

# ACETYLCHOLINESTERASE INHIBITING PESTICIDES(4)



연세대학교 보건대학원 / 김 치 년

• CAS 번호 : <표 1> 참조<sup>1)</sup>

NIC=Notice of Intended Changes for year 2001 (NIC=2001년 대비 변경된 공지)

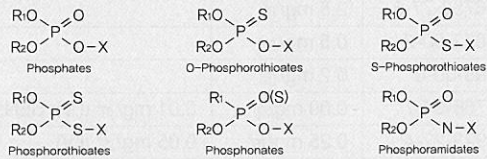
I=Inhalable particulate; see Appendix D in Documentations of the Chemical Substances TLVs

(I=흡입 가능한 입자; 화학물질 TLVs의 문서의 부록 D를 참조)

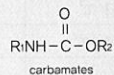
V=Vapor and Aerosol (V=증기 및 에어로졸)

• 화학 구조식

-유기인계 살충제<sup>2)</sup> : 유기인 살충제는 아래 그림에 나타난 바와 같이 서로 다른 알킬 인산기 구조 형태에 근거하여 6종류로 분류된다. 일반 분자 형태로서 R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>는 지방족 또는 방향족 알킬 그룹을 나타내며 주로 동일시되기도 한다. X기의 특성은 폭넓게 변화되며 알킬, 방향, 할로겐, 나이트릴 그룹을 포함할 수 있다.



-카바메이트(Carbamate)<sup>3)</sup> : 카바메이트는 카바믹산 형태에서 질소가 치환된 에스테르다. 살충제는 R<sub>1</sub> 위치에 메틸 그룹을 포함한다. 제초제는 R<sub>1</sub> 위치에 방향족 그룹을 포함한다. 살균제는 R<sub>1</sub> 위치에 benzimidazole 그룹을 포함한다. 카바메이트 계열 살균제는 acetylcholinesterase의 활성을 억제하지 않는다.



• 동의어 : 많은 종류의 유기인계와 카바메이트가 있고, 수천종의 분자식과 품목 명칭이 존재한다. TLV와 관련한 acetylcholinesterase 억제제의 CAS 번호와 일반 명칭들은 <표 1>을 참조한다.

노출평가를 위한 BEI의 근거

〈표 1〉 아세틸콜린에스테라아제 억제 살충제 종류

물질	CAS Number	TLV-TWA	NIC * TLV--TWA	Adopted Notation
Azinphos-metethyl	86-50-0	0.2 mg/m <sup>3</sup>	0.2 mg/m <sup>3</sup> (I,V) Skin, SEN	A4
Carbofuran	1563-66-2	0.1 mg/m <sup>3</sup>		A4
Chlorpyrifos	2921-88-2	0.2 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (I)	Skin; A4
Crufomate	299-85-5	5 mg/m <sup>3</sup>		A4
Demeton	8065-48-3	0.01 ppm	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin
Demeton-S-methyl	919-86-6		0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V); Skin; SEN; A4	
Diazinon	333-41-5	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin; A4
2-N-Dibutylaminoethanol	102-81-8	0.5 ppm		Skin
Dibutyl phenyl phosphate	2528-36-1	0.3 ppm		Skin
Dichlorvos	62-73-7	0.9 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (I,V) SEN	Skin
Dicrotophos	141-66-2	0.25 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin; A4
Dioxathion	73-34-2	0.2 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin; A4
Disulfoton	298-04-4	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V), A4	Skin; A4
EPN	2104-64-5	0.1 mg/m <sup>3</sup>		Skin
Ethion	563-12-2	0.4 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin; A4
Fenamiphos	22224-92-6	0.1 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Fensulfothion	115-90-2	0.1 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Fenthion	55-38-9	0.2 mg/m <sup>3</sup>		A4
Fonofos	944-22-9	0.1 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Malathion	121-75-5	10 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Methomyl	16752-77-5	2.5 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Methyl demeton	8022-00-2	0.5 mg/m <sup>3</sup>		A4
Methyl parathion	298-00-0	0.2 mg/m <sup>3</sup>		Skin
Mevinphos	7786-34-7	0.09 mg/m <sup>3</sup>	0.01 mg/m <sup>3</sup> (I,V); SEN; A4	Skin; A4
Monocrotophos	6923-22-4	0.25 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin
Naled	300-76-5	3 mg/m <sup>3</sup>	0.1 mg/m <sup>3</sup> (I,V); SEN	Skin; A4
Parathion	56-38-2	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.05 mg/m <sup>3</sup> (I,V)	Skin; A4
Phorate	298-02-2	0.05 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Propoxur	298-02-2	0.5 mg/m <sup>3</sup>		Skin
Roneel	299-84-3	10 mg/m <sup>3</sup>		A3
Sulfotep	3689-24-5	0.2 mg/m <sup>3</sup>		A4
Sulprofos	35400-43-2	1 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4
Temephos	3383-96-8	10 mg/m <sup>3</sup>		A4
TEPP	107-49-3	0.05 mg/m <sup>3</sup>		
Terbufos	13071-79-9		0.01 mg/m <sup>3</sup> (I,V); Skin; A4	Skin
Tributyl phosphate	126-73-8	0.2 ppm		
Trichlorphon	52-68-6		1 mg/m <sup>3</sup> (I,V); SEN; A4	
Triorthocresyl phosphate	78-30-8	0.1 mg/m <sup>3</sup>		Skin; A4

## BEI 권고

Determinants	적혈구 속의 아세틸콜린에스테라아제 활성화도
Sampling Time	노출 후, 작업 종료
BEI	노출되기 전 개개인의 배경 효소 활성화도*의 70%
Notation	Ns

\*일반인들의 배경 효소 활성화도가 개개인별로 차이가 크기 때문에 효소 억제제에 노출되기 전 3일 간격으로 2개 기준의 아세틸콜린에스테라아제 활성화도를 권장된다.

## 타당성의 근거

Cholinesterase를 억제하는 카바메이트계 살충제 관련 자료들은 유용하나, 실험 분석 차원에서 acetylcholinesterase 활성화도의 재생성이 빠르게 진행되기 때문에 자료들의 객관성이 상당히 결여되어 있다고 할 수 있다.

적혈구 세포 내 acetylcholinesterase 활성화도는 신경계 cholinesterase와 밀접한 관련이 있기 때문에 많은 기관들에 의해 활용되어 왔다.<sup>9)15)17)</sup>

적혈구 세포 내 acetylcholinesterase 활성화도는 신경계 cholinesterase 활성화도의 패턴과 동일하고, 급성 노출 후 나타나는 콜린성 증상과 매우 연관성이 높다.

Maroni<sup>2)3)</sup>와 ECETOC<sup>14)</sup>은 acetyl-

cholinesterase 활성 억제 정도에 따른 건강 영향을 정리하였다.

본 문헌에 의하면 적혈구 세포 내 acetylcholinesterase 활성화도 저하가 각 개인별 기초값의 70% 이하 수준이면 건강상의 악영향이 없는 것으로 보고되었다.

이러한 추론은 다른 연구자들의 고찰 결과들<sup>4)26)27)</sup>과 일치하는 것이다.

## 요약(Summary)

적혈구 세포 내 acetylcholinesterase 활성 저하의 측정은 유기인계와 cholinesterase를 억제하는 카바메이트계 살충제 노출 평가를 위한 BEI로 권고되었다. 노출 전 개인별 기초값(background value) 결정은 사람에 따라 acetylcholinesterase 활성화도 차이가 상당히 크기 때문에 반드시 필요하다.

유기인계 살충제 노출 평가를 위한 acetylcholinesterase 활성화도의 이용 관련 DB는 상당 수준 확보되어 있다. 그러나 카바메이트계 살충제 관련 DB는 carbamylated 효소의 빠른 재생성으로 인해 상대적으로 제한적이다.

### 권고사항(Recommendation)

Acetylcholinesterase 활성도 측정은 유기인계와 acetylcholinesterase 억제 카바메이트계 살충제 노출에 대한 비특이적 지표다. 이것은 신경계 cholinesterase의 활성도를 반영하기도 한다.

Acetylcholinesterase의 억제는 노출 강도와 시간에 따라 급성 노출 또는 만성 노출의 지표가 될 수 있다.

개인별 비노출 수준 또는 기초 효소 활성도는 동일한 분석법과 분석실을 이용하여야 한다. 또한 노출이 끝난 후 적어도 30일이 경과되거나 노출 전 적어도 3일 간격으로 채취된 혈액 시료 내의 acetylcholinesterase 활성도를 측정함으로써 결정한다.

노출 직후에 수행된 효소 활성도 측정은 평균 개인별 기초값의 효소 활성도 비율 또는 억제 비율로써 나타낼 수 있다. 예를 들어, 개인별 기초 활성도의 70%는 억제를 30%와 같은 수치를 의미한다. 여기서는 측정값이 개인별 기초 활성도와 비교를 위해 acetylcholinesterase 활성도로써 표현된다.

카바메이트계 살충제 노출 후 acetylcholinesterase 활성도 측정은 노출 후 바로 시료 채취와 분석이 수행되어야 하는데, 그 이유는 carbamylated 효소가 빠르게 다시 생성되기 때문이다.

만성 노출 근로자들에서의 acetylcholinesterase 활성도 측정은 단순 급성 노출 근로자들에게서 나타난 콜린성 증상과 동일한 연관성을 보이지 않는다는 것을 유념해야 한다. BEI는 SI 단위로 개인별 기초값(background value) 대비율로 표현한다.

### 다른 기관에서 권고하고 있는 참고수준

직업적 분야 관련 독일의 화학물질관리 위원회는 생물학적 허용 지수(BAT)<sup>28)</sup>가 acetylcholinesterase 활성도를 장기간 채취 측면에서 작업 종료일에 채취된 시료 표준값의 70%를 감소시킨다고 제시하고 있다. NIOSH는 파라티온에 대해 acetylcholinesterase 활성도 측면에서 30% 저감 수치를 권고하고 있다.<sup>17)</sup>

### 다른 노출지표

혈장 cholinesterase, 즉 “pseudo-cholinesterase”는 유기인계 살충제 노출 지표로서 자주 문헌에서 언급되고 있다.

하지만 위에서 언급한 바와 같이 혈장 cholinesterase는 신경계 cholinesterase를 정확히 반영하지 못하고 유기인계 또는 카바메이트계 물질 노출과 관련되지 않은 의학적 조건과 많은 요인에 의해 영향을 받는다. 따라서 혈장 cholinesterase는 노출

지표로서 권고되지 않는다.<sup>2)</sup>

문헌상에서 발표된 다른 노출 지표들은 다양하다. 유기인계 살충제 노출에 대한 가장 좋은 지표는 소변에서 그것들의 알킬기 인산 대사물질들을 측정하는 것인 반면, acetylcholinesterase 억제제는 유기인계와 카바메이트계 살충제 노출 영향의 평가 수단이라 할 수 있다.

소변에서 검출되는 알킬기 인산 대사물질들은 서로 다른 6종류의 형태가 있다. 소변 내 알킬기 인산 대사물질들은 acetylcholinesterase 억제보다 더 특이적이거나, 유기인계 살충제 중 알킬 인산계 그룹만 검출될 수 있다. 알킬 인산기는 카바메이트계 살충제 노출을 평가하는 데 이용할 수 없다.

따라서 몇몇 장점에도 불구하고, 알킬 인산계는 acetylcholinesterase 억제 살충제 노출 평가를 권고하지 않는다. 이에 대한 근본적인 이유는 분석이 복잡하기 때문에 이를 위해 특성화된 분석실의 부재라 할 수 있다. 또한 결정 요인으로 알킬 인산계 대사물질들을 이용하는데 있어 BEI와 관련한 데이터가 아직 부족한 실정이다.<sup>16)</sup>

파라티온 살충제는 소변 내 p-nitrophenol에 근거를 둔 BEI도 가지고 있다.

노출 평가를 위해 이러한 대사물질들의 이용은 아직 보편화되어 있지 않다. 살충제 대사물질과 관련한 기초적 검토는 향후 더 논의되어야 할 것이다.<sup>2)3)4)</sup>

Maroni<sup>2)</sup>와 ECOTOC<sup>14)</sup>는 신경 독성과 연관된 조직 내 효소인 “Neuropathy Target Esterase(NTE)”에 대한 신경 연구 결과들을 정리하였다.

대부분의 연구들이 동물을 대상으로 수행되었고 림프구와 혈소관 내에서 측정된 NTE와 다양한 신경계 조직에서 측정된 NTE와의 연관성을 규명할 자료들이 아직은 많지 않다.

사람을 대상으로 한 연구에서는 유기인계 살충제 노출 후 림프구 내 NTE 수준 저하가 있음을 보고하였다. 하지만 NTE의 초기 증가는 몇몇 근로자들에게서만 관찰되었다.<sup>29)</sup>

결과적으로 이것 또한 BEI를 설정하는데 있어 모든 측면에서 충분한 자료들이 아직은 확보되지 않았다 할 수 있다. ☹

### BEIs의 역사적 변천

연도	조치	분석 내용	채취 시간	BEI	경고주석
1987	제안	적혈구의 콜린에스테라아제 활성도	임의 결정	70% of individual's baseline	B, Ns, Cf
1989	채택				
1991	발표	적혈구의 콜린에스테라아제 활성도	임의 결정	70% of individual's baseline	B, Ns, Sq
2000	개정	적혈구의 콜린에스테라아제 활성도	임의 결정	70% of individual's baseline	Ns

#### ☉ 참고문헌

1. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: TLVs and BEIs for 2000. ACGIH, Cincinnati, OH (2000).
2. Maroni, M.: Organophosphorus Pesticides. In: Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemicals, pp. 51-71. L. Alessio, A. Berlin, R. Roi, and M. Boni, Eds. Industrial Health and Safety Series (EUR 10704 EN). Office for Official Publication of the European Communities, Luxembourg (1986).
3. Maroni, M.: Carbamate Pesticides. In: Biological Indicators for the Assessment of Human Exposure to Industrial Chemicals, pp. 27-54. L. Alessio, A. Berlin, R. Roi, and M. Boni, Eds. Industrial Health and Safety Series (EUR 11478 EN). Office for Official Publication of the European Communities, Luxembourg (1988).
4. Gallo, M.A.; Lawryk, N.J.: Organophosphorous Pesticides. In: Handbook of Pesticide Toxicity, Vol. 2, pp. 917-1123. W.J. Hayes, Jr., and E.R. Laws, Jr., Eds. Academic Press, Washington DC (1991).
5. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Organophosphorus Cholinesterase Inhibitors. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th ed., ACGIH, Cincinnati, OH (1992).
6. Ecobichon, D.E.: In: Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, 6th ed, C.D. Klassan and M. Amdor, Eds. McGraw Hill, New York, 1996
7. Meister, R.T., (Ed.): Farm Chemicals Handbook, 98. Meister Publishing Co., Willoughby, OH (1998). 8. Crop Data Management Systems, Inc.: Online at: <http://www.cdms.net/manuf/manuf.asp>. CDMS, Marysville, CA (2000).

9. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens: Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values, Vol. 2, pp. 15–24. VCH Verlag GmbH, Weinheim, FRG (1985).
10. Gilman, A.G.; Goodman, L.S.; Gilman, A. (Eds.): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed., pp. 104, 108. MacMillan, New York (1984).
11. Furlong, C.E.; Costa, L.G.; Hassett, C.; et al.: Human and Rabbit Paraoxonases: Purification, Cloning, Sequencing, Mapping and Role of Polymorphism in Organophosphate Detoxification. *Chem. Biol. Interact.* 87:35–48 (1993).
12. Li, W.F.; Costa, L.G.; Furlong, C.E.: Serum Paraoxonase Status: A Major Factor in Determining Resistance to Organophosphates. *J. Toxicol. Environ. Health* 40:337–346 (1993).
13. Fontoura da Silva, S.E.; Chautard Freire-Maia, E.A.: Butyrylcholinesterase Variants Associated with Erythrocyte Acetylcholinesterase Inhibition in Farmers Exposed to Pesticides. *Human Heredity* 46:142–147 (1996).
14. European Center for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals: Organophosphorus Pesticides and Long-Term Effects on the Nervous System. Technical Report No. 75, ECETOC, Brussels (1998).
15. World Health Organization: Organophosphorous Pesticides: A General Introduction. *Environmental Health Criteria* 63. WHO, Geneva (1986).
16. World Health Organization: Biological Monitoring of Chemical Exposure in the Workplace, Vol. 1, pp. 237–263. WHO, Geneva (1996).
20. Deutsche Forschungsgemeinschaft: Acetylcholinesterase (AChE; Acetylcholine-Acetylhydrolase EC 3.1.1.7) and Cholinesterase (ChE; Acetylcholine-Acetylhydrolase EC 3.1.1.8) in Analysis of Hazardous Substances in Biological Materials, Vol 3, VCH Publishers, New York, 1991. Pp. 45–61.
17. U.S. National Institute for Occupational Safety and Health: Criteria for a Recommended Standard C Occupational Exposure to Parathion. In: NIOSH Criteria Documents Plus CD-ROM. DHHS (NIOSH) Pub. No. 97-106; NTIS Pub. No. PB-502-082. National Technical Information Service, Springfield, VA (1997).
18. Ellman, G.L.; Gourney, K.D.; Anders, Jr., V.; Featherstone, R.M.: A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* 7:88–95 (1961).
19. Lewis, P.J.; Lowing, R.K.; Gompertz, D.: Automated Discrete Kinetic Method for Erythrocyte Acetylcholinesterase and Plasma Cholinesterase. *Clin. Chem.* 27:926–929

- (1981).
21. Magnotti, R.A.; Dowling, K.; Eberly, J.P.; McConnell, R.S.: Field Measurements of Plasma and Erythrocyte Cholinesterases. *Clin. Chem. Acta* 176:315–332 (1988).
  22. Michel, H.O.: An Electrometric Method for the Determination of Red Blood Cell and Plasma Cholinesterase Activity. *Clin. Med.* 34:1564–1568 (1949).
  23. Nabb, D.P.; Whitfield, F.: Determination of Cholinesterase by an Automated Delta Ph Stat Method. *Arch. Environ. Health* 15:147–154 (1967).
  24. Yager, J.W.; McLean, H.; Hudes, M.; et al.: Components of Variability of Blood Cholinesterase Assay Results. *J. Occup. Med.* 18:242–244 (1976).
  25. Namba, J.; Nolte, C.T.; Jackrel, J.; Grob, D.: Poisoning Due to Organophosphate Insecticides: Acute and Chronic Manifestations. *Am. J. Med.* 50:475–492 (1971).
  26. Lauwreys, R.R.; Hoet, P.: *Industrial Chemical Exposure: Guidelines for Biological Monitoring*, 2nd ed. Lewis Publishers, Boca Raton, FL (1993).
  27. Basalt, R.C.: *Biological Monitoring Methods for Industrial Chemicals*, 2nd ed. PSG Publishing, Littleton, MA (1988).
  28. Deutsche Forschungsgemeinschaft: List of MAK and BAT Values 2000: Maximum Concentrations and Biological Tolerance Values at the Workplace, p. 177. Report 36. Commission for Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area, Wiley-VCH, Weinheim, FRG (2000).
  29. Loti, M.; Becker, C.E.; Aminoff, M.J.; et al.: Occupational Exposure to the Cotton Defoliants DEF and Merphos. *J. Occup. Med.* 25:517–522 (1983).