

Physostigmine과 procyclidine으로 구성된 복합예방제의 유기인제 해독효능

허경행 · 천기철 · 피택산 · 김지천 · 홍대식 · 박 훈 · 정창희 · 이용한 · 김윤배*
국방과학연구소 제1체계개발본부 2부

Efficacy of Physostigmine and Procyclidine as Combinational Prophylactics of Organophosphate Poisoning

Gyeong-Haeng HUR, Ki-Cheol CHEON, Taek-San PHU, Jee-Cheon KIM, Deasik HONG,
Hoon PARK, Chang-Hee JUNG, Yong-Han LEE and Yun-Bae KIM*

CBR Department (GSDC-2-4), Agency for Defense Development Yuseong P.O. Box 35-1, Taejon 305-600, KOREA

(Received January 11, 2001; accepted March 9, 2001)

Abstract – Antidotal efficacy of combinational prophylactics composed of physostigmine plus procyclidine, alone or in combination with antidotes such as atropine plus 2-pralidoxime or atropine plus HI-6, was evaluated in rats. Physostigmine (0.1 mg/kg) plus procyclidine (3 mg/kg), pretreated subcutaneously 30 min prior to subcutaneous exposure to organophosphates of military importance, exerted protection ratios of 7.2, 6.5, 4.0, 2.9 and 8.0 fold for tabun, sarin, soman, cyclosarin and V-agent, respectively. In comparison, low effects (1.7 fold for soman and 1.3 fold for cyclosarin) were achieved with the traditional antidotes atropine (17.4 mg/kg) plus 2-pralidoxime (30 mg/kg) administered intramuscularly immediately after organophosphate, in contrast to high effects (5.5 fold for soman and 160.0 fold for cyclosarin) with atropine (17.4 mg/kg) plus HI-6 (125 mg/kg), although the protection ratio markedly decreased when treatment of antidotes was delayed. Noteworthy, the combinational prophylactics markedly potentiated the effects of antidotes to higher than 5.0 fold in all cases. In addition, the combinational prophylactics fully prevented the seizures and excitotoxic brain injuries induced by a high dose (100 mg/kg, 1.3 LD₅₀) of soman. Taken together, it is suggested that the prophylactics composed of physostigmine and procyclidine, in combination with posttreatment antidotes, could be a promising regimen for the prevention of lethality, seizures and brain injuries induced by organophosphates possessing diverse properties.

Key words □ Organophosphates, combinational prophylactics, physostigmine, procyclidine

유기인제는 살충제로서 전 세계적으로 널리 사용되어 왔으며, 유기인제인 군사용 신경가스(nerve gas 또는 nerve-agents)는 아직도 가장 위협적인 화학무기 중의 하나이다(Somani, 1992). 대표적인 신경가스로는 tabun(GA), sarin(GB), soman(GD), cyclosarin(GF), V-agent(VX) 등이 있는데, 최근에는 20,000명을 중독시켜 12명의 사망자를 낸 동경 지하철의 "sarin gas 사건"에서와 같이 테러의 주요 수단으로 등장하기도 하였다(Suzuki 등, 1995; Nagao 등, 1997).

유기인제는 신경계와 혈액의 cholinesterases(ChEs)를 억제하여 cholinergic nervous system을 과도하게 활성화시킴으로써 콜린성 중독증상을 일으키며(Dunn과 Sidell, 1989;

Somani, 1992), glutamatergic nervous system의 역할을 낮추어 중추성 경련을 유도함으로써 뇌와 심근을 손상시키는데(Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993; Tryphonas와 Clement, 1995; Tryphonas 등, 1996; Kim 등, 1999), 이러한 경련이 20분 이상 지속되면 비가역적인 신경세포 손상이 유발되는 것으로 알려져 있다(Shih 등, 1991a).

Atropine 과 2-pralidoxime(2-PAM)은 탁월한 상승효과로 한국군과 미군 등에서 오랜동안 신경가스 중독의 표준 해독제로 사용되어 왔다(Dunn과 Sidell, 1989; Somani, 1992). 그러나 atropine과 2-PAM으로 구성된 복합해독제는 GA, GB, VX 등에 대해서는 충분한 해독효능을 나타내지만, GD와 같이 ChEs 억제과정에서 빠른 화학적 노화(aging) 현상을 일으키는 유기인제(Berman과 Decker, 1986; Talbot 등, 1988)의 해독에 있어서는 2-PAM이 노화된 효소를 재

*To whom correspondence should be addressed.

활성화시키지 못하기 때문에 효과적인 해독 상승효과를 얻을 수 없다(Berry와 Davies, 1970; Kim 등, 1998). 따라서 연구자들은 오래전부터 GD의 해독에 연구를 집중시켜 왔다. 결국 대부분의 선진국에서는 다양한 신경가스의 중독에 대해서도 해독제의 효능을 크게 상승시켜 주는 carbamate 약물로서 pyridostigmine(PS) 전처치 정제를 운용중이며(Dunn과 Sidell, 1989; Keeler 등, 1991), 유럽에서는 2-PAM보다 GD 및 GF의 해독에 우수한 1-[[[4-(aminocarbonyl)pyridinio]methoxy)methyl]-2-[(hydroxyimino)methyl]pyridinium(HI-6)을 채택하고 있는 추세이다(Hamilton과 Lundy, 1989; Shih 등, 1991b; Lundy 등, 1992; Koplovitz와 Stewart, 1994; Koplovitz 등, 1995). 한편 중추효과를 나타내는 physostigmine(PhS)은 많은 연구결과 말초신경계에만 작용하는 PS에 비해 더 효능이 우수한 것으로 밝혀졌으나(Harris 등, 1980, 1984; Kim 등, 1998), 체내 지속시간이 매우 짧아 전처치제로 사용되지 못하고 있다.

생존율의 상승에도 불구하고 PS 전처치와 atropine 및 oximes의 후투여로는 뇌손상의 원인이 되는 중추성 경련을 차단할 수 없다(Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993; Kim 등, 1997, 2000). 따라서 선진국에서는 추가적으로 진경제 diazepam을 운용중이다(Dunn과 Sidell, 1989; Clement과 Broxup, 1993). 그러나 diazepam은 충분한 뇌보호효능을 나타내지 못하며(Philippens 등, 1992), 신경가스 중독으로 인한 호흡억제 및 신체무능화를 더욱 심화시키기 때문에(Shih, 1990; McDonough와 Shih, 1993) 선진각국에서는 더 효과적이고 안전한 새로운 진경·뇌보호제로 대체할 예정이다(Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993; Lallement 등, 1998; McDonough 등, 2000).

유기인제 중독에 의한 경련은 cholinergic nervous system의 acetylcholine(ACh)에 의해 유도되어 glutamatergic nervous system의 흥분성 아미노산(excitatory amino acids, EAAs)에 의해 증폭, 유지되는 것으로 알려져 있으며(Mattson, 1989; Lallement 등, 1991; Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993), 경련 과정에서 증가되는 EAAs는 유기인제로 인한 흥분성 신경손상의 주요 원인으로 여겨진다(Lallement 등, 1991; Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993; Kim 등, 1997, 1999). 따라서 본 연구진은 항콜린성 N-methyl-D-aspartate(NMDA) 수용체 길항제(Waelbroeck 등, 1990; McDonough와 Shih, 1995; Gao 등, 1998)인 procyclidine(PC)의 효능을 검색한 결과 유기인제 diisopropylfluorophosphate(DFP) 중독으로 인한 경련을 강력하게 차단하는 것으로 밝혀졌다(Kim 등, 1997, 2000).

유기인제 중독의 독성기전에서 알 수 있듯이 해독제와 진경제의 투여가 지연될 경우 급성 사망 및 뇌손상이 유발될 수 있다(Shih 등, 1991a; McDonough와 Shih, 1993). 더욱이 8시간 간격의 PS 정제 사전 복용, 유기인제 중독시

atropine 및 oxime 주사, 그리고 경련 유발시 diazepam 주사의 과정으로 이루어지는 복잡한 해독체계는 충분한 생존율, 진경 및 뇌보호효능을 제공하기 어렵다. 따라서 본 연구진에서는 PhS와 PC로 구성된 새로운 복합예방제를 조성하여 효능을 평가한 결과 DFP에 의한 치사, 경련 및 뇌손상을 효과적으로 예방해 주는 것으로 확인된 바 있다(Kim 등, 1997, 1998, 2000). 따라서 본 연구에서는 이 복합예방제의 야전 유효성을 평가하기 위해 해독제 atropine+2-PAM 또는 atropine+HI-6와 병용투여함으로써 군사적으로 중요한 신경가스에 대한 해독효능을 비교 평가하고자 하였다.

실험재료 및 방법

실험재료

Physostigmine salicylate(PhS), atropine sulfate($AtSO_4$), procyclidine hydrochloride(PC) 및 2-pralidoxime methochloride(2-PAM)는 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, U.S.A)에서 구입하였으며, 1-[[[4-(aminocarbonyl)pyridinio]methoxy)methyl]-2-[(hydroxyimino)methyl]pyridinium(HI-6)과 유기인제 tabun(GA), sarin(GB), soman(GD), cyclosarin(GF) 및 V-agent(VX)는 국방과학연구소 Single Small Scale Facility(SSSF) 실험실에서 합성하여 사용하였다.

실험동물

국방과학연구소에서 번식, 사육된 특정병원균부재(specific pathogen-free, SPF) 암컷 Sprague-Dawley 랫드(체중범위, 200~250 g)를 실험에 사용하였다. 모든 동물은 번식, 사육 및 실험 전 기간에 걸쳐 온도 $23 \pm 2^\circ C$, 상대습도 $55 \pm 5\%$, 12시간 명암이 유지되는 실험실 환경에 수용되었으며, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

해독방어를 평가

유기인제 GA, GB, GD, GF 및 VX의 반수치사량(median lethal dose, LD_{50})을 구하기 위해 실험 당일 각각의 유기인제를 10% isopropyl alcohol에 10 mg/ml로 희석하여 stock 용액을 만들어 $4^\circ C$ 에 보관하면서, 다시 생리식염수에 여러 용량단계로 희석하여 1 ml/kg의 양으로 피하로 주사하여 중독시켰다. 중독 24시간 후 용량별 생존율을 기초로 LD_{50} 를 산출하였다(Litchfield와 Wilcoxon, 1949).

복합예방제의 해독방어율을 구하기 위해 PhS(0.1 mg/kg)과 PC(3 mg/kg)을 생리식염수에 녹여 각각 1 ml/kg의 양으로 피하로 주사하고 30분 후 여러 용량단계의 유기인제를 피하로 주사하였다. 복합예방제의 해독방어율은 대조군의 반수치사량에 대한 복합예방제 주사 후의 반수치사량의 배수로 나타내었다(Kim 등, 1998, 2000). 더 나아가 기존의 해독제 조성 $AtSO_4$ (17.4 mg/kg)+2-PAM(30 mg/kg)

또는 AtSO₄+HI-6(125 mg/kg)와 복합으로 사용했을 때의 효능평가를 위해서는 복합예방제를 GD 중독 30분 전에 피하로 주사하고, 각 해독제 조성은 중독 직후에 근육내로 주사하였다. 한편 해독제 조성 AtSO₄+HI-6의 투여 지연에 따른 효능변화를 평가하기 위해 해독제를 GD 중독 직후 (10 초 이내), 1분, 3분, 또는 5분 후에 근육내로 주사하였다.

진경효능 평가

랫드에 100 µg/kg(1.3 LD₅₀)의 GD를 피하로 주사하여 경련을 유도하되, 동물의 생존율을 높이기 위해 HI-6(125 mg/kg)를 30분 전에 복강내로 주사하였다(McDonough와 Shih, 1993). GD 중독 후 최고의 경련 강도를 나타내는 30~60분에 다음과 같이 5단계의 점수를 주어 경련의 강도를 기록하였다(De Sarro 등, 1993; Kim 등, 1997): 0점, 경련 없음; 1점, 양측전지의 간대성 근육 연축(myoclonic jerks); 2점, 입과 안면근 운동(즉, 안면근 연축, 턱 및 감각 모의 간대성 경련[clonus]) 및 두부의 끄덕임(head nodding); 3점, 전지의 심한 간대성 경련; 4점, 일어섬(rearing) 및 전지의 심한 간대성 경련; 5점, 일어섬 및 넘어짐(falling). 한편 복합예방제의 진경효능을 평가하기 위해서는 HI-6 대신 PhS(0.1 mg/kg)과 PC(3 mg/kg)을 GD 중독 30분 전에 피하로 주사하였다.

뇌보호효능 평가

진경효능 평가에 사용된 동물을 24시간 후 ether로 마취 시킨 다음 heparin(2 IU/ml)이 함유된 10% 중성 formalin 용액을 심장으로 관류시켜 뇌조직을 고정하였다. 전체 뇌를 적출하여 후고정한 다음 4 µm의 paraffin 조직 절편을 제작하고, hematoxylin과 eosin으로 염색하여 가장 심하게 손상을 받는 부위로 알려진 해마(hippocampus)에서의 신경세포(pyramidal neurons) 사망율과 주위 뇌조직의 손상범위에 따라 다음의 5단계로 평가하였다(Kim 등, 1999, 2000): 0점, 병변 없음; 1점, 미미(1-10%); 2점, 약함(11-25%); 3점, 중등도(26-45%); 4점, 심함(46-60%); 5점, 대부분(>60%).

본 연구에서의 모든 실험처치는 1989년 미국독성학회(Society of Toxicology)에서 채택한 “Guide Principles in the Use of Animals in Toxicology”와 1998년 한국실험동물학회(Korean Association for Laboratory Animal Science)에서 채택한 “동물실험에 관한 지침”에 따라 수행되었다.

실험결과

랫드에 피하로 중독시켰을 때 GA, GB, GD, GF 및 VX의 LD₅₀는 각각 255, 130, 80, 160 및 14 µg/kg으로 나타나 VX와 GD가 다른 유기인제에 비해 높은 독성을 나타내었다(Table I).

Table I. Acute subcutaneous toxicity (median lethal dose) of organophosphates of militarily importance. *No. of survived/treated rats

Dose (µg/kg)	Tabun	Sarin	Soman	Cyclosarin	V-agent
8					4/4*
12					4/4
16					0/4
18					0/4
20					0/4
60			6/6		
70			5/8		
80			4/8		
90			2/8		
100		6/7	0/6		
110		5/7	0/6		
120		6/8	0/4	3/3	
140		2/6		4/6	
150		0/4		4/6	
160		0/4		4/8	
180		0/3		0/4	
200	3/3			0/4	
240	4/4				
250	2/4				
260	2/4				
280	0/4				
300	0/3				
Median lethal dose (µg/kg)	255	130	80	160	14

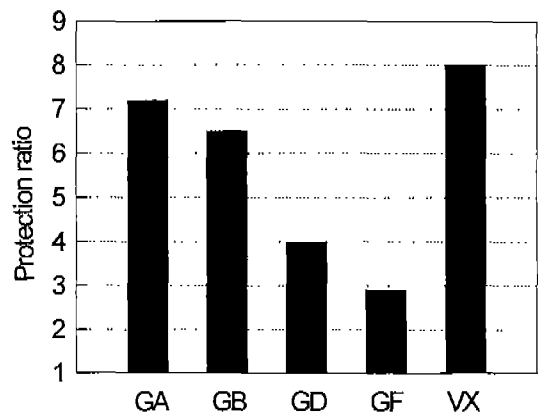


Fig. 1. Protective effect of combinational prophylactics composed of physostigmine (0.1 mg/kg) and procyclidine (3 mg/kg) against organophosphate poisoning. GA, tabun; GB, sarin; GD, soman; GF, cyclosarin; VX, V-agent.

각 유기인제 중독에 대한 복합예방제의 방어율을 평가하기 위해 30분 전에 PhS(0.1 mg/kg)과 PC(3 mg/kg)을 피하로 투여했을 때 GA, GB, GD, GF 및 VX에 대해 각각 7.2, 6.5, 4.0, 2.9 및 8.0배의 해독방어율을 나타냄으로써

VX, GA 및 GB에 대해서는 높은 방어율을 나타낸 반면, GF와 GD에 상대적으로 낮은 방어율을 나타내었다(Fig. 1).

한편 복합예방제의 효능이 상대적으로 낮게 나타난 GD 및 GF 중독에 대해 기존 해독제 조성의 효능을 비교하기 위해 해독제를 작용제 중독 직후에 투여했을 때 AtSO₄ (17.4 mg/kg) + 2-PAM(30 mg/kg)은 GD 및 GF 중독에 대

해 각각 1.7 및 1.3배의 저조한 방어율을 나타낸 반면, AtSO₄(17.4 mg/kg)+HI-6(125 mg/kg) 조성은 각각 5.5 및 160.0배의 우수한 방어율을 보여 주었다(Table II).

그러나 GD 중독에 있어서 AtSO₄+HI-6의 투여가 지연되었을 때는 직후 투여시의 5.5배에 비해 1분 후에는 4.9배, 3분 후에는 3.1배, 그리고 5분 후에는 1.8배로 방어율이 급속히 감소함으로써 3분 이상 지연될 경우 복합예방제의 효능 (4.0배)에 비해 저조한 것으로 나타났다(Fig. 2).

더 나아가 복합예방제의 사전 투여는 해독제 조성의 효능을 크게 상승시켰는 바, GD 중독에 대해서는 AtSO₄+2-PAM과 AtSO₄+HI-6의 방어율을 각각 12.3배와 21.5 배로, GF 중독에 있어서는 AtSO₄+2-PAM의 방어율을 5.2배로 높여 주었다(Table III).

한편, 고용량(100 µg/kg, 1.3 LD₅₀)의 GD중독은 HI-6 (125 mg/kg)의 사전 투여에도 불구하고 심한 중추성 경련을 유발하여 평균 4.2의 경련강도를 나타내었으며, 24시간 후의 조직검사에서 hippocampal pyramidal neurons의 괴사와 뇌조직의 연화현상을 초래하여 평균 3.46의 뇌손상을 유발 하였다(Fig. 3 및 4). 반면 복합예방제의 사전 투여는 경련

Table II. Protective effect of combinational prophylactics (physostigmine + procyclidine) and antidotes (atropine + 2-pralidoxime or atropine + HI-6) against soman and cyclosarin poisoning

Treatment (mg/kg)	Treatment time	Protection ratio
Soman		
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	-30 min	4.0
Atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	+10 sec	1.7
Atropine (17.4) + HI-6 (125)	+10 sec	5.5
Cyclosarin		
Physostigmine (0.1)+ procyclidine (3)	-30 min	2.9
Atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	+10 sec	1.3
Atropine (17.4) + HI-6 (125)	+10 sec	160.0

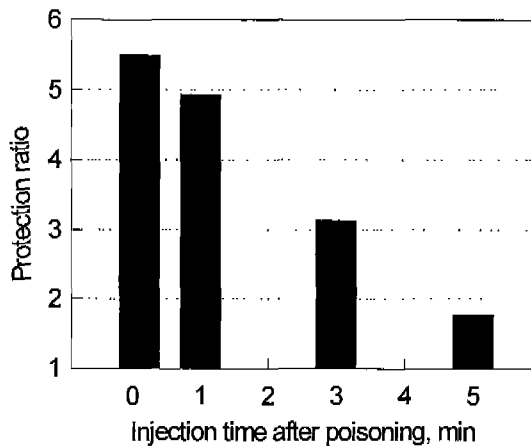


Fig. 2. Change in the protection ratio according to the treatment time of atropine (17.4 mg/kg) + HI-6 (125 mg/kg) after soman poisoning.

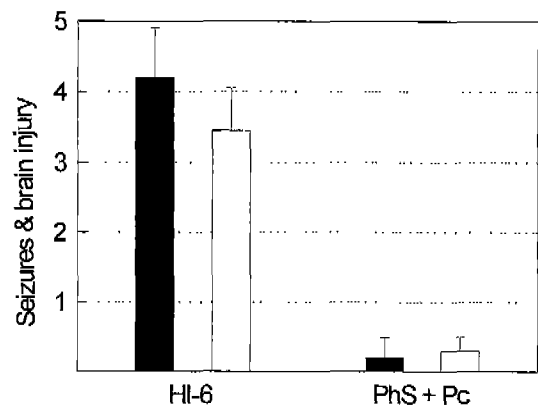


Fig. 3. Effect of HI-6 (125 mg/kg) or physostigmine (PhS, 0.1 mg/kg) + procyclidine (PC, 3 mg/kg) on the seizures (black) and brain injuries (white) induced by soman (100 µg/kg, 1.3 fold of median lethal dose).

Table III. Synergistic protection by concomitant administration with prophylactics and antidotes against soman and cyclosarin poisoning

Pretreatment (mg/kg)	Treatment (mg/kg)	Protection ratio
Soman		
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	saline	4.0
Saline	atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	1.7
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	12.3
Saline	atropine (17.4) + HI-6 (125)	5.5
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	atropine (17.4) + HI-6 (125)	21.5
Cyclosarin		
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	saline	2.9
Saline	atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	1.3
Physostigmine (0.1) + procyclidine (3)	atropine (17.4) + 2-pralidoxime (30)	5.2

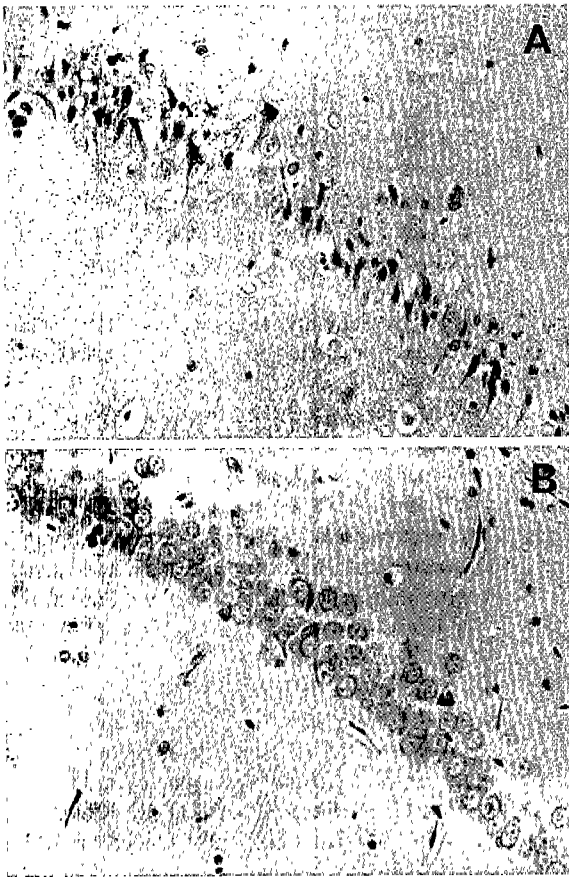


Fig. 4. Effect of HI-6 (125 mg/kg) or physostigmine (PhS, 0.1 mg/kg) + procyclidine (PC, 3 mg/kg) on the hippocampal injuries induced by soman (100 μ g/kg, 1.3 fold of median lethal dose). The pyramidal neurons of rats pretreated with HI-6 exhibit dark degeneration, leading to pericellular halo and spongeform change of neuropils (A), while those of animals received PhS + PC shows normal features (B).

및 뇌손상을 거의 완벽하게 예방하였으며, 대부분의 동물이 신체무능화 없이 회복되었다.

고 찰

랫드에 피하로 투여되었을 때 군사적으로 중요한 유기인제의 상대적인 독성은 VX > GD > GB > GF > GA의 순으로 나타났다(Table I). 한편 미국 국방성의 가상전장 모델분석(war-game simulation) 결과로부터 병사가 최대 노출 가능한 신경가스의 양은 LD₅₀의 약 5.0에 이르는 것으로 추정되었으며, 따라서 대부분의 연구에서는 해독제의 방어율 목표치를 5.0 LD₅₀ 이상으로 하고 있다(Madsen, 1998). 그러나 전처치제 PS나 예방제를 사전에 투여하지 않은 상황에서 GD나 GF에 중독되었을 경우 한국군과 미군에서 운용중인 MARK-1(AtSO₄ + 2-PAM)의 해독효능은 매우 저조하여 각각 1.7 및 1.3배의 방어율을 나타낸 반면, 유럽에서

운용되고 있는 AtSO₄ + HI-6는 GD(5.5배)와 GF(160.0배)에도 높은 방어율을 나타내었다(Table II). 따라서 한국군에서는 장차 MARK-1 해독제를 AtSO₄ + HI-6 조성으로 대체할 예정이며, 본 연구에서는 복합예방제와 이들 해독제 조성의 병용투여 효능도 아울러 평가하고자 하였다.

복합예방제(PhS + PC)는 단독으로도 GA(7.2배), GB(6.5배) 및 VX(8.0배) 중독에 대해 5.0 LD₅₀ 이상의 충분한 해독효능을 나타내는 것으로 확인되었다. 반면 GD(4.0배)와 GF(2.9배)에 대해서는 상대적으로 낮은 해독효능을 발휘하였다(Fig. 1). 그러나 복합예방제를 사전에 투여하고 해독제를 중독 후에 투여해 주었을 때는 탁월한 상승효과를 나타냄으로써 AtSO₄ + 2-PAM 또는 AtSO₄ + HI-6와 병용했을 때 GD 및 GF에 대해 모두 5배 이상의 방어율을 보여 주었다(Table III). 더 나아가 복합예방제 PhS + PC는 고용량(1.3 LD₅₀)의 GD로 유도된 경련, 신체무능화 및 뇌손상을 거의 완전하게 예방함으로써 해독제와 병용할 경우 충분한 해독방어율, 진경 및 뇌보호효능을 나타내는 것으로 확인되었다. 특히 GD 해독에 있어서 항콜린제와 복합투여할 경우 carbamates의 효능은 원숭이 > 기니픽 > 개 > 토끼 > 마우스, 닭 > 랫드의 순으로 높게 나타나는 것으로 알려져 있어(Berry와 Davies, 1970; Gordon 등, 1978; Dimhuber 등, 1979), PhS + PC 복합예방제 역시 사람이나 영장류에서 랫드에서보다 탁월한 효과를 나타낼 것으로 기대된다.

미군에서는 PS 정제, atropine 주사기, 2-PAM 주사기 및 diazepam 주사기로 구성된 복잡한 해독체계를 운영하고 있으나, 한국군은 atropine과 2-PAM 주사기만을 사용하고 있다. 본 연구에서 나타난 바와 같이 AtSO₄ + 2-PAM의 효능은 군사적으로 중요한 GD 및 GF 중독의 경우 매우 저조한 것으로 이미 잘 알려져 있다. 따라서 한국군에서는 AtSO₄ + HI-6의 우수한 효능을 감안하여 유럽형 wet/dry binary injector를 도입할 예정인데, 이 주사기는 atropine과 HI-6 두 가지 약물이 하나의 주사기에 들어 있어 두 개의 주사기로 구성되어 있는 MARK-1에 비해 운용이 간편하다. 그러나 신경가스 중독 후에 투여하는 해독제의 방어율은 투여 지연에 따라 급속한 감소를 보여 주었던 바(Fig. 2), GD 중독에 있어 신속히 투여했을 때에 비해 AtSO₄ + HI-6를 1분 후에 투여했을 때는 약 89%, 3분 후에 투여했을 때는 약 56%, 그리고 5분 후에 투여했을 때는 약 33%의 효능밖에 발휘되지 않는 것으로 나타났다.

또한 흥미롭게도 PS 전처치는 해독제가 추가적으로 투여되지 않으면 GB의 독성을 높여 주며(Gordon 등, 1978), GB 및 VX의 해독에 있어서 AtSO₄와 2-PAM의 투여가 지연될 경우 해독제의 효능을 오히려 감소시키는 것으로 알려졌다(Koplovitz 등, 1992). 특히 이들 해독제는 추가적인 진경제 없이는 경련 및 뇌손상을 방지해 주지 못하므로 병

사들의 질적 생존을 보장할 수 없으며, 신체무능화로 전투력 유지에 어려움이 있다. 반면 PhS은 단독으로도 어느 정도 해독효능을 나타내고(Kim 등, 1998), 해독제의 효능을 크게 높여 주며(Harris 등, 1980, 1984; Kim 등, 1998, 2000), 중독으로부터 신속하게 회복시켜 주므로 신체무능화를 방지하고(Harris 등, 1980, 1984; Kim 등, 1998), 약간의 진경 및 뇌보호효능을 발휘한다(Dunn과 Sidell, 1989). 또한 PC은 antimuscarinic, antinicotinic 및 anti-NMDA 작용을 동시에 가지고 있어(Waelbroeck 등, 1990; Mc-Donough와 Shih, 1995; Gao 등, 1998) 호흡기능을 회복시켜 주며, 경련을 신속하게 차단하여 탁월한 뇌보호효과를 나타낸다(Kim 등, 1997, 2000; Shih 등, 1997; McDonough 등, 2000).

더욱이 본 연구에서 조성된 복합예방제는 야전에서 운용이 간편한 복합패취제(Soldiers' patch)로 개발될 예정인 바, PhS과 PC 모두 피부침투가 수월하여 피부부착 후 단시간에 각각 Alzheimer's disease와 Parkinson's disease 치료를 위한 임상 혈중농도에 도달하는 것으로 확인되었다(unpublished data). 따라서 이 패취제의 사전 부착과 atropine + HI-6 단일주사기의 운용은 다양한 신경가스의 해독 및 운용성 면에서 효과적인 해독체제가 될 것으로 여겨진다. 더욱이 이 복합예방제는 경련 및 뇌손상을 방지하여 병사들의 질적 생존을 보장하고, 신체무능화를 예방함은 물론 심적 부담을 경감시켜 줌으로써 전투력 유지에 크게 기여할 것으로 기대된다. 다 나아가 이 복합패취제는 유기인제 DFP에 탁월한 해독효능을 나타냄으로써 Farmers' patch로 농약살포 전에 붙일 경우 장시간의 농약살포 후 사용될 수 있는 atropine이나 2-PAM 주사제보다 훨씬 간편하고 효과적일 것으로 여겨진다.

참고문헌

- Berman, H. A. and Decker, M. M. (1986). Kinetic, equilibrium, and spectroscopic studies on dealkylation ("aging") of alkyl organophosphonyl acetylcholinesterase. *J. Biol. Chem.* **261**, 10646-10652.
- Berry, W. K. and Davies, D. R. (1970). The use of carbamates and atropine in the protection of animals against poisoning by 1,2,2-trimethylpropylmethylphosphonofluoridate. *Biochem. Pharmacol.* **19**, 927-934.
- Clement, J. G. and Broxup, B. (1993). Efficacy of diazepam and avizafone against soman-induced neuropathology in brain of rats. *Neurotoxicology* **14**, 485-504.
- De Sarro, G., Di Paola, E. D., De Sarro, A. and Vidal, M. J. (1993). L-Arginine potentiates excitatory amino acid induced seizures elicited in the deep prepiriform cortex. *Eur. J. Pharmacol.* **230**, 151-158.
- Dimhuber, P., French, M. C., Green, D. M., Leadbeater, L. and Stratton, J. A. (1979). The protection of primates against soman poisoning by pretreatment with pyridostigmine. *J. Pharm. Pharmacol.* **31**, 295-299.
- Dunn, M. A. and Sidell, F. R. (1989). Progress in medical defense against nerve agents. *JAMA* **262**, 649-652.
- Gao, Z. G., Liu, B. Y., Cui, W. Y., Li, L. J., Fan, Q. H. and Liu, C. G. (1998). Anti-nicotinic properties of anticholinergic antiparkinson drugs. *J. Pharm. Pharmacol.* **50**, 1299-1305.
- Gordon, J. J., Leadbeater, L. and Maidment, M. P. (1978). The protection of animals against organophosphate poisoning by pretreatment with a carbamate. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **43**, 207-216.
- Hamilton, M. G. and Lundy, P. M. (1989). HI-6 therapy of soman and tabun poisoning in primates and rodents. *Arch. Toxicol.* **63**, 144-149.
- Harris, L. W., McDonough, J. H., Stitcher, D. L. and Lennox, W. J. (1984). Protection against both lethal and behavioral effects of soman. *Drug Chem. Toxicol.* **7**, 605-624.
- Harris, L. W., Stitcher, D. L. and Heyl, W. C. (1980). The effects of pretreatment with carbamates, atropine, and mecamlamine on survival and on soman-induced alterations in rat and rabbit brain acetylcholine. *Life Sci.* **26**, 1885-1891.
- Keeler, J. R., Hurst, C. G. and Dunn, M. A. (1991). Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. *JAMA* **266**, 693-695.
- Kim, Y.-B., Hur, G.-H., Lee, Y.-S., Han, B.-G. and Shin, S. (1997). A role of nitric oxide in organophosphate-induced convulsions. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **3**, 53-56.
- Kim, Y.-B., Hur, G.-H., Shin, S., Sok, D.-E., Kang, J.-K. and Lee Y.-S. (1999). Organophosphate-induced brain injuries: delayed apoptosis mediated by nitric oxide. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **7**, 147-152.
- Kim, Y.-B., Hur, G.-H., Shin, S., Yeon, G.-B., Choi, S.-J. and Kang, J.-K. (2000). Prophylactic detoxification by physostigmine and procyclidine of diisopropylfluorophosphate poisoning. *J. Toxicol. Pub. Health* **16**, 187-193.
- Kim, Y.-B., Shin, S., Sok, D.-E. and Kang, J.-K. (1998). Effectiveness of procyclidine in combination with carbamate prophylactics against diisopropylfluorophosphate poisoning. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* **5**, 43-49.
- Koplovitz, I. and Stewart, J. R. (1994). A comparison of the efficacy of HI6 and 2-PAM against soman, tabun, sarin, and VX in the rabbit. *Toxicol. Lett.* **70**, 269-279.
- Koplovitz, I., Harris, L.W., Anderson, D. R., Lennox, W. J. and Stewart, J. R. (1992). Reduction by pyridostigmine pretreatment of the efficacy of atropine and 2-PAM treatment of sarin and VX poisoning in rodents. *Fund. Appl. Toxicol.* **18**, 102-106.
- Koplovitz, I., Menton, R., Matthews, C., Shutz, M., Nalls, C. and Kelly, S. (1995). Dose-response effects of atropine and HI-6 treatment of organophosphorus poisoning in guinea pigs. *Drug Chem. Toxicol.* **18**, 119-136.
- Lallement, G., Carpentier, P., Collet, A., Pernot-Marino, I., Baubichon, D. and Blanchet, G. (1991). Effects of soman-induced seizures on different extracellular amino acid levels and glutamate uptake in rat hippocampus. *Brain Res.* **563**, 234-240.
- Lallement, G., Clarencon, D., Masqueliez, C., Baubichon, D.,

- Galonmier, M., Burckhart, M.-F., Peoc'h, M. and Mestries, J. C. (1998). Nerve agent poisoning in primates: antilethal, anti-epileptic and neuroprotective effects of GK-11. *Arch. Toxicol.* **72**, 84-92.
- Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F. (1949). A simple method of evaluating dose-effect experiments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **96**, 99-115.
- Lundy, P. M., Hansen, A. S., Hand, B. T. and Boulet, C. A. (1992). Comparison of several oximes against poisoning by soman, tabun and GF. *Toxicology* **72**, 99-105.
- Madsen, J. M. (1998). Clinical considerations in the use of pyridostigmine bromide as pretreatment for nerve-agent exposure. USAMRICD-SP-98-01.
- Mattson, M. P. (1989). Acetylcholine potentiates glutamate-induced neurodegeneration in cultured hippocampal neurons. *Brain Res.* **497**, 402-406.
- McDonough, J. H. and Shih, T.-M. (1993). Pharmacological modulation of soman-induced seizures. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **17**, 203-215.
- McDonough, J. H. and Shih, T.-M. (1995). A study on the N-methyl-D-aspartate antagonistic properties of anticholinergic drugs. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **51**, 249-253.
- McDonough J. H., Zoefel L. D., McMonagle, J., Copeland, T. L., Smith, C. D. and Shih, T.-M. (2000). Anticonvulsant treatment of nerve agent seizures: anticholinergics versus diazepam in soman-intoxicated guinea pigs. *Epilepsy Res.* **38**, 1-14.
- Nagao, M., Takatori, T., Matsuda, Y., Nakajima, M., Iwase, H. and Iwate, K. (1997). Definitive evidence for the acute sarin poisoning diagnosis in the Tokyo subway. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **144**, 198-201.
- Philippens, I. H. C. H. M., Melchers, B. P. C., De Groot, D. M. G., Wolhuis, O. L. (1992). Behavioral performance, brain histology, and EEG sequela after immediate combined atropine/diazepam treatment of soman-intoxicated rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **42**, 711-719.
- Shih, T.-M. (1990). Anticonvulsant effects of diazepam and MK-801 in soman poisoning. *Epilepsy Res.* **7**, 105-116.
- Shih, T.-M., Koviak, T. A. and Capricio, B. R. (1991a). Anticonvulsants for poisoning by the organophosphorus compound soman: pharmacological mechanisms. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **15**, 349-362.
- Shih, T.-M., McDonough, J. H. and Koplovitz, I. (1997). Evaluation of anticonvulsant drugs for soman-induced seizure activity. *J. Am. College Toxicol.* **15**, S43-S60.
- Shih, T.-M., Whalley, C. E. and Valdes, J. J. (1991b). A comparison of cholinergic effects of HI-6 and pralidoxime-2-chloride (2-PAM) in soman poisoning. *Toxicol. Lett.* **55**, 131-147.
- Somani, S. M. (1992). Chemical Warfare Agents. pp. 67-207. Academic Press, San Diego.
- Suzuki, T., Morita, H., Ono, K., Maekawa, K., Nagai, R. and Yazaki, Y. (1995). Sarin poisoning in Tokyo subway. *Lancet* **345**, 980-981.
- Talbot, B. G., Anderson, D. R., Harris, L. W., Yarbrough, L. W. and Lennox, W. J. (1988). A comparison of in vivo and in vitro rates of aging of soman-inhibited erythrocyte acetylcholinesterase in different animal species. *Drug Chem. Toxicol.* **11**, 289-305.
- Tryphonas, L. and Clement, J. G. (1995). Histomorphogenesis of soman-induced encephalocardiomyopathy in Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Pathol.* **23**, 393-409.
- Tryphonas, L., Veinot, J. P. and Clement, J. G. (1996). Early histopathologic and ultrastructural changes in the heart of Sprague-Dawley rats following administration of soman. *Toxicol. Pathol.* **24**, 190-198.
- Waelbroeck, M., Camus, J., Tastenoy, M., Lambrecht, G., Mutschler, E., Tacke, R. and Christophe, J. (1990). Stereoselectivity of procyclidine binding to muscarinic receptor subtypes M1, M2 and M4. *Eur. J. Pharmacol.* **189**, 135-142.