



## PHORATE(포레이트)(3)



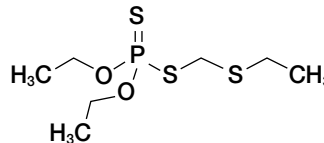
연세대학교  
보건대학원 교수  
김치년

CAS 번호 : 298-02-2

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

화학식(Chemical formula): C<sub>7</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>PS<sub>3</sub>

구조식(Structural formula):



TLV-TWA, 0.05 mg/m<sup>3</sup> (5 ppb), 흡입성 입자와 증기를 포함한 기준, Skin A4 (사람에게 발암성으로 분류되지 않음)

### 흡수·분배·대사·배설

Phorate는 피부와 위장관을 통하여 쉽게 흡수되고 이러한 흡수 경로를 통하여 강한 급성독성이 나타난다.

수컷 흰쥐에게  $^{14}\text{C}$ -phorate를 1회 경구 투여한 결과 24시간 이내에 투여한  $^{14}\text{C}$ -phorate의 77.2%는 소변으로 11.7%는 대변으로 배설되었다(EPA, 1998). 24시간 경과 후 전체  $^{14}\text{C}$ -phorate의 1% 이하가 조직에서 발견되었다. 소변에서는 10종류의 대사산물이 검출되었다. 두 종류의 비인산화 요중 대사산물의 방사능은 소변에서 전체 방사능의 약 71%이었다. 소변에서의 인산화 대사산물의 방사능은 약 19%이었고 소변에서 대사되지 않은  $^{14}\text{C}$ -phorate의 함량은 단지 0.5%이었다.

흰쥐에서 phorate는 대사되어 소변에서 sulfoxide, sulfone의 형태로 phosphorothioic acid와 phosphoric acid로 존재한다. 흰쥐에게 경구로  $^{32}\text{P}$ -phorate를 2 mg/kg/day 용량으로 1회 투여한 결과 6일 후에 투여량의 35% 이상이 소변으로 6% 이상이 대변으로 배설되었으며 6일간 1 mg/kg/day 용량으로 투여한 결과에서는 7일 이내에 단지 소변으로 12%, 대변으로는 6%가 배설되었다(Bowman과 Casida, 1958).

소변에서의 주요 가수분해 산물은 o,o-diethylphosphoric acid (17%), o,o-diethyl phosphorothioic acid (80%), 그리고 o,o-diethyl phosphorodi-thioic acid (3%)이었다. 암소(cow)는 3.04 mg/kg/day 용량이 흡수되었을 때 72시간 내에 소변으로 59%가 배설되었고 단지 대변으로는 0.8%가 배설되었다. 흰쥐와 암소 모두 방사능은 체내에 존재하였으며 부검 결과 특히 간과 신장에 많이 존재하였다.

농약공장 근로자들의 소변을 매일 채취한 시료에서 phorate 대사산물을 정량하였다. 농약제조 시 근로자들의 소변에서는 알킬 유기인계물질이 주로 검출되었다(Brokopp 등, 1981).

### 사람대상의 연구

Phorate가 처리된 목화씨를 취급하는 근로자들에게 나타난 독성은 중뇌병변을 동반한 혼수, 많은 양의 혈담, 가끔 발생하는 경련이었다(Benson 등, 1970). 노출 다음날에는 적혈구와 혈장의 콜린에스테라제 활성도가 각각 정상수준의 21%와 49%이었다. 15일간의 치료를 마친 후에는 혈장 콜린에스테라제 활성도는 정상으로 회복되었지만, 적혈구의 콜린에스테라제 활성도는 정상수준의 24%이었다.

다른 연구에서는 phorate 10%가 함유된 과립의 제형공정의 근로자들 40명 중에 60%가 콜린성 증상을 경험하였다고 보고하였다(Kashyap, 1986). 그러나 노출수준은 제시하지 않았다.

공기 중 phorate 농도가  $0.07 \text{ mg/m}^3 \sim 14.6 \text{ mg/m}^3$ 인 농약제조공장 근로자 2명은 콜린에스테라제 활성도가 저하되는 징후와 증상이 있었다. 이중 근로자 1명은 혼란, 험기증, 메스꺼움, 동공 수축, 심한 빈맥, 과도한 타액 분비, 호흡 곤란, 구토, 근육 손상 수축과 무의식이 있었다(Young, 1979). 적절한 치료 후 회복은 빠르게 이루어졌다. Phorate 노출을 제어한 사람대상의 연구에서는 콜린성 반응을 발견하지 못했다.

### TLV 권고

직업적 노출기준 TLV-TWA  $0.05 \text{ mg/m}^3$  (5 ppb)은 흡입성 입자와 증기상 phorate를 채취하여 평가하는 기준이다. 이러한 이유는 phorate의 포화증기 농도가 유의하게 TLV-TWA에 영향을 주며 채취 과정에서 채취된 phorate 입자가 증발되어 손실되기 때문에 입자와 증기 모두를 채취하여 분석하고 합산으로 평가한다.

일반적인 유기인계 부작용과 마찬가지로 phorate도 적혈구의 콜린에스테라제 활성도가 저하된다. 사람대상의 유용한 노출정보가 없어 동물실험을 통하여 노출기준을 권고하였다. Phorate의 급성독성은 매우 강하다. 흰쥐에서의 경구  $LD_{50}$ 은  $1 \text{ mg/kg/day} \sim 4 \text{ mg/kg/day}$ 이고 피부  $LD_{50}$ 은  $2 \text{ mg/kg/day} \sim 10 \text{ mg/kg/day}$ , 그리고 1시간 흡입  $LC_{50}$ 은  $10 \text{ mg/m}^3 \sim 60 \text{ mg/m}^3$ 이다.

13주간 흰쥐에서의 NOEL은  $0.03 \text{ mg/kg/day}$ 이고 2년 후의 NOEL은  $0.05 \text{ mg/kg/day}$ 이다(EPA, 1998). 개에서도 13주와 12개월의 NOEL이  $0.05 \text{ mg/kg/day}$ 로 유사하였다. 생쥐는 민감도가 떨어져 2년간의 NOEL이  $0.9 \text{ mg/kg/day}$ 이었다(EPA, 1998).

경구 용량  $0.03 \text{ mg/kg/day}$ 는 하루 8시간 근무하여  $10 \text{ m}^3$ 의 공기를 흡입하고 흡입된 phorate가 100% 흡수된다고 가정하면 공기중 농도  $0.2 \text{ mg/m}^3$ 에 해당한다.

콜린에스테라제의 활성도가 떨어지는 농도는 보고되지 않았다. TLV-TWA인  $0.05 \text{ mg/m}^3$ 은 콜린성과 다른 부작용 영향을 최소화하는데 충분한 것으로 추정하는 수준이다. 이 수준은 현재의 적혈구 콜린에스테라제 활성도 억제와 다른 부작용의 영향의 관련성을 반영한 것이다.

동물실험에서 피부 접촉 시 발생하는 유기인계 독성증상을 근거로 “피부” 경고 주석을 권고하였다. Phorate를 흰쥐를 대상으로 생존 기간에 투여한 결과 종양이 발생되지 않아 A4(사람에서 발암성이 분류되지 않음)를 권고하였다(EPA, 1998).

“SEN(감작제)”과 TLV-STEL은 유용한 자료가 없어 권고하지 않았다. 독자들은 BEI 설명서 (Documentation)에서 언급한 아세틸콜린에스테라제 활성을 억제하는 농약에 대한 적혈구내 콜린에스테라제의 활성도 저하 측정을 참조해야 한다.

## TLV 설정 근거

콜린에스테라제 억제(Cholinesterase inhibition)

## TLV의 역사적 변화

1972년 제안 : TLV-TWA, 0.05 mg/m<sup>3</sup>, 피부 경고주석

1974년-2004년 : TLV-TWA, 0.05 mg/m<sup>3</sup>, 피부 경고주석

1976년-1977년 : TLV-STEL, 0.15 mg/m<sup>3</sup>

1978년-2004년 : TLV-STEL, 0.2 mg/m<sup>3</sup>

2004년 제안 : TLV-TWA, 0.05 mg/m<sup>3</sup>(흡입성 입자 및 증기를 포함한 기준)

TLV-STEL 삭제; 피부 경고주석; A4

2005년 설정 : TLV-TWA, 0.05 mg/m<sup>3</sup>, 피부 경고주석; A4

## 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; Dilley JV: 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).