



PHORATE(포레이트)(1)



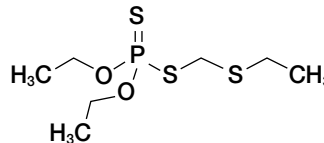
연세대학교
보건대학원 교수
김치년

CAS 번호 : 98-02-2

동의어 : O,O-Diethyl (S-ethylmercaptomethyl) dithiophosphate;
O,O-Diethyl (Sethylthiomethyl) phosphorodithioate;
Granatox; Rampart; Thimet; Timet

화학식(Chemical formula): C₇H₁₇O₂PS₃

구조식(Structural formula):



TLV-TWA, 0.05 mg/m³ (5 ppb), 흡입성 입자와 증기를 포함한 기준, Skin A4 (사람에게 발암성으로 분류되지 않음)

동물실험 연구

만성/발암성(Chronic/Carcinogenicity)

흰쥐 50마리를 대상으로 2년을 수행한 연구에서는 phorate를 먹이에 0, 1, 3, 6 ppm(0.05, 0.15, or 0.3 mg/kg/day에 해당)으로 포함시켜 24개월을 투여하였다(EPA, 1998). 아세틸콜린에스테라제의 활성화도 억제이외의 다른 징후는 발생하지 않았다. 수컷은 0.3 mg/kg/day 용량에서 적혈구와 뇌의 콜린에스테라제 활성화도가 억제되었으며 암컷은 0.15 mg/kg/day 용량에서 같은 징후가 있었다. 이 연구에서 NOEL은 수컷은 0.15 mg/kg/day이고 암컷은 0.05 mg/kg/day로 제안하였다.

다른 연구에서는 비글 개 6마리를 대상으로 phorate를 캡슐에 넣어 0.005, 0.01, 0.05, 0.25 mg/kg/day 용량으로 12개월을 투여하였다(EPA, 1998). Phorate와 관련된 영향은 0.25 mg/kg/day 용량에서 암수 모두 몸 떨림이 있었으며 암컷에서는 체중 증가율의 감소가 있었다. 또한 0.25 mg/kg/day 투여에서 암수 모두 적혈구와 뇌의 콜린에스테라제 활성화도가 유의하게 감소하였으며 NOEL은 0.05 mg/kg/day로 제안하였다.

생쥐(CD-1 mice) 50마리 대상의 발암성 연구는 phorate를 먹이에 1, 3, 6 ppm(0.15, 0.45, or 0.9 mg/kg/day에 해당) 농도로 포함시켜 78주를 투여하였다. Phorate와 관련된 어떠한 독성 증상과 중앙 병리 소견은 발견하지 못했다. NOEL은 0.9 mg/kg/day 이상으로 제안하였다.

유전 독성 / 변이원성(Genotoxicity/Mutagenicity)

Phorate와 관련된 유전자 검사에 유전독성은 발견하지 못하였다.

Salmonella typhimurium 균주 TA100, TA1535, TA1537, TA1538에서 phorate에 관련된 대사 활성화와 상관없이 음성으로 나타났다. 다른 종류의 시험에서도 같은 결과가 도출되었다. Phorate는 대사 활성화와 상관없이 Saccharomyces cerevisiae D3 유사분열 재조합 시험에서도 음성이었다.

Garret 등(Garret 등, 1992)은 phorate를 포함한 24종의 유기인계 물질을 대상으로 유용한 유전독성 시험결과를 고찰하였지만 모두 음성으로 평가하였다.

그러나 예외적으로 Sobti 등은 형질이 전환된 사람 입파세포 라인을 사용하며 자매 염색 분체 교환의 증가가 관찰되었다(Sobti 등, 1982).

생식 / 발달 독성(Reproductive/Developmental Toxicity)

생쥐 대상의 3세대 연구(EPA, 1998)에서 먹이에 phorate를 0.6, 1.5, 3 ppm(0.09, 0.23, or 0.45 mg/kg/day에 해당)포함시켜 투여하였다. 생식독성은 단지 최대 투여용량(3 ppm)에서 F1b세대의 수유 및 생존지수의 적은 감소로 나타났다. 생존지수와 수유 영향에 대한 근거로 NOEL(no-effect level)은



1.5 ppm(0.23 mg/kg/day)으로 LOEL(lowest-effect level)은 3 ppm(0.45 mg/kg/day)으로 평가하였다.

Sprague - Dawley계통의 흰쥐 암수를 대상의 2세대 연구는 수컷에게 phorate를 1, 2, 4, 6 ppm(0.087, 0.176, 0.359, 0.603 mg/kg/day 해당) 농도로 포함시켰고 암컷은 0.103, 0.210, 0.420, 0.727 mg/kg/day 용량으로 투여하였다. 콜린성 징후인 떨림과 혈장과 뇌의 콜린에스테라제 활성도 저하(F1 암컷에만 해당)를 근거로 부모세대의 NOEL(No-Effect Level)은 2 ppm(0.2 mg/kg/day) 그리고 LOEL(Lowest-Effect Level)은 4 ppm(0.4 mg/kg/day)으로 제안하였다. 초기 수유기 기간에 세끼의 생존률과 후기 수유기 때의 체중 감소를 근거로 자식 세대의 NOEL은 2 ppm(0.2 mg/kg/day), LOEL은 4 ppm(0.4 mg/kg/day)이었다.

Phorate를 임신 6일에서 15일간 위장관을 통하여 0, 0.125, 0.25, 0.5 mg/kg/day/용량으로 23마리의 임신한 흰쥐에게 투여하였다. 모성 및 발달 독성에 대한 NOEL은 0.25 mg/kg/day이었고 LOEL은 0.5 mg/kg/day이었다. 이 용량에서는 어미의 사망, 경련, 저체온증이 증가하였고 태아의 경우는 심장이 비대해졌다. 심장의 비대는 아세틸콜린이 증가하여 심근을 과도하게 자극하는 생리학적 효과로 추정된다.

임신한 토끼 20마리를 대상으로 위장관을 통하여 phorate를 0.15, 0.5, 0.9, 1.2 mg/kg/day 용량으로 임신 6일에서 18일까지 투여하였다(EPA, 1998). 어미에서는 체중감소와 사망지수 증가를 근거로 NOEL은 0.15 mg/kg/day이고 LOEL은 0.5 mg/kg/day이었다.

발달독성 연구(EPA, 1998)에서는 흰쥐를 대상으로 phorate를 위장관을 통하여 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mg/kg/day 용량으로 임신 6일에서 15일까지 투여하였다. 어미에서의 사망지수 증가, 콜린성 증후, 신경독성 그리고 체중 및 먹이 섭취 감소를 근거로 독성 NOEL은 0.3 mg/kg/day이고 LOEL은 0.4 mg/kg/day이었다. 태아에서는 체중 감소와 골격계의 변형 증가와 같은 발달 독성이 명확하게 나타났다. 발달 독성에 대한 NOEL은 0.3 mg/kg/day이고 LOEL은 0.4 mg/kg/day이었다.

흰쥐에게 phorate를 에어로졸 형태로 하루 1시간씩 0, 0.15, 0.40, 1.94 mg/m³ 농도로 임신기간 7일에서 14일까지 투여하였다(EPA, 1998). 흡입연구에서는 phorate와 관련된 발달 독성은 없었다. 고농도 투여에서는 어미 체중 증가율이 감소하였다. ☹

참고 문헌

1. Merck & Co., Inc.: Phorate, In: The Merck Index, 13th edition on CD-ROM, Version 13.2, O'Neil MJ; Smith A; Heckelman PE (Eds.), CambridgeSoft, Cambridge, MA (2003).
2. Gallo MA; Lawryk NJ: Organic phosphorus pesticides, In: Handbook of Pesticide Toxicology, Classes of Pesticides, pp. 1040 - 1049, Hayes WJ; Laws Jr ER (Eds.), Academic Press Inc., New York (1991).
3. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Prevention and Toxic Substances: Phorate: Revised HED Chapter of the Reregistration Eligibility Decision Document (RED), Case 0103, PC Code 057201, Barcode D200565, Memorandum from Christine L. Olinger, Health Effects Division: To: Jason Robertson, Special Review and Registration Division, U.S. EPA, Washington, DC (1998).
4. Gaines TB: Acute toxicity of pesticides, *Toxicol Appl Pharmacol* 14:515 - 534 (1969).
5. Newell GW; Dille J: Teratology and acute toxicology of selected chemical pesticides administered by inhalation, NTIS Pub No. PB-277077, From: Gov. Rep. Announce, Index (U.S.) 1978, 78, 110 (1978).
6. Garret NE; Stack HF; Jackson MA; Waters MD: Genotoxic and carcinogenic potential of anticholinesterases, In: Clinical and Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates, pp. 223 - 240, Ballantyne B; Marrs TC (Eds.), Butterworth-Heinemann, Ltd., Oxford, England (1992).
7. Sobti RC; Krishna A; Pfaffenberger CD: Cytokinetic and cytogenetic effects of some agricultural chemicals and human lymphoid cells in vitro: organophosphates, *Mutat Res* 102:89 - 102 (1982).
8. Bowman JS; Casida JE: Further studies on the metabolism of Thimet by plants, insects and mammals, *J Econ Entomol* 51:838 - 843 (1958).
9. Brokopp CD; Wyatt JL; Gabica J: Di alkyl phosphates in urine samples from pesticide formulators exposed to disulfoton and phorate, *Bull Environ Contam Toxicol* 26:524 - 529 (1981).
10. Benson WW; Marr TA; Bagica J: An apparent case of pesticide poisoning, *Public Health Rep* 85:600 - 602 (1970).
11. Kashyap SK: Health surveillance and biological monitoring of pesticide formulators in India, *Toxicol Lett* 33:107 - 114 (1986).
12. Young RJ: Phorate intoxication at an insecticide formulation plant, *Am Ind Hyg Assoc* 40:1013 - 1016 (1979).