.5*	112.5±8.76
	2	131.3± 9.64	68.3±4.27**	195.8± 4.76	719±31.6**	130.6±7.86**
	3	139.7± 7.81	78.3±5.04**	193.4±10.96	767±20.1**	147.3±9.74**

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

4. 간장 및 신장 microsome 분획중의 cytochrom P-450의 함량과 NADPH-cytochrome C reductase 활성의 변화

간 및 신장의 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome C reductase 활성의 변화는 Table 5에서와 같다.

간 microsome 분획중의 cytochrome P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화 : 간 microsome 분획중의 cytochrome c 함량 변화는 fenvalerate 단독투여군에서는 별 변화가 없었으며 carbaryl 단독투여군 및 혼합투여군에서는 점차 증가하는 경향이 있었다. 특히 carbaryl 100 mg/kg 단독투여군과 carbaryl 100 mg/kg 혼합 3주 투여군에서 유의성있는 증가를 보였다. 간 microsome 분획중의 NADPH-cytochrome c

reductase 활성은 fenvalerate 단독 투여군에서는 약간 증가하는 경향이 있고 carbaryl 단독 투여군 및 혼합 투여군에서는 약간 감소하는 경향을 보이나 유의성은 없었다. Springfield 등¹⁰⁾ 및 Riviere 등¹²⁾은 각각 천연 pyrethrum 및 합성 pyrethroid가 약물대사 효소를 미약하게 유도함을 보고하였다. Carlson 등¹¹⁾은 CN가 없는 pyrethroids는 cytochrome P-450 과 NADPH-cytochrome c reductase를 유도하지만 permethrin의 α -cyano analog는 약물대사효소를 유도하지 않는다고 보고하였다. Tang 등⁵⁰⁾은 fenvalerate가 in vivo에서 cytochrome P-450을 유도하나 in vitro에서는 유도하지 않았으며 이는 생체내에서 fenvalerate의 대사물질이 약물대사효소를 유도하기 때문이라고 보고하였다. 대부분의 pyrethroid계 살충제는 체내에서 esterase 및 oxidase에 의해 ester 결합이 용

Table 5. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic and renal microsomal cytochrome P-450 contents and NADPH-cytochrome c reductase activity in rats.

Groups	Week	Liver		Kidney	
		P-450	NADPH-cyt. c red.	P-450	NADPH-cyt. c red.
Control	1	1.17±0.05	125.9± 8.92	0.34±0.02	9.99±0.64
	2	1.18±0.04	126.9± 3.44	0.33±0.02	9.90±0.56
	3	1.17±0.05	124.6±12.44	0.33±0.04	9.91±0.66
Fenvalerate (50 mg/kg)	1	1.17±0.04	123.7±11.77	0.34±0.02	9.95±0.33
	2	1.18±0.04	128.0±14.33	0.35±0.04	10.09±0.68
	3	1.18±0.05	130.2± 8.71	0.36±0.04	10.38±0.41
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	1.17±0.05	126.6± 7.86	0.37±0.02	10.27±0.47
	2	1.18±0.07	128.5± 8.49	0.38±0.03	10.49±0.43
	3	1.22±0.06	130.5± 7.47	0.39±0.02	10.62±0.59
Carbaryl (50 mg/kg)	1	1.19±0.05	125.4±11.03	0.34±0.03	10.01±0.60
	2	1.22±0.05	120.4± 8.47	0.34±0.03	9.98±0.63
	3	1.25±0.04	116.7±16.11	0.35±0.03	9.84±0.53
Carbaryl (100 mg/kg)	1	1.22±0.03	119.8± 7.05	0.35±0.02	9.96±0.39
	2	1.26±0.03	114.9± 7.41	0.36±0.03	9.92±0.59
	3	1.31±0.04*	108.4± 9.18	0.36±0.02	9.80±0.41
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (50 mg/kg)	1	1.19±0.05	123.5±14.75	0.34±0.02	9.93±0.49
	2	1.22±0.05	120.8± 9.39	0.35±0.03	10.02±0.68
	3	1.25±0.05	119.0± 2.12	0.37±0.03	10.18±0.53
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (100 mg/kg)	1	1.22±0.05	118.3± 3.31	0.36±0.03	9.95±0.66
	2	1.27±0.05	115.8±14.37	0.36±0.04	9.96±0.68
	3	1.31±0.04*	110.8± 9.85	0.37±0.03	10.09±0.64

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

Unit; cytochrome P-450 (n mole/mg protein), NADPH-cytochrome c reductase (n mole cyt. c reduced/mg protein/min.)

이하계 가수분해되며, 방향족 및 methyl기의 수산화 등이 일어나 독성이 감소되어 배설된다^{51~53}). 그러나 fenvalerate와 deltamethrin은 esterase와 oxidase에 대한 저항성이 높다고 한다^{52,54}). 이와같이 CN기가 있는 pyrethroid계 살충제는 CN기가 없는 pyrethroid계 살충제에 비하여 약물대사효소의 영향을 덜 받기 때문에 독성이 강하게 나타나는 것으로 사료된다. 본 실험에서도 fenvalerate 투여군의 약물대사효소 활성은 대조군과 유사하였다. Niskovic²¹)은 2,000 ppm의 carbaryl을 사료에 첨가하여 60일간 rat에 경구투여할 때 cytochrome P-450의 함량은 증가하나 NADPH-cytochrome c reductase 활성은 감소한다고 보고하였다. 洪 등⁵⁵)

은 carbaryl이 초기단계에는 간 약물대사효소를 저해하나 시간의 경과에 따라 유도하는 biphasic response가 있다고 보고하였다. 그러나 Beraud 등⁵⁶)은 carbaryl이 monooxygenase 활성에 영향을 주지 않는다고 보고하였다.

본 실험에서는 carbaryl 100 mg/kg 단독 및 carbaryl 100 mg/kg 혼합 투여군에서만 3주에 유의성있는 증가를 보였다. 그러나 NADPH-cytochrome c reductase 활성은 별로 변화가 없었다.

신장 microsome 분획중의 P-450 함량과 NADPH-cytochrome c reductase 활성변화: 신장 microsome 분획중의 cytochrome c 함량은 fenvalerate 및 carbaryl 단독 및 혼합 투여군에서

미량증가하는 경향이 보이거나 NADPH-cytochrome c reductase의 활성은 변화가 없었다.

Fenvalerate는 간에서 대사되어 주로 glucuronic acid, sulfate 및 glycine 포함체로 되어 배설되고 CN기는 thiocyanate와 CO₂로 대사되어 배설된다.

따라서 신장에서 fenvalerate에 의한 약물대사효소의 미세한 활성 증가 경향은 cypermethrin에서와 같이 CN이 이탈된 대사 산물이 신장의 약물대사 효소 증가에 영향을 미쳤을 것이라는 홍 등⁴³⁾의 보고와 유사하였다.

5. 간 microsome 분획중의 aniline hydroxylase 활성변화

간 microsome 분획중의 aniline hydroxylase 활성변화는 Table 6에서와 같다.

Aniline hydroxylase 활성은 fenvalerate 50 mg/kg 및 100 mg/kg 단독 투여군과 carbaryl 100 mg/kg 단독 투여군에서 점차 활성이 증가하여, fenvalerate는 2주부터 carbaryl은 3주에 유의성있는 증가를 보였다.

또한 혼합 투여군은 1주부터 유의성있는 증가를 보였으며 단독 투여군에 비해 현저히 증가하였고 3주에는 43.78%나 증가하였다.

Riviere 등¹²⁾ 및 Tang 등⁵⁰⁾은 fenvalerate가 각

각 Japanese quail 및 rat의 microsome 분획중의 aniline hydroxylase의 활성을 증가시킨다고 보고하였다. 이는 fenvalerate가 대사되어 효소의 활성에 영향을 미치고 이러한 microsome 효소의 활성 증가는 효소분자의 구조변경 또는 효소 단백질 합성 증가에 기인하는 것으로 보고하였다.

Stevens 등⁵⁷⁾은 LD₅₀치 약 반량의 carbaryl을 아 급성(3~5일간)으로 투여하였을 때 hexobarbital oxidation과 aniline metabolism의 증가를 관찰하였으나 Lechner 등⁵⁸⁾은 carbaryl 25 mg/kg을 7일간 투여할 때 aniline hydroxylase 활성이 약간 감소하였다고 보고하였다.

본 실험결과 fenvalerate는 약물대사 효소의 일종인 aniline hydroxylase 활성을 증가시키고 carbaryl과 혼합하여 투여함에 따라 이러한 효과가 더욱 강해짐을 알 수 있다.

6. 간 microsome 분획 중 과산화 지질의 변화

간 microsome 분획 중 과산화지질의 변화는 Table 7에서와 같이 별로 변화가 보이지 않았다. 홍 등⁴³⁾의 보고에서는 cypermethrin이 과산화지질에 변화를 미치지 않음을 보고한 바 있어 합성 pyrethroid가 과산화지질의 변화에는 영향을 주지 않는 것으로 사료된다.

Table 6. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic microsomal aniline hydroxylase activity in rats.

Groups	1 week	VP ^a	2 weeks	VP ^a	3 weeks	VP ^a
Control	8.73±0.17	—	8.72±0.27	—	8.68±0.54	—
Fenvalerate (50 mg/kg)	9.21±0.56	+ 5.50	9.71±0.36*	+11.35	10.55±0.50*	+21.54
Fenvalerate (100 mg/kg)	9.46±0.65	+ 8.36	10.06±0.56*	+15.37	11.37±0.50**	+30.99
Carbaryl (50 mg/kg)	8.97±0.32	+ 2.75	9.11±0.55	+ 4.47	9.45±0.41	+ 8.87
Carbaryl (100 mg/kg)	9.29±0.47	+ 6.42	9.58±0.41	+ 9.86	10.23±0.46*	+17.86
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (50 mg/kg)	9.77±0.35*	+11.91	10.47±0.69*	+20.07	11.09±0.47*	+27.77
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (100 mg/kg)	10.65±0.28**	+21.99	11.75±0.38**	+34.75	12.48±0.26**	+43.78

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

Unit : p-aminophenol formed nM/mg protein/20 mins.

a : variation percent.

7. 간 및 신장 microsomal membrane 분획 중의 ATPase 활성 변화

간 및 신장 microsomal membrane 분획 중의 T-ATPase, Mg²⁺ ATPase와 Na⁺-K⁺ ATPase 활성 변화는 Table 8에서와 같다.

간 microsomal membrane 분획 중의 T-ATPase 활성 변화는 fenvalerate 단독 투여군 및 혼합 투여군에서 다같이 유의성있는 감소를 나타내었다.

특히 fenvalerate 100 mg/kg 단독 투여군은 1주부터 현저히 감소하였다. 반면에 carbaryl 단독 투여군은 거의 활성 변화가 보이지 않았다.

Mg²⁺ ATPase 활성 변화와 Na⁺-K⁺ ATPase 활성 변화는 T-ATPase 활성 변화와 유사하였다. 간 ATPase의 저해는 간세포의 비정상적인 퇴행성 변화를 일으켜 대사, 해독 및 담즙 분비에 영향을 주어 유리 지방산과 암모니아가 증가되고 이 암모니아가 뇌 Na⁺-K⁺ ATPase를 변화시킨다. 한편, 신장 ATPase 저해는 노세관 수송에 결함을 주어 이뇨 및 나트륨 배설 항진이 일어난다고 한다⁵⁹⁾. 신장 Na⁺-K⁺ ATPase 저해는 calcium transient에 간접적으로 영향을 주어 이온과다 및 심장독성을 일으킨다고 알려져 있다⁶⁰⁾.

Wouters 등⁶¹⁾과 Casida 등⁵³⁾은 pyrethroid계 살충제가 수종의 ATPase를 저해하고 신경 세포막에

있는 sodium channel에 영향을 미친다고 하였다. Matsumura¹³⁾는 합성 pyrethroid가 mitochondrial ATPase를 저해한다고 보고하였다. 또한 洪 등⁴³⁾은 cypermethrin이 rat의 간에서 T-ATPase, Mg²⁺ ATPase 및 Na⁺-K⁺ ATPase의 활성을 감소시킨다고 하였다. Dikshith 등²²⁾은 carbaryl 200 mg/kg을 주 3회 90일간 투여한 rat의 간에서 ATPase 활성이 약간 증가함을 관찰하였다. 본 실험에서는 fenvalerate 단독 투여군에서 T-ATPase, Mg²⁺ ATPase, Na⁺-K⁺ ATPase 활성이 저해되어 이들의 보고와 유사하였다. 혼합 투여군에서는 carbaryl 농도가 증가함에 따라 저해율이 감소되었고 carbaryl 단독 투여군에서는 양의 증가에 따라 활성이 증가되는 경향이 보였다.

신장 microsomal membrane 분획 중의 신장 T-ATPase 활성 변화는 간중의 T-ATPase 활성 변화와 유사한 경향이었으나 fenvalerate 100 mg/kg 3주 투여군을 제외하고는 유의성이 없었다. Mg²⁺ ATPase는 거의 변화가 없었으며 Na⁺-K⁺ ATPase는 fenvalerate 100 mg/kg 단독 투여군에서만 2, 3주에 유의성있는 활성 변화가 나타났다. 이는 fenvalerate가 간에서 대부분 대사되어 포합체 등이 되어 신장을 거쳐 배설되므로 신장 ATPase 활성 변화에 영향을 주지 않으나 fenvalerate 100 mg/kg 투여군에서는 간에서 일부 대사되지 않은 미량의 fenvalerate가 신장 ATPase에 영향을 주

Table 7. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic microsomal TBA value in rats.

Groups	1 week	VP ^a	2 weeks	VP ^a	3 weeks	VP ^a
Control	1.61±0.11	—	1.64±0.11	—	1.63±0.11	—
Fenvalerate (50 mg/kg)	1.64±0.07	+1.86	1.70±0.07	+3.66	1.73±0.09	+ 6.14
Fenvalerate (100 mg/kg)	1.68±0.07	+4.35	1.76±0.05	+7.32	1.80±0.09	+10.43
Carbaryl (50 mg/kg)	1.68±0.09	+4.35	1.69±0.06	+3.05	1.67±0.10	+ 2.45
Carbaryl (100 mg/kg)	1.65±0.10	+2.49	1.67±0.07	+1.83	1.65±0.08	+ 1.23
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (50 mg/kg)	1.70±0.09	+5.60	1.75±0.07	+6.71	1.79±0.06	+ 9.82
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (100 mg/kg)	1.67±0.08	+3.73	1.73±0.08	+5.49	1.76±0.09	+ 7.96

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

Unit : nM/mg protein/min.

a : variation percent.

Table 8. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic and renal microsomal membrane ATPase activity in rats.

Groups	Week	Liver			Kidney		
		Total ATPase	Mg ⁺⁺ ATPase	Na ⁺ -K ⁺ ATPase	Total ATPase	Mg ⁺⁺ ATPase	Na ⁺ -K ⁺ ATPase
Control	1	21.67±1.33	15.96±0.78	5.71±0.37	74.43±2.32	18.72±0.62	55.71±1.62
	2	21.55±1.12	16.08±0.44	5.47±0.58	75.50±2.03	18.91±0.52	56.59±1.38
	3	21.80±1.04	16.50±0.68	5.30±0.42	74.59±1.97	18.76±0.43	55.83±1.40
Fenvalerate (50 mg/kg)	1	18.72±0.77	14.50±0.66	4.22±0.22**	71.41±3.07	18.09±1.01	53.32±1.69
	2	17.19±1.01**	13.43±0.86*	3.76±0.38*	70.83±2.56	17.98±0.76	52.85±1.34
	3	15.89±0.83**	12.40±0.71**	3.49±0.25**	70.18±2.40	17.96±0.63	52.22±1.63
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	16.29±0.81**	12.43±0.39**	3.86±0.22**	71.15±2.85	18.13±0.62	53.02±1.88
	2	15.07±0.77**	11.61±0.44**	3.46±0.20**	70.08±1.90	17.74±0.39	52.34±1.22*
	3	14.87±0.88**	11.61±0.51**	3.26±0.26**	68.74±1.86*	17.86±0.62	50.88±1.11*
Carbaryl (50 mg/kg)	1	21.87±1.02	16.19±0.81	5.68±0.31	72.52±2.47	18.74±1.11	53.78±1.32
	2	22.67±1.19	16.30±0.68	6.37±0.52	74.20±2.67	19.30±1.07	54.90±1.22
	3	23.09±0.79	16.56±0.73	6.53±0.49	76.13±2.48	19.69±0.78	56.44±1.64
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	22.37±1.11	16.54±0.76	5.83±0.39	74.45±1.62	18.61±0.76	55.84±0.97
	2	23.13±0.97	16.74±0.84	6.39±0.26	76.00±2.03	19.52±0.55	56.48±1.33
	3	23.67±0.69	17.06±0.62	6.61±0.23*	77.58±2.67	19.96±0.95	56.62±1.86
Fenvalerate (50 mg/kg) Carbaryl (50 mg/kg)	1	18.83±1.17	14.50±0.68	4.33±0.35*	73.11±2.36	17.42±0.80	55.69±1.37
	2	18.03±0.99*	14.27±0.53*	3.76±0.40*	72.77±2.07	17.48±0.71	55.29±1.53
	3	16.98±0.78**	13.39±0.62**	3.59±0.30**	70.08±2.68	18.32±1.35	53.76±1.36
Fenvalerate (50 mg/kg) Carbaryl (100 mg/kg)	1	19.48±1.09	14.57±0.97	4.91±0.27	73.07±2.61	18.42±1.20	54.65±1.08
	2	18.78±1.10	14.20±0.62*	4.58±0.32	71.99±2.60	18.42±0.82	53.57±1.32
	3	17.67±1.19**	13.91±0.59**	3.76±0.47*	71.55±2.04	18.97±0.60	52.58±1.43

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

Unit : μMPi/mg protein/hr

는 것으로 사료된다.

8. 간 glucose-6-phosphatase 활성 변화

간 homogenate 중의 glucose-6-phosphatase 활성 변화는 Table 9에서와 같다.

Fenvalerate 단독 투여군은 투여회수가 증가함에 따라 활성이 감소하였고 carbaryl 단독 투여군은 약간 증가하는 경향이었으며 혼합 투여군에서는 거의 변화가 없었다.

Glucose-6-phosphatase는 endoplasmic reticulum과 관련이 있고 이 효소의 활성저하는 organelle의 손상을 특이적으로 반영한다고 한다⁶²⁾. Grice⁶³⁾는 glucose-6-phosphatase 활성변화는 초기 간손상의 지표로 제공된다고 보고하였다. 洪

등⁴³⁾은 cypermethrin 10 mg/kg을 2주간 경구투여한 rat의 간에서 이 효소의 활성이 감소되며 특히 piperonyl butoxide와의 혼합투여시 더욱 감소된다고 보고하였다. Dikshith 등²²⁾은 rat에 carbaryl을 투여할 때 glucose-6-phosphatase 활성이 증가하며 이는 간에서의 glucose 대사와 유관하다고 하였다. 본 실험에서 fenvalerate는 초기 간 손상에 영향을 주고 carbaryl과의 혼합투여에 의해서는 상쇄되는 작용으로 대조군과 유사한 결과를 나타냈으나 혈청생화학적 소견 등으로 보아 간 손상을 억제하는 작용은 아닌 것으로 사료된다.

9. 간 및 serum cholinesterase 활성 변화

간 및 serum 중의 cholinesterase 활성 변화는

Table 10에서와 같다. 여회수가 증가함에 따라 약간 감소하는 경향을 보였
 간 cholinesterase 활성 변화는 각 투여군에서 투 다. 그러나 carbaryl 단독 투여군 및 혼합 투여군에

Table 9. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic glucose-6-phosphatase activity in rats.

Groups	1 week	VP ^a	2 weeks	VP ^a	3 weeks	VP ^a
Control	88.4±4.10	—	88.6±4.48	—	89.4±3.76	—
Fenvalerate (50 mg/kg)	85.8±5.54	-2.94	85.0±5.16	-4.06	84.4±5.18	-5.59
Fenvalerate (100 mg/kg)	84.3±3.33	-4.63	83.2±3.89	-6.10	82.9±5.15	-7.27
Carbaryl (50 mg/kg)	89.1±3.50	+0.79	90.9±5.54	+2.60	92.6±3.17	+3.58
Carbaryl (100 mg/kg)	89.4±4.88	+1.13	92.2±4.73	+4.06	94.8±5.79	+6.04
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (50 mg/kg)	86.7±5.74	-1.92	85.4±5.88	-3.61	85.2±3.96	-4.70
Fenvalerate (50 mg/kg) +Carbaryl (100 mg/kg)	87.0±4.82	-1.58	87.6±5.73	-1.43	88.5±4.31	-1.01

Each value is the mean±SE of 8~10 rats

Unit : nMPi/mg protein/min.

a : variation percent

Table 10. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic and serum cholinesterase activity in rats.

Groups	Week	Liver	VP ^a	Serum	VP ^a
Control	1	1.20±0.11	—	2.81±0.15	—
	2	1.18±0.08	—	2.86±0.13	—
	3	1.17±0.09	—	2.84±0.15	—
Fenvalerate (50 mg/kg)	1	1.08±0.10	- 8.33	2.80±0.09	- 0.36
	2	1.07±0.05	- 9.32	2.74±0.16	- 4.20
	3	1.03±0.07	-11.97	2.59±0.11	- 8.80
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	1.08±0.04	-10.00	2.76±0.08	- 1.78
	2	1.03±0.04	-12.71	2.69±0.30	- 5.94
	3	1.00±0.02	-14.53	2.47±0.11	-13.03
Carbaryl (50 mg/kg)	1	1.03±0.07	-14.17	2.53±0.12	- 9.96
	2	0.97±0.06	-17.80	2.35±0.14*	-17.83
	3	0.93±0.07*	-20.52	2.03±0.19**	-28.52
Carbaryl (100 mg/kg)	1	0.93±0.09	-22.50	2.47±0.11	-12.10
	2	0.85±0.08**	-27.97	2.22±0.15**	-22.38
	3	0.83±0.06**	-29.06	1.94±0.18**	-31.69
Fenvalerate (50 mg/kg)+Carbaryl (50 mg/kg)	1	0.99±0.06	-17.50	2.45±0.09	-12.81
	2	0.95±0.06*	-19.49	2.23±0.14**	-22.03
	3	0.89±0.06*	-23.93	1.99±0.17**	-29.93
Fenvalerate (50 mg/kg)+Carbaryl (100 mg/kg)	1	0.90±0.05*	-25.00	2.31±0.14*	-17.79
	2	0.83±0.07**	-29.66	2.01±0.13**	-29.72
	3	0.79±0.05**	-32.48	1.77±0.11**	-37.68

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

Unit : liver μ M/g (wet wt.)/min., serum μ M/ml/min.

a : variation percent.

Table 11. Effect of fenvalerate and carbaryl on hepatic and serum carboxylesterase activity in rats.

Groups	Week	Liver	VP ^a	Serum	VP ^a
Control	1	28.44±1.75	—	112.34±8.30	—
	2	28.11±1.57	—	109.85±4.42	—
	3	28.65±1.08	—	108.87±4.13	—
Fenvalerate (50 mg/kg)	1	29.67±0.87	+ 4.33	124.17±6.24	+10.53
	2	30.23±1.25	+ 7.54	128.59±4.81*	+17.06
	3	31.41±1.75	+ 9.63	136.88±6.27**	+25.73
Fenvalerate (100 mg/kg)	1	33.03±2.18	+16.14	130.76±4.98	+16.40
	2	34.11±1.66*	+21.35	146.67±4.24**	+33.52
	3	36.09±0.72**	+25.97	163.85±4.98**	+50.50
Carbaryl (50 mg/kg)	1	28.03±1.01	- 1.44	111.78±5.30	- 0.50
	2	27.54±1.05	- 2.03	109.08±5.98	- 0.70
	3	27.04±1.37	- 5.62	107.12±5.72	- 1.61
Carbaryl (100 mg/kg)	1	27.67±1.47	- 2.71	111.40±4.87	- 0.80
	2	26.76±0.73	- 4.40	108.21±3.02	- 1.50
	3	26.75±0.55	- 6.63	106.16±5.65	- 2.49
Fenvalerate (50 mg/kg)+Carbaryl (50 mg/kg)	1	29.22±1.80	+ 2.74	119.42±5.23	+ 6.30
	2	29.31±1.30	+ 4.27	121.91±4.83	+10.98
	3	30.30±1.09	+ 5.76	123.57±6.59	+13.50
Fenvalerate (50 mg/kg)+Carbaryl (100 mg/kg)	1	28.96±1.04	+ 1.83	117.06±6.28	+ 4.20
	2	29.02±1.22	+ 3.24	118.54±8.34	+ 7.91
	3	30.13±1.09	+ 5.17	119.01±6.02	+ 9.31

Each value is the mean±SE of 8~10 rats.

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

Unit : liver $\mu\text{M } \beta\text{-naphthol/g (wet wt.)}/\text{hr.}$, serum $\mu\text{M } \beta\text{-naphthol/ml}/\text{hr.}$

a : variation percent

서는 유의성있게 감소하였다.

Serum cholinesterase 활성 변화는 간 cholinesterase 활성 변화와 유사한 경향을 보이고 있다. Kagan 등⁶⁴⁾은 pyrethroid계 살충제 및 isathrin 등이 적혈구, 간, 뇌의 cholinesterase 활성을 저해하며 이 저해작용은 CN기의 유무와는 관계가 없다고 보고하였다. carbaryl은 cholinesterase를 가역적으로 저해하여 독성을 나타낸다고 알려져 있다^{14~19)}.

본 실험에서도 fenvalerate에 의한 간 cholinesterase의 활성저하는 Kagan 등⁶⁴⁾의 보고와 유사하였다. carbaryl에 의한 활성 저하는 투여 2주부터 유의성이 있었다. 혼합 투여군은 각 단독 투여군에 비해 활성 저하가 더욱 심했다.

10. 간 및 serum carboxylesterase 활성 변화

1) 간 carboxylesterase 활성 변화 : fenvalerate 단독 투여군에서는 점차 증가하는 경향을 보이고 있다. 특히 fenvalerate 100 mg/kg 단독 투여군에서는 2주부터 유의성있는 증가를 나타냈다. 그러나 carbaryl 단독 투여군에서는 감소하는 경향을 보이나 유의성은 없었다. 혼합 투여군은 약간 증가하는 경향을 보이나 유의성은 없었다.

2) Serum중의 carboxylesterase 활성 변화 : Serum carboxylesterase 활성 변화는 간에서의와 유사한 경향이 보이나 fenvalerate 단독 투여군의 활성 증가는 간에 비해 현저히 증가하였으며 2주부터 유의성있는 증가를 나타냈다. 혼합 투여군에서는

별로 활성 변화가 보이지 않았다.

본 실험에서도 carbamate계나 유기인계 살충제가 esterase를 저해하는 것으로 미루어 보아 carbaryl의 투여로 인해 간 및 serum 중의 cholinesterase 및 carboxylesterase 활성을 저해하여 fenvalerate의 대사가 지연되어 독성 및 효력을 지속시키는 것으로 사료된다.

結 論

Fenvalerate 및 carbaryl을 rat에 각각 단독 또는 혼합하여 경구투여하고 혈청 생화학적 변화와 약물 대사효소에 미치는 영향을 조사하였다. 또한 간 및 신장의 ATPase, glucose-6-phosphatase, cholinesterase 및 carboxylesterase 활성 등의 변화를 측정하였다.

1. 혈청 생화학적 조사에서는 혼합 투여군에서 ALT, LDH 활성 및 glucose 양이 증가하였다.

2. 간 및 신장의 cytochrome P-450 및 NADPH cytochrome c reductase 활성에 별로 변화가 없으나 carbaryl 100 mg/kg을 3주간 투여한 군에서만 간의 cytochrome P-450 함량이 증가하였다.

간 aniline hydroxylase 활성은 fenvalerate 및 carbaryl 단독 및 혼합 투여군에서 다같이 증가하였다.

3. 간 ATPase 활성은 fenvalerate 단독 및 혼합 투여군에서 다같이 감소하였다.

4. 간 및 혈청중의 cholinesterase 활성은 carbaryl 단독 투여군에서 저해되었다. 간 및 혈청 carboxylesterase 활성은 fenvalerate 단독 투여군에서는 증가하였으며 혼합 투여군에서는 fenvalerate 단독 투여군에서 보다 증가율이 낮았다.

REFERENCES

1. Schechter, M.S., Green N. and La Forge, F.B.; Constituent of pyrethrum flowers. XXIII. Cinerolone and the synthesis of related cyclopenteno-

lones, J. Am. Chem. Soc., **71**, 3165 (1949)

2. Elliott, M.; Properties and applications of pyrethroids, *Environmental Health Perspectives*, **14**, 3 (1976)

3. Casida, J.E.; Pyrethrum flowers and pyrethroid insecticides, *Environmental Health Perspectives*, **34**, 189 (1980)

4. Elliott, M.; Synthetic pyrethroids, In synthetic pyrethroids, ACS symp. Ser. No. 42 pp. 1-28 Washington D.C. Am. Chem. Soc., 229 (1977)

5. Verschoyle, R.D. and Barnes, J.M.; Toxicity of natural and synthetic pyrethrins to rats, *Pestic Biochem. Physiol.*, **2**, 308 (1972)

6. Barnes, J.M. and Verschoyle, R.D.; Toxicity of new pyrethroid insecticide, *Nature*, **248**, 710 (1974)

7. Abernathy, C.O. and Casida, J.E.; Pyrethroid Insecticides: Esterase Cleavage in relation to selective toxicity, *Science*, **179**, 1235 (1973)

8. Toshio Shono, Kanju Ohsawa and Casida, J.E.; Metabolism of trans- and cis-permethrin, trans- and cis-cypermethrin and decamethrin by microsomal enzymes, *J. Agric. Food Chem.*, **7**, 316 (1979)

9. Flodström, S., Warngard, L., Ljungquist, S. and Ahlberg, U.G.; Inhibition of metabolic cooperation in vitro and enhancement of enzyme altered foci incidence in rat liver by the pyrethroid insecticide fenvalerate, *Arch. Toxicol.*, **61**, 218 (1988)

10. Springfield, A.C., Carlson, G.P. and Defeo, J.J.; Liver enlargement and modification of hepatic microsomal drug metabolism in rats by pyrethrum, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **24**, 298 (1973)

11. Carlson, G.P. and Schoenig, G.P.; Introduction of liver microsomal NADPH-cytochrome c reductase and cytochrome P-450 by some new synthetic pyrethroids, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **52**, 507 (1980)

12. Riviere, J.L., Bach, J. and Grolleau, G.; Effect of pyrethroid insecticide and N-(3,5-dichlorophenyl) dicarboximide fungicides on microsomal drug metabolizing enzymes in the Japanese Quail (*Coturnix coturnix*), *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **31**, 479 (1983)
13. Matsumura, F.; Influence of chlorinated and pyrethroid insecticides on cellular calcium regulatory mechanisms, *Pesticide Chemistry: Human welfare and the environment*, **3**, 3 (1983)
14. Carpenter, C.P., Weil, C.S., Palm, P.E., Woodside, M.W., Nair III J.H. and Smyth Jr. H.F.; Mammalian toxicity of 1-naphthyl-N-methylcarbamate (Sevin Insecticide), *J. Agric. Food Chem.*, **9**, 30 (1961)
15. Baron, R.L., Casterline Jr. J.L. and Fitzhugh, O. G.; Specificity of carbamate-induced esterase inhibition in mice, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **6**, 402 (1964)
16. Baron, R.L., Casterline Jr. J.L. and Orzel, R.; In vivo effects of carbamate insecticides on mammalian esterase enzymes, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **9**, 6 (1966)
17. Wills, J.H., Jameson, E. and Coulston F.; Effects of oral doses of carbaryl on man, *Clin. Toxicol.*, **1**, 265 (1968)
18. Vandekar, M., Plestina, R. and Wilhelm, K.; Toxicity of carbamates for mammals, *Bull. WHO*, **44**, 241 (1971)
19. French, M.C., Sellers, D.J. and Wilkinson, R.G.; A comparison of methods for measuring acetylcholinesterase activity in blood samples inhibited by carbamates, *Biochemical Pharmacology*, **26**, 1263 (1977)
20. Murphy, S.D.; Toxic effects of pesticides, In *Casarett and Doull's Toxicology* (edited by Klaassen, C.d., Amdur, M.O. and Doull, J.), Macmillan Pub. Co. New York, 519 (1986)
21. Neskovic, N.K.; Effect of subacute feeding of carbaryl on mixed function oxidase and on acute toxicity of parathion and propoxur in rats, *Environmental Research*, **20**, 148 (1979)
22. Dikshith, T.S.S., Gupta, P.K., Gaur, J.S. and Datta, K.K.; Ninety day toxicity of carbaryl in male rats, *Environmental Research*, **12**, 161 (1976)
23. Robertson, J.L. and Smith, K.C.; Joint action of pyrethroids with organophosphorous and carbamate insecticide applied to Western Spruce Budworm (*Lepidoptera: Tortricidae*), *J. Econ. Entomol.*, **77**, 16 (1984)
24. Ozaki, K., Sasaki, Y. and Kassai, T.; The insecticidal activity of mixtures of pyrethroids and organophosphates or carbamates against the insecticide-resistant green rice leafhopper, *Nephotettix cincticeps* Uhler, *J. Pesticide Sci.*, **9**, 67 (1984)
25. Kamath, S.A., Kummerow and Narayan, K.A.; A simple procedure for the isolation of rat liver microsomes, *FEBS Letters*, **17**, 90 (1971)
26. Cinti, D.L., Moldeus, P. and Schenkman, J.B.; Enzymes in Ca-sedimented microsomes from rat liver, *Biochem. Pharmacol.*, **21**, 3249 (1972)
27. Omura, T. and Sato, R.; The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes, *J. Biol. Chem.*, **239**, 2370 (1964)
28. 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 (1976)
29. Masters, B.S.S., William, Jr. C.H. and Kamin H.; The preparation and properties of microsomal TPNH-cytochrome c reductase from pig liver, In *Methods in enzymology* (edited by Estabrook, R.W. and Pullman, M.E.), Academic Press. New York, **10**, 565 (1967)
30. Mazel, P.; Comparison of microsome from control and phenobarbital treated rats as to NADPH-cytochrome c reductase activity, In *Fundamentals of Drug Metabolism and Drug*

- Disposition (edited by La Du E.N., Mandel H.G. and Way, E.L.), 575 (1972)
31. Kato, R. and Gillette, J.R.; Sex differences in the effects of abnormal physiological states on the metabolism of drugs by rat liver microsomes, *J. Pharmac. Exp. Ther.*, **150**(2), 285 (1965)
 32. 大石誠子; 過酸化脂質測定法, *最新醫學*, **33**, 600 (1978)
 33. Katz, A.I. and Epstein, F.H.; The role of Na⁺-K⁺-activated ATPase in the reabsorption of sodium by the kidney, *J. Clin. Invest.*, **46**, 1999 (1967)
 34. Boyer, J.L. and Reno, D.; Properties of (Na⁺-K⁺)-activated ATPase in rat liver plasma membrane enriched with bile canaliculi, *Biochim. Biophys. Acta.*, **401**, 59 (1975)
 35. Fiske, C.H. and Subbarow, Y.; The colorimetric determination of phosphorus, *J. Biol. Chem.*, **66**, 376 (1925)
 36. Traiger, G.T. and Plaa, G.L.; Differences in the potentiation of carbon tetrachloride in rats by ethanol and isopropanol pretreatment, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **20**, 105 (1971)
 37. 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 (1961)
 38. Nachlas, M.M. and Seligman, A.M.; Evidence for the specificity of esterase and lipase by the use of three chromogenic substrates, *J. Biol. Chem.*, **181**, 343 (1949)
 39. Hatori, J.; Sumicidin (Fenvalerate), *Japan Pesticide Information*, **33**, 13 (1977)
 40. Parker, C.M., Patterson, D.R., Van Gelder, G.A., Gordon, E.B., Valerio, M.G. and Hall, W.C.; Chronic toxicity and carcinogenicity evaluation of fenvalerate in rats, *J. Toxicol. Environ. Health.*, **13**, 83 (1984)
 41. Bond, H., Mauger, K. and Defeo, J.J.; Interactions in the toxicity of pyrethrum, synergists, and other chemicals to mammals. In *pyrethrum. The Natural Insecticide* (edited by Casida, J.R.), Academic Press, New York, 177 (1973)
 42. Cecil, H.C., Harris, S.J. and Bitman, J.; Effects of nonpersistent pesticides on liver weight, lipid and vitamin A of rats and quail, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **11**, 496 (1974)
 43. 홍사욱, 정규혁; Cypermethrin과 piperonyl butoxide가 rats의 독성 반응에 미치는 영향, *대한약학회지*, **34**, 69 (1990)
 44. 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 (1979)
 45. Cornish, H.H., Barth, M.L. and Dodson, V.N.; Isozyme profiles and protein patterns in specific organ damage, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **16**, 411 (1970)
 46. Lock, E.A. and Berry, P.N.; Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermethrin administration, *Dev. Toxicol. Environ. Sci.*, **8**, 623 (1980)
 47. Lock, E.A. and Berry, P.N.; Biochemical changes in the rat cerebellum following cypermethrin administration, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **59**, 508 (1981)
 48. Ray, D.E. and Cremer, J.E.; The action of decamethrin (a synthetic pyrethroid) on the rat, *Pestic. Biochem. Physiol.*, **10**, 333 (1979)
 49. Cremer, J.E. and Seville, M.P.; Comparative effects of two pyrethroids, deltamethrin and cismethrin, on plasma catecholamines and on blood glucose and lactate, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **66**, 122 (1982)
 50. 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 (1986)
 51. Aldrige, W.N.; Toxicology of pyrethroids, *Pes-*

- ticide Chemistry: Human welfare and the environment, **3**, 485 (1983)
52. 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 (1977)
53. 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 (1983)
54. 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 (1983)
55. 홍사욱, 이완구; Toxicological study of carbaryl in rats, *Archives of Pharmacol Research*, **8**, 119 (1985)
56. Beraud, M., Forgue, M.F., Pipy, B. and Derache, P.; Interaction of carbaryl and N-nitrosocarbaryl with microsomal monooxygenase activities, *Toxicology Letters*, **45**, 251 (1989)
57. Stevens, J.T., Stitzel, R.E. and McPhillips, J.J.; The effects of subacute administration of anticholinesterase insecticides on hepatic microsomal metabolism, *Life Sci.*, **11**, 423 (1972)
58. Lechner, D.W. and Abdel-Rahman, M.S.; Alteration in rat liver microsomal enzymes following exposure to carbaryl and malathion in combination, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **14**, 451 (1985)
59. Ahmed, K. and Thomas, B.S.; The effect of long chain fatty acids on sodium plus potassium ion-stimulated adenosine triphosphatase of rat brain, *J. Biol. Chem.*, **246**, 103 (1971)
60. Nechay, B.R.; Biochemical basis of diuretic action, *J. Clin. Pharmacol.*, **17**, 626 (1977)
61. Wouters, W. and J. Van den Bercken; Review. Action of pyrethroids, *Gen. Pharmac.*, **9**, 387 (1978)
62. Recknagel, R.O. and Glende, E.A. Jr.; Carbon tetrachloride hepatotoxicity: an example of lethal cleavage, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **2**, 263 (1973)
63. Grice, H.C.; The changing role of pathology in modern safety evaluation, *CRC Crit. Rev. Toxicol.*, **1**, 119 (1972)
64. Kagan, Yu, S., Pan'shina, T.N. and Sasinovich, L.M.; Biochemical effects of the toxic activity of synthetic pyrethroid, *Gig. Sanit.*, **1**, 7 (1986)