

최 종
연구보고서

GOVP 12002230

632.95
L 293 2

재배시설에서 농약사용 후 재출입허용기간 설정연구

연구기관
한국화학연구소

농 립 부



제 출 문

농 립 부 장 관 귀 하

본 보고서는 “재배시설에서 농약사용 후 재출입 허용기간 설정연구” 과제의 최종보고서로 제출합니다.

1999. 11. .

주관연구기관명 : 한국화학연구소

총괄연구책임자 : 김용화

책 임 연 구 원 : 이성규, 김정환

선 임 연 구 원 : 김 균, 염동혁, 권진욱

연 구 원 : 김명옥, 김하강, 최인영,
전금희, 변지연

연 구 보 조 원 : 이봉재, 윤홍길, 김정철

협동연구기관명 : 농업과학기술원

협동연구책임자 : 이해근

선 임 연 구 원 : 성하정, 이제봉

연 구 원 : 정미혜

여 백

요 약 문

I. 제 목

재배시설에서 농약사용 후 재출입 허용기간 설정연구

II. 연구개발의 목적 및 중요성

농촌에서 농약 중독의 사고는 농촌 사고의 2위를 차지하고 있고 실제 82~92년 중 농약 중독의 경험을 조사한 통계자료에 의하면 전체 조사 대상자의 13~57%가 중독의 경험을 가지고 있으며, 농촌 지역 병원의 조사결과 급성 약물중독의 77%가 농약에 의한 것으로 보고되어 있다. 또한 국내 농약이 사용된 이후 계속 증가되어 왔고 근래에는 농촌인구 및 농지면적의 감소반면 생산성유지를 위해 농약의 살포는 더욱 고농도·장시간으로 이루어지게 되었으며 농약에 대한 위험도는 한층 증가되었다.

농민이 농약에 노출되는 때는 주로 살포용 농약을 조제하거나, 농약을 살포시, 그리고 농약을 살포한 포장 및 시설에 들어가 작업을 할 때이다. 특히 시설재배는 밀폐된 공간에서 이루어지므로 농민의 농약중독 사고 예방 대책의 방편으로 농약 살포 후의 재출입 허용기간(REI; Reentry interval)에 대한 연구가 필수적이라 할 수 있다.

따라서 사용 중인 농약들의 시설내에서 농약별, 재배작물별 재출입 허용기간을 설정하여 농민들이 시설재배시 농약중독에 의한 사고를 예방함으로써 농약피해로부터 농민(국민)의 건강을 보호하고자 본 연구를 수행하였다.

Ⅲ. 연구개발의 내용 및 범위

- 1) 시설재배지 농약사용 양상조사
 - 시설재배지 사용 농약종류, 처리량, 횟수 등 조사
- 2) 시설재배지 농약중독 현황파악
 - 시설재배지 농민의 중독경험, 원인 등 관련자료 조사
- 3) 선진국의 재출입 허용기간 설정 관련자료 수집 및 분석
 - 선진국의 재출입 허용기간 설정제도 운영실태 조사
- 4) 시설재배지 내 공기 중 농약노출량 분석법 확립
 - 시설 내 공기 중 농약 노출량 채취, 분석법 확립
- 5) 위해성 예측 model연구
 - 노출상황에 따른 위해성 예측 model기초연구
- 6) Biological monitoring법 탐색
- 7) 시설 내 작물 표면 잔류 농약 분석법 연구
 - 시설내 작물 표면의 농약 잔류량 채취, 분석법 확립
- 8) 시설재배 현장 응용 연구
 - 작물, 공기(토양)의 농약 분석
 - 피부 노출량 분석
- 9) 재출입 허용기간 설정, 제도화, 운영, 관리방향 연구
- 10) Manual 작성
 - 시설 내 농약의 공기, 피부 노출량 분석법, 작물 표면의 잔류량 분석법 manual 작성

IV. 연구개발결과 및 활용에 대한 건의

1. 연구결과

1) 시설재배지 농약사용 양상조사

1997. 3. 18.~ 4. 11. 까지 충남, 충북, 전남, 전북, 경남, 경북, 제주 등 7개도에서 시설재배지 218농가를 대상으로 현지방문 설문조사를 실시하였다. 재배작물은 과채류가 50%정도였고, 과수류 8%, 화훼류 7%의 분포를 보였다.

2) 시설재배지 농약중독 현황과악

시설재배지 농민의 중독경험, 원인 등 관련자료를 조사하였으며, 조사결과 6% 정도의 농민이 중독경험이 있는 것으로 나타났으며, 중독원인으로는 보호장비 미착용과 고독성 농약살포 등으로 추정되었다.

3) 선진국의 재출입 허용기간 설정 관련자료의 수집 및 분석

미국 Cal/EPA 를 방문하여 이 분야의 전문가인 Janet R.Spencer, Bernardo Z. Hernandez와 피부노출 측정법과 Dislodgeable Foliar Residues(DFRs)의 측정에 대한 토의, 장비, 자료를 수집하였고 Dennis B. Gibbison과 호흡노출 측정에 대한 장비, 자료 수집 및 토의를 하였으며 Dr. Lori O. Lim과 위해성 평가에 대한 자료수집, 토의를 하였다. 또한 William G. Cusick, Sheila S. Margetich와 채취 시료의 분석에 대한 토의 및 기구, 장비, 자료를 수집하였다.

4) 시설 내 공기 중 농약 노출량 분석법 확립

시설재배시 작물에 살포된 농약은 작물표면에 집적되고, 토양에 축적되며 공기 중에 존재하게 되는데 이와 같은 농약의 노출량 측정을 위하여 공기 중 농약을 흡입하여 발생하는 농약의 호흡 노출량 분석법과 작물표면에 잔류된 농약에 접촉되어 발생하는 피부 노출량 분석법을 확립하였다.

5) 작물표면의 농약분석법 확립

DDVP와 bifenthrin 두가지 농약을 대상으로 작물표면의 농약분석법을 확립하였

으며, 앞에서의 DDVP와 bifenthrin의 회수율은 각각 99%, 102%였다.

6) Biological monitoring 법 탐색 - 분석법 확립

Biological monitoring은 농약에 대한 노출에 의해 침투된 체내 농약량을 측정하고, 농약이 체내에 흡수됨으로서 결과적으로 야기되는 잠재적인 역효과를 평가하는 것으로 DDVP와 methidathion을 대상약제로 하여 biological monitoring 법을 확립하였다. 혈액과 소변에서 DDVP의 회수율은 각각 78%, 77%였고, methidathion의 회수율은 각각 81%, 88%였다. 모든 시료에서 DDVP 검출되지 않았다.

확산 셀을 이용하여 농약의 피부 투과량을 측정한 결과 투과량은 시간에 따라 증가하였으며, DDVP는 24시간 경과 후 0.05 ppm에서 2.24 ppm 수준까지 증가하였고, methidathion은 0.05 ppm에서 2.11 ppm 수준으로 증가하였다.

경피 처리에 의한 biological monitoring 시험 결과 혈액과 뇨에서의 농약의 농도는 증가하였다가 시간이 경과함에 따라 감소하는 경향을 보였고, DDVP의 혈액중에서 최고 농도는 0.02 ppm, 뇨에서는 0.1 ppm 이었으며, methidathion은 혈액에서 최고 농도가 0.29 ppm, 뇨에서는 1.37 ppm이었다.

7) 현장 적용가능성 확인

확립된 노출량 분석법을 검증하고자 chlorothalonil과 DDVP, bifenthrin, triflumizole 4개 약제를 대상으로 호흡노출량과 피부노출량 분석을 시설재배지 농가에서 직접 수행하였다. 실험 결과 chlorothalonil의 경우 다리의 노출이 가장 높았고, triflumizole은 아래팔, 얼굴, 윗팔, 손등의 노출이 높았으며, 흡입노출도 관찰되었고, DDVP와 bifenthrin은 호흡에 의한 노출이 관찰되었다. 이와 같은 결과로 보아 확립된 분석법의 현장적용 가능성이 입증되었다.

8) 위해성 예측 모델 개발

PBPK model을 ACSL program에 encoding하고 최적 조건하에서 simulation하여 기 설정한 PBPK model의 적합성을 검토하였고, Doses extrapolation 시도하였으며, PBPK modeling/ASCL simulation을 통하여 노출물질의 조직별 유효농도 분포를 노출조건에 따라 예측할 수 있음을 확인하였다.

9) 시설재배 현장 응용연구

기 확립된 농약의 노출량 (작물 또는 토양, 공기) 분석법을 사용하여 시설재배 현장 응용 연구를 수행하였고, 위해성 예측 model을 이용하여 재출입 허용기간을 설정하고, 이에 대한 제도화 방안과 운영, 관리방향을 제시하였다.

야외 포장시험은 methidathion과 furathiocarb 2개의 약제를 선정하여 실제 시설 재배 현장에서 공기, 작물체 표면, 토양에서의 농약 노출량을 측정하였고, 작업자의 biological sample(혈액, 오줌)을 채취하여 분석하였고, 피부 노출량을 측정하여 전체 적 노출 및 위해성 평가를 하였고, 독성 평가를 위한 동물실험을 병행하였다.

재출입 허용기간을 계산한 결과 methidathion은 28시간 이후, furathiocarb는 18 시간 이후로 계산되었다.

10) 지침서작성

- 피부노출량 측정에 관한 지침서 작성
- 흡입노출량 측정에 관한 지침서 작성
- Biological monitoring법에 관한 지침서 작성

2. 활용에 대한 건의

- 1) 시설재배 재출입 허용기간이 설정되지 않은 농약들의 재출입 허용기간 설정
- 2) 포장 재출입 허용기간이 설정되지 않은 농약들의 재출입 허용기간 설정에 응용
- 3) 농약 살포 중 인체 노출량 평가에 사용
- 4) 재출입 허용기간 설정기법의 국제적 보급

여 백

SUMMARY

I. Title

Study on the reentry interval after pesticide application in the greenhouse

II. Purpose and importance of the research

The case of pesticide intoxication ranked the second among all the accident cases occurring in the agricultural communities. According to the statistics of pesticide intoxication from 1982 to 1992, 13~57% of the total responders have had the experience of pesticide intoxication. The investigation result of hospitals located in agricultural communities also revealed that 77% of all acute toxication was caused by pesticides. As the amount of pesticide use is kept increasing for higher productivity, dangers on pesticide exposure is also increasing.

Farmers usually get exposed to the pesticides during formulation or application of the pesticides. Working in the greenhouse where pesticides are sprayed in is another source of exposure. Since the cultivation in greenhouse is done within the closed system, study on reentry interval after application is essential for the prevention of pesticide intoxication. Therefore, the study has been carried out in order to protect farmer's health and prevent pesticide intoxication by establishing reentry interval depending on the types of pesticides and crop and vegetables.

III. Scope of the study

- 1) Research on the patterns of pesticide use in the greenhouse
 - investigation on the types, amount of pesticide treatment, and the frequency of pesticide used in the green house
- 2) Understanding the status of pesticide intoxication in the greenhouse
- 3) Collecting and analyzing the reference materials from advanced countries on reentry interval

- 4) Establishment of the analytical method of pesticide exposure in the greenhouse environment, especially in air.
- 5) Research on the estimation model for risk assessment
- 6) Research on the biological monitoring method
- 7) Research on the analytical method of dislodgeable folia residues within the green house
 - collecting residues and establishing analysis method
- 8) Research on application to the field
 - analysis of pesticides in plants and air(soil)
 - analysis of dermal exposure
- 9) Establishment of reentry interval & research on scheme for its regulation and management,
- 10) Completion of manual
 - manual on exposure(to air and skin) and biological monitoring method

IV. Results and Recommendations

1. Results

- 1) Research on the patterns of pesticide use in the green house

In the period of March 18 to April 11, 1997, survey on pesticides use was carried out targeting 218 farmhouse throughout 7 provinces including Chungnam, Chungbuk, Chonnam, Chonbuk, Kyungbuk, and Cheju island. Cultivating crops has been spread out from the order of vegetables(approx. 50%), fruits(8%), and flower(7%)

- 2) Understanding the status of pesticide intoxication in the green house

The result of research on the cause and the experience of poisoning by pesticides showed that approximately 6% of the farmers have had the experience. The major cause of intoxication was application of pesticides without protective equipments and use of higher dose than suggested.

3) Collecting and analyzing the reference materials from advanced countries on reentry interval

By visiting Cal/US EPA, reference materials and equipments for dermal exposure and Dislodgeable Folliar Residues(DFRs) measurements was collected and further discussion was made with Janet R. Spencer and Bernardo Z. Hernandez who are specialists in this field. In addition, collection of reference materials and discussion on inhalation exposure measurements and risk assessment was made with Mr. Dennis B. Gibbson and Dr. Lori O. Lim, respectively. Furthermore, with the help of Mr. William G. Cusick and Sheila S. Margetich, gathering of information on the analysis of samples was made possible.

4) Establishment of the analytical method of pesticides exposure within the green house facility

Applied pesticides during cultivation usually remain on the surface of plants, soil, and air. For the measurement of pesticides exposure, analytical method on inhalation exposure and dermal exposure to pesticides residues was established.

5) Research on the analytical method of dislogeable folia residues within the facility

An analytical method was established on DDVP and bifenthrin. The recoveries of DDVP and bifenthrin from the leaves were 99% and 102%, respectively.

6) Research on biological monitoring method

Biological monitoring is the effective tool for measuing the amount of pesticides penetrated to the body as a result of pesticide exposure and evaluating the latent side-effects of its penetration.

Therefore, biological monitoring method was established for DDVP and methidathion. This research revealed that the recovery of DDVP in blood and urine were 78% and 77%, respectively. The recovery of methidathion was 81% in blood and 88% in urine. DDVP was not detected in all samples.

Result of dermal permeability of pesticides using diffusing cell showed the steady

increase in permeability with the increase in time. As a matter of fact, permeability of DDVP and methidathion increased from 0.05 ppm to 2.24 ppm and 0.05 ppm to 2.11, respectively.

Result of biological monitoring by dermal experiment showed the tendency of increase in pesticide concentration in blood and urine at first, then decrease as the time passes by.

The highest concentration of DDVP was 0.02 ppm in blood and 0.1 ppm in urine. In the case of methidathion, the highest concentration was 0.29 ppm in blood and 1.37 ppm in urine.

7) Verification of the applicability of the method to the field

To verify the applicability of the established exposure analysis method to the field situation, actual analysis on inhalation exposure and dermal exposure in the green house was carried out on chlorothalonil, DDVP, bifenthrin, and triflumizole. In chlorothalonil, the highest exposure was observed in leg. In triflumizole, lower arm, face, upper arm, and hand were more exposed and inhalation exposure was also observed. Inhalation exposure was observed in DDVP and bifenthrin. These results verified the applicability of established analytical method to the actual site.

8) Research on the estimation model for the risk assessment

After encoding a PBPK model to ACSL program and simulating it under the optimal condition, applicability of the PBPK model was reviewed. Then, dose extrapolation was tried out and possibility of predicting the distribution of effective concentration in exposed internal organs depending on exposure condition was verified.

9) Research on the applicability of the estimation model to the field

Research on its applicability to field was carried out by using pre-existing exposure (to plants, soil, or air) analysis method. In addition, reentry interval was established using the estimation for the risk assessment model and scheme for its regulation and management was suggested.

For field studies, pesticide exposure in air, surface of plants, and soil was measured in actual site, using methidathion and furathiocarb. Then, biological samples(blood and urine) of workers were analyzed and total exposure risk assessment by measuring dermal exposure was done in parallel with animal experiment for toxicity assessment.

The result of the reentry interval study demonstrated that reentry intervals for methidathion and furathiocarb are longer than 28 and 18 hours, respectively.

10) Completion of manual

- completion of manual on estimation of dermal exposure
- completion of manual on estimation of inhalation exposure
- completion of manual on biological monitoring method

2. Recommendations for future usage

- 1) Establishment of reentry intervals, for other pesticides with no reentry interval in the green house
- 2) Application to the establishment of reentry interval for pesticides with no reentry interval in the field
- 3) Human exposure assessment during pesticide application
- 4) International dissemination of the experimental methods on reentry interval

여 백

CONTENTS

I.	Introduction -----	1
II.	Methods -----	5
	1. Collection of Technological Information -----	5
	2. Establishment of exposure analysis method of pesticides -----	6
	3. Field test & its application to the field -----	14
	4. Research on Biological monitoring method	
	- Establishment of monitoring method -----	16
	5. Research on risk assessment prediction method -----	31
	6. Suggestion for regulatory measures and implementation -----	33
	7. Completion of manual -----	34
III.	Results -----	35
	1. Collection of technological & toxicological information -----	35
	2. Establishment of exposure analysis method of pesticides -----	38
	a. Estimation of inhalation exposure by pesticides -----	38
	b. Estimation of dermal exposure by pesticides -----	39
	c. Validation of analysis method -----	39
	d. Establishment of pesticides analysis method on DFR -----	49
	3. Field test & its application to the field -----	59
	a. Field test -----	59
	b. Application to actual field -----	67
	4. Research on Biological monitoring method	
	- Establishment of monitoring method -----	95

a. Research on Biological monitoring method -----	95
b. Biological monitoring - Application to Actual field -----	127
5. Calculation of reentry interval -----	132
6. Risk Assessment -----	138
7. Suggestion for regulatory measures and implementation -----	182
8. Completion of manual -----	195
a. Manual on dermal exposure estimation -----	195
b. Manual on inhalation exposure estimation -----	200
c. Manual of Biological Monitoring Method -----	203
IV. Conclusions -----	208
References -----	211
Appendix -----	216

목 차

제1장 서	론	-----	1
제2장 연구방법	-----		5
1. 기술정보 자료 수집	-----		5
2. 농약의 노출량 측정법 확립	-----		6
3. 포장시험 및 현장 응용연구	-----		14
4. Biological monitoring법 탐색 - 분석법 확립	-----		16
5. 위해성 예측 model 연구	-----		31
6. 제도화 운영, 관리 방향	-----		33
7. Manual 작성	-----		34
제3장 연구 결과	-----		35
1. 기술정보 자료, 독성자료 수집	-----		35
2. 농약의 노출량 측정법 확립	-----		38
가. 농약의 호흡 노출량 측정	-----		38
나. 농약의 피부 노출량 측정	-----		39
다. 분석방법의 검증(Method validation)	-----		39
라. 작물표면의 농약분석법 확립	-----		49
3. 포장시험 및 현장 응용연구	-----		59
가. 포장시험	-----		59
나. 현장 응용 연구	-----		67
4. Biological monitoring 법 탐색 - 분석법 확립	-----		95

가. Biological monitoring 법 탐색 -----	95
나. Biological monitoring - 현장응용연구 -----	127
5. 재출입 허용기간 계산 -----	132
6. 위해성평가 -----	138
7. 제도화 운영 관리방향 -----	182
8. 지침서(Manual) 작성 -----	195
가. 피부노출량 측정 -----	195
나. 흡입노출 측정 -----	200
다. Biological Monitoring 시험법 -----	203
제4장 결 론 -----	208
참고문헌 -----	211
첨부자료 -----	216

표 목 차

표 1. 표준 체표면적 및 호흡량 -----	8
표 2. 대상농약의 분석시 재현성 시험 조건 -----	9
표 3. 농약표준용액 검량선의 재현성시험 조건 -----	9
표 4. 시험재료에서의 농약의 추출효율 시험시 처리조건 -----	10
표 5. 시험재료의 추출 및 분석조건 -----	10
표 6. 포장회수율 및 휘발성 이탈시험 조건 -----	11
표 7. 분석대상 농약의 저장 안정성시험 처리조건 -----	11
표 8. 작물 재배기간 중 살포된 농약의 독성자료 -----	37
표 9. 대상농약의 최소검출한계 및 최소검출량 -----	39
표 10. 분석시 시료주입과 결과의 재현성 -----	40
표 11. 농약표준용액 검량선의 재현성 -----	40
표 12. 가제에서의 농약추출효율 -----	41
표 13. 장갑에서의 농약추출효율 -----	42
표 14. 양말에서의 농약추출효율 -----	42
표 15. 고체 흡착제(XAD-2)에서의 농약추출효율 -----	43
표 16. Glassfiber filter에서의 농약추출효율 -----	43
표 17. Paper Chromatography 종이에서의 농약추출효율 -----	44
표 18. 가제에서의 저장 안정성 -----	44
표 19. 장갑에서의 저장 안정성 -----	45
표 20. 양말에서의 저장 안정성 -----	45
표 21. 고체 흡착제 (XAD-2)에서의 저장 안정성 -----	46
표 22. Glassfiber filter에서의 저장 안정성 -----	46
표 23. 대상농약의 포장회수율 -----	47
표 24. 대상농약의 휘발성 이탈 -----	48
표 25. 대상농약의 포집효율 -----	49
표 26. 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용할 때 회수율 -----	50
표 27. 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율 -----	51

표 28. 토양에서의 회수율 -----	52
표 29. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포시) -----	53
표 30. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포 후 1일) -----	54
표 31. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포 후 2일) -----	55
표 32. 잎에서의 DDVP와 bifenthrin의 농도(acetone 추출) -----	56
표 33. 오이 잎에서의 DDVP와 bifenthrin의 농도 (surfactant 추출) -----	57
표 34. 토양중 DDVP와 bifenthrin의 농도 -----	58
표 35. Chlorothalonil노출량 -----	60
표 36. Triflumizole 노출량 -----	61
표 37. Triflumizole 노출량(살포 후 1일) -----	62
표 38. Triflumizole 노출량 (살포 후 2일) -----	63
표 39. Triflumizole 노출량 (살포 후 5일) -----	64
표 40. DDVP 노출량 (훈연 후 1일) -----	65
표 41. Bifenthrin 노출량 (훈연후 1일) -----	66
표 42. 대상농약의 최소검출한계 및 최소검출량 -----	67
표 43. 분석시 시료주입과 결과의 재현성 -----	67
표 44. 농약표준용액 검량선의 재현성 -----	68
표 45. Patch에서의 저장 안정성 -----	68
표 46. 양말에서의 저장 안정성 -----	69
표 47. 장갑에서의 저장 안정성 -----	69
표 48. XAD에서의 저장 안정성 -----	70
표 49. 대상농약의 휘발성 이탈 -----	70
표 50. 대상농약에 대한 흡착제의 흡착능력 -----	71
표 51. Patch에서의 농약추출효율 -----	72
표 52. 양말에서의 농약추출효율 -----	72
표 53. 장갑에서의 농약추출효율 -----	72
표 54. XAD에서의 농약추출효율 -----	73

표 55. 대상농약의 포장회수율 -----	73
표 56. 토양에서의 회수율 -----	74
표 57. 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용 시 회수율 -----	75
표 58. 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율 -----	76
표 59. Methidathion 노출량(살포일) -----	80
표 60. Methidathion 노출량(살포 1일) -----	81
표 61. Methidathion 노출량(살포 2일) -----	82
표 62. Methidathion 노출량(살포 3일) -----	83
표 63. Methidathion 노출량(살포 5일) -----	84
표 64. Methidathion 노출량(살포 7일) -----	85
표 65. Furathiocarb 노출량(살포일) -----	86
표 66. Furathiocarb 노출량(살포 1일) -----	87
표 67. Furathiocarb 노출량(살포 2일) -----	88
표 68. Furathiocarb 노출량(살포 3일) -----	89
표 69. Furathiocarb 노출량(살포 5일) -----	90
표 70. Furathiocarb 노출량(살포 7일) -----	91
표 71. 오이 잎에서의 methidathion과 furathiocarb의 농도 (surfactant 추출) -----	92
표 72. 오이 잎에서의 methidathion과 furathiocarb의 농도 (acetone 추출) -----	93
표 73. 토양중 methidathion과 furathiocarb의 농도 -----	94
표 74. 혈액에서 DDVP의 회수율 -----	99
표 75. 소변에서의 회수율 -----	100
표 76. 혈액에서 methidathion의 회수율 -----	101
표 77. 소변에서 methidathion의 회수율 -----	102
표 78. Dichlorvos와 methidathion의 시간별 피부 투과량 -----	103
표 79. 농약의 각 시간의 요와 혈액에서의 검출량 -----	104
표 80. Methidathion 원제 및 유제의 시간별 경피투과농도 -----	107
표 81. 혈액 및 뇨에서의 methidathion 회수율 -----	110

표 82. 간 및 신장에서의 methidathion 회수율 -----	110
표 83. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 혈액에서의 검출농도 -----	111
표 84. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 뇨에서의 검출량 -----	112
표 85. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 간에서의 검출농도 및 검출량 -----	113
표 86. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 신장에서의 검출농도 및 검출량 -----	114
표 87. 혈액 및 뇨에서의 furathiocarb 및 대사물의 회수율 -----	116
표 88. 간 및 신장에서의 furathiocarb 및 대사물의 회수율 -----	117
표 89. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 혈액에서의 검출농도 --	118
표 90. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 뇨에서의 검출량 -----	120
표 91. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 간에서의 검출농도 -----	122
표 92. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 신장에서의 검출농도 --	123
표 93. 조직 및 수층간의 평형시 methidathion 농도와 조직 : 물 분배계수 (평균농도±SD) -----	125
표 94. Tissue : Blood partition coefficients -----	126
표 95. Toxicology category -----	135
표 96. Methidathion의 간장, 신장, 혈액 조직내 평형농도와 물에 대한 분배계수 -----	153
표 97. 종간 외삽을 위한 주요 생리학적 인자의 비교 -----	154
표 98. Methidation의 혈액에 대한 간장과 신장 조직의 분배계수 -----	156
표 99. 표준 성인 남녀의 각 기관별 중량 -----	175
표 100. 재출입 허용기간 계산 -----	209

그 림 목 차

그림 1. 포집효율성 실험장치 -----	12
그림 2. Methidathion Dermal exposure -----	77
그림 3. Furathiocarb Dermal exposure -----	77
그림 4. Methidathion dislodgeable residue dissipation -----	79
그림 5. Furathiocarb dislodgeable residue dissipation -----	79
그림 6. DDVP의 검량선 -----	98
그림 7. Methidathion의 검량선 -----	99
그림 8. 혈액에서의 DDVP 회수율의 linearity -----	100
그림 9. 소변에서 DDVP 회수율의 linearity -----	101
그림 10. 혈액에서 methidathion 회수율의 linearity -----	102
그림 11. 소변에서 methidathion 회수율의 linearity -----	102
그림 12. DDVP 경피 처리시 혈액에서 농도 변화 -----	104
그림 13. DDVP 경피 처리시 소변에서 농도 변화 -----	104
그림 14. Methidathion 경피 처리시 혈액에서 농도 변화 -----	105
그림 15. Methidathion 경피 처리시 소변에서 농도 변화 -----	105
그림 16. Effect of solvent(acetone) volume applied on skin (Methidathion : 100mg/treatment) -----	106
그림 17. Effect of amount of methidathion applied on skin (Vehicle : 200uL acetone/treatment) -----	107
그림 18. <i>In vitro</i> skin penetration rate of methidathion technical -----	108
그림 19. <i>In vitro</i> skin penetration rate of methidathion EC -----	108
그림 20. Calibration curve for methidathion -----	109
그림 21. Time course of methidathion concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure -----	111
그림 22. Time course of methidathion concentrathion in urine of male rats during 48hr dermal exposure -----	112
그림 23. Time course of methidathion concentration & quantity in liver of male rats during 48hr dermal exposure -----	113
그림 24. Time course of methidathion concentration & quantity in kidney of male rats during 48hr dermal exposure -----	114

그림 25. Calibration curve for 3-HC, 3-KC, CF & FC -----	116
그림 26. Time course of Furathiocarb concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg) --	118
그림 27. Time course of carbofuran concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 300mg/kg) ----	119
그림 28. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg) -----	121
그림 29. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 300mg/kg) -----	121
그림 30. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 150mg/kg) -----	122
그림 31. Time course of Furathiocarb quantity in liver of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg) -----	123
그림 32. Time course of Furathiocarb quantity in kidney of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg) -----	124
그림 33. Equilibrium time of methidathion in liver tissues -----	125
그림 34. 피부노출량과 작물표면 잔류량과의 상관관계(methidathion) -----	133
그림 35. 작물표면 잔류량과 NOEL 자료에 의한 methidathion의 REI 계산 -----	133
그림 36. 피부노출량과 작물표면 잔류량과의 상관관계(furathiocarb) -----	134
그림 37. 작물표면 잔류량과 NOEL 자료에 의한 furathiocarb의 REI 계산 -----	134
그림 38. A Primitive PBPK model for Pesticide Exposure -----	142
그림 39. 초기 노출 조건에 의한 물질의 혈중농도 변화 -----	145
그림 40. 초기 노출 조건에 의한 간장내 물질 농도 변화 -----	146
그림 41. 초기 노출 조건에 의한 신장내 물질 농도 변화 -----	146
그림 42. 초기 노출 조건에 의한 지방내 물질 농도 변화 -----	147
그림 43. 초기 노출 조건에 의한 물질의 대사체 총량의 변화 -----	147
그림 44. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 혈중 물질 농도 변화 (초기 노출량의 3배) -----	148
그림 45. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 간장내 물질의 농도 변화 (초기 노출량의 3배) -----	148

그림 46. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 신장내 물질의 농도 변화 (초기 노출량의 3배) -----	149
그림 47. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 지방내 물질의 농도 변화 (초기 노출량의 3배) -----	149
그림 48. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 물질의 대사체 총량의 변화 (초기 노출량의 3배) -----	150
그림 49. A PBPK model for Methidathion -----	157
그림 50. Methidathion의 경피 노출 조건에 의한 (A) 혈액(CA), (B) 간장 (CL), (C) 신장(CK)내 methidathion 농도 변화 및 (D) 뇨중 methidathion 배설량 -----	168
그림 51. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 (A) 혈액(CA), (B) 간장(CL), (C) 신장(CK) 내 methidathion 농도 변화 및 (D) 뇨중 methidathion 배설량 -----	170
그림 52. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 methidathion 혈중 농도 변화 (A) 0.1 X DOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg) -----	171
그림 53. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 간장내 효소적 methidathion 대사량 변화 (A) 0.1 X DOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg) -----	172
그림 54. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 간장내 methidathion 제거량 변화 (A) 0.1 X DOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg) -----	173
그림 55. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 methidathion 뇨중 배설량 변화 (A) 0.1 X DOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg) -----	174
그림 56. 인체 혈중 methidathion의 농도 및 뇨 배설량 예측곡선 (0.001xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도 (1.159 mg/kg)와 면적 (6.25 cm ²)를 의미함) -----	177
그림 57. 인체 혈중 methidathion의 농도 및 뇨 배설량 예측곡선 (0.01xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도 (11.59 mg/kg)와 면적 (6.25 cm ²)를 의미함) -----	178

그림 58. 인체 노출 조건에 따른 methidathion의 혈중 유효물질량 예측곡선(0.001xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도 (1.159 mg/kg)와 면적 (6.25 cm ²)를 의미함) -----	179
그림 59. 인체 혈중 methidathion의 농도 및 뇨 배설량 예측곡 선(0.01xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도 (11.59 mg/kg)와 면적 (6.25 cm ²)를 의미함) -----	180

제 1 장 서 론

농촌에서 농약 중독의 사고는 농촌 사고의 2위를 차지하고 있고 실제 82~92년 중 농약 중독의 경험을 조사한 통계자료에 의하면 전체 조사 대상자의 13~57%가 중독의 경험을 가지고 있으며, 농촌 지역 병원의 조사결과 급성 약물중독의 77%가 농약에 의한 것으로 보고되어 있다. 또한 국내 농약이 사용된 이후 계속 증가되어 왔고 근래에는 농촌인구 및 농지면적의 감소반면 생산성유지를 위해 농약의 살포는 더욱 고농도·장시간으로 이루어지게 되었으며 농약에 대한 위협도는 한층 증가되었다.

농민이 농약에 노출되는 때는 주로 살포용 농약을 조제하거나, 농약을 살포시, 그리고 농약을 살포한 포장 및 시설에 들어가 작업을 할 때이다. 특히 시설재배는 밀폐된 공간에서 이루어지므로 농민의 농약중독 사고 예방 대책의 방편으로 농약 살포 후의 재출입 허용기간(REI; Reentry interval)의 설정연구를 하고자 한다.

농약 살포 후의 재출입 허용기간이란 농약을 살포한 후 포장이나 시설 내에 안전하게 들어가 작업을 수행할 수 있는 기간을 말하는 것으로¹⁾ 재출입 허용기간의 설정연구에는 여러 가지 면에서 고도의 정확성과 신뢰성을 지닌 기술적인 정교함을 요구한다. 농약을 살포하는 농민에게 직접 접촉되거나 흡입되는 농약들을 신뢰성 있게 채취하여 분석하는 과정에 동원되는 기술들의 정립은 계속 개발, 수입, 등록되는 신규 또는 기존 농약들의 국내 시설재배 환경에서의 재출입 허용기간을 설정 가능케 하여 농약의 환경독성학 연구에서 국제적으로도 선도적 자리를 잡게 할 것이며, 정밀하고도 신뢰성이 높은 수준의 시험기술을 보유하게 되어 어느 시기에라도 농약관련 위해성 문제의 발생시 해결책의 마련을 위해 동원 가능한 유용한 기술이 될 것이다.

농업에서 농약의 사용은 필수 불가결한 것으로 식량증산은 물론 농산물의 질 향상과 생력화에 의한 생산비의 절감으로 국가경제 유지의 근본으로 중요한 몫을 담당하고 있다. 예를 들면 국내에서 농약이 사용된 이후로 쌀 생산은 년평균(89~93년 평균) 3,202,000석이 증산되었고 이는 연간 4,756억원의 추가소득이 농민에게 돌아왔다. 또한 과수나 야채류의 경우 농약의 사용 없이는 40~94%가 병해충에 의해 감소가 되고, 특히 제초제에 의한 제초시간과 인력의 절감은 제초제 사용 전보다 1/10

로 줄어 생산비 및 노동력 부족의 농촌에 큰 도움이 되어 왔다.²⁾ 95년 현재 108가지 품목 605종의 농약이 등록되어 있고, 1994년에는 26,282 M/T의 농약이 사용되었다.^{3,4)}

그러나 농약은 그 자체가 독성을 가진 화합물로서 살포하는 농민에게 건강 위해성을 초래하는데 특히 재출입 허용기간의 관점에서 볼 때 농약은 살포된 후에 공기, 작물의 표면이나 토양 중에 잔류하게 되며, 살포 후 작업을 위해 포장 또는 시설에 출입하는 농민들은 이 작물표면 잔류분의 농약과 토양 먼지에 포함된 농약에 접촉하고 공기 중에 휘발 또는 토양 입자와 함께 부유되는 농약들을 호흡하게 되어 농약중독 등의 건강상 문제를 일으키게 된다.^{5,6)} 따라서 이와 같은 과정 중에 농민에 대한 노출 농약의 안전성 평가에 의한 연구와 그 결과의 홍보와 교육, 이에 따른 예방적 차원에서의 적절한 관리법의 확립은 국가적 차원에서 시급한 것으로 반드시 연구 수행되어야 한다. 실제 미국(EPA)등 선진국에서는 다양한 농약에 대한 재출입 허용기간을 설정해 놓고 있으며 신규 농약의 등록시에는 반드시 재출입 허용기간자료를 제출하여야 농약을 등록할 수 있도록 하고 있다.

현재 우리나라에서는 이에 대한 연구가 전무한 실정으로⁷⁾ 재출입 허용기간의 문제는 다른 선진국에 비해 우리 나라에서는 비닐하우스를 이용한 시설재배가 성행하고 있으므로 이를 해결할 수 있는 방법의 연구가 절실하다고 사료된다. 통계에 의하면 우리나라 농업인구와 경지면적은 감소하는 반면 시설재배 면적은 계속 증가하여 '94년 현재 80,453ha에 달한다. 특히 농산물 시장의 개방이 확대되면서 시설채소, 과일 등 경쟁력이 있고 소득이 높은 작목의 재배가 늘어났는데, 96년말 현재 시설채소를 재배하기 위한 시설(비닐하우스, 유리온실 등)의 면적은 37,848 ha에 비해 13.0%(4,352 ha)가 늘어났다. 시설채소는 수박, 오이, 참외, 토마토, 딸기, 상추 등이 주요 품목으로 재배면적은 지난 90년 23,698 ha에 달한 후 매년 3천~4천 ha씩 늘어나는 추세를 보이고 있다.⁴⁾

그러나 시설재배는 포장재배 보다는 고온 다습한 조건이므로 병해충(특히 병해) 발생 및 확산이 빈번하고 신속하여서 효과적으로 방제가 이루어지지 않으면 그 피해는 커서 경제적 손실이 치명적으로 재배시설 내의 농약 살포는 시설재배의 성패와 직결되고 있다. 하지만 시설재배의 특수성으로 인하여 시설재배 종사자에게 “하우스 병”이라 불리우는 병징이 보고되었고,⁸⁾ 그 증상은 두통, 요통, 현기증, 호흡곤란과 발한, 구토증 등의 다양한 증상으로, 이는 단순한 폐쇄공간에 의한 스트레스나

고온 다습 등의 결과가 아니라 시설내의 농약들에 대한 접촉과 호흡 등에 의한 농약 중독증으로 충분히 해석할 수 있다.⁹⁾ 시설채소 재배의 대표적인 오이 재배에 대한 기초조사에 의하면 약 6종의 농약이 교대로 사용되는데 특히 4월부터 여름까지는 1주에 한 번씩 농약을 사용하고 2일에 한 번씩 수확하며 수확시는 8시간씩 작업을 한다. 농약 살포는 오후 4~5시에 한 후 다음날 8시 정도에 들어가는데(약 15시간 경과) 이러한 수준의 농사양상에서는 농약에 대한 노출이 분명히 가능한 것으로 여겨진다. 하지만 이와 관련된 연구결과는 찾아보기 힘들어 시설내 농약살포중과 농약 살포 후의 재 출입기간의 연구와 설정은 다른 어느때, 어느 나라보다도 더욱 중요한 과제로서 현재 상황의 파악과 평가, 이를 결과로 한 재출입 기간의 설정과 정부차원에서의 교육과 시행관리가 조속히 확립되어야 한다. 이에 따라 본 과제는 시설재배 중의 재출입 기간의 설정에 대해서 연구를 하고자 한다. 농업은 우리나라는 물론 세계적으로도 경제, 산업적 면에서 절대적인 위치로 기여하고 있음은 기지의 사실이며, 이에 종사하는 농민들의 건강을 농약의 피해로부터 보호하는 연구는 국가 경제, 산업의 근간을 튼튼하게 하여 주는 것이다.

국민의 복지증진과 건강을 유지하기 위한 여러 가지 프로그램들이 국가적으로 개발되고 추진되고 있으나 정작 가장 중요한 기간 산업인 농업 종사자의 건강보호 및 위생문제에 대해서는 인식이 아주 부족한 실정이다. 더구나 단순한 여가선용 방식의 건강 프로그램들이 아니라 농촌 사고의 2위를 차지하고 있는 농약 피해로부터 직접 농민의 건강을 보호해주는 연구는 전무하여 일종의 농업 직업병으로도 볼 수 있는 농약 피해에 대해 그 위해성을 검토, 평가하고 예방할 수 있는 연구결과를 도출해서 정책적으로 교육, 관리 등에 반영한다면 합은 농촌 사회뿐 아니라 국가 사회적인 면에서도 아주 중요한 기여를 할 것이다.

국내에서 재출입 허용기간과 관련되어 연구된 결과는 전무한 실정이었다. 하지만 예정되었던 과제 실험들이 성공적으로 수행되어 많은 진보를 하였고, 문제점과 개선 방향들도 파악되었다.

현재까지 재출입 허용기간의 설정연구 관련 기술정보 자료의 수집, 농약 사용실태조사, 농약 노출량 측정기법 중 피부 노출량 측정법과 호흡노출량 분석법을 확립하였으며, 재출입 허용기간 연구대상 농약의 독성자료 수집, 평가와 시설내 작물표면 잔류농약 분석법, biological monitoring 법의 탐색, 피부 노출량 측정법과 호흡노출량 분석법에 대한 manual을 작성하였고, 재출입 허용기간을 설정하는데 기본

및 참고가 되는 위해성 예측 model의 기초연구를 하였다.

분석법의 개발과 확립에 중요한 분석법의 검증과정도 확립되었고, 현장 응용성을 검증하기 위해 오이재배 시설농가를 선택하여 실제로 작업자에게 patch 및 고체 흡착제와 펌프를 부착한 후 농약 살포작업, 오이 수확작업 등의 상황에서 농약의 호흡 및 피부노출량을 측정하였으며, 대상 농약은 살충제 DDVP, bifenthrin이었다.

포장에서 측정한 수치를 이용하여 노출량을 계산하고 위해성을 평가하는 기법이 확립되었고, 노출에 따른 신체 장기내의 농약량을 예측하는 PBPK model은 EPA에서 입수하여 적용성을 검토하였다.

현재 사용중인 농약에 대한 시설재배 중 재출입 허용기간의 설정과 그 관련 연구 기술의 개발정립은 농약관리·사용에 대한 새로운 개선안을 제시하여 앞으로도 계속되는 농약의 사용에서의 농민 피해를 줄일 수 있는 과제로서 국가적 차원에서도 중요하거나와 국제적으로도 이와 관련된 분야에서 선도적 역할을 할 수 있다.

제 2 장 연구방법

농약 살포 후 재출입 허용기간의 설정연구는 크게 두 개 부분으로 나눌 수 있는데 하나는 1, 2 년차에 재출입 허용기간 설정에 관련된 근간 자료들과 시험법을 확립하는 것이고 또 하나는 3차년도에 수행하며 이미 1, 2차년도에 확립된 시험법에 따라 실제 농약의 재출입 허용기간을 설정하는 것이다.

따라서 재출입 허용기간 설정에 관한 국내의 문헌, 자료를 수집, 설문지 조사를 통한 농약사용 양상조사, 농약 중독 현황파악을 조사하였고, 시설재배지내에서의 호흡, 피부 노출, 작물 표면 노출 분석법을 확립하였으며, biological monitoring법을 탐색하였으며, 현장응용연구를 실시하였고, PB/PK model를 이용하여 위해성을 평가하고, 피부 노출량 측정법, 호흡 노출량 분석법, biological monitoring법에 대한 manual을 작성하였다.

1. 기술정보 자료수집

가. 시설재배지 농약사용 실태조사

현재 우리나라 시설재배의 농약사용 현황을 파악하는 것으로 시설재배에서 사용하는 농약의 종류 및 시설재배 작목에 따른 농약의 사용 양상 등의 조사와 시설재배 중 하우스 병을 포함한 농약에 의한 중독경험 등을 함께 조사하였다.

2차년도에 농과원의 협동과제로 독성자료 수집을 수행하였으며, 현재 우리나라 시설재배에 사용하는 농약들의 독성자료를 조사하는 것으로 시설재배에서 사용하는 농약의 종류 및 급성독성 자료(원제, 제품) 및 흡입독성 자료 등을 조사하였다.

나. 미국 Cal/EPA 방문

농약의 인체 노출량 분석법을 개발하였을 뿐 아니라 이 분야의 첨단연구 group인 미국 Cal/EPA를 방문하여 재출입 허용기간 설정 시험수행에 대한 자문을 구하고 농약의 인체 노출량 측정시 필요한 장비, 자료, 재료, 분석법 등을 수집하여 시험방법의 수립과 수정, 개선 등에 활용하였다.

2. 농약의 노출량 측정법 확립

시설재배시 작물에 살포된 농약은 작물표면에 집적되고, 토양에 축적되며 공기 중에 존재하게 되는데 1차년도에서는 공기 중 농약을 흡입하여 발생하는 농약의 호흡 노출량 분석법과 작물표면에 잔류된 농약에 접촉되어 발생하는 피부 노출량 분석법과 2차년도에는 작물표면의 농약 분석법을 확립하였다.

가. 농약의 호흡 노출량 측정¹⁰⁻¹³⁾

농약의 호흡 노출(Inhalation exposure)은 호흡에 의해 농약에 노출되는 것을 말하며 이를 측정하기 위해서는 주로 personal air monitor를 사용하는데 공기를 흡입하는 air pump와 glassfiber filter, 고체 흡착제(solid sorbent)관 등으로 연결되어 구성되어있다. Glassfiber filter는 보통 지름 37 mm filter를 사용하며 뒷면에 cellulose support를 대고 주로 농약으로 오염된 공기 중 부유 먼지를 포집하거나, 공기 중 농약의 포집에도 사용한다. 고체 흡착제로는 일반적으로 activated carbon, florisil, silica, XAD-2, XAD-4 등의 수지, polyurethane foam 등이 있는데 지름 8 mm 길이 110 cm의 유리관(tube)에 두 부분으로(1차 흡착제와 2차 흡착제) 분리되어 채워져 있다. 이 중에서 공기 중 농약의 포집에는 주로 XAD-2, XAD-4, polyurethane foam 등을 사용한다. 이상의 filter, 고체 흡착제 tube 등을 공기 펌프와 연결하고 농약을 살포하는 사람이나 포장에서 작업하는 사람에게 장착하여 작업 시간동안 공기를 빨아 들여 공기 중 농약을 포집한다. 이때 흡입시의 공기의 유속은 1.0~2.0 L/min이고 포집시간은 길수록 좋다.

농약 포집이 끝난 filter와, 고체 흡착제의 경우는 유리관을 절단하여 1차 흡착제와 2차 흡착제를 분리하여 각각을 적정량의 용매로 추출, 분석하였다.

나. 농약의 피부노출량 측정^{11,14,15)}

농약의 피부 노출은 작업중 농약이 피부에 접촉되는 것을 말하며 이를 측정하기 위해서 whole body dosimeter(WBD), patch, 장갑, 양말, 가제수건, 세제용액 등을 사용하였다. WBD는 순면 내의를 사용하고 작업복 속에 입고 작업을 수행하여 작업 중 피부에 접촉되는 농약을 채취하였고, 노출 실험 후 WBD는 보통 옷도리와 아랫도리를 따로따로 추출, 분석하지만 신체 각 부위의 노출 분포를 보기 위하여 각 부

위를 잘라서 따로따로 추출, 분석하였다..

Patch는 작업복에 부착하는 소형의 가제, paper chromatography 종이, 또는 작업복 옷감을 말하는 것으로 주로 가제가 많이 쓰이고 여러겹으로 포갠 후 뒷면이 오염되지 않도록 aluminium foil을 댄다. Patch를 효율적으로 사용하기 위해 patch holder에 넣어서 쓰는데, patch holder는 가로, 세로 10 cm로 된 은박종이 pocket으로 가운데에 지름 8 cm (면적 = 50 cm²)의 구멍이 있어 가제가 노출되고 어깨, 가슴, 등, 팔, 다리 등의 신체부위에 부착하여 작업 중 피부에 접촉되는 농약을 채취하였다. 작업복에 부착할 때에는 큰 안전핀을 사용하거나 접착 테이프를 사용하였고, patch는 노출 실험 후 가제를 꺼내서 적당량의 용매로 추출, 분석하였다.

발의 농약 노출측정에는 양말을 사용하고 작업 후 벗어서 추출, 분석하였고, 손의 농약 노출 측정은 장갑을 사용하는데 picker's glove라는 두꺼운 장갑과 얇은 순면장갑 등이 있고 작업 후 벗어서 추출, 분석하였다.

피부노출량 측정을 위한 신체 각 부위의 체표면적과 호흡량은 국내에 조사된 자료가 없는 관계로 미국 EPA에서 사용하고 있는 자료를 활용하였다(표 1).^{16,17)}

다. 분석방법의 검증 (Method validation)

1) 최소검출한계(LOD)와 최소검출량(LOQ)의 설정

DDVP, bifenthrin, triflumizole을 표 2와 같이 분석하여 baseline의 3~4 배 높이가 되는 peak의 농도를 LOD로 결정하고, LOD의 9~10배 수준의 농도를 LOQ로 결정하였다.

2) 분석의 재현성 실험 (Reproducibility test)

DDVP, bifenthrin, triflumizole을 표 2와 같이 6회 반복 분석하여 상대표준편차와 coefficient of variation (% CV)를 구하였다.

표 1. 표준 체 표면적 및 호흡량

신체 부위(Region of the Body)	표면적(Surface Area of Region)(cm ²)
머리(Head)	650
얼굴(Face)	650
목(Back of Neck)	110
목덜미(Front of Neck)	150
가슴(Chest/Stomach)	3,550
등(Back)	3,550
윗팔(Upper Arms)	2,910
아랫팔(Forearms)	1,210
손(Hands)	820
허벅지(Thinnings)	3,820
정강이(Lower Legs)	2,380
발(Feet)	1,310

작업 종류	호흡율 : Ventilation (L/min)		
	Male	Female	Average
Rest -----	7.4	4.5	6.0
Light work -----	29	16	22.5
Heavy work -----	60	24	42

	Resting	Light	Moderate	Heavy
Adult male	0.7	0.8	5.2	4.8
Adult female	0.3	0.5	1.6	2.9
Average adult ¹	0.5	0.6	2.1	3.9
Child, age 6	0.4	0.8	2.0	2.4
Child, age 10	0.4	1.0	3.2	4.2

표 2. 대상농약의 분석시 재현성 시험 조건

농 약	농도(ppm)	분석량 (ul)
DDVP	0.1, 1	2
Bifenthrin	0.1, 1	2
Triflumizole	0.1, 1	2

3) 농약표준용액 검량선의 재현성 실험(Standard calibration curve linearity test)

DDVP, bifenthrin, triflumizole을 표 3과 같이 분석하여 검량선을 작성하고 조제 당일과, 1일, 3일 경과후에 다시 검량선을 작성하여 농약표준용액 검량선의 재현성을 조사하였다.

표 3. 농약표준용액 검량선의 재현성시험 조건

농 약	농도(ppm)	분석량 (ul)
DDVP	0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 2.0	2
Bifenthrin	0.1, 0.25, 0.5, 1.0	2
Triflumizole	0.05, 0.1, 0.5, 1.0, 2.0, 5.0	2

4) 분석대상 물질의 농약추출효율(Matrix extrction efficiency, Recovery test)

DDVP, bifenthrin, triflumizole을 가제, 장갑, 양말, 흡착제, paper chromatography 종이에 표 4와 같이 처리한 후 표 5와 같은 조건으로 추출, 분석하였다.

표 4. 시험재료에서의 농약의 추출효율 시험시 처리조건

농 약	처 리 대 상	농도(ppm)		
		LOQ	10 LOQ	100 LOQ
DDVP	가제	2.7	29	300
	장갑, 양말	19	200	2100
	흡착제	0.54	5.7	60
	filter	0.54	5.7	60
	Paper chromatography 종이	1.6	17	180
Bifenthrin	가제	0.5	9.0	81
	장갑, 양말	3.5	63	564
	흡착제(1차, 2차)	0.1	1.8	16
	filter	0.1	1.8	16
	paper chromatography 종이	0.3	4.5	48
Triflumizol e	가제	9.5	100	1000
	장갑, 양말	67	700	7000
	흡착제	1.6	13	118
	filter	1.9	20	200
	paper chromatography 종이	5.7	60	600

표 5. 시험재료의 추출 및 분석조건

농약	재료	추출				분석 량(ul)	분석기기
		용기 (ml)	용매	용매량 (ml)	시간 (분)		
DDVP, Bifenthrin	가제	60	Hexane	40 ^a , 50 ^b	45	1~2	GC/TSD (DDVP), GC/ECD (Bifenthrin), GC/MS
	장갑, 양말	500		350	45	1~2	
	흡착제	20	Ethyl acetate	10	60	1~2	
	filter	20	Hexane	10	45	1~2	
	종이	60		30	45	1~2	
Triflumizole	가제	60	Acetonitrile	40 ^a , 50 ^b	45	20	HPLC
	장갑, 양말	500		350	45	5	
	흡착제	20	Ethyl acetate	10	60	20	
	filter	20	Acetonitrile	10	45	20	
	종이	60		30	45	20	

a: 가제 한개, b: 가제 두 개

5) 휘발성 이탈실험(Breakthrough test, Volatilization test)

DDVP, bifenthrin, triflumizole을 흡착제의 1차 부분에 표 6과 같이 처리하고 분당 1 L로 공기를 4 시간동안 통과시킨 후, 1차 흡착제와 2차 흡착제의 농약 농도를 분석하여 휘발성 이탈을 조사하였다.

표 6. 포장회수율 및 휘발성 이탈시험 조건

농 약	농도(ppm)		
	LOQ	10 LOQ	100 LOQ
DDVP	0.54	5.7	60
Bifenthrin	0.1	1.8	16
Triflumizole	1.6	13	118

6) 포집 효율성 실험

U 자형 유리관(그림 1)에 농약(약 100 LOQ)을 각각 DDVP는 64 ug, bifenthrin은 20.1 ug, triflumizole은 169 ug을 첨가한 후, 농약의 휘발성을 돕기 위하여 Heating mantle를 사용, 온도를 각각 25 °C, 78 °C, 73 °C로 하였으며, 공기의 흐름은 약 1 L/min로 4 시간 동안 포집하였다.

7) 저장 안정성 실험 (Storage stability test)

10LOQ 수준의 DDVP, bifenthrin, triflumizole을 표 7과 같이 가제, 장갑, 양말, 흡착제, filter에 처리하고 처리직후, 4일 후, 11일 후에 농도를 분석하여 안정성을 조사하였다.

표 7. 분석대상 농약의 저장 안정성시험 처리조건

농 약	농도(ppm)			
	가제	장갑, 양말	흡착제	filter
DDVP	29	200	5.7	5.7
Bifenthrin	9.0	63	1.8	1.8
Triflumizole	100	700	13	20

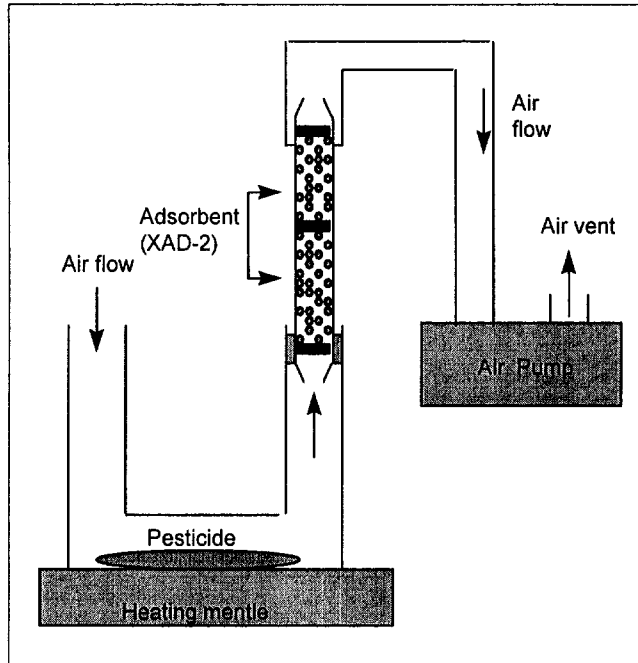


그림 1. 포집효율성 실험장치

8) 포장 회수율 실험(Field recovery)

10 LOQ 수준의 DDVP, bifenthrin, triflumizole을 표 7과 같이 가제, 장갑, 양말, 흡착제, filter에 처리하고 실험실로 운반한 후에 농도를 분석하여 회수율을 조사하였다

라. 작물표면의 농약 분석법 확립¹⁸⁻²³⁾

1차년도에 확립한 농약의 호흡, 피부 노출량 측정법 외에 작물표면의 농약분석법을 확립하였고 이와 병행하여 시설재배지 내의 토양 분석도 함께 수행하였고, 대상 농약은 살충제 DDVP와 bifenthrin 2가지 약제였다.

1) 잎 표면의 농약분석

작물표면에서의 농약 분석을 위하여 오이 잎을 채취한 후 바로 추출하였다. 40장(405 cm²)의 오이 잎에 0.02% surfactant 70 ml를 넣고 30 분간 rotary shaker로 2

회 추출하였다(200 rpm, 2회 반복 추출).

Glasswool을 사용하여 필터한 후 70 ml의 methylene chloride로 2회 추출하고, 추출액을 모아 농축한 후 아세톤(5~20 ml)에 녹여 gas chromatograph로 정량하였다.

회수율 실험은 동일한 양의 오이 잎을 surfactant로 추출한 용액에 1 ug(1 ppm, 1 ml), 10 ug(10 ppm, 1 ml), 100 ug(100 ppm, 1 ml)의 DDVP와 bifenthrin을 첨가한 후에 상기와 동일한 방법으로 3 반복 추출하였다. 0.02% surfactant는 aerosol OT 75% surfactant(Sodium dioctyl sulfosuccinate in mixture of ethanol and water)에 증류수로 희석하여 사용하였다.

잎 표면의 농약을 surfactant로 추출한 후 오이 잎 내부로 침투된 농약의 양을 분석하기 위하여 80 ml의 acetone에 보관된 오이 잎 시료를 acetone의 양을 100~120 ml로 하여 Waring blender에서 1.5분간 마쇄하여 추출하고, 무수황산소다 층을 통과시킨 후에 약 100 ml의 acetone으로 계속 세척하고, 추출액을 모아 감압농축하였다. 감압농축 후 acetone을 완전히 건조시켜 hexane(5~10 ml)에 용해하여 sep-pak column을 통과시키고, 10 ml의 용출액(hexane/acetone=95/5) 10 ml로 용출시키고 정용하여 gas chromatograph로 정량분석 하였다.

회수율 실험은 시료와 동일한 양의 오이 잎에 약 1 ug(1 ppm, 1 ml), 10 ug(10 ppm, 1 ml), 100 ug(100 ppm, 1 ml)를 첨가 후에 시료와 동일한 방법으로 3 반복으로 하여 실시하였다.

2) 토양 중 농약분석

시간별로 채취한 토양시료 중 50 g을 취하여 50 ml의 증류수와 100 ml의 acetone을 넣은 후에 30분간 rotary shaker로 250 rpm의 속도로 추출하였다. 3회 반복 추출한 후 추출액을 모아 Whatman No. 2 filter로 여과하였다. 여과액을 모아 감압농축하여 acetone을 제거한 후 50 ml의 methylene chloride로 2회 추출하였다. 추출액을 모아 감압농축 후 acetone에 녹여 gas chromatograph로 정량분석하였다.

토양에서의 회수율 실험은 50 g의 토양에 1 ug(1 ppm, 1 ml), 3.2 ug(3.2 ppm, 1 ml), 10 ug(10 ppm, 1 ml), 100 ug(100 ppm, 1 ml)의 농약을 첨가한 후에 상기와 동일한 방법으로 수행하였다.

3. 포장시험 및 현장 응용연구

가. 포장시험

1) Chlorothalonil

Chlorothalonil 수화제(75%) 500 g을 400 L의 지하수에 희석하여 동력 분무기로 하우스 내에서 살포하였으며, 노출량 측정은 농약 조제시와 살포시로 나누고, 살포 시에는 살포자와 보조자를 구분하여 측정하였다.

피부 노출량의 측정에는 가제 patch를 머리, 어깨, 가슴, 등, 윗팔, 아래팔, 대퇴부, 정강이 등에 부착하였고, 손은 장갑을, 발은 양말을 사용하였으며, 호흡 노출량 측정에는 personal air monitor에 연결된 galssfiber filter와 고체 흡착제(XAD-2 resin) tube를 어깨 부위에 장착하였다. 시료채취 후 분석은 표 5의 방법에 준하였다.

2) DDVP, Bifenthrin

DDVP 유제(50%, 500 g)와 타스타 유제(1%, 500 g)를 섞어서 개고 번개탄에 묻힌 후 불을 붙여 훈연화시켰다. 훈연제 제조시간은 약 10분 정도 소요되었고 훈연 후 밤새 방치하고 다음날 오전에 1 시간쯤 환기시켰다. 훈연시 호흡 노출량만 측정하였고 personal air monitor에 연결된 galssfiber filter와 고체 흡착제(XAD-2 resin) tube를 어깨 부위에 장착하였다.

다음날 오이 수확시에 피부 노출량의 측정에는 가제 patch를 머리, 어깨, 목, 덜미, 가슴, 등, 윗팔, 아래팔, 대퇴부, 정강이 등에 부착하였고 손은 장갑을, 발은 양말을 사용하였으며, 호흡 노출량 측정에는 personal air monitor에 연결된 galssfiber filter와 고체 흡착제(XAD-2 resin) tube를 어깨 부위에 장착하였다. 시료채취 후 분석은 표 5의 방법에 준하였다.

3) Triflumizole

트르후민 수화제(30%, 500 g) 250 g을 지하수 600 L에 희석하여 살포액을 조제하였고(7 분간), 동력 분무기를 사용하여 2 시간동안 살포하였다. 오이의 키가 크고 (1.5~2.0 m) 간격이 좁아, 살포 후 살포자의 방제복은 살포액이 흘러내리고 있었다.

살포액 조제시, 살포시, 다음날 오이 수확시에 피부 노출량의 측정에는 가제

patch를 머리, 어깨, 목, 팔꿈치, 가슴, 등, 윗팔, 아래팔, 대퇴부, 정강이 등에 부착하였고, 손은 장갑을, 발은 양말을 사용하였으며, 호흡 노출량 측정에는 personal air monitor에 연결된 glassfiber filter와 고체 흡착제(XAD-2 resin) tube를 어깨 부위에 장착하였다. 시료채취 후 분석은 표 5의 방법에 준하였다.

나. 현장응용연구

1, 2차년도에 확립한 농약의 노출량 (작물 또는 토양, 공기) 분석법을 사용하여 시설재배 현장 응용 연구를 수행하였고, 위해성 예측 model을 이용하여 재출입 허용기간을 설정하고, 이에 대한 제도화 방안과 운영, 관리방향을 제시하였다.

야외 포장시험은 실제 시설 재배 현장에서 수행하여 공기, 작물체 표면, 토양에서의 농약 노출량을 측정하였고, 작업자의 biological sample(혈액, 오줌)을 채취하여 분석하였고, 피부 노출량을 측정하여 전체적 노출 및 위해성 평가를 하였고, 독성 평가를 위한 동물실험을 병행하였다.

1) 토양에서의 회수율 (Soil Recovery test)

시간별로 채취한 토양시료 중 50 g을 취하여 100 ml의 acetone을 넣은 후에 60 분간 rotary shaker로 250 rpm의 속도로 추출하였다. 2회 반복 추출한 후 추출액을 모아 Whatman No. 2 filter로 여과하였다. 여과액을 모아 감압농축하여 acetone을 제거한 후, 100 ml의 포화식염수를 넣고, 100 ml의 Ethyl Acetate로 2회 추출하였다. 추출액을 모아 감압농축 후 Ethyl Acetate에 녹여 GC로 정량분석 하였다.

토양에서의 회수율 실험은 50 g의 토양에 methidation은 12.5 ug, 125 ug, 2500 ug를 furathiocarb은 2.5 ug, 12.5 ug, 125 ug의 농약을 첨가한 후에 상기와 동일한 방법으로 수행하였다.

2) 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용시 회수율

작물표면에서의 농약 분석을 위하여 오이 잎을 채취한 후 바로 추출하였다. 40 장(405 cm²)의 오이 잎에 0.02% surfactant 70 ml를 넣고 30 분간 rotary shaker로 2 회 추출하였다(200 rpm, 2회 반복 추출).

Glass wool을 사용하여 필터한 후 70 ml의 ethyl acetate로 2회 추출하고, 추출액을 모아 농축한 후 Ethyl acetate(5~20 ml)에 녹여 GC로 정량하였다.

회수율 실험은 동일한 양의 오이 잎을 surfactant로 추출한 용액에 1 ug, 10 ug, 100 ug의 Methidathion과 Furathiocarb을 첨가한 후에 상기와 동일한 방법으로 3 반복 추출하였다. 0.02% surfactant는 aerosol OT 75% surfactant(Sodium dioctyl sulfosuccinate in mixture of ethanol and water)에 증류수로 희석하여 사용하였다.

3) 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율

잎 표면의 농약을 surfactant로 추출한 후 오이 잎 내부로 침투된 농약의 양을 분석하기 위하여 80 ml의 acetone에 보관된 오이 잎 시료를 acetone의 양을 100~120 ml로 하여 Waring blender에서 1~3분간 마쇄하여 추출하고, 무수황산소다 층을 통과시킨 후에 약 100 ml의 acetone으로 계속 세척하고, 추출액을 모아 감압농축 하였다. 감압농축 후 acetone을 완전히 건조시켜 hexane(5~10 ml)에 용해하여 sep-pak column을 통과시키고, 10 ml의 용출액(hexane/acetone=9/1) 10 ml로 용출시키고 정용하여 GC로 정량분석 하였다.

회수율 실험은 시료와 동일한 양의 오이 잎에 약 1 ug(1 ppm, 1 ml), 10 ug(10 ppm, 1 ml), 100 ug(100 ppm, 1 ml)를 첨가 후에 시료와 동일한 방법으로 3 반복으로 하여 실시하였다.

4. Biological monitoring법 탐색 - 분석법 확립

Biological monitoring은 농약에 대한 노출에 의해 침투된 체내 농약량을 측정하고, 특정 농약이 체내에 흡수됨으로서 결과적으로 야기되는 잠재적인 역효과를 평가하는 것이다. 이러한 방법을 통한 체내 농약량의 평가는 특정 조직, 체액(혈액), 체부산물(땀, 소변, 분뇨 등)에 존재하는 농약이나 그 대사물의 농도를 측정하는데, 짧은 생물학적 반감기를 가진 농약이나 그 대사물의 monitoring은 가장 최근의 노출을 적정수준으로 측정할 수 있고 긴 생화학적 반감기의 농약이나 그 대사물의 monitoring은 장기간의 축적된 노출을 측정할 수 있다. 이러한 biological monitoring은 때로 농약의 그 자체 수준보다도 농약과 생화학적 표적, 즉 효소 등과의 반응을 사용한다. 다시 말하면 농약과 그 대사물의 농도에 의한 다양한 생화학적 반응을 측정하여 농약의 노출을 직접적인 정량을 통한 것보다 지시적인 성질

(indicator property)에 의거해 조사한다. 이상의 monitoring을 통해 체내 약량 (internal dose)의 분석뿐만 아니라 주어진 노출에 의한 잠재적인 역효과를 측정할 수 있다.

실제로 biological monitoring은 산업 현장에서 산업용 화학물질에 대한 노출 측정에서 오랫동안 사용되어 왔다. 예를 들어 다양한 공업화학물질의 노출수준과 화학물질과 그 대사물, 그리고 hemoglobin과 해당 부산물간의 상관관계에 대해 연구가 수행되어 왔으며 이러한 접근으로 구체적인 산업용 화학물질에 대한 연구가 여러 방면에서 진행되었다.

농약과 관련된 biological monitoring의 예로는 유기인계 농약의 작업자 노출에 대한 표지로서 혈액내의 cholinesterase 수준을 이용한 보고가 있다. 그러나 혈액내 cholinesterase 저해수준과 농약 및 그 대사물, 유사 화합물의 농도와의 상관관계를 알아내려는 초기의 시도는 각 개인간의 cholinesterase 수준의 광범위한 다양성 때문에 대부분 좋은 결과를 얻지 못하였다. 가장 일반적인 방법은 농약과 대사물, 관련 화합물을 혈액, 소변에서 분석, 측정하는 것이다. 농약과 소변 중 알려진 해당 대사물로서 paraquat, arsenic, parathion, chlorobenzilate, phenoxy acid herbicides 등과 유기인계농약 등이 노출지표로서 많이 이용되어 왔다. 이때 노출시 농약의 pharmacokinetics에 대한 적절한 자료가 있으면 이러한 자료로부터 정확한 노출을 정량할 수 있다.

따라서 2차년도에는 시설 재배에 사용되고 있는 농약 중에서 유기 인계농약 2종을 선정하고 그 농약의 biological monitoring 가능성을 탐색하기 위해 쥐의 혈액, 소변을 대상으로 측정 방법을 확립하였고, 가장 휘발성이 강한 농약 DDVP를 쥐에 투여하여 실제로 혈액과 소변을 채취, 분석을 시도하였으며, 3차년도에는 2차년도 확립된 방법을 사용하여 methidathion, furathiocarb를 대상으로 혈액과 오줌 등에서 농약을 검출하여 인체의 농약 노출 가능성을 예측하고자 하였으며, 또한 야외시험을 수행하면서 작업자의 오줌과 혈액을 채취하여 인체와 실험동물과의 차이를 도식화하여 인체에 적용할 수 있는 방법을 검토하였다. 실험방법은 주로 피부 노출을 대상으로 실시하며 실험동물 피부에 농약을 도포하여 혈액, 오줌에 존재하는 농약을 검출할 수 있는 방법을 통하여 실제 사람의 경우에 응용할 수 있는 기초를 마련하고자 하였다.

가. 시약 및 기기

- o DDVP, Methidathion
- o Acetone : Junsei (Japan), Hexane : Junsei (Japan), HCl : Junsei (Japan)
- o Phosphoric acid : Junsei (Japan), Water : Malinkrodt (USA)
- o Centrifuge , Ependorf tube : Sarstedt, Cornical Centrifuge tube :
Falcon

나. 기기분석 조건

- o GC : Hewlett Packard Co. HP-5890 II plus (USA)
- o Detector : ECD (Electron Capture Detector)
- o Column : HP-5, 0.3 mm id × 30 m
- o Temperature : Injection port : 250℃
Detector block : 280℃
Column oven : DDVP : 150℃, 4min
Methidathion : 250℃, 4min
- o Injection Volume : 2 μ l

다. DDVP 경구투여

혈액, 소변 조사 ; 흰쥐 5 마리를 한 군으로 하였으며, DDVP는 3가지 다른 수준 [20 mg/kg(high dose), 10 mg/kg(medium dose), 5 mg/kg(low dose)]을 사용하여 투여하고 24시간 동안 metabolic cage에서 canulation 상태를 유지하면서 정해진 시간에 채혈과 채뇨를 실시하였다.

1) 채혈

채혈은 200~300 ul 정도 하였고 투여 전에 blank 혈액을 취한 다음 DDVP 투여 후 10분, 20분, 40분, 1시간, 1.5시간, 2시간, 3시간, 4시간, 8시간, 12시간, 24시간에 채혈하여 1.5 ml Eppendorf tube에 넣어 분석 전까지 deep freezer에 냉동보관하였다.

2) 소변 채취

채뇨는 5~10 ml 정도 하였고 투여 전에 blank 소변을 취한 다음 DDVP 투여 후 4시간, 8시간, 12시간에 실시하여 15 ml falcon tube에 넣어 분석 전까지 deep freezer에 냉동보관하였다.

3) 분석

냉동 보관된 혈액, 소변 시료 100 ul를 1.5 ml Eppendorf tube에 넣은 다음 85% phosphoric acid 5 ul를 처리한 뒤 6 N 염산 100 ul를 첨가하였다. 이 시료에 핵산 100 ul를 가하여 vortexing한 뒤 4°C, 8,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 추출한 뒤 이중 2 ul를 GC-ECD에 주입, 분석하였다.

라. 경피 투과율 측정시험

경피 투과율 시험은 정확한 피부 투과량을 측정하기 위하여 *in vitro* 확산셀을 사용하였으며, 시험물질은 1차년도 조사 결과 농민에게 중독경험이 있거나 경구 독성자료 등으로 볼 때, 문제되었던 dichlorvos와 methidathion 원제를 사용하였다.

1) 경피 투과율 시험용 피부제작

마취제인 pentobarbital을 체중 kg당 50 mg 되게 복강주사하여 마취시키고, 보정한 다음 배측의 털을 제모기로 깎았다. 제모된 피부를 상처가 나지 않게 박피를 하였고, 여기서 얻은 피부를 뒤집어 콜크판에 고정시켜 피부 이외의 것들을 제거하여 아크릴 원형판에 순간접착제로 부착한 다음 확산셀에 넣어 조립하였다.

조립된 확산셀은 shaking incubator에 넣어 34°C로 유지하면서 2, 4, 6, 8 및 24 시간에 시료를 채취하였다.

2) 분석

① Dichlorvos의 분석

Dichlorvos는 각 시간에 확산셀에서 2 ul를 채취하여 GC에 직접 주입하였다.

② Methidathion의 분석

Methidathion은 각 시간에 확산셀에서 1 ml씩 채취하여 hexane으로 추출, 분석하였다.

마. 경피처리에 의한 biological monitoring 시험

1) 실험동물

5주령의 S.D.계 수컷 rat를 대한실험동물(주)에서 분양 받아 실험실에서 1주일간 순화시킨 다음 실험에 사용하였다. 동물사육조건은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 $50 \pm 10\%$ 그리고 조명시간은 12시간(오전 7시~오후 7시) 등으로 유지하였으며, cage당 3~4마리의 동물을 수용하였고, 사료와 물을 자유로이 급여하였다.

2) 농약의 경피처리 및 시료의 채취

시험동물은 시험물질 투여 전에 흉배부에 제모기를 이용, 5 x 6 cm 이상 크기의 넓이로 제모한 다음 3 x 4 cm 크기 면적의 거즈에 시험물질을 체중측정치를 기준으로 각 농약 LD₅₀의 1/2량인 즉 dichlorvos는 45 mg/kg 그리고 methidathion은 773 mg/kg이 되게 균일하게 묻힌 다음 제모된 부위에 도포한 후 의료용 반창고로 고정 유지시켰다.

경피처리 된 동물은 metabolic cage에 넣어서 2, 4, 6, 8 및 24시간에 희생시켜 혈액과 뇨를 채취하였다.

3) 분석

냉동 보관된 blood, urine sample에서 100 ul를 1.5 ml Ependorf tube에 넣은 다음 85% phosphoric acid 5 ul를 처리한 뒤 염산 6N 100 ul를 첨가한다. 위 sample에 hexane 100 ul를 가하여 vortexing한 뒤 4°C, 8000 rpm으로 5분 동안 centrifuge하여 추출한 뒤 이중 2 ul를 GC-ECD에 주입, 분석하였다.

바. Methidathion과 furathiocarb의 biological monitoring 시험

1) 시약, 실험 동물 및 사용 기기

가) 시약

- Methidathion : technical(96.2%), emulsifiable concentrate(40% EC)
- Furathiocarb : technical(97.8%), emulsifiable concentrate(10% EC),
wetable powder(10% WP)
- Hydrochloric acid, Sodium chloride, Sodium sulfate : GR, Junsei(Japan)

- Hexane, Acetone, Ethyl acetate, Dichloromethane : GR, Junsei(Japan)
- Water, Methanol : HPLC grade, Duksan(Korea)
- Silica gel : column chromatography grade, Merck(Germany)
- Eppendorf tube : Sarstedt(USA)
- Membrane filter : Acrodisc LC13 PVDF filter(13mm, 0.45um, Gelman,USA)
FP Vericel filter(47mm, 0.45um, Gelman, USA)

나) 실험 동물

7~8주령의 S.D.계 수컷 rat를 대한실험동물(주)에서 분양 받아 실험실에서 4주일(300~350 g)간 순화시킨 다음 실험에 사용하였다. 동물 사육 조건은 온도 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$, 습도 $50 \pm 10\%$, 및 조명시간은 12시간(오전 7시~오후 7시) 등으로 유지하였으며, cage당 3~4마리의 동물을 수용하였고 사료와 물은 자유로이 공급하였다.

다) 사용 기기

- Animal clipper : Oster Pro-power 606-23E(Oster, USA)
- Glass diffusion cell : Franz cell
- Tissue homogenizer : Ultra Turrax T25 basic(Ika Lab., Germany)
- Balance : HM-200 & HF-300GD(AND, Japan)
- Vortex mixer : KMC-1300V(Vision, Korea)
- Centrifuge : Supra 22K(Hanil, Korea), VS 5000(Vision, Korea)
- Separatory funnel shaker : ST-0(Woo Ju, Korea)
- Nitrogen evaporator : Reacti-Vap & Reacti-Therm(Pierce, USA)
- Rotary vacuum evaporator : Rotavapor R-114(Buchi, Switzerland)
- HPLC : Hewlett Packard series 1100 HPLC(HP, Germany)
- GC : Hewlett Packard 5890 series II plus GC(HP, USA)

라) 기기 분석 조건^{24,25)}

- Methidathion (I)

- Instrument : HP 1100 series HPLC(HP, Germany)
- Column : Zorbax SB-C18 column(250 x 4.6mm, 5um, 30°C, HP)

- Detection : UV230nm
 - Mobile phase : 70% methanol in water
 - Flow rate : 1.0ml/min
 - Injection volume : 10uL
- Methidathion (II)
- Instrument : HP 5890 series II GC(HP, USA)
 - Column : HP-5 capillary column(30 x 0.53mm, 1.5um, HP)
 - Temperature : Injector(240°C), Column oven(210°C), Detector(260°C)
 - Flow rate : 20mL/min(carrier gas, nitrogen)
 - Injector : Packed inlet
 - Detector : FPD(P filter)
 - Injection volume : 5uL
 - Retention time : 4.6min
- Furathiocarb
- Instrument : HP 1100 series HPLC(HP, USA)
PCX 5100 post-column derivatization instrument(Pickering Lab., USA)
 - Column : Carbamate analysis column(C18, 150 x 4.6mm, 5um, Pickering Lab.)
 - Mobile phase : 20% MeOH(1min) --> 55% MeOH(20min) --> 90% MeOH(22-28min) --> 100% MeOH(30 - 40min)
 - Flow rate : 1.0ml/min
 - PCX 5100 post-column derivatization instrument
 - Reagent A : Hydrolysis reagent
 - Reagent B : OPA reagent
 - Flow rate : 0.3mL/min
 - Temperature : Hydrolysis(100°C), Column(42°C)
 - Detector : Fluorescence detector(Ex. 330nm, Em. 465nm)
 - Gain : 10

- Response : 2sec
- Frequency : 220Hz
- Injection volume : 10uL
- Retention time : 3-Hydroxycarbofuran(3-HC, 11.7min), Carbofuran(CF, 19.8min)
3-Ketocarbofuran(3-KC, 15.9min), Furathiocarb(26.7min)

2) 경피 투과율 측정

가) 실험 방법

(1) 피부의 준비 및 확산셀 장치의 준비^{26~28)}

SD rat를 ether로 마취하여 수술판에 고정된 후, 제모기로 복부의 털을 제거하였다. 수술용 가위 및 핀셋을 사용하여 상처가 나지 않게 복부 피부를 적출한 후, 피부를 뒤집어 콜크 고정판에 고정하였다. 수술용 가위로 피부에서 혈관, 근육 등 피부 이외의 것을 제거하였다. 확산셀에 장치하기 위하여 알루미늄 호일을 아래에 두고 피부 표면을 위로하여 피부를 펼쳤다. 순간 접착제(a-cyanoacrylate)를 사용하여 테플론 링을 피부에 고정하고 무거운 쇠기둥을 올려 놓아 접착시킨 후, 가위를 사용하여 피부를 링의 크기(직경, 2cm)로 잘라내었다. 확산셀 장치에 피부를 넣어 조립한 후, 확산셀 아래부분에 생리 식염수(0.9% saline solution) 18 mL를 기포가 생기지 않도록 주의하면서 채우고 glass bead를 첨가하였다. 확산셀을 32°C 항온 진탕기에 넣어 1시간동안 incubation 한 후, 시험용액의 피부투과속도 측정에 사용하였다.

(2) 시험용액의 최적 적용 부피 측정

적출 피부에 대한 시험용액의 최적 적용 부피를 측정하기 위하여, methidathion 원제 100 mg을 acetone 20, 50, 100, 200, 500uL에 용해하였다. 이 용액을 확산셀의 윗부분에 가하고 일정 속도(250rpm)로 진탕하면서 일정시간 간격(2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 시간)으로 확산셀의 생리식염수 층으로부터 500uL를 채취하고 생리식염수 500uL를 보충해 주었다. 채취한 시료는 membrane filter로 여과하고, HPLC autosampler를 이용하여 10uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출한 후, 시험 용액의 투과 시간에 따른 피부투과 곡선을 구하여 농도 구배로부터 피부투과 속도를 측정하였다.

다.

(3) 시험용액의 최적 적용량 측정

적출 피부에 대한 시험용액의 최적 적용량을 측정하기 위하여, acetone 200 uL에 methidathion 원제 20, 50, 100, 200 mg을 용해하였다. 이 용액을 확산셀의 윗부분에 가하고 일정 속도(250 rpm)로 진탕하면서 일정시간 간격(2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 시간)으로 확산셀의 생리식염수 층으로부터 500 uL를 채취하고 생리식염수 500 uL를 보충해 주었다. 채취한 시료는 membrane filter로 여과하고, HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출한 후, 시험 용액의 투과시간에 따른 피부투과 곡선을 구하여 농도 구배로부터 피부투과 속도를 측정하였다.

(4) Methidathion 원제의 경피투과속도

적출 피부에 대한 methidathion 원제의 경피투과속도를 측정하기 위하여, methidathion 원제 100 mg을 acetone 200 uL에 용해하였다. 이 용액을 확산셀의 윗부분에 가하고 일정 속도(250 rpm)로 진탕하면서 일정시간 간격(2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 시간)으로 확산셀의 생리식염수 층으로부터 500 uL를 채취하고 생리식염수 500 uL를 보충해 주었다. 채취한 시료는 membrane filter로 여과하고, HPLC autosampler를 이용하여 10uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출한 후, 시험 용액의 투과시간에 따른 피부투과 곡선을 구하여 농도 구배로부터 피부투과 속도를 측정하였다.

(5) Methidathion 유제의 경피투과속도

적출 피부에 대한 methidathion 유제(40%)의 경피투과속도를 측정하기 위하여, methidathion 유제 250 uL(methidathion 적용량, 100 mg)를 확산셀의 윗부분에 가하고 일정 속도(250 rpm)로 진탕하면서 일정시간 간격(2, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 시간)으로 확산셀의 생리식염수 층으로부터 500 uL를 채취하고 생리식염수 500 uL를 보충해 주었다. 채취한 시료는 membrane filter로 여과하고, HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 농도를 측정 후, 시험 용액의 투과시간에 따른 피

부투과 곡선을 구하여 농도 구배로 부터 피부투과 속도를 측정하였다.

(6) Methidathion의 경피 처리 및 시료의 채취²⁹⁻³¹⁾

시험동물은 시험물질 투여 전에 흉배 부위를 제모기로 5 x 6 cm 이상 크기의 넓이로 제모한 다음 2.5 x 2.5 cm 크기 면적의 거즈에 시험물질을 체중측정치를 기준으로 LD₅₀의 3/4, 3/20, 및 3/40 수준인 1159.5 mg/kg, 231.9 mg/kg, 및 115.95 mg/kg이 되게 균일하게 묻힌 다음 제모된 부위에 도포한 후 의료용 반창고로 고정 유지시켰다.

경피처리 된 동물은 metabolic cage에 넣어서 2, 4, 6, 8, 12, 24 및 48시간에 희생시켜 혈액, 뇨, 간, 신장을 채취하여 냉동 보관하였다.

(7) Methidathion의 추출 및 정제^{32,33)}

(가) 혈액

냉동 보관된 혈액에서 500 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음 6N HCl 100 uL를 첨가하였다. 위 시료에 hexane 500 uL를 가하여 30초동안 2회 vortexing한 후, 4°C, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하였다. GC autosampler를 이용하여 hexane 층 5 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하였다.

(나) 뇨

냉동 보관된 뇨에서 500 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣고 hexane 500 uL를 가하여 30초동안 2회 vortexing한 후, 4°C, 15,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. GC autosampler를 이용하여 hexane 층 5 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하고, 뇨의 부피를 곱하여 methidathion의 검출량을 산출하였다.

(다) 간

냉동 보관된 간을 homogenizer를 이용하여 마쇄하였다. 마쇄후 400 mg을 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음 증류수 400 uL를 첨가하고 vortex mixer를 이용하여 균질화 시켰다. 위 시료에 hexane 400 uL를 가하여 30초 동안 3회 vortexing한 후, 4°C, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하였다. Hexane 층 250

uL를 취한 후, 질소 가스로 농축하고 hexane을 이용 50 uL로 정용하였다. GC autosampler를 이용하여 hexane 총 5 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하였다(5배 농축).

(라) 신장

냉동 보관된 신장에 동량의 증류수를 첨가한 후, homogenizer를 이용하여 마쇄하였다. 마쇄 후 400 mg을 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣었다. 위 시료에 hexane 400 uL를 가하여 30초동안 3회 vortexing한 후, 4°C, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. GC autosampler를 이용하여 hexane 총 5 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하였다(2배 희석).

(8) Furathiocarb의 경피 처리 및 시료의 채취²⁹⁻³¹⁾

시험동물은 시험물질 투여 전에 흉배 부위를 제모기로 5 x 6cm 이상 크기의 넓이로 제모한 다음 2.5 x 2.5cm 크기 면적의 거즈에 시험물질을 체중측정치를 기준으로 1500.0 mg/kg, 300.0 mg/kg, 및 150.0 mg/kg이 되게 균일하게 묻힌 다음 제모된 부위에 도포한 후 의료용 반창고로 고정 유지시켰다.

경피처리 된 동물은 metabolic cage에 넣어서 2, 4, 6, 8, 12, 24 및 48시간에 희생시켜 혈액, 뇨, 간, 신장을 채취하여 냉동 보관하였다.

(9) Furathiocarb 및 대사물의 추출 및 정제

(가) 혈액

냉동 보관된 혈액에서 700 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음, 시료에 추출용액(EtOAc:Hexane=75:25) 700 uL를 가하여 30초 동안 2회 vortexing한 후, 4°C, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 유기용매 총 500 uL를 취해 N₂ 농축기를 사용하여 농축한 후, methanol 125 uL로 정용하고 0.45 um membrane filter로 여과한 후 HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 furathiocarb 및 대사물의 농도를 산출하였다(4배 농축).

(나) 뇨

냉동 보관된 뇨에서 700 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음, 시료에 추출용액(Ethyl acetate:Hexane=75:25) 700 uL를 가하여 30초 동안 2회 vortexing한 후, 4°C, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하였다. 유기용매 총 500 uL를 취해 N₂ 농축기를 사용하여 농축한 후, methanol 125 uL로 정용하고 0.45 um membrane filter로 여과한 후 HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 furathiocarb의 농도를 산출하고, 뇨의 부피를 곱하여 furathiocarb 및 대사물의 검출량을 산출하였다.

(다) 간³⁴⁻³⁶⁾

냉동 보관된 간을 homogenizer를 이용하여 마쇄하였다. 마쇄후 500 mg을 취해 20 mL vial에 넣은 다음 acetone 5 mL를 첨가하고 vortex mixer를 이용하여 균질화 시킨 후, 30분 동안 초음파로 농약을 추출하였다. 이 시료를 무수 sodium sulfate 층을 통과시켜 여과하고, 잔사는 acetone 5 mL로 재추출한 후 여과하여 vial에 모았다. Acetone 추출액을 질소 농축기를 사용하여 농축한 후, 농축액에 증류수 5 mL를 첨가하였다. 위 시료에 ethyl acetate 5mL를 가하여 30초동안 2회 vortexing한 후, 4,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. Ethyl acetate 총 2.5 mL를 취한 후, 질소 가스로 농축하고 10% ethyl acetate(in hexane) 1 mL에 용해하였다. 이 용액을 silica gel 10 g이 충전된 유리 column에 적용하고, 5% EtOAc(in hexane) 50 mL 및 10% ethylacetate(in hexane) 70 mL로 세척하였다. 농약 성분을 50% ethylacetate(in hexane) 150 mL로 용출한 후 감압 농축기를 사용하여 농축하고, methanol 250 uL로 정용한 후, HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 furathiocarb 및 대사물의 농도를 산출하였다.

(라) 신장

냉동 보관된 신장에 동량의 증류수를 첨가한 후, homogenizer를 이용하여 마쇄하였다. 마쇄후 1 g을 취해 20 mL vial에 넣은 다음 acetone 5 mL를 첨가하고 vortex mixer를 이용하여 균질화 시킨 후, 30분 동안 초음파로 농약을 추출하였다.

이 시료를 무수 sodium sulfate 층을 통과시켜 여과하고, 잔사는 acetone 5 mL로 재추출한 후 여과하여 vial에 모았다. Acetone 추출액을 질소 농축기를 사용하여 농축한 후, 농축액에 증류수 5 mL를 첨가하였다. 위 시료에 ethyl acetate 5 mL를 가하여 30초 동안 2회 vortexing한 후, 4,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. Ethyl acetate 층 2.5 mL를 취한 후, 질소 가스로 농축하고 10% ethyl acetate(in hexane) 1 mL에 용해하였다. 이 용액을 silica gel 10 g이 충전된 유리 column에 적용하고, 5% ethyl acetate(in hexane) 50 mL 및 10% ethyl acetate(in hexane) 70 mL로 세척하였다. 농약 성분을 50% ethyl acetate(in hexane) 150 mL로 용출한 후 감압 농축기를 사용하여 농축하고, methanol 250 uL로 정용한 후, HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 furathiocarb 및 대사물의 농도를 산출하였다.

(10) 조직:혈액 간의 분배계수

(가) 실험 목적

약물의 체내 분포정도는 그 물질의 이화학적 성질에 크게 좌우된다. 이화학적 성질중 조직:혈액 간의 분배 계수는 그 물질의 체내 분배, 대사 속도 등을 조절하는 중요한 요소이다. 따라서 이것은 PBPK 모델링 과정에 필요한 인자가 된다. 그러므로 대상 약물의 혈액에 대한 각 조직별 분배 계수를 실험에 의하여 측정하였다.

(나) Methidathion의 실험 방법

① 표준용액의 제조

Methidathion 22 mg을 정확히 칭량하여 1 mL의 DMSO에 녹이고 총 부피가 100 mL가 되도록 증류수로 희석하였다. 제조된 220 ppm methidathion 용액에서는 1% DMSO가 포함되어 있어서 용액을 상온에서 방치하여도 수일간 재 결정화가 일어나지 않았다. 표준용액의 안정성을 시험하기 위하여 0°C에서 24일간 방치하면서 HPLC로 분석한 후, methidathion 수용액의 안정성을 조사하였다.

② 시료의 준비

쥐의 각 기관(간, 신장, 및 혈액)을 채취하여 조직 g당 증류수 3 mL를 가하고 homogenizer를 이용하여 균질화하였다.

③ 조직과 물간의 평형시간 측정

위의 균질화된 간 시료 1mL에 앞서 제조한 220 ppm methidathion 용액 100 uL를 가하여 교반한 후 0℃에서 보관하면서 1, 2, 4, 6, 8, 10시간 간격으로 시료를 채취하였다. Methidathion으로 평형시킨 균질용액을 초고속 원심분리기를 이용하여 30,000 x g, 4℃에서 20분 동안 원심분리하여 세포물질과 물층을 분리하고 0.45 um membrane filter를 통과시킨 후 여액 중의 methidathion 농도를 HPLC로 직접 분석하여 조직과 물간의 methidathion 평형 시간을 측정하였다.

④ 조직과 물간의 분배계수 측정³⁷⁾

위의 균질화된 간, 신장, 혈액 시료 각 1mL에 앞서 제조한 220 ppm methidathion 용액 100 uL를 가하여 교반한 후 0℃에서 5시간 동안 평형이 이루어지도록 하였다. 이때 용액의 methidathion 농도는 20 ppm이며 DMSO의 최종 농도는 0.1% 이었다. Methidathion으로 평형시킨 균질용액을 초고속 원심분리기를 이용하여 30,000 x g, 4℃에서 20분 동안 원심분리하여 세포물질과 물층을 분리하고 0.45 um membrane filter를 통과시킨 후 여액 중의 methidathion 농도를 HPLC로 직접 분석하여 조직과 물간의 methidathion 분배계수를 측정하였다. 또한 사전에 원심 분리한 각 조직 시료 1mL에 methidathion 100 uL를 첨가하고 5시간 동안 평형이 이루어지도록 한 후, 0.45 um membrane filter를 통과시켜 여액 중의 methidathion 농도를 HPLC로 분석하여, 조직 내에 함유된 수용성 물질들에 의한 methidathion 흡착 정도를 보정해 주었다.

혈액을 제외한 각 조직과 물간의 분배계수(P_{tw}, tissue:water partition coefficient)를 다음과 같은 식에 의하여 계산하였다. 즉,

$$P_{tw} = (\text{조직내의 methidathion 평형농도, } C_t) / (\text{수층의 methidathion의 평형농도, } C_w)$$

이때, 조직내의 methidathion 평형농도는 다음의 관계로부터 산출하였다.

조직내의 methidathion 평형농도

$$= \{(\text{용액에 가한 methidathion의 총량}) - (\text{수층의 methidathion 평형농도}) * (\text{수층의 부피})\} / (\text{용액중의 조직의 부피})$$

한편, 혈액과 물간의 분배계수(P_{bw}; blood:water partition coefficient)는 위와 유사한 방법으로 계산하였다. 이들 P_{tw}와 P_{bw}의 값으로부터 조직:혈액 분배계수(P)를 $P = P_{tw} / P_{bw}$ 의 관계로부터 계산하였다.

사. Biological monitoring - 현장응용연구

1) Methidathion의 추출 및 정제

가) 혈액

냉동 보관된 혈액에서 500 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음 6N HCl 100 uL를 첨가하였다. 위 시료에 hexane 500 uL를 가하여 30초 동안 2회 vortexing한 후, 4℃, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. Hexane 층 250 uL를 취한 후, 질소 가스로 농축하고 hexane을 이용 50uL로 정용하였다. GC autosampler를 이용하여 hexane 층 5uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하였다(5배 농축).

나) 뇨³⁸⁾

냉동 보관된 뇨 50 mL를 취해 250 mL 분액 여두에 넣고 증류수 50 mL 및 NaCl 20 g을 첨가하여 혼합하였다. Dichloromethane 50 mL로 3분 동안 2회 분배한 후 유기용매 층을 모았다. 유기용매 층에 증류수 50 mL를 가하고 분배한 후, 유기용매 층을 무수 sodium sulfate 층을 통과하여 수기에 모아서 농축기를 이용하여 40℃ 이하에서 감압 농축하였다. Hexane을 이용하여 1 mL로 정용한 후 GC autosampler를 이용하여 hexane 층 5 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 methidathion의 농도를 산출하였다(50배 농축).

2) Furathiocarb의 추출 및 정제

가) 혈액

냉동 보관된 혈액에서 700 uL를 취해 1.5 mL Eppendorf tube에 넣은 다음, 시료에 추출용액(Ethyl acetate:Hexane=75:25) 700 uL를 가하여 30초 동안 2회 vortexing한 후, 4℃, 20,000 rpm에서 10분 동안 원심분리 하였다. 유기용매 층 500 uL를 취해 N₂ 농축기를 사용하여 농축한 후, methanol 125 uL로 정용하고 0.45 um membrane filter로 여과한 후 HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해

furathiocarb 및 대사물의 농도를 산출하였다(4배 농축).

나) 뇨

냉동 보관된 뇨 10 mL를 취해 125 mL 분액 여두에 넣고 포화 식염수 50 mL를 첨가하여 혼합하였다. Dichloromethane 50 mL로 3분동안 2회 분배한 후 유기용매 층을 모았다. 유기용매 층에 증류수 50 mL를 가하고 분배한 후, 유기용매 층을 무수 sodium sulfate 층을 통과하여 수기에 모아서 농축기를 이용하여 40°C 이하에서 감압 농축하였다. Methanol을 이용하여 200 uL로 정용한 후 HPLC autosampler를 이용하여 10 uL를 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak 면적을 측정하고 표준 검량선에 의해 furathiocarb 및 대사물의 농도를 산출하였다(50배 농축).

5. 위해성 예측 model 연구

사람에 대한 농약의 유해성은 그 농약의 독성 (반수 치사량, LD₅₀)으로 판단하고 있다. 따라서 독성이 강한 농약은 그 농약의 효과에도 불구하고 사용을 꺼리는 경향이 있고 식품중에 발견된 잔류 농약은 너무도 극미량이라서 평생을 통해 같은 양을 섭취하더라도 건강상 문제가 없음이 과학적 사실임에도 불구하고 금방 중독되는 것처럼 인식하고 있는 실정이다. 이러한 오해의 근본은 위해성 평가를 이해하고, 그것을 기본으로 한 농약의 사용과 규제, 관리가 이루어지고 있지 않기 때문이다. 이미 선진국에서는 농약을 비롯한 유해 화합물의 사용과 규제, 관리에 합리적인 위해성 평가를 활용하고 있는데 **위해성(risk)**이란 화합물에 대해 특정 노출조건하에서 독성적 영향이 발생할 확률 또는 가능성을 말한다. 즉, 아무리 독성이 강한 농약이 있어도 사용 중에 그 농약에 노출되지 않으면 위험성이 없는 것이고, 독성이 약한 농약이라도 사용 중에 농약에 자주 노출되면 위험성이 있는 것이며 독성이 약하고 강하건 간에 발암성이 없는 농약은 독성학적으로 연구된 일일 섭취허용량이하로 평생을 섭취하여도 중독이나 암의 발생은 없다고 알려져 있다. 그러므로 농약 자체의 독성 자료만을 가지고는 그 상황에서 건강에 얼마나 유해한 지를 평가 할 수가 없고 반드시 노출의 정도가 확인되어야 건강위해성을 알 수가 있다. 따라서 농약의 **위해성** 평가란 사람이 환경중의 농약에 노출되어 발생하는 건강유해영향에 대해 그 정도와

가능성을 정량적으로 평가, 추정, 예측하는 과정인데 “위해성 = 독성 x 용량(노출량) : $Risk = Toxicity \times Dose$ ”의 식으로 표현할 수 있고, 다음과 같은 4 단계의 과정으로 이루어진다.

- 1) 위험성 확인(Hazard Identification)
- 2) 용량-반응 평가 (Dose-Response Assessment)
- 3) 노출평가 (Exposure Assessment)
- 4) 위험도 결정 (Risk Characterization)

특히 농약 사용 후 시설이나 포장에서의 농약 노출평가는 농약을 처리한 후 그 지역에 들어감으로서 사람에게 노출되는 양을 파악하고-노출평가- 그 결과를 사용하여 농약과 관련된 위해성을 평가하고 재출입 기간을 설정하여 사람이 안전하게 농약을 사용할 수 있도록 한다.

농약과 같은 유해화학물질의 독성효과는 인체를 포함한 생물체가 해당물질에 노출된 후 각 조직 또는 기관 내에 잔류하는 물질의 농도에 좌우된다. 그러므로 독성효과를 예측하기 위해서는 각 조직내의 잔류농도를 정확히 예상하여야 한다. 독성물질의 생체내 분포량 등을 예측하기 위한 기존의 독성물질 동력학(toxicokinetics)은 단순한 기계적이고 수치 해석적인 방법으로 접근하고 있기 때문에 제한된 노출 조건하에서만 응용이 가능하였다. 예를 들어, 독성물질의 노출 경로가 현저히 다른 경우, 한가지 경로로 물질을 노출시켜 얻어진 독성물질 동력학적 결과, 즉 일정시간 별 독성물질의 생체내 분포 상태를 이용하여 또 다른 경로의 노출 조건하에서의 생체내 분포도를 예측하기가 매우 곤란하였다. 그러므로 동일 물질임에도 불구하고 각각의 독성물질 노출 조건에 맞는 물질 동력학적 연구를 다시 시행하여야 하는 불편함이 동반되었다.

본 연구과제에서 시도하고 있는 생리학적 약물동력학(Physiologically-based Pharmacokinetics, PBPK)이란 기존의 수치 해석적 약물동력학 방법이 아닌, 생체의 생리·조직·해부·생화학적 개념을 포함시킨 새로운 약동력학 연구분야이다.³⁹⁾ PBPK 방법에 의한 약물동력학적 모델(PBPK Model)을 활용하면, 독성물질의 노출 방법, 노출량, 그리고 노출 경로에 따라서 생체내 각 기관이나 세포별 독성물질의 유효농도를 비교적 정확히 예측할 수 있다.⁴⁰⁾ 뿐만 아니라, 조건이 서로 다른 독성물질의 노출 방법간에도 상호 호환성이 있으므로 기존의 약동력학적 방법의 제한점

을 크게 해소할 수 있다. 더우기, PBPK모델은 종간 외삽(Species Extrapolation)이 가능하므로 약동력학의 궁극적인 목표인 동물실험 결과로부터 인체내 물질 분포의 예측도 가능하도록 하는 수단이 될 수 있다.

이와 같은 연구 필요성에 따라서 독성물질에 대한 PBPK modeling 연구를 시작하였으며, 해당 물질의 PBPK model 개발을 본 연구과제의 최종 목표로 설정하였다. 이를 위하여 primitive PBPK model을 만들었고, model의 운용을 시도하였다. 향후 계속되는 연구에서는 추후 확보될 생리학적, 생화학적 인자들과 생체 잔류량을 측정하여 앞서 설정한 PBPK model의 유용성을 확인하고 노출조건과 노출량에 따른 각 조직 또는 기관내 목표물질의 잔류량을 예측하고자 한다.

따라서 농약 측정결과를 노출량 계산식에 대입하여 노출량을 계산하고 위해성을 평가하였으며, 더 나아가 노출에 의해 흡수된 농약의 체내 조직 분포를 예측하기 위해 PB/PK model을 검토하였는데 PB/PK(physiologically-based pharmacokinetics) model은 농약이 피부, 흡입, 섭취 등의 경로를 통하여 체내에 침투되고 분포, 대사, 배설의 과정을 computer model로 만들어 실제 대사 실험 자료를 입력하여 해당 농약의 체내 농도 분포를 예측할 수 있는 program이다. 따라서 PB/PK model은 흡입이나 피부로 흡수된 농약의 체내 분포를 예측할 수 있어 위해성 평가 4 과정 중 용량-반응 평가와 노출평가의 독성학적 기초가 되는 유용한 과목이다. 1차년도에는 PB/PK model의 기초적 이론의 탐색과 숙지, 관련된 PB/PK연구의 자료검색, 특히 농약을 이용한 PB/PK model을 검색하여 그 program을 입수하였으며, 2, 3차년도에는 선정된 대상 농약의 생리학적 인자들을 실험치와 문헌치를 이용하여 대상농약의 피부 노출시 체내 조직의 농약 농도의 분포를 예측하여 보았다.

6. 제도화 운영, 관리방향

선진국의 재출입 허용기간 관련 제도 및 관리방향을 조사하였으며, 주로 미국 EPA의 OPPT 자료를 참고하였고, 40 CFR 158.390 재출입 보호자료 요구 등의 자료⁴¹⁾를 참고하여 정리하였다.

7. Manual 작성

피부 노출량 측정(Dermal exposure monitoring)과 호흡 노출량 측정(Inhalation exposure monitoring)법에 관한 지침서를 작성하였다. 피부노출량 측정에 관한 지침서는 피부에 의한 농약의 인체에 노출되는 양의 수동적인 측정방법을 작성하였다.

호흡 노출량 측정에 관한 지침서는 호흡노출 수준을 측정할 때 사용되는 방법과 기술들에 대한 것이며, 호흡노출 관련자료는 농약을 사용한 후 공기 중에 증기상태나 입자상태로 존재하는 농약을 흡입하여 발생하는 위해성을 평가하기 위해 사용된다.

제 3 장 연구결과

1. 기술정보 자료, 독성자료 수집

가. 시설재배지 농약사용실태조사

시설재배지 농약사용 실태조사의 주요 결과는 다음과 같으며 자세한 내용은 첨부 1과 같았다.

- 조사기간: 1997. 3. 18. ~ 4. 11.
- 조사지역: 충남, 충북, 전남, 전북, 경남, 경북, 제주 등 7개도
- 조사대상: 시설재배지 218 농가
- 조사방법: 현지방문 설문조사
- 재배작물(218농가 대상, %)
 - 과채류 : 토마토 25, 고추·오이 각 8 (딸기 9)
 - 과수류 : 감귤 6, 포도 2
 - 화훼류 : 장미 3, 국화 2, 백합, 거베라 각 1

나. 재출입 허용기간 설정대상 약제선정

1) 선정조건

- 시설재배지 농작물중 오이, 토마토, 고추 등 피부노출이 큰 농작물에 사용토록 등록된 농약
- 원제 또는 제품의 급성경피독성이 비교적 높은 농약

2) 설정대상약제 및 농작물

설정대상농약	농 작 물*
메소밀 수화제	고추, 토마토(미) 장미 · 카네이션(미)
디디브이피 혼중제	오이, 토마토(미)
" 혼연제	장미
메치온 유제	오이, 감귤, 국화(미)
후라치오카브 유제	토마토(미), 거베라(미)
메타포 액제	토마토(미)
오메톤 액제	감귤
모노포 액제	국화 · 거베라
메타 유제	국화

* 미등록 농작물임

다. 미국 Cal/EPA 장비, 기술정보 자료의 수집

미국 Cal/EPA를 방문하여 관련 전문가들과 피부노출 측정법, 호흡노출 측정, Dislodgeable Foliar Residues(DFRs)의 측정, 위해성 평가, 채취 시료의 분석에 대한 토의, 장비, 자료를 수집하였는데, 과제 관련 문헌 및 지침서 약 30 권, XAD-4 수지, 가제 patch 200여개, whole body dosimeter 1 set, air pump 용 belt, 장갑, 양말, 가제 천 등 시료채취 장비 기구와 가제, 장갑, 양말, 흡착수지 등의 추출에 사용되는 jar등의 다수를 수집하여 문헌상으로는 확인이 어려웠던 현 과제의 실험방법의 확립과 개선등에 절대적으로 응용되었다. 또한 미국내 사용중인 농약의 재출입기간 설정상황을 보면 대부분의 농약들에 대해 설정되어 있고, 농약제품의 표지나 제품과 함께 제공되는 사용지침서에 명시되어 있어 농약을 사용하는 농민의 건강보호에 국가적으로 앞장서고 있다. 심지어 농약 살포한 포장에 대한 접근 금지 표지판을 우리 한글로까지 만들어 놓고 있다. 또한 재출입기간 설정을 위한 computer model의 개발을 위해 농약생산회사에게 실제적 작물표면 농약의 잔류량과 작업시 피부, 호흡 노출량 등과의 관계를 조사하도록 명령을 내려 현재 농약생산회사들이 투자하여 협회를 만들고 "Agricultural Reentry Task Force (ARTF)"라는 이름으로 재출입기간 설정을 위한 기초 실험들을 수행하고 있다. 현 과제로 농약노출량 측정 기법들이 확립, 지침서가 마련되고 농약 관리 규정에 입력이 된 후 농업관련 시험장이

나 농약제품회사들에 기술이전을 하여 각 농약 제품들에 대한 재출입 기간 설정등이 순조로와 지면 우리나라 환경에 맞는 재출입 기간 설정을 위한 computer model의 개발을 새롭게 시도하고자 한다.

라. 농약의 독성자료 수집, 평가

작물 재배기간 중 살포된 농약의 독성자료 조사 결과⁴²⁾에 관한 내용은 표 8과 같았다.

표 8. 작물 재배기간 중 살포된 농약의 독성자료

구분	일반명	LD50(원제), mg/kg		LD50(원제), mg/kg		LC50(원제) 흡입	농약사용 작물
		경구	경피	경구	경피		
살균제	Dichlofluanid 40	>5,000(r)	>5,000(r)	>500	>1,000	1.2mg(dust) 0.3mg(aero)	고추, 호박 오이 국화
	Bitertanol 20	>5,000(r) 4,500(m)	>5,000	>1,000	>2,000	1.2mg(dust) 0.55mg(aero)	오이 국화
	Dichlofluanid 50	>5,000(r)	>5,000(r)	>6,667	>10,000	1.2mg(dust) 0.3mg(aero)	호박, 토마토
	Tolyfluand 50	>5,000(r) >5,000(m)	>5,000(r)	>5,000	>20,000	0.265(aero)	수박
	Chlorothalonil 75	>10,000(r)	>10,000(rb)	>1,000	>2,000	0.1mg	장미, 딸기(비), 감자, 토마토, 포도
살충제	Dichlorvos 50	50(r) 140-275(m)	300(r)	123	322	>0.1ppm(air) 0.5ppm(aero)	국화, 카네이션, 고추, 참외, 백합, 깻잎-(비고시)
	Ethoprophos 5	62(r) 55(rb)	26(rb)	579	2,450	0.123ppm(r)	고추, 수박(비), 깻잎(비)
	a-Cypermethrin	119-400(r)	>2,000(r)	316	>2,000	0.32ppm(air)	고추
	Chlorpyrifos 10	135-163(r)	>2,000(r)			0.2ppm(r)	
	λ-Cyhalothrin	56(r) 19(m)	1,293(r)	868	>2,000	0.06ppm(air)	고추
	Methomyl 45	17(m)	>5,000(r)	27	>1,000	0.3ppm(aero)	고추, 장미(비), 토마토(비)
	Esfenvalerate 1.5	75-458(r)	>5,000(r)	>1,000	>2,000	0.48ppm(m)	고추, 오이
	Dichlorvos 16	50(r) 140-275(m)	300(r)	>500	>2,000	0.5ppm(ae)	오이, 토마토(비), 딸기(비)
	Methidathion 40	25-54(r) 25-70(m)	200(rb)	58	215	3.6ppm(r)	오이, 난(비), 감귤, 국화(비)
Carbofuran 3	6(r) 14.4(m)	>3,000	306	>1,000	0.075ppm(air)	수박(비), 딸기(비), 토마토(비)	

표 8. (계속)

구분	일반명	LD50(원제), mg/kg		LD50(원제), mg/kg		LC50(원제) 흡입	농약사용 작물
		경구	경피	경구	경피		
살충제	EPN 45	24(r) 59.4(m)	538(r)	49	103	-	갯잎(비)
	Furathiocarb 10	53(r) 327(m)	>2,000(r)	278	>2,000	0.214ppm(air)	토마토(비),갯잎(비), 거베라(비)
	Pirimicarb 25	107(m)	>500(r)	236	>1,000	0.3ppm	갯잎(비)
	Fenbutatinoxide 50	1,450(m)	>1,000(r)	>5,333	>1,000	0.23ppm(dust)	딸기(비)
	Methamidophos	20(r)	130(r)	34	73.5	0.2ppm(r)	토마토(비)
	Omethoate	25(r)	200(r)	30.6	61.4	-	감귤
	Monocrotophos 24	18-20(r)	112-120(r)	90	350(rb)	0.08ppm(r)	국화(비),거베라(비),나리(비)
	Demeton-S-methyl	30(r)	30(r)	61	290(rb)	0.13ppm(r)	국화
	Phosphamidon	1719-1730(r)	374-530(r)	22	200	0.18ppm(r)	나리

2. 농약의 노출량 측정법 확립

가. 농약의 호흡 노출량 측정

농약의 호흡 노출량 측정에 사용한 personal air monitor는 battery를 사용하여 작동을 유지하는데, 현재 시판되고 있는 종류들 중에서 가장 고장이 적고 평판이 좋은 제품을 사용하였다. 공기를 빨아들이는 유속은 calibrator를 사용하여 조절하고 일단 맞추어 놓으면 계속 그 유속을 유지하도록 되어있다. 유량은 1-3 L/min이지만 glassfiber filter, 고체상 흡착제 tube가 연결되면 1-1.2 L/min으로 한정되는데, 이는 앞에 연결한 filter와 고체상 흡착제의 영향이다. 고체상 흡착제인 activated carbon, florisil, silica, XAD-2, XAD-4 수지, polyurethane foam 중에서 농약 포집에 가장 많이 쓰이는 XAD-2 수지를 실험에 사용하였다. 하지만 시설내에서 농약 포집시에는 공기의 습도가 높아 흡착제가 뭉쳐 유속을 방해하여 예정 시간 (4 시간)을 달성하지 못하고 정지하는 경우도 발견되었다.

나. 농약의 피부 노출량 측정

농약의 피부 노출량 측정하기 위한 patch는 미국 EPA 방문시 수집해 온 것보다 조금 더 크게 제작하였다. 이는 patch로 사용하는 의료용 가제가 미국 것보다 컸고, 새로운 guideline에도 더 큰 크기로 추천되어 있어 현재 약 면적 = 28 cm² 보다 큰, 면적 = 50 cm²로 제작하였으며, 포장실험에서도 성공적으로 응용되었다.

작업 중 손의 농약 노출 측정을 위해 장갑을 사용하는데 picker's glove라는 두꺼운 장갑은 실제 작업시 불편하여 얇은 순면장갑을 사용하였고 발의 농약 노출 측정에는 보통 흰 양말을 사용하였다.

다. 분석방법의 검증 (Method validation)

1) 최소검출한계 (LOD)와 최소검출량 (LOQ)

실험 대상 농약들의 최소검출한계 (LOD)와 최소검출량 (LOQ)은 다음과 같이 결정되었으며 신뢰성 있는 분석에 충분한 감도를 보였다(표 9).

표 9. 대상농약의 최소검출한계 및 최소검출량

농 약	LOD (ng)	LOQ (ng)
DDVP	0.04	0.4
Bifenthrin	0.1	1.0
Triflumizole	1	10

2) 분석의 재현성 실험 (Reproducibility test)

분석시 시료주입과 결과의 재현성은 0.8~6.1%로 아주 우수하여 분석결과의 신뢰성을 입증하였으며, 고농도일수록 더 좋은 결과를 보였다(표 10).

3) 농약표준용액 검량선 재현성 실험(Linearity test of the standard calibration curve)

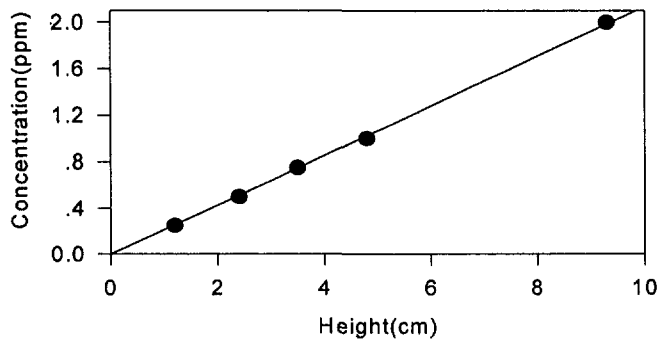
농약표준용액 검량선 linearity는 4일 동안의 검사 우수한 결과를 보여주어서 분석결과의 신뢰성을 보증하였다(표 11).

표 10. 분석시 시료주입과 결과의 재현성

농 약	농 도 (ppm)	반 복(ppm)						평 균 ± 표준편차	CV (%)
		1	2	3	4	5	6		
DDVP	0.1	1.05	1.10	1.05	1.05	1.15	1.05	1.08±0.04	3.7
	1.0	11.3	12.3	11.2	12.5	12.2	12.6	12.0±0.6	5.0
Bifenthrin	0.1	1.20	1.10	1.15	1.20	1.05	1.10	1.13±0.06	5.8
	1.0	12.1	12.3	12.4	12.3	12.4	12.5	12.3±0.1	0.8
Triflumizole	0.1	4.46	5.30	4.82	5.18	4.90	5.00	4.94±0.03	6.1
	1.0	41.1	41.8	42.1	41.1	42.6	41.7	41.7±0.6	1.4

표 11. 농약표준용액 검량선의 재현성

농 약	직 선 식		
	제조 후	1일 후	3일 후
DDVP	$y=0.2160X-0.1600, r=0.9998$	$y=0.2294X-0.0313, r=0.9983$	$y=0.1154X+0.0117, r=0.9986$
Bifenthrin	$y=0.0853X+0.0234, r=0.9983$	$y=0.1063X+0.0042, r=0.9999$	$y=0.0728X+0.0133, r=0.9952$
Triflumizole	$y=0.2095X+0.0002, r=0.9998$	$y=0.2476X-0.0324, r=0.9999$	$y=0.2470X+0.3092, r=0.9990$



Calibration curve for DDVP

4) 농약추출효율 (Matrix extraction efficiency, Recovery test)

각종 시료채취 매체에서의 농약 추출효율은 대체로 좋은 결과를 보였다. 농약에 따른 경향이나, 처리수준에 따른 특이성을 보이지 않았지만 고체 흡착제에서 Triflumizole LOQ 수준의 변이성(CV)이 20%를 넘었고 또한 DDVP는 glassfiber filter에서 LOQ, 10 LOQ 수준에서 회수되지 않았고 100 LOQ 수준에서도 아주 낮은 회수율을 보여 DDVP의 흡입 측정시 filter에서의 결과는 신뢰성이 결여되었다.

표 12. 가제에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평 균 ± 표준편차	%CV	Recovery (%)
DDVP	LOQ	2.7	2.6	2.6	2.7	2.7±0.2	7.4	100
	10LOQ	29	26	29	25	27±2	7.4	93
	100LOQ	300	295	300	295	297±2.9	1.0	99
Bifenthrin	LOQ	0.54	0.6	0.45	0.5	0.52±0.08	15.4	104
	10LOQ	9.0	9.3	9.8	10.9	10.0±0.8	8.0	111
	100LOQ	81	85	80	80	82±2.9	3.5	101
Triflumizole	LOQ	9.5	9.5	7.5	10	9.0±1.3	14.4	95
	10LOQ	100	95	100	100	98±2.9	3.1	98
	100LOQ	1,000	950	950	950	950±0	0.0	95

표 13. 장갑에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)				평 균 ±표준편차	CV (%)	Recovery (%)
DDVP	LOQ	19	21	17	21	20±2	10.0	105	
	10LOQ	200	238	238	252	243±8	3.3	122	
	100LOQ	2100	2,167	2,128	1,978	2,091±100	4.8	100	
Bifenthrin	LOQ	3.5	4.2	4.2	4.7	4.4±0.3	6.8	126	
	10LOQ	63	58	56	50	55±4	7.3	87	
	100LOQ	564	564	564	525	551±23	4.2	98	
Triflumizole	LOQ	67	70	77	70	72±4	5.6	107	
	10LOQ	700	630	665	630	642±20	3.1	92	
	100LOQ	7,000	8,750	8,050	7,000	7933±881	11.1	113	

표 14. 양말에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)				평 균 ±표준편차	CV (%)	Recovery (%)
DDVP	LOQ	19	17	25	23	22±4	18.2	116	
	10LOQ	200	200	214	193	202±11	5.4	101	
	100LOQ	2100	1803	1838	1890	1844±44	2.4	88	
Bifenthrin	LOQ	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5±0.0	0.0	100	
	10LOQ	63	64	46	64	58±10	10.9	92	
	100LOQ	564	683	651	651	662±18	2.7	117	
Triflumizole	LOQ	67	84	88	84	85±2	2.4	127	
	10LOQ	700	840	840	770	817±40	4.9	117	
	100LOQ	7,000	8,800	7,350	7,000	7,717±954	12.4	110	

표 15. 고체 흡착제(XAD-2)에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)			평 균 ± 표준편차	CV (%)	Recovery (%)
DDVP	LOQ	0.54	0.44	0.42	0.45	0.44±0.02	4.5	81
	10LOQ	5.7	5.5	5.5	5.9	5.6±0.2	3.6	98
	100LOQ	60	60	59	59	59±1	1.7	98
Bifenthrin	LOQ	0.10	0.13	0.11	0.12	0.12±0.01	8.3	120
	10LOQ	1.8	2.0	2.0	2.0	2.0±0.0	0.0	111
	100LOQ	16	16	15	16	16±1	6.3	100
Triflumizole	LOQ	1.6	1.4	1.6	1.5	1.5±0.3	20.0	94
	10LOQ	13	15	17	17	16±1	6.3	123
	100LOQ	118	121	121	123	122±1	0.8	103

표 16. Glassfiber filter에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)			평 균 ± 표준편차	CV (%)	Recovery (%)
DDVP	LOQ	0.54	ND	ND	ND	ND	-	0
	10LOQ	5.7	ND	ND	ND	ND	-	0
	100LOQ	60	10	12	12	11±1	9.1	18
Bifenthrin	LOQ	0.10	0.11	0.10	0.12	0.11±0.01	10.1	110
	10LOQ	1.8	1.4	1.5	1.7	1.5±0.2	13.3	83
	100LOQ	16	17	18	15	17±2	11.8	106
Triflumizole	LOQ	1.9	2.4	2.3	2.2	2.3±0.1	4.3	121
	10LOQ	20	21	22	21	21±1	4.8	105
	100LOQ	200	190	210	180	193±15	7.8	97

표 17. Paper Chromatography 종이에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회 수 량(ug)			평 균 ± 표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	LOQ	1.6	1.3	1.4	1.3	1.3±0.1	7.7	81
	10LOQ	17	18	17	17	17±1	5.9	100
	100LOQ	153	153	150	162	155±6	3.9	86
Bifenthrin	LOQ	0.30	0.32	0.35	0.28	0.32±0.04	12.5	107
	10LOQ	5.4	6.2	6.2	6.2	6.2±0.0	0.0	115
	100LOQ	48	51	51	52	51±1	2.0	106
Triflumizole	LOQ	5.7	5.7	5.7	8.4	6.6±	1.6	116
	10LOQ	63	63	63	60	62±2	3.2	105
	100LOQ	600	600	570	600	590±17	2.9	99

5) 저장 안정성 실험(Storage stability test)

전체적 11일 동안의 안정성 결과는 좋았으나 DDVP는 역시 filter에서 검출되지 않았다.

표 18. 가제에서의 저장 안정성

농 약	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평 균 ± 표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	처리직후	29	26	29	25	27±2	7.4	93
	4일 후	29	28	25	25	26±2	2.2	90
	11일 후	29	24	26	26	25±1	4.0	86
Bifenthrin	처리직후	9.0	9.3	9.8	10.9	10.0±0.8	8.0	111
	4일 후	9.0	8.3	8.0	8.3	8.2±0.2	2.4	91
	11일 후	9.0	8.3	8.3	8.3	8.3±0.0	0.0	92
Triflumizole	처리직후	100	95	100	100	98±1.3	1.3	98
	4일 후	100	95	95	100	97±2.9	3.0	95
	11일 후	100	100	100	95	98±1.3	1.3	98

표 19. 장갑에서의 저장 안정성

농 약	저장일	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평 균 ±표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	처리 직후	200	238	238	252	243±8	3.3	122
	4일 후	200	221	221	221	221±0	0.0	111
	11일 후	200	214	217	217	216±2	0.9	108
Bifenthrin	처리 직후	63	58	56	50	55±4	7.3	87
	4일 후	63	53	56	56	55±2	3.6	88
	11일 후	63	56	53	63	57±5	8.8	88
Triflumizole	처리 직후	700	630	665	630	642±20	3.1	92
	4일 후	700	595	595	560	583±20	3.4	83
	11일 후	700	630	595	560	595±35	5.9	85

표 20. 양말에서의 저장 안정성

농 약	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평 균 ±표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	처리 직후	200	200	214	193	202±11	18.2	101
	4일 후	200	238	220	220	226±10	4.4	113
	11일 후	200	186	165	186	179±12	6.7	90
Bifenthrin	처리 직후	63	64	46	64	5.8±10	10.9	92
	4일 후	63	56	53	53	54±2	3.7	86
	11일 후	63	50	53	50	51±2	3.9	81
Triflumizole	처리 직후	700	840	840	770	817±40	4.9	117
	4일 후	700	630	700	700	677±40	5.9	97
	11일 후	700	585	609	647	614±31	5.0	88

표 21. 고체 흡착제(XAD-2)에서의 저장 안정성

농 약	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평 균 ± 표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	처리 직후	5.7	5.5	5.5	5.9	5.6±0.2	3.6	98
	4일 후	5.7	6.8	4.8	6.3	6.0±1.0	16.6	105
	11일 후	5.7	5.5	5.3	5.1	5.3±0.2	3.8	93
Bifenthrin	처리 직후	1.8	1.7	1.8	1.7	1.7±0.1	5.9	94
	4일 후	1.8	1.6	1.4	1.5	1.5±0.1	6.7	83
	11일 후	1.8	1.5	1.6	1.6	1.6±0.1	5.9	89
Triflumizole	처리 직후	13	15	17	17	16±1	6.7	123
	4일 후	13	14	14	14	14±0	0.0	108
	11일 후	13	14	13	13	13±1	7.7	100

표 22. Glassfiber filter에서의 저장 안정성

농 약	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평 균 ± 표준편차	CV(%)	Recovery (%)
DDVP	처리 직후	5.7	ND	ND	ND	ND	-	-
	4일 후	5.7	ND	ND	ND	ND	-	-
	11일 후	5.7	ND	ND	ND	ND	-	-
Bifenthrin	처리 직후	1.8	1.4	1.5	1.7	1.5±0.2	13.3	83
	4일 후	1.8	1.7	1.6	1.6	1.6±0.1	6.3	89
	11일 후	1.8	1.7	1.5	1.6	1.6±0.1	6.3	89
Triflumizole	처리 직후	20	21	22	21	21±1	4.8	105
	4일 후	20	20	21	20	20±1	5.0	100
	11일 후	20	19	21	20	20±1	5.0	100

6) 포장회수율 실험 (Field recovery test)

포장 회수율은 DDVP의 filter 경우를 제외하면 문제가 없어 포장에서 실험실 까지 운반하는 동안의 분해소실은 고려하지 않아도 되었다. DDVP의 양말 경우 조금 낮았으나 표 14의 추출효율이나 표 20의 저장안정성으로 보아 실험의 오차로 여겨

진다(표 23).

표 23. 대상농약의 포장회수율

농 약	대상물질	첨가량(ug)	회 수 량(ug)			회수율(%)
			반복 1	반복 2	평 균	
DDVP	가제	29	29	32	31	107
	양 말	200	123	147	135	68
	장 갑	200	238	224	231	116
	흡착제	5.7	5.4	4.9	5.2	91
	filter	5.7	0.1	0.1	0.1	2
Bifenthrin	가제	9.0	8.5	9.0	8.8	98
	양 말	63	56	67	62	98
	장 갑	63	63	67	65	103
	흡착제	1.8	1.5	1.8	1.7	94
	filter	1.8	1.7	1.7	1.7	94
Triflumizole	가제	100	115	110	113	113
	양 말	700	735	735	735	105
	장 갑	700	700	770	735	105
	흡착제	13	14	13	14	108
	filter	20	21	22	22	110

7) 휘발성 이탈실험 (Breakthrough test)

비록 DDVP가 휘발성이 있기는 하여도 2차 흡착제로 휘발되지는 않았고, triflumizole, bifenthrin도 휘발성 이탈현상은 관찰되지 않았다(표 24).

표 24. 대상농약의 휘발성 이탈

농 약	처리 수준	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)			평 균 ±표준편차	CV (%)	회수율 (%)	총 회수율 (%)	
			잔류량	이탈량	회수율 (%)					
DDVP	LOQ	0.54	잔류량	0.47	0.62	0.55	0.55±0.08	14.5	102	102
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	10LOQ	5.7	잔류량	6.4	6.8	6.6	6.6±0.2	3.0	116	116
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	100LOQ	60	잔류량	57	50	54	54±4	7.4	90	90
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
Bifenthrin	LOQ	0.10	잔류량	0.10	0.11	0.11	0.11±0.01	9.1	110	110
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	10LOQ	1.8	잔류량	1.7	1.8	1.7	1.7±0.1	5.9	94	94
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	100LOQ	16	잔류량	16	18	17	17±1	5.9	106	106
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
Triflumizole	LOQ	1.6	잔류량	1.5	1.2	1.7	1.5±0.3	20.0	94	94
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	10LOQ	13	잔류량	13	13	13	13±0.0	0.0	100	100
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	
	100LOQ	118	잔류량	128	127	124	126±2	1.6	107	107
			이탈량	ND	ND	ND	-	-	-	

8) 포집 효율성 시험

3가지 농약에 대한 포집효율은 전체 회수율로 볼 때 우수하여 실제 실험에서 농약의 포집은 정상적으로 이루어진 것으로 판단할 수 있다. 특히 DDVP는 휘발성이 강하여 모두 휘발된 반면 나머지 두 농약은 50~80% 이내로 휘발되었다. 또한 2차 고체 흡착제에서도 농약이 검출되지 않았다(표 25).

표 25. 대상농약의 포집효율

농 약	시험 온도 (°C)	첨가량 (ug)	잔 류		포집 (1st)		포집 (2nd)		포집 효율 (%) [*]	총 회수량 ±편차	CV (%)	총 회수율 (%)
			ug	%	ug	%	ug	%				
DDVP	25	64	ND	-	66	103	ND	-	98 ±6.3	63±4	6.3	98
			ND	-	65	102	ND	-				
			ND	-	58	91	ND	-				
Bifenthrin	78	20.1	6.1	30	11.9	59	ND	-	92 ±6.1	18.9 ±0.8	4.2	94
			3.6	18	16.0	80	ND	-				
			5.7	28	13.4	67	ND	-				
Triflumizole	73	16.9	3.5	21	10.8	64	ND	-	79 ±1.5	14.4 ±0.1	0.7	85
			4.4	26	9.9	59	ND	-				
			6.1	36	8.4	50	ND	-				

(*)의 포집효율은 첨가량에서 잔류량을 뺀 값에 대한 포집량의 백분율임.

라. 작물표면의 농약분석법 확립

1) 회수율 실험 결과

오이 잎 표면에서의 회수율 결과는 surfactant(SUR-TEN)를 사용하여 추출한 경우 DDVP는 90.8%, 111%, 96%(LOQ, 10 LOQ, 100 LOQ) 수준이었고, 평균 회수율은 99%로서 대부분의 DDVP가 회수되었다. Bifenthrin의 회수율은 99%, 114%, 93%(LOQ, 10 LOQ, 100 LOQ) 수준이었고, 평균 회수율은 102%로 대부분이 회수되었다(표 26). 따라서 작물표면의 농약을 추출하는 방법은 큰 문제가 없는 것으로 판단되었다.

Surfactant(SUR-TEN)를 사용하지 않고 용매를 사용하여 오이 잎에 대한 추출을 위한 회수율 실험 결과 surfactant 사용시와는 다소 다른 양상을 보였다. Surfactant를 사용하여 오이 잎을 추출한 경우에는 색소부분이 다량 추출되지 않고 대부분 잎 표면의 농약성분만 추출되었으나 acetone을 사용하여 잎을 추출한 결과 다량의 색소가 추출되어 정제과정이 필요하였고, 회수율 실험 결과도 전반적으로 surfactant를 사용하여 추출한 경우보다 낮은 회수율을 보였다(표 27).

DDVP의 회수율은 1 ug 이하로 처리한 경우에는 회수율이 매우 낮은 9.3% 수준 이었고, 10 LOQ, 100 LOQ 수준으로 처리한 경우에는 90% 이상의 회수율을 보여 작물표면에서의 농약 추출이나 전체 잎에서의 추출에 있어서도 회수율은 큰 문제가 없는 것으로 판단되었고, bifenthrin의 회수율도 저농도에서는 다소 편차가 컸으나 전반적인 회수율은 90% 이상이었다.

표 26. 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용시 회수율

	DDVP				Bifenthrin			
	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.
Control	-	ND*	-	-	-	ND**	-	-
LOQ	1.09	1.02	93.6	90.8 ± 3.3	1.34	1.19	89	99 ± 13
		1.00	91.7			1.53	114	
		0.95	87.2			1.25	93	
10 LOQ	10.9	11.6	106.4	111 ± 7	13.4	15.8	118	114 ± 8
		11.8	108.3			14.1	105	
		13.0	119.3			15.8	118	
100 LOQ	109	105	96.3	96 ± 5	134	130	97	93 ± 4
		99	90.8			119	89	
		110	100.9			126	94	
	-			99 ± 10	-			102 ± 11

* ND : Non-detectable(< 0.25 ug) - DDVP

** ND : Non-detectable(< 0.25 ug) - Bifenthrin

표 27. 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율

	DDVP				Bifenthrin			
	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.
Control	-	ND*	-	-	-	0.74	-	-
LOQ	0.96	0.17	18.0	9.3 ± 8	1.34	3.08	175	106 ± 62
		0.05	5.0			1.93	88.8	
		0.05	5.0			1.48	55.2	
10 LOQ	8.8	6.7	76	92 ± 14	13.4	12.4	87.0	105 ± 16
		8.6	98			16.0	113.9	
		9.0	102			16.2	115.4	
100 LOQ	94	81	86	92 ± 5	134	105	71.8	82 ± 9
		88	94			118	87.5	
		89	95			115	85.3	
	-			92 ± 9 (64 ± 48)	-			98 ± 14

* ND : Non-detectable(< 0.25 ug) - DDVP

토양에서의 회수율은 DDVP와 bifenthrin 모두 90% 이상의 회수율을 보였으며, 농도에 따른 회수율도 대부분 90% 이상이었다(표 28).

2) 오이 잎 표면의 농약분석 결과

오이 잎 표면에서의 농약분석을 수행하면서 1차년도에 이어 DDVP와 bifenthrin의 작업자에 대한 노출량을 측정하였다. 호흡 노출량과 피부 노출량은 살포시와 살포 후 1일, 2일에 걸쳐 측정하였고(표 29~31), 오이 잎 표면에서의 농약분석은 6회(살포 전, 살포 후 1일, 2일, 3일, 4일, 8일)에 걸쳐 수행하였으며(표 32, 33), 이 때 토양도 함께 채취하여 분석을 수행하였다(표 34).

오이 잎 표면에서의 농약분석 결과를 보면 살포 후 1일 경과시 5.9 ug/405 cm² 수준을 보였으나 2일차 이후에는 DDVP가 검출되지 않아 대부분의 DDVP가 공기 중으로 휘발된 것으로 추정된다. Bifenthrin의 경우는 살포 후 1일차부터 8일 경과 시까지 오이 잎 표면에서 bifenthrin이 검출되었으며, 살포 후 1일차에는 7.5 ug/405 cm², 2일차에는 4.8 ug/405 cm², 3일차에는 4.0 ug/405 cm², 4일차에는 2.5

표 28. 토양에서의 회수율

	DDVP				Bifenthrin			
	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.
Control	-	ND*	-	-	-	ND**	-	-
LOQ	1.02	1.10	108	98 ± 16	1.34	1.37	102	108 ± 16
		0.82	80			1.30	97	
		1.08	106			1.69	126	
10 LOQ	9.1	6.5	71	93 ± 24	13.4	11.6	87	90 ± 2.5
		8.2	90			12.0	90	
		10.8	119			12.3	92	
100 LOC	114	90	79	88 ± 11	134	133	99	96 ± 4
		114	100			122	91	
		96	84			130	97	
	-			93 ± 5	-			98 ± 9

* ND : Non-detectable(< 0.25 ug) - DDVP

** ND : Non-detectable(< 0.25 ug) - Bifenthrin

ug/405 cm², 8일차에는 0.66 ug/405 cm² 수준으로 시간이 경과함에 따라 bifenthrin의 양이 감소하는 경향을 나타냈다. 이와 같은 결과로 보면 DDVP 보다는 bifenthrin의 휘발성이 낮은 것을 알 수 있었으며, 잎 표면에 남아서 영향을 미칠 가능성이 bifenthrin의 경우 더 높을 것으로 판단되었다.

오이 잎 표면을 surfactant로 추출하고 난 후 다시 acetone으로 추출하여 오이 잎 내부로 침투된 농약성분을 분석한 결과 DDVP는 모든 시료에서 검출한계 미만 이었고, bifenthrin은 1일차에는 8.4 ug/405 cm², 2일차에는 7.2 ug/405 cm², 3일차에는 6.5 ug/405 cm², 4일차에는 6.8 ug/405 cm², 8일차에는 2.0 ug/405 cm² 수준으로 잎 표면보다는 잎의 내부로 침투되는 양이 다소 많은 것으로 나타났다.

토양 중에서 DDVP는 모든 시료에서 검출한계 미만이었었고, bifenthrin의 경우는 살포 후 1일 경과시부터 검출되었으며, 검출수준은 1일차에 0.65 ug/50 g, 2일차에 0.62 ug/50 g, 3일차에 0.39 ug/50 g, 4일차에 0.67 ug/50 g, 8일차에 0.28 ug/50 g 이었다.

표 29. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포시)

부착위치	DDVP(hrs)			Bifenthrin(hrs)		
	ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total(ug)	ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total (ug)
1) Head	0.251	12.6	163	0.008	0.41	5.2
2) Neck Front	0.077	3.9	11.6	ND	ND	ND
3) Neck Back	0.063	3.2	6.9	0.001	0.05	0.11
4) Upper Arms	0.538	26.9	1566	0.006	0.32	18.6
5) Shoulders	0.286	14.3	186	0.014	0.70	9.1
6) Chest	0.035	1.8	229	0.002	0.11	7.1
7) Back	0.003	0.17	10.7	ND	ND	ND
8) Forearms	0.302	15.1	365	0.003	0.13	3.6
9) Thighs	0.253	12.7	966	0.063	3.1	240.7
10) Shins	0.119	6.0	283	0.004	0.22	9.5
11) Socks	12.071	604	15813	0.432	21.6	565.9
12) Gloves	6763	338134	5545660	403	20162	330460
13) 흡입(up)	-	52.1	-		6.5	
14) 흡입(Low)	-	ND	-		2.9	
Spray(Up)	-	127	-		69.5	
Spray(Low)	-	2.0	-		25.7	

표 30. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포 후 1일)

부착위치	DDVP(hrs)			Bifenthrin(hrs)		
	ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total(ug)	10 ⁻³ x ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total (ug)
1) Head	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2) Neck Front	ND	ND	ND	0.2	0.01	0.03
3) Neck Back	0.001	0.05	0.11	0.2	0.01	0.02
4) Upper Arms	0.011	0.57	32.0	2.0	0.1	5.8
5) Shoulders	0.002	0.12	1.3	1.8	0.09	1.2
6) Chest	0.004	0.19	14.2	0.2	0.01	0.7
7) Back	0.001	0.06	3.6	ND	ND	ND
8) Forearms	0.005	0.23	6.1	2.0	0.1	2.4
9) Thighs	0.01	0.51	382	5.0	0.25	19.1
10) Shins	0.005	0.27	11.9	1.8	0.09	4.3
11) Socks	0.60	30.0	787	22.8	1.14	30.1
12) Gloves	0.14	7.2	118	72	3.6	59.0
13) 흡입(up)	-	0.27	-	-	0.19	-
14) 흡입(Low)	-	ND	-	-	ND	-
Spray(Up)	-	0.04	-	-	ND	-
Spray(Low)	-	ND	-	-	ND	-

표 31. DDVP와 bifenthrin의 노출량(살포 후 2일)

부착위치	DDVP(hrs)			Bifenthrin(hrs)		
	$10^{-3} \times$ ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total(ug)	$10^{-3} \times$ ug/cm ²	ug/patch (50 cm ²)	Total (ug)
1) Head	1.6	0.08	1.0	0.6	0.03	0.39
2) Neck Front	1.2	0.06	0.18	5.2	0.26	0.78
3) Neck Back	1.6	0.08	0.18	3.4	0.17	0.37
4) Upper Arms	1.4	0.07	4.1	2.0	0.10	5.8
5) Shoulders	ND	ND	ND	2.8	0.14	1.8
6) Chest	ND	ND	ND	ND	ND	ND
7) Back	2.6	0.13	9.2	7.4	0.37	26.3
8) Forearms	ND	ND	ND	0.8	0.04	1.0
9) Thighs	1.2	0.06	4.6	2.6	0.13	9.9
10) Shins	1.4	0.07	3.3	0.8	0.04	1.9
11) Socks	ND	ND	ND	10.0	0.5	13.1
12) Gloves	ND	ND	ND	90	4.5	73.8

13) 흡입(up)	-	0.04	-	-	ND	-
14) 흡입(Low)	-	ND	-	-	ND	-

Spray(Up)	-	ND	-	-	ND	-
Spray(Low)	-	ND	-	-	ND	-

표 32. 잎에서의 DDVP와 bifenthrin의 농도(acetone 추출)

	DDVP			Bifenthrin		
	ug/cm ²	ug/405cm	Mean ± S.D.	ug/cm ²	ug/405cm	Mean ± S.D.
Leaf C	ND	ND	ND	ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Leaf 1	ND	ND	ND	0.018	7.2	7.6 ± 2.5
	ND	ND		0.025	10.3	
	ND	ND		0.013	5.4	
Leaf 2	ND	ND	ND	0.015	6.2	6.5 ± 0.23
	ND	ND		0.016	6.6	
	ND	ND		0.016	6.6	
Soil 3	ND	ND	ND	0.018	7.2	6.1 ± 1.4
	ND	ND		0.016	6.5	
	ND	ND		0.011	4.5	
Leaf 4	ND	ND	ND	0.016	6.4	6.4 ± 0.8
	ND	ND		0.018	7.2	
	ND	ND		0.014	5.6	
Leaf 8	ND	ND	ND	0.004	1.8	1.0 ± 0.7
	ND	ND		0.002	0.61	
	ND	ND		0.001	0.53	

표 33. 오이 잎에서의 DDVP와 bifenthrin의 농도(surfactant 추출)

	DDVP			Bifenthrin		
	ng/cm ²	ug/405cm ²	Mean ± S.D.	ng/cm ²	ug/405cm ²	Mean ± S.D.
Leaf C	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Leaf 1	10.2	4.1	5.9±1.6	19.0	7.7	7.5±0.5
	15.5	6.3		19.4	7.9	
	18.0	7.3		17.0	6.9	
Leaf 2	ND	ND	ND	10.8	4.4	4.8±0.4
	ND	ND		12.8	5.2	
	ND	ND		11.9	4.8	
Leaf 3	ND	ND	ND	12.0	4.8	4.0±1.0
	ND	ND		10.4	4.2	
	ND	ND		7.2	2.9	
Leaf 4	ND	ND	ND	5.8	2.4	2.5±0.28
	ND	ND		5.8	2.3	
	ND	ND		7.0	2.8	
Leaf 8	ND	ND	ND	3.4	1.4	0.7±0.6
	ND	ND		0.5	0.2	
	ND	ND		1.0	0.4	

표 34. 토양중 DDVP와 bifenthrin의 농도

	DDVP			Bifenthrin		
	검출농도 (ppm)	ug/50g	Mean ± S.D.	검출농도 ug/ml	ug/50g	Mean ± S.D.
Soil C	0.08	1.6	1.45	ND	ND	ND
	0.064	1.3		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Soil 1	ND	ND	ND	0.05	1.00	0.65 ± 0.3
	ND	ND		0.02	0.42	
	ND	ND		0.03	0.52	
Soil 2	ND	ND	ND	0.03	0.66	0.62 ± 0.09
	ND	ND		0.03	0.68	
	ND	ND		0.03	0.52	
Soil 3	ND	ND	ND	0.02	0.34	0.39 ± 0.05
	ND	ND		0.02	0.40	
	ND	ND		0.02	0.44	
Soil 4	ND	ND	ND	0.03	0.56	0.67 ± 0.18
	ND	ND		0.03	0.58	
	ND	ND		0.04	0.88	
Soil 8	ND	ND	ND	0.01	0.26	0.28
	ND	ND		0.02	0.38	
	ND	ND		ND	ND	

3. 포장시험 및 현장 응용연구

가. 포장시험

1) Chlorothalonil

Chlorothalonil의 포장시험은 현장응용가능성 타진의 예비실험 수준으로 수행되었는데 농약 조제자의 피부 노출중 가장 많이 노출된 부분은 다리였으며 머리 및 발에서도 노출이 확인되었고 농약 살포 보조자는 손에서만 농약노출이 관찰되었다(표 35). 그 이유는 호스를 잡고 있을 때 호스에 묻어있는 농약에 노출된 것으로 보인다. 호흡 노출량은 흡착 resin으로부터 추출이 제대로 이루어지지 않아 정량이 불가능하였고 호흡 노출량 측정시 사용되는 흡착용 resin중 active carbon은 흡착 후 탈착이 잘 이루어지지 않았고 silica gel은 흡습으로 인해 고형화되어 air pump가 작동이 되지 않았다. 피부 및 호흡 노출량 측정시 사용된 가제나 resin 등을 추출하는 용매중 아세톤에서 chlorothalonil의 분해가 관찰되었다. 회수율 실험과 저장안정성 실험의 결과가 일정하지 못하여 정확한 결과 자료로서는 신뢰성이 없으나 이 실험을 통해 현장 응용가능성을 입증하였다.

2) Triflumizole 노출량

살포액 조제시에는 손의 노출이 가장 심하였고 살포시에는 아랫팔이 가장 심하였으며 얼굴과 윗팔, 손등도 노출이 심하였다(표 36). 오이수확 작업시에도 역시 손의 노출이 제일 컸고 다음으로 팔, 대퇴부 그리고 정강이와 가슴 등이었다. 손의 노출을 기준으로 보면 시간이 경과함에 따라 (살포 후 다음 날, 2일 후, 5일 후 측정) 노출 잔류량의 감소를 관찰할 수 있었고 흡입 노출도 관찰되었다.

3) DDVP와 Bifenthrin 노출량

DDVP와 bifenthrin 혼연제 살포시 흡입 노출 측정은 흡착제에서만 검출되었다(표 37). 다음날 수확 작업시에도 호흡 노출이 관찰되었으며 전체적으로 triflumizole과 비슷한 경향을 보였고 bifenthrin은 불검출이 많았는데 이는 제품의 유효성분량이 1%에 불과하였기 때문으로 판단하였다.

표 35. Chlorothalonil노출량(단위 μg)

구분	부위 (면적 cm^2)	구분	조제자	살포자	보조자	비 고
피부	머리 (650)	patch	N.D.	8.8	N.D.	
		전체	N.D.	120	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	가슴 (3,550)	patch	1.89	3.3	N.D.	
		전체	141	247	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	339	594	N.D.	
	등 (3,550)	patch	N.D.	2.16	N.D.	
		전체	N.D.	161	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	387	N.D.	
	윗팔 (2,910)	patch	2.43	17.19	N.D.	
		전체	149	1,050	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	357	2,527	N.D.	
	아랫팔 (1,210)	patch	N.D.	2.73	N.D.	
		전체	N.D.	70	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	170	N.D.	
	대퇴부 (3,820)	patch	2.1	15.01	N.D.	
		전체	169	1,207	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	405	2,897	N.D.	
	정강이 (2,380)	patch	N.D.	16.25	N.D.	
		전체	N.D.	824	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	1,978	N.D.	
발(양말) (1,310)	전체	N.D.	84.42	N.D.		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	203	N.D.		
손(장갑) (820)	전체	434.28	7.75	269.44		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	1.042	19	647		
흡입	흡착제	전체				검출 불능
		$\mu\text{g}/\text{h}$				
	필터	전체				검출 불능
		$\mu\text{g}/\text{h}$				

표 36. Triflumizole 노출량(단위 μg)

	부위 (면적 cm^2)	구분	조제	살포	비 고
피부	머리 (650)	patch	11.2	159.2	
		전체	146	2,070	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.224	3.184	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1,251	1,035	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	- *	1,253.6	
		전체	-	16,297	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	-	25.072	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	-	8,149	
	목 (150)	patch	1.2	141.2	
		전체	4	424	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.024	2.824	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	34	212	
	덜미 (110)	patch	2.8	102.0	
		전체	6	224	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.056	2.040	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	51	112	
	가슴 (3,550)	patch	2.8	N.D.	
		전체	199	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.056	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1,706	N.D.	
	등 (3,550)	patch	2.0	58.4	
		전체	142	4,146	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.040	1.168	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1,217	2,073	
	윗팔 (2,910)	patch	5.2	177.2	
		전체	303	10,313	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.104	3.544	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2,597	5,157	
아랫팔 (1,210)	patch	3.5	1,923.6		
	전체	85	46,551		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.070	38.472		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	726	23,276		
대퇴부 (3,820)	patch	2.8	-		
	전체	210	-		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.055	-		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	1,800	-		
정강이 (2,380)	patch	0.5	-		
	전체	24	-		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.010	-		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	206	-		
발(양말) (1,310)	전체	비측정	420		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	비측정	0.321		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	비측정	210		
손(장갑) (820)	전체	504 mg	18.2 mg		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	615 mg	22.2 mg		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	4,320 mg	9.1 mg		
흡입 (3600L/h)	흡착제	전체	N.D.	1.7	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	54	
	필터	전체	0.90	2.2	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	462	66	

* 미측정

표 37. Triflumizole 노출량(살포 후 1일, 단위 μg)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 1	작업자 2	작업자 3	평 균	비 고
피부	머 리 (650)	patch	1.6	7.6	3.2	4.1	
		전체	21	99	42	54	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.032	0.152	0.064	0.083	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	5	25	10	13	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	3.8	5.5	1.8	3.7	
		전체	49	72	23	48	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.075	0.110	0.035	0.073	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	12	18	6	12	
	목 (150)	patch	3.2	4.8	4.0	4.0	
		전체	10	14	12	12	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.064	0.096	0.085	0.082	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2	4	3	3	
	덜미 (110)	patch	1.2	2.4	5.6	3.1	
		전체	2	5	12	6.7	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.024	0.048	0.112	0.061	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1	1	3	2	
	가슴 (3,550)	patch	1.6	6.0	2.0	3.2	
		전체	114	426	142	227	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.032	0.120	0.040	0.064	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	28	107	36	57	
	등 (3,550)	patch	1.2	1.6	34.4	12.4	
		전체	85	114	2442	880	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.024	0.032	0.689	0.248	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	21	28	61	220	
	윗팔 (2,910)	patch	3.3	17.0	1.8	7.4	
		전체	189	989	102	427	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.065	0.340	0.035	0.147	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	47	247	26	107	
아랫팔 (1,210)	patch	4.3	7.8	2.3	4.8		
	전체	103	188	55	115		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.085	0.155	0.045	0.095		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	26	47	14	29		
대퇴부 (3,820)	patch	4.5	1.5	4.0	3.3		
	전체	344	115	306	255		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.090	0.030	0.080	0.067		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	86	29	76	64		
정강이 (2,380)	patch	1.3	4.0	3.5	2.9		
	전체	60	190	167	139		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.025	0.08	0.070	0.058		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	15	48	42	35		
발(양말) (1,310)	전체	210	158	126	165		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.160	0.120	0.096	0.125		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	53	39	32	41		
손(장갑) (820)	전체	1,614	1,995	3,290	2,300		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1.968	2.433	4.012	2.804		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	404	499	823	575		
흡입 (3600L/h)	흡착제 필 터	전체	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	0.90	0.90	0.40	0.73	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	13.8	13.8	6.6	11.4	

표 38. Triflumizole 노출량(살포 후 2일, 단위 µg)

	부위 (면적 cm ²)	구분	작업자 1	작업자 2	작업자 3	평 균	비 고
피부	머리 (650)	patch	0.2	5.2	8.4	4.6	
		전체	3	68	109	60	
		ug/cm ²	0.004	0.104	0.168	0.092	
		µg/h	1	17	27	15	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	0.5	2.3	3.3	1.2	
		전체	7	29	42	26	
		ug/cm ²	0.010	0.045	0.065	0.040	
		µg/h	9	7	11	9	
	목 (150)	patch	0.5	2.0	3.2	1.9	
		전체	2	6	10	6	
		ug/cm ²	0.010	0.040	0.064	0.038	
		µg/h	20	2	2	8	
	털미 (110)	patch	0.4	0.3	3.6	1.4	
		전체	1	1	8	3	
		ug/cm ²	0.007	0.006	0.072	0.028	
		µg/h	0.20	0.15	1.98	0.78	
	가슴 (3,550)	patch	분실	0.2	N.D.	0.1	
		전체	분실	11	N.D.	4	
		ug/cm ²	분실	0.003	N.D.	0.001	
		µg/h	분실	3	N.D.	1	
	등 (3,550)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
		ug/cm ²	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
		µg/h	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	윗팔 (2,910)	patch	1.3	4.3	3.0	2.8	
		전체	73	247	175	165	
		ug/cm ²	0.025	0.085	0.060	0.057	
		µg/h	18	62	44	41	
	아랫팔 (1,210)	patch	5.3	14.0	16.5	11.9	
		전체	127	339	399	288	
		ug/cm ²	0.105	0.280	0.330	0.238	
		µg/h	32	85	100	72	
	대퇴부 (3,820)	patch	1.5	2.5	N.D.	1.8	
		전체	98	191	N.D.	145	
		ug/cm ²	0.030	0.050	N.D.	0.040	
		µg/h	25	48	N.D.	36	
정강이 (2,380)	patch	0.2	1.0	N.D.	0.6		
	전체	10	48	N.D.	29		
	ug/cm ²	0.004	0.020	N.D.	0.012		
	µg/h	2	12	N.D.	7		
발(양말) (1,310)	전체	21	49	56	42		
	ug/cm ²	0.016	0.037	0.043	0.032		
	µg/h	5	12	14	11		
손(장갑) (820)	전체	242	655	182	359		
	ug/cm ²	0.295	0.800	0.222	0.438		
	µg/h	60	164	46	75		
흡입 (3600L/h)	흡착제	전체	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	
	필터	전체	0.20	0.40	0.10	0.23	
		µg/h	4.2	6.0	1.8	4.2	

표 39. Triflumizole 노출량(살포 후 5일, 단위 μg)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 2	작업자 3	평 균	비 고
피부	머리 (650)	patch	5.6	17.2	11.4	
		전체	73	224	148	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.112	0.344	0.228	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	18	56	37	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	2.8	26.4	14.6	
		전체	36	343	190	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.056	0.528	0.292	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	9	86	47	
	목 (150)	patch	1.6	15.6	8.6	
		전체	5	47	26	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.032	0.312	0.172	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1	12	6	
	덜미 (110)	patch	N.D.	16.8	8.4	
		전체	N.D.	37	19	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	0.336	0.168	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	9	5	
	가슴 (3,550)	patch	0.8	16.8	8.8	
		전체	57	1,193	625	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.016	0.336	0.176	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	14	298	163	
	등 (3,550)	patch	0.8	18.0	0.9	
		전체	57	1,278	667	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.016	0.360	0.188	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	14	320	167	
	윗팔 (2,910)	patch	3.8	19.0	11.4	
		전체	218	1077	648	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.075	0.370	0.223	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	55	269	162	
아랫팔 (1,210)	patch	2.5	15.8	9.1		
	전체	61	381	221		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.050	0.315	0.183		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	15	95	55		
대퇴부 (3,820)	patch	2.0	17.0	9.5		
	전체	153	1,299	726		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.040	0.340	0.190		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	38	325	181		
정강이 (2,380)	patch	0.3	17.3	8.9		
	전체	12	821	416		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.005	0.345	0.175		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	3	205	104		
발(양말) (1,310)	전체	84	42	63		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.064	0.032	0.048		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	21	11	16		
손(장갑) (820)	전체	389	130	259		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.474	0.158	0.316		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	97	32	65		
흡입 (3600L/h)	흡착제	전체	N.D.	N.D.	N.D.	
	필터	전체	N.D.	N.D.	N.D.	

표 40. DDVP 노출량(훈연 후 1일, 단위 μg)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 1	작업자 2	평 균	비 고
피부	머리 (650)	patch	3.5	5.3	4.4	
		전체	45	69	57	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.070	0.106	0.088	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	11	17	14	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	3.0	4.2	3.6	
		전체	39	55	47	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.060	0.084	0.072	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	10	14	12	
	목 (150)	patch	2.9	5.1	4.0	
		전체	9	15	12	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.058	0.102	0.080	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2	4	3	
	덜미 (110)	patch	2.6	5.2	3.9	
		전체	6	11	4	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.053	0.103	0.078	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2	3	3	
	가슴 (3,550)	patch	3.3	5.0	4.1	
		전체	233	355	294	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.066	0.100	0.083	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	58	89	73	
	등 (3,550)	patch	2.2	3.5	2.8	
		전체	156	247	202	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.044	0.070	0.079	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	39	62	50	
	윗팔 (2,910)	patch	9.0	13.7	11.4	
		전체	526	799	662	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.181	0.275	0.228	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	131	200	166	
아랫팔 (1,210)	patch	11.4	26.7	19.0		
	전체	275	646	460		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.227	0.534	0.380		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	69	161	115		
대퇴부 (3,820)	patch	2.5	5.9	4.2		
	전체	191	447	319		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.050	0.117	0.084		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	48	112	80		
정강이 (2,380)	patch	N.D.	3.4	1.7		
	전체	N.D.	161	81		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	0.068	0.068		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	40	20		
발(양말) (1,310)	전체	42.7	32.9	37.8		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.033	0.003	0.018		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	11	8	10		
손(장갑) (820)	전체	213	797	505		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.260	0.972	0.616		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	53	199	126		
흡입 (3600L/h)	흡착제	전체	7.4	6.3	6.9	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	120	102	114	

표 41. Bifenthrin 노출량(훈연 후 1일, 단위 μg)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 1	작업자 2	평 균	비 고
피부	머리 (650)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	얼굴 (어깨) (650)	patch	N.D.	0.238	0.169	
		전체	N.D.	3.1	1.6	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	0.0048	0.003	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	0.78	0.39	
	목 (150)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	덜미 (110)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	가슴 (3,550)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	등 (3,550)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	윗팔 (2,910)	patch	0.233	0.378	0.306	
		전체	14	22	18	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.005	0.008	0.006	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	3	6	4	
	아랫팔 (1,210)	patch	0.5	0.5	0.5	
		전체	12	11	12	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.010	0.009	0.010	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	3.0	3	3	
	대퇴부 (3,820)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
	정강이 (2,380)	patch	N.D.	N.D.	N.D.	
		전체	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	N.D.	N.D.	N.D.	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	N.D.	N.D.	N.D.	
발(양말) (1,310)	전체	11	3	7		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.009	0.003	0.006		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	3	1	2		
손(장갑) (820)	전체	40	19	30		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.049	0.023	0.034		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	10	5	8		
흡입	흡착제	전체	N.D.	N.D.	N.D.	

나. 현장 응용 연구

1) 분석법의 검증(Method validation)

가) 최소검출한계 (LOD)와 최소검출량 (LOQ)

Methidathion과 furathiocarb의 최소검출한계 (LOD)와 최소검출량 (LOQ)은 다음과 같이 결정되었으며 신뢰성 있는 분석에 충분한 감도를 보였다(표 42).

표 42. 대상농약의 최소검출한계 및 최소검출량

Pesticide	LOD(ng)	LOQ(ng)
Methidathion	0.05	0.25
Furathiocarb	0.05	0.25

나) 분석의 재현성 실험 (Reproducibility test)

분석시 시료주입과 결과의 재현성은 CV 0.7~7.2%로 아주 우수하여 분석결과의 신뢰성을 입증하였으며, 고농도일수록 재현성이 높았다(표 43).

표 43. 분석시 시료주입과 결과의 재현성

pesticide	Concentration(ppm)	Height(cm)						Average \pm SD	CV(%)
		1	2	3	4	5	6		
Methidathion	0.1	0.726	0.721	0.712	0.706	0.680	0.694	0.707 \pm 0.017	2.4
	1.0	8.642	8.680	8.802	8.723	8.797	8.704	8.725 \pm 0.064	0.7
	10	71.838	71.564	70.505	71.330	73.378	71.010	71.604 \pm 0.984	1.4
Furathiocarb	0.1	0.215	0.258	0.235	0.228	0.212	0.231	0.230 \pm 0.017	7.2
	1.0	2.630	2.621	2.672	2.660	2.621	2.629	2.639 \pm 0.022	0.8
	10	23.525	23.414	23.185	22.647	23.077	22.947	23.133 \pm 0.319	1.4

다) 농약표준용액 검량선의 재현성 실험(Standard calibration curve linearity)

농약표준용액 검량선 linearity는 4일 동안의 검사결과 우수하여 분석결과의 신뢰성을 보증하였다(표 44).

표 44. 농약표준용액 검량선의 재현성

Pesticide	Calibration curve		
	제조 후	1일 후	3일 후
Methidathion	$y=3.2515X-0.0624,$ $r=0.9994$	$y=2.3719X-0.1242,$ $r=0.9999$	$y=1.9698X+0.3086,$ $r=0.9989$
Furathiocarb	$y=2.4307X-0.1038,$ $r=0.9979$	$y=6.7227X-0.3274,$ $r=0.9992$	$y=5.7197X-0.4254,$ $r=0.9981$

라) 저장 안정성 실험 (Storage stability test)

두 가지 약제 모두 휘발성이 낮아 시간이 지남에 따른 회수율의 큰 변화가 없었다. 전체적 7일 동안의 안정성 결과는 좋아서 저장상 분해소실의 문제도 없었으며, 따라서 분석결과도 신뢰할 수 있었다(표 45, 46, 47, 48).

표 45. Patch에서의 저장 안정성

Pesticide	저장일	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평균 ± 표준편차	%CV	Recovery (%)
Methidathion	처리직후	50	33.6	36.9	35.1	35.2 ± 1.7	4.7	70.4
	1일 후	50	39.3	38.7	39.6	39.2 ± 0.5	1.2	78.4
	3일 후	50	38.1	35.4	34.5	36.3 ± 1.9	5.2	72.6
	7일 후	50	39.9	38.7	40.5	39.7 ± 0.9	2.3	79.4
Furathiocarb	처리직후	50	34.5	37.2	36.0	35.9 ± 1.4	3.8	71.8
	1일 후	50	35.7	36.0	37.2	36.3 ± 0.8	2.2	72.6
	3일 후	50	36.9	35.4	34.5	35.6 ± 1.2	3.4	71.2
	7일 후	50	40.0	38.7	39.9	39.5 ± 0.7	1.8	79.0

표 46. 양말에서의 저장 안정성

Pesticide	저장일	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평균 ±표준편차	%CV	Recovery (%)
Methidathion	처리직후	500	408	420	438	422 ± 15.1	3.6	84.4
	1일 후	500	354	387	372	371 ± 16.5	4.5	74.2
	3일 후	500	327	387	375	363 ± 31.7	8.7	72.6
	7일 후	500	495	360	498	451 ± 78.8	17.5	90.2
Furathiocarb	처리직후	500	381	402	399	394 ± 11.4	2.9	78.8
	1일 후	500	426	426	447	433 ± 12.1	2.8	86.6
	3일 후	500	414	429	426	423 ± 7.9	1.9	84.6
	7일 후	500	429	480	531	480 ± 51	10.6	96

표 47. 장갑에서의 저장 안정성

Pesticide	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평균 ±표준편차	%CV	Recovery (%)
Methidathion	처리직후	500	384	396	369	383 ± 13.5	3.5	76.6
	1일 후	500	408	408	393	403 ± 8.7	2.2	80.6
	3일 후	500	420	402	417	413 ± 9.6	2.3	82.6
	7일 후	500	417	450	471	446 ± 27.2	6.1	89.2
Furathiocarb	처리직후	500	462.6	435	452.1	449.9 ± 13.9	3.1	90.0
	1일 후	500	422.7	423.6	432.3	426.2 ± 5.3	1.2	85.2
	3일 후	500	423	408	417	416 ± 7.5	1.8	83.2
	7일 후	500	384	384	387	385 ± 1.7	0.4	77.0

표 48. XAD에서의 저장 안정성

Pesticide	저장일	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평균 ±표준편차	CV(%)	Recovery (%)
Methidathion	처리직후	100	73.6	74.8	74.8	74.4 ± 0.69	0.93	74.4
	1일 후	100	80	80	81	80.3 ± 0.58	0.72	80.3
	3일 후	100	77.8	81.8	82	80.5 ± 2.37	2.94	80.5
	7일 후	100	80.2	87.4	83.2	83.6 ± 3.62	4.33	83.6
Furathiocarb	처리직후	100	80	82.2	80.6	80.9 ± 1.1	1.4	80.9
	1일 후	100	72.2	74.2	74.6	73.7 ± 1.3	1.7	73.7
	3일 후	100	76.8	71.8	70	72.9 ± 3.5	4.8	72.9
	7일 후	100	78.6	78	76.2	77.6 ± 1.2	1.6	77.6

마) 휘발성 이탈실험 (Breakthrough test)

두 농약 모두 휘발성이 높지 않아 2차 흡착제에서는 두 약제 모두 검출되지 않았다(표 49).

표 49. 대상농약의 휘발성 이탈

농 약	첨가량(ug)	회 수 량(ug)		평균 ±표준편차	CV (%)	회수율 (%)	평균 ±표준편차
		1차 Trap	2차 Trap				
Methidathion	152	157.6	ND	167.2 ± 8.4	5.0	103.6	109.9 ± 5.5
		171.1	ND			112.3	
		172.9	ND			113.7	
Furathiocarb	50	51.4	ND	49.0 ± 2.4	0.04	102.8	98.1 ± 4.8
		49.1	ND			98.2	
		46.6	ND			93.2	

바) 흡착제의 흡착능력 (Trapping efficiency test)

흡착제로 사용되는 XAD의 흡착능력은 잔류량과 이탈량을 합하여 원래 첨가량과 비교하였더니 회수율이 모두 90% 이상이었다(표 50).

표 50. 대상농약에 대한 흡착제의 흡착능력

농 약	첨가량 (ug)	회 수 량 (ug)			평 균 ±표준편차	CV (%)	회수율 (%)	총 회수율 (%)	
			잔류량	이탈량					합계
Methidathion	500	1	374.6	89.9	464.5	537 ± 69	12.7	92.9	107.4
		2	501.0	44.0	545.0			109	
		3	569.8	31.4	601.2			120.2	
Furathiocarb	100	1	12.3	83.8	96.1	93.0 ± 20	21.4	96.1	93.0
		2	33.5	77.6	111.1			111.1	
		3	24.7	47	71.7			71.7	

2) 회수율 시험(Recovery test)

가) 농약추출효율 (Matrix extraction efficiency, Recovery test)

각종 시료채취 매체에서의 농약 추출효율은 대부분 80% 이상이었으며, 장갑에서 furathiocarb의 추출효율이 다소 낮은 75.4%였다. 농약에 따른 경향이나, 처리수준에 따른 특이성을 보이지 않았고 변이성이 매우 낮게 나왔다(표 51, 52, 53, 54).

나) 포장 회수율 실험 (Field recovery test)

포장 회수율은 포장에서 실험실까지 운반하는 동안의 분해소실은 발견되지 않았다. Methidathion의 XAD 흡착제의 경우는 다소 낮은 회수율을 보였으나, 표 54의 추출효율이나 표 48의 저장안정성으로 보아 실험의 오차로 여겨진다(표 55).

표 51. Patch에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평 균 ±표준편차	CV(%)	Recovery (%)
Methidathion	LOQ	1.5	1.3	1.5	1.7	1.5±0.2	13.3	99.3
	10LOQ	15	13.4	14.5	13.7	13.9±0.6	4.3	92.4
	100LOQ	150	141	142.5	142.7	142.1±0.9	0.6	94.7
Furathiocarb	LOQ	2.5	2.4	2.1	2.1	2.2±0.2	9.1	88
	10LOQ	15	13.8	13.8	12.9	13.5±0.5	3.7	90
	100LOQ	150	141.3	143.4	147.6	144.1±3.2	2.2	96.1

표 52. 양말에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평 균 ±표준편차	%CV	Recovery (%)
Methidathion	LOQ	7.5	6.7	7.3	6.9	7.0±0.3	4.3	92.9
	10LOQ	75	78.6	84.3	85.5	82.8±3.7	4.5	110.4
	100LOQ	750	732	786	750	756±27.5	3.6	100.8
Furathiocarb	LOQ	15	19.5	17.4	15.9	17.7±1.8	10.2	117.3
	10LOQ	100	66.0	84.0	90.0	80.0±12.5	15.6	80.0
	100LOQ	1000	957.0	1017	987.0	987.0±30	3.0	98.7

표 53. 장갑에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회수량 (ug)			평 균 ±표준편차	%CV	Recovery (%)
Methidathion	LOQ	15	17.1	15	17.4	16.5±1.3	7.9	110
	10LOQ	150	160.5	144	154.8	153±8.4	5.5	102.1
	100LOQ	1500	1353	1323	1296	1324±29	2.2	88.3
Furathiocarb	LOQ	15	14.1	15.7	13.8	14.5±1.0	6.9	93.8
	10LOQ	150	126	123	129	126±3	2.4	84
	100LOQ	1500	1194	1371	828	1131±277	24.5	75.4

표 54. XAD에서의 농약추출효율

농 약	처리수준	첨가량 (ug)	회수량(ug)			평균 ±표준편차	CV(%)	Recovery (%)
Methidathion	LOQ	5	3.8	3.7	4.4	4.0±0.4	9.5	76.5
	10LOQ	50	45.2	47.1	41.8	44.7±2.7	6.0	90.5
	100LOQ	500	416.0	446.1	444.1	435.4±16.9	3.9	83.2
Furathiocarb	LOQ	2.5	2.2	2.1	2.3	2.2±0.1	4.5	88
	10LOQ	12.5	11.5	11.5	11.6	11.5±0.06	0.5	92.3
	100LOQ	125	119.5	123.6	118	120.4±2.9	2.4	96.3

표 55. 대상농약의 포장회수율

농 약	대상물질	첨가량(ug)	회 수 량(ug)			평균 ±표준편차	회수율(%)
			반복 1	반복 2	반복 3		
Methidathion	Patch	1.5	1.3	1.7	1.5	1.5±0.2	99
	양 말	75	78.6	84.3	85.5	82.8±3.7	110.4
	장 갑	150	160.5	144.0	154.8	153.1±8.4	102.1
	XAD	100	80	81	80	80.3±0.6	80.3
Furathiocarb	Patch	15	13.8	13.8	12.9	13.5±0.5	90
	양 말	100	66.0	84.0	90.0	80±13	80
	장 갑	150	126.0	123.0	129.0	126±3.0	84
	XAD	12.5	11.5	11.5	11.6	11.5±0.06	92.3

다) 토양에서의 회수율 (Soil Recovery test)

토양에서의 회수율은 methidathion과 furathiocarb 모두 80% 이상의 회수율을 보였으며, 농도에 따른 회수율도 대부분 90% 이상이었다(표 56).

라) 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용시 회수율

오이 잎 표면에서의 회수율 결과는 surfactant(SUR-TEN)를 사용하여 추출한 경우 methidathion은 101%, 118%, 103%(LOQ, 10 LOQ, 100 LOQ) 수준이었고, 평균

회수율은 107%로서 대부분이 회수되었다. Furathiocarb의 회수율은 93%, 112%, 105%(LOQ, 10 LOQ, 100 LOQ) 수준이었고, 평균 회수율은 103%로 대부분이 회수되었다(표 57).

표 56. 토양에서의 회수율

	Methidathion				Furathiocarb			
	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean± S.D.	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean± S.D.
Control	-	ND	-	-	-	ND	-	-
1	12.5	11.5	92	94.3±2.0	2.5	3.0	120	100.0±20
		11.9	95			2.0	80	
		11.9	95			2.5	100	
2	125	101.0	80	81.7±3.1	12.5	10.0	80	84.0±11
		106.5	85			12.0	96	
		99.0	79			9.5	76	
3	2500	1855	74	79.8±4.9	125	90.0	72	74.7±2.3
		2055	82			95.0	76	
		2075	83			95.0	76	
	-			85.3±3.4	-			86.2±11

표 57. 오이 잎에서의 surfactant(SUR-TEN) 사용 시 회수율

	Methidation				Furathiocarb			
	Spiked level (ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.	검출량 (ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.
Control	-	ND*	-	-	-	ND**	-	-
LOQ	1.0	1.02	102	101 ± 5.1	1.0	0.97	97	93 ± 4.0
		1.05	105			0.89	89	
		0.95	95			0.94	94	
10 LOQ	10	11.6	116	118 ± 2.0	10	11.6	116	112 ± 5.9
		11.8	118			10.5	105	
		12.0	120			11.4	114	
100 LOQ	100	105	105	103 ± 8.7	100	104	89	105 ± 8.1
		93	93			114	114	
		110	110			93	93	
	-			107 ± 5.3				103 ± 6.0

* ND : Non-detectable(< 0.05 ug) - Methidathion

** ND : Non-detectable(< 0.05 ug) - Furathiocarb

마) 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율

Surfactant(SUR-TEN)를 사용하지 않고 용매를 사용하여 오이 잎에 대한 추출을 위한 회수율 실험 결과 surfactant 사용시와는 다소 다른 양상을 보였다. Surfactant를 사용하여 오이 잎을 추출한 경우에는 색소부분이 다량 추출되지 않고 대부분 잎 표면의 농약성분만 추출되었으나, acetone을 사용하여 잎을 추출한 결과 다량의 색소가 추출되어 정제과정이 필요하였고, 회수율 실험 결과도 전반적으로 surfactant를 사용하여 추출한 경우보다 낮은 회수율을 보였다(표 58).

표 58. 오이 잎에서의 용매(acetone) 추출에 의한 회수율

	Methidation				Furathiocarb			
	Spiked level (ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.	Spiked level(ug)	검출량 (ug)	회수율 (%)	Mean ± S.D.
Control	-	ND*	-	-	-	ND**	-	-
LOQ	1.0	0.75	75	79 ± 4.6	1.0	0.71	71	75 ± 3.5
		0.84	84			0.75	75	
		0.78	78			0.78	78	
10 LOQ	10	8.3	83	89 ± 5.7	10	7.4	74	79 ± 4.6
		9.4	94			8.0	80	
		9.1	91			8.3	83	
100 LOQ	100	82	82	84 ± 7.2	100	77	77	82 ± 5.5
		92	92			83	83	
		78	78			88	88	
	-			84 ± 5.8	-			78 ± 4.5

* ND : Non-detectable(< 0.05 ug) - Methidathion

** ND : Non-detectable(< 0.05 ug) - Furathiocarb

3) 포장시험

오이 잎 표면에서의 농약분석을 수행하면서 1, 2차년도에 이어 methidathion과 furathiocarb의 작업자에 대한 노출량을 측정하였다. 호흡 노출량과 피부 노출량은 살포시(살포자 1인)와 살포 후 1, 2, 3, 5, 7일(작업자 4인)에 걸쳐 측정하였고, 오이 잎 표면에서의 농약분석도 살포 전, 후 1, 2, 3, 5, 7일에 걸쳐 수행하였고, 이 때 토양도 함께 채취하여 분석을 수행하였다.

가) 피부노출량 측정

Methidathion, furathiocarb 모두 살포시와 오이 수확 작업시에도 손의 노출이 가장 심하였다. 노출의 잔류량은 시간이 경과함에 따라 감소함을 관찰할 수 있었다(그림 2, 3). 두 약제의 초기 2일 동안의 시간당 피부 노출량은 methidathion 이

1,086 ug/hr이었고, furathiocarb는 181 ug/hr로 나타났다.

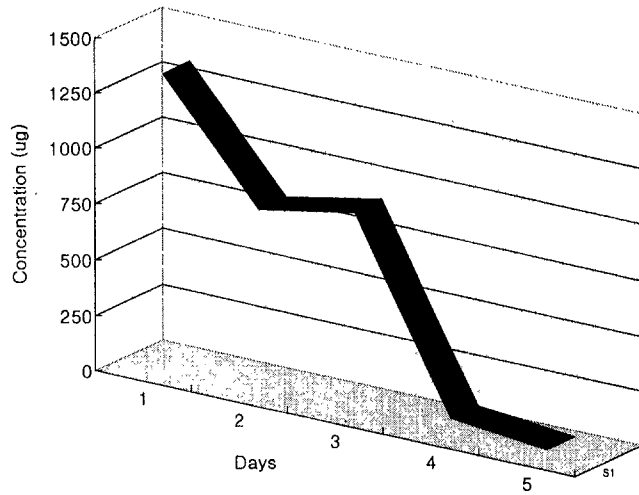


그림 2. Methidathion Dermal exposure

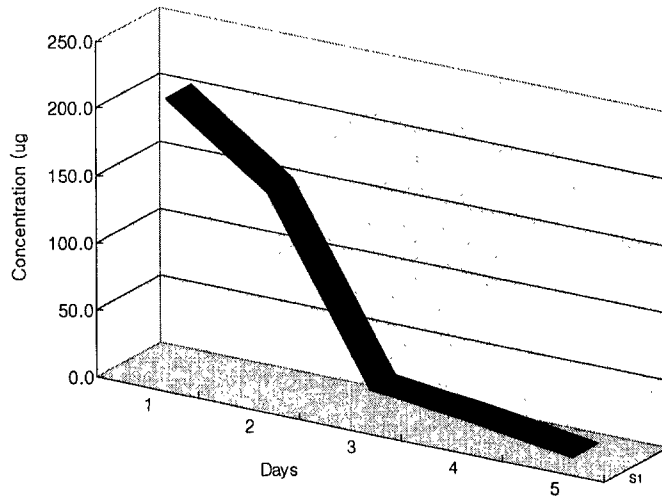


그림 3. Furathiocarb Dermal exposure

나) 호흡노출량 측정

작업 시간당 호흡노출은 두 약제 모두 관찰되지 않았다.

다) 토양중 잔류량 측정

포장 토양 실험은 두 약제 자체가 토양 살포 제제가 아니므로 그 잔류량이 미약할 것으로 추정되었으며, 실험 결과 두 약제 모두 토양에서 검출되지 않았다. 이것은 시험 포장의 mulching에 의한 결과로 판단된다.

라) 오이 잎 표면의 농약분석 결과

오이 잎 표면에서의 농약분석 결과를 보면 살포 후 1일 경과시 methidathion 222.6 ug/cm², furathiocarb 35.3 ug/cm² 수준을 보였고, 7일 경과시에는 12.1 ug/cm², 2.6 ug/cm² 수준으로 나타났다. 시간이 경과함에 따라 두약제 모두 감소하는 경향을 나타냈다(그림 4, 5). 이와 같은 결과로 보면 두 약제 모두 잎 표면에 남아서 영향을 미칠 가능성이 있을 것으로 판단된다.

오이 잎 표면을 surfactant로 추출하고 난 후 다시 acetone으로 추출하여 오이 잎 내부로 침투된 농약성분을 분석한 결과 methidathion은 1일차에는 14.2 ug/cm², 2일차에는 12.4 ug/cm², 3일차에는 8.3 ug/cm², 5일차에는 2.1 ug/cm², 7일차에는 0.8 ug/cm²수준이었고, furathiocarb는 1일차에는 15.7 ug/cm², 2일차에는 7.4 ug/cm², 3일차에는 4.3 ug/cm², 5일차에는 1.9 ug/cm², 7일차에는 1.1 ug/cm² 수준으로 잎 표면보다는 잎의 내부로 침투되는 양이 미세한 것으로 나타났다.

Methidation Dislodgeable residue dissipation

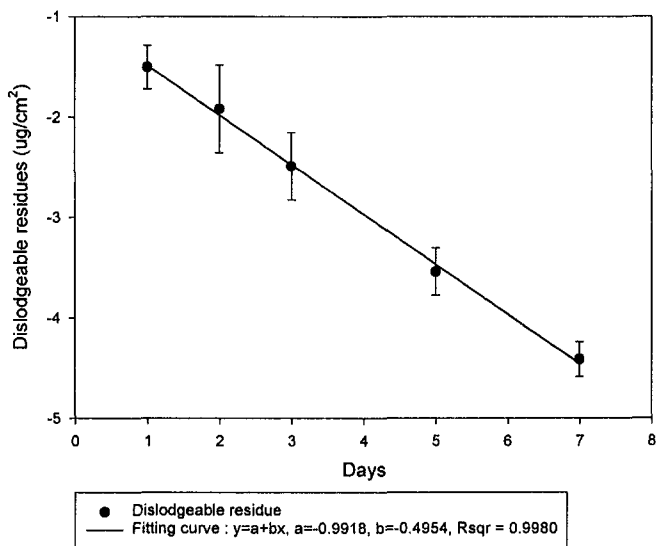


그림 4. Methidathion dislodgeable residue dissipation.

Furathiocarb Dislodgeable residue dissipation

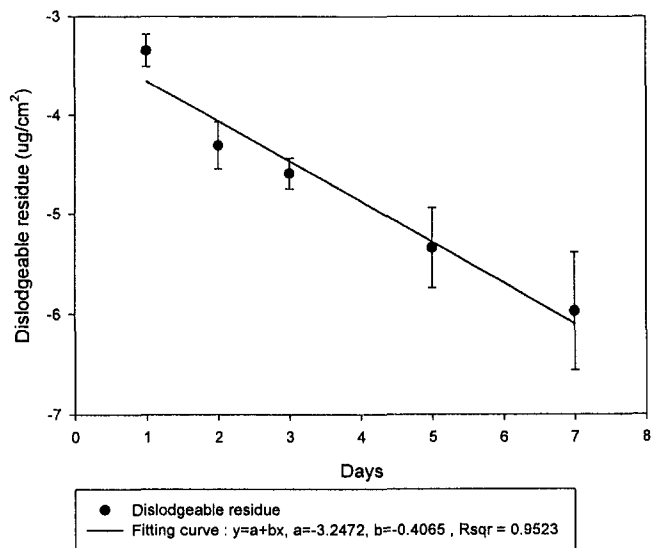


그림 5. Furathiocarb dislodgeable residue dissipation.

표 59. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	비고	
피부	머리 (650)	patch	432.5		
		전체	5621.9		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8.65		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	6110.7		
	어깨 (650)	patch	262.2		
		전체	3408.6		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5.244		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	3705		
	목 (150)	patch	13.9		
		전체	30.6		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.278		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	33.3		
	덜미 (110)	patch	-	미부착	
		전체	-		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	-		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	-		
	가슴 (3,550)	patch	32.2		
		전체	2287.6		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.644		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2486.5		
	등 (3,550)	patch	96.6		
		전체	6856.5		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	1.9314		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	7452.7		
	왼팔 (2,910)	patch	421.2		
		전체	24513.8		
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8.42		
		$\mu\text{g}/\text{h}$	26645		
	아랫팔 (1,210)	patch	292.8		
		전체	7085.8		
$\mu\text{g}/\text{cm}^2$		5.856			
$\mu\text{g}/\text{h}$		7701.9			
대퇴부 (3,820)	patch	401.4			
	전체	30667.0			
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	8.028			
	$\mu\text{g}/\text{h}$	33334			
정강이 (2,380)	patch	505.8			
	전체	6575.4			
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	2.763			
	$\mu\text{g}/\text{h}$	7147.2			
발(양말) (1,310)	전체	155.4			
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.118			
	$\mu\text{g}/\text{h}$	168.9			
손(장갑) (820)	전체	4316.1			
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	5.26			
	$\mu\text{g}/\text{h}$	4691.4			

표 60. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포후 1일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비고
피부	머리 (650)	patch	4.23	1.4	7.8	1.3	
		전체	55.0	18.3	23.8	17.2	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.085	0.028	0.037	0.026	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	14.7	5.2	6.6	4.9	
	어깨 (650)	patch	0.9	2.73	1.2	3.0	
		전체	11.7	35.5	15.2	38.6	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.018	0.055	0.023	0.059	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	3.12	10.1	4.2	10.9	
	목 (150)	patch	0.27	0.8	0.8	0.5	
		전체	0.6	1.7	1.7	1.1	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.0054	0.015	0.016	0.010	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	0.16	0.5	0.5	0.3	
	덜미 (110)	patch	미부착	미부착	미부착	미부착	
		전체	미부착	미부착	미부착	미부착	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	미부착	미부착	미부착	미부착	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	미부착	미부착	미부착	미부착	
	가슴 (3,550)	patch	1.77	0.9	1.6	0.5	
		전체	125.7	63.9	115.0	38.3	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.035	0.018	0.032	0.011	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	33.5	18.3	31.8	10.9	
	등 (3,550)	patch	0.96	0.5	1.1	0.9	
		전체	68.2	38.3	74.6	61.8	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.019	0.011	0.021	0.017	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	18.2	11.0	20.6	17.5	
	윗팔 (2,910)	patch	2.64	4.1	3.5	2.9	
		전체	153.6	237.5	202.5	171.1	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.053	0.082	0.070	0.059	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	41.0	67.8	55.9	48.5	
	아랫팔 (1,210)	patch	7.62	6.5	9.9	10.3	
		전체	184.4	156.8	239.6	249.7	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.152	0.130	0.198	0.206	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	49.2	44.8	66.2	70.7	
대퇴부 (3,820)	patch	9.54	2.2	4.7	1.8		
	전체	728.9	165.0	362.1	137.5		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.191	0.043	0.095	0.036		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	194.4	47.2	100.0	39.0		
정강이 (2,380)	patch	4.14	2.7	5.3	1.7		
	전체	53.8	35.1	68.6	21.8		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.023	0.015	0.029	0.010		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	14.4	10.0	19.0	6.2		
발(양말) (1,310)	전체	124.8	173.7	22.2	21.9		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.095	0.123	0.017	0.017		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	33.3	49.6	6.1	6.2		
손(장갑) (820)	전체	9164.1	5375.1	368.7	353.1		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	11.176	6.555	0.450	0.431		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	2443.8	1535.7	101.9	100.0		

표 61. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포 후 2일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	0.6	1.3	0.8	5.2	
		전체	7.8	16.8	10.1	67.1	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.012	0.026	0.016	0.103	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2.0	4.1	2.6	16.3	
	어깨 (650)	patch	0.3	0.5	0.8	0.5	
		전체	3.9	6.2	10.5	6.6	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.006	0.010	0.016	0.010	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	1.0	1.5	2.7	1.6	
	목 (150)	patch	ND	1.4	0.5	0.4	
		전체	ND	3.0	1.1	0.8	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.028	0.016	0.007	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	0.7	0.3	0.2	
	덜미 (110)	patch	0.3	0.8	0.5	0.5	
		전체	0.9	2.3	1.5	1.4	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.001	0.004	0.010	0.002	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	0.2	0.6	0.4	0.3	
	가슴 (3,550)	patch	0.12	0.2	ND	1.4	
		전체	8.5	14.9	ND	102.2	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.002	0.004	ND	0.029	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2.1	3.6	ND	24.8	
	등 (3,550)	patch	0.12	0.3	ND	0.4	
		전체	8.5	21.3	ND	27.7	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.002	0.006	ND	0.008	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	2.1	5.2	ND	6.7	
	왼팔 (2,910)	patch	1.2	3.3	4.2	2.3	
		전체	69.8	192.1	244.4	136.2	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.024	0.066	0.084	0.047	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	17.5	46.6	63.5	33.1	
	아랫팔 (1,210)	patch	4.2	5.0	4.3	6.4	
		전체	101.6	120.5	104.5	155.4	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.084	0.100	0.086	0.128	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	25.4	29.3	27.2	37.7	
대퇴부 (3,820)	patch	0.3	4.3	1.3	3.8		
	전체	22.9	325.5	100.8	288.8		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.006	0.085	0.026	0.076		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	5.7	79.0	26.2	70.1		
정강이 (2,380)	patch	ND	2.5	1.0	2.9		
	전체	ND	32.0	12.5	38.2		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.013	0.005	0.016		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	7.8	3.2	9.3		
발(양말) (1,310)	전체	19.5	135.0	7.8	148.5		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.015	0.103	0.006	0.113		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	4.9	32.8	2.0	36.0		
손(장갑) (820)	전체	176.7	5607.0	425.7	4789.2		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.216	6.838	0.519	5.841		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	44.2	1360.9	110.6	1162.4		

표 62. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포후 3일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비고
피부	머리 (650)	patch	5.25	6.2	ND	8.0	
		전체	68.3	80.0	ND	103.5	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.105	0.123	ND	0.159	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	18.5	21.2	ND	27.6	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	5.4	ND	
		전체	ND	ND	70.5	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	0.109	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	19.3	ND	
	목 (150)	patch	ND	5.4	5.4	ND	
		전체	ND	11.8	11.9	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.107	0.108	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	3.1	3.3	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	5.4	ND	ND	
		전체	ND	385.5	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.109	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	102.3	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	윗팔 (2,910)	patch	4.26	10.4	12.9	10.5	
		전체	247.9	607.6	749.6	611.8	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.085	0.209	0.258	0.210	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	67.4	161.2	205.4	163.2	
	아랫팔 (1,210)	patch	12.54	12.4	21.4	12.2	
		전체	303.5	300.6	517.6	295.5	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.251	0.248	0.428	0.0244	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	82.5	79.7	141.8	78.8	
대퇴부 (3,820)	patch	ND	15.7	11.2	14.1		
	전체	ND	1201.0	857.9	1079.0		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.314	0.225	0.283		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	318.6	235.0	287.7		
정강이 (2,380)	patch	ND	17.4	10.3	12.8		
	전체	ND	226.2	134.3	166.5		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.095	0.056	0.07		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	60	36.8	44.4		
발(양말) (1,310)	전체	ND	126.9	ND	146.2		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.097	ND	0.112		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	33.7	ND	39.0		
손(장갑) (820)	전체	289.5	2010	451.0	2574.9		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.353	2.451	0.550	3.140		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	78.7	533.2	123.6	686.7		

표 63. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포후 5일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비고
피부	머리 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	윗팔 (2,910)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
정강이 (2,380)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
발(양말) (1,310)	전체	10.4	4.0	16.27	3.5		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.008	0.003	0.124	0.003		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	2.6	1.0	38.7	0.8		
손(장갑) (820)	전체	31.1	577.0	ND	560.9		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.038	0.704	ND	0.684		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	7.7	137.1	ND	132.9		

표 64. Methidathion 노출량(단위 μg , 살포후 7일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	0.4	
		전체	ND	ND	ND	27.7	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	0.007	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	6.9	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	윗팔 (2,910)	patch	ND	ND	1.9	ND	
		전체	ND	ND	108.3	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	0.037	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	26.9	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
$\mu\text{g}/\text{cm}^2$		ND	ND	ND	ND		
$\mu\text{g}/\text{h}$		ND	ND	ND	ND		
대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
정강이 (2,380)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
발(양말) (1,310)	전체	ND	39.3	42	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.037	0.032	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	11.9	10.4	ND		
손(장갑) (820)	전체	ND	157.5	23.1	153		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.192	0.028	0.187		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	39.2	5.7	38.0		

표 65. Furathiocarb 노출량(단위 µg)

	부위 (면적cm ²)	구분	살포	비 고
피부	머리 (650)	patch	78.5	
		전체	1019.9	
		µg/cm ²	1.569	
		µg/h	1108.5	
	어깨 (650)	patch	133.3	
		전체	1732.4	
		µg/cm ²	2.665	
		µg/h	1883	
	목 (150)	patch	ND	
		전체	ND	
		µg/cm ²	ND	
		µg/h	ND	
	덜미 (110)	patch	5.9	
		전체	17.6	
		µg/cm ²	0.27	
		µg/h	19.1	
	가슴 (3,550)	patch	11.16	
		전체	792.4	
		µg/cm ²	0.223	
		µg/h	861.3	
	등 (3,550)	patch	173.2	
		전체	12298.6	
		µg/cm ²	3.464	
		µg/h	13368	
	왼팔 (2,910)	patch	169.2	
		전체	9889.3	
		µg/cm ²	3.398	
		µg/h	10749	
아랫팔 (1,210)	patch	238.6		
	전체	5774.6		
	µg/cm ²	4.772		
	µg/h	6276.7		
대퇴부 (3,820)	patch	48.1		
	전체	3676.4		
	µg/cm ²	0.962		
	µg/h	3996.1		
정강이 (2,380)	patch	91.7		
	전체	111.8		
	µg/cm ²	0.501		
	µg/h	1295.5		
발(양말) (1,310)	전체	760.8		
	µg/cm ²	0.561		
	µg/h	827.0		
손(장갑) (820)	전체	1118.7		
	µg/cm ²	1.364		
	µg/h	1216		

표 66. Furathiocarb 노출량(단위 μg , 살포후 1일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	ND	미부착	ND	ND	
		전체	ND	미부착	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	미부착	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	미부착	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	4.6	ND	
		전체	ND	ND	10.2	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	0.092	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	2.5	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	왼팔 (2,910)	patch	ND	26.5	ND	ND	
		전체	ND	1534.0	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.529	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	391.9	ND	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	대퇴부 (3,820)	patch	ND	5.4	9.3	ND	
		전체	ND	410.7	710.5	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.108	0.186	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	104.5	173.3	ND	
	정강이 (2,380)	patch	ND	ND	26.5	ND	
		전체	ND	ND	344.8	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	0.145	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	84.1	ND	
	발(양말) (1,310)	전체	ND	45.6	10.2	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.035	0.008	ND	
$\mu\text{g}/\text{h}$		ND	11.6	2.5	ND		
손(장갑) (820)		전체	72.3	73.8	20.4	185.7	
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.088	0.09	0.025	0.226		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	17.9	18.8	5.0	46.7		

표 67. Furathiocarb 노출량(단위 μg , 살포후 2일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	3.2	3.4	7.9	ND	
		전체	41.0	44.1	102.6	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.063	0.068	0.158	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	9.6	10.1	23.7	ND	
	어깨 (650)	patch	3	ND	29.2	ND	
		전체	39	ND	379.9	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.06	ND	0.584	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	9.1	ND	87.7	ND	
	목 (150)	patch	ND	3.6	ND	4.2	
		전체	ND	8.0	ND	9.2	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.073	ND	0.083	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	1.8	ND	2.1	
	뒤통 (110)	patch	ND	3.9	2.0	3.5	
		전체	ND	11.8	6.0	10.5	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.018	0.009	0.016	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	2.7	1.4	2.4	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	왼팔 (2,910)	patch	ND	19.5	ND	7.9	
		전체	ND	1134.9	ND	457.5	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.39	ND	0.157	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	260.9	ND	104.7	
아랫팔 (1,210)	patch	ND	6.4	ND	ND		
	전체	ND	153.9	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.127	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	35.4	ND	ND		
대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
정강이 (2,380)	patch	ND	8.9	ND	8.0		
	전체	ND	115.4	ND	103.7		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.049	ND	0.04		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	26.5	ND	23.7		
발(양발) (1,310)	전체	ND	57.3	ND	39.3		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	0.044	ND	0.03		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	13.2	ND	9.0		
	손(장갑) (820)	전체	54	164.7	ND	ND	
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.066	0.201	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	12.6	37.9	ND	ND		

표 68. Furathiocarb 노출량(단위 μg , 살포후 3일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	윗팔 (2,910)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	정강이 (2,380)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	발(양말) (1,310)	전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
$\mu\text{g}/\text{h}$		ND	ND	ND	ND		
전체		17.4	27.3	66.6	69.0		
손(장갑) (820)	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.021	0.033	0.081	0.084		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	3.6	5.8	14.0	13.9		

표 69. Furathiocarb 노출량(단위 μg , 살포후 5일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비 고
피부	머리 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	왼팔 (2,910)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
정강이 (2,380)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
발(양말) (1,310)	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
손(장갑) (820)	전체	3.9	25.2	81.3	119.4		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	0.005	0.031	0.099	0.146		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	0.9	6.0	19.4	28.4		

표 70. Furathiocarb 노출량(단위 μg , 살포후 7일)

	부위 (면적 cm^2)	구분	작업자 #1	작업자 #2	작업자 #3	작업자 #4	비고
피부	머리 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	어깨 (650)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	목 (150)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	덜미 (110)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	가슴 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	등 (3,550)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	왼팔 (2,910)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	아랫팔 (1,210)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
	대퇴부 (3,820)	patch	ND	ND	ND	ND	
		전체	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND	
		$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND	
정강이 (2,380)	patch	ND	ND	ND	ND		
	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
발(양말) (1,310)	전체	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	ND	ND		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	ND	ND		
손(장갑) (820)	전체	ND	ND	30	27.3		
	$\mu\text{g}/\text{cm}^2$	ND	ND	0.037	0.033		
	$\mu\text{g}/\text{h}$	ND	ND	7.5	6.6		

표 71. 오이 잎에서의 methidathion과 furathiocarb의 농도(surfactant 추출)

	Methidathion			Furathiocarb		
	ug/405cm ²	10 ⁻³ × ug/cm ²	Mean ± S.D.	ug/405cm ²	10 ⁻³ × ug/cm ²	Mean ± S.D.
Control	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 1	94.0	232.1	222.6 ±46.5	15.7	38.7	35.3 ±5.4
	69.7	172.0		15.5	38.2	
	106.7	263.5		11.8	29.0	
Day 2	77.7	192.0	146.3 ±56.0	4.1	10.2	13.5 ±3.1
	66.1	163.2		5.6	13.9	
	33.9	83.8		5.6	16.3	
Day 3	22.9	56.6	82.6 ±27.3	4.0	9.8	10.1 ±1.6
	45.0	111.1		4.8	11.9	
	32.4	80.0		3.5	8.7	
Day 5	13.2	32.7	29.0 ±6.3	2.9	7.1	4.8 ±2.0
	8.8	21.7		1.6	3.9	
	13.2	32.5		1.4	3.3	
Day 7	4.3	10.5	12.1 ±2.2	1.4	3.6	2.6 ±1.4
	4.5	11.1		ND	ND	
	5.9	14.6		0.6	1.6	

표 72. 오이 잎에서의 methidathion와 furathiocarb의 농도(acetone 추출)

	Methidathion			Furathiocarb		
	ug/405cm ²	10 ⁻³ × ug/cm ²	Mean ± S.D.	ug/405cm ²	10 ⁻³ × ug/cm ²	Mean ± S.D.
Control	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 1	6.3	15.6	14.2 ± 1.9	7.9	19.5	15.7 ± 3.4
	5.2	12.8		5.3	13.1	
				5.9	14.6	
Day 2	6.7	16.5	12.4 ± 5.7	3.9	9.6	7.4 ± 6.6
	6.0	14.8		5.1	12.6	
	2.4	5.9		0	0	
Day 3	4.3	10.6	8.3 ± 2.0	3.7	9.1	4.3 ± 4.2
	2.8	6.9		0.7	1.7	
	3.0	7.4		0.8	2.0	
Day 5	1.0	2.5	2.1 ± 0.4	0	0	1.9 ± 0.3
	0.7	1.7		0	0	
	0.9	2.2		2.3	5.7	
Day 7	0.5	1.2	0.8 ± 0.7	0	0	1.1 ± 1.8
	0.5	1.2		0	0	
	0	0		1.3	3.2	

표 73. 토양중 methidathion과 furathiocarb의 농도

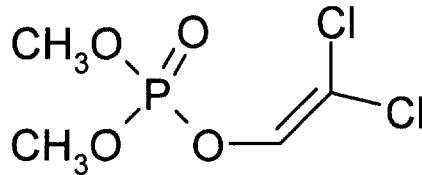
	Methidathion			Furathiocarb		
	검출농도 (ppm)	ug/50g	Mean ± S.D.	검출농도 ug/ml	ug/50g	Mean ± S.D.
Control	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	
Day 7	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	ND	ND		ND	ND	
	ND	ND		ND	ND	

4. Biological monitoring 법 탐색 - 분석법 확립

가. Biological monitoring법 탐색

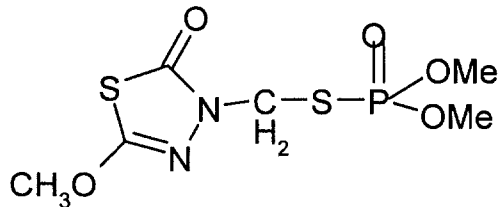
1) 공시약제의 구조식 및 이화학적 성상

가) DDVP ; Dichlorvos



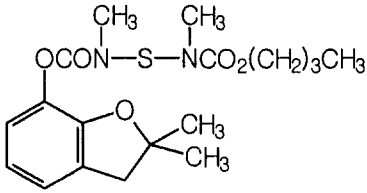
- o C.A. name: 2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate
- o IUPAC name: 2,2-dichloroethenyl dimethyl phosphate
- o 분자량 : 220.98, 형태 : Colorless Liquid
- o 끓는점 : 234.1 °C/1×10⁵ Pa,
- o 용해도 : 18 g/l (25°C) in water, 증기압 : 2.1×10³ mPa(25°C)

나) Mehtidathion



- o C.A. name: S-[(5-methoxy-2-oxo-1,3,4-thiadiazol-3(2H)-yl)methyl] O,O-dimethyl phosphorodithioate
- o IUPAC name: S-2,3-dihydro-5-methoxy-2-oxo-1,3,4-thiazol-3-ylmethyl O,O-dimethyl phosphorodithioate
- o 분자량 : 302.3 형태 : Colourless crystals
- o 끓는점 : 39~40 °C/1×10⁵ Pa,
- o 용해도 : 200 mg/l (25°C) in water, 증기압 : 2.5×10⁻¹ mPa(20°C)

다) Furathiocarb



(1) 이화학적 성질

	Methidathion	Furathiocarb
분자량	302.3	382.5
분자식	C ₆ H ₁₁ N ₂ O ₄ PS ₃	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₅ S
성상	colourless crystal	yellow viscous liquid
녹는점	39 ~ 40°C	-
끓는점	-	> 250°C
K _{ow} , logP	2.2	4.6(25°C)
증기압	0.25 mPa(20°C)	3.9x10 ⁻³ mPa(25°C)
용해도		
- Acetone	670 g/L(20°C)	readily miscible
- Water	200 mg/L(25°C)	11 mg/L(25°C)
- Ethanol	150 g/L(20°C)	-
- Hexane	11 g/L(20°C)	-
- Toluene	720 g/L(20°C)	-
안정성		
- 중성, 약산성	안정	-
- 염기성	불안정(가수분해)	-
- 온도	-	안정(< 400°C)
- DT ₅₀ (water, 25°C)	30분(pH 13)	4일(pH 9)

(2) 일반 특성

	Methidathion	Furathiocarb
제조 회사	Novartis	Novartis
제 형	유제(EC), 수화제(WP)	유제, 수화제, 입제(GR)
상 표 명	수프라사이드, 수프라치온	텔타네트, 프로메트
작용 기작	cholinesterase inhibitor	cholinesterase inhibitor
사용 용도	non-systemic insecticide, acaricide	systemic insecticide

(3) 독성

	Methidathion	Furathiocarb
ADI	0.001 mg/kg b.w.	-
NOEL		
- rat	0.15 mg/kg, daily	0.35 mg/kg b.w.
- dog	0.25 mg/kg, daily	-
- human	0.11 mg/kg, daily	-
독성 등급		
- WHO(a.i.)	lb	lb
- EPA(formulation)	I	II
급성 독성(LD ₅₀)		
- rat, oral	25 - 54 mg/kg	53 mg/kg
- rat, percutaneous	1546 mg/kg	> 2,000 mg/kg
- mouse, oral	25 - 70 mg/kg	327 mg/kg
- rabbit, oral	63 - 80 mg/kg	-
- rabbit, percutaneous	200 mg/kg	-
- guinea pig, oral	25 mg/kg	-
- hamster, oral	30 mg/kg	-
- chicken, oral	80 mg/kg	-
흡입 독성(LC ₅₀ , rat, 4hr.)	3.6 mg/L air	0.214 mg/L air
어 독 성(LC ₅₀)		
- rainbow trout(96hr.)	0.01 mg/L	-
- bluegill sunfish(96hr.)	0.002 mg/L	-
- lobster, northern(48hr.)	0.014 mg/L	-
- daphnia(48hr.)	-	0.18 ug/L
- rainbow trout, carp, bluegill sunfish(96hr.)	-	0.03 - 0.12 mg/L

라) 검출한계(LOD, limit of detection)와 최소검출량(LOQ, Limit of Quantitation)

(1) DDVP

LOD는 DDVP에 대한 분석기기의 검출한계로서 0.01 ppm이었고 LOQ는 정량적으로 믿을수 있는 수준을 나타내는 것으로 일반적으로 LOD의 3배 수준으로 나타내며 따라서 0.03 ppm(0.06 ng)이었다.

(2) Mehtidathion

LOD는 0.01 ppm이었고, LOQ는 0.03 ppm(0.06 ng)이었다.

마) 표준물질의 검량선

(1) DDVP

DDVP 표준품을 아세톤에 녹여 0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5 ppm이 되도록 조제한 후, 각각 2 μ l 씩을 GC-ECD에 주입하여 chromatograms 상에 나타난 peak의 높이를 기준으로 검량선을 작성하였다(그림 6).

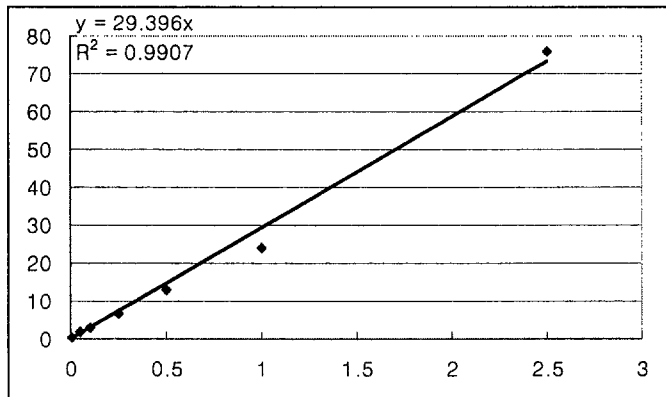


그림 6. DDVP의 검량선

(2) Mehtidathion

Methidathion 표준품을 헥산에 녹여 0.01, 0.05, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 2.5, 5, 10 ppm이 되도록 조제한 후, 각각 2 μ l 씩을 GC-ECD에 주입하여 chromatograms 상에 나타난 peak의 높이를 기준으로 검량선을 작성하였다(그림 7).

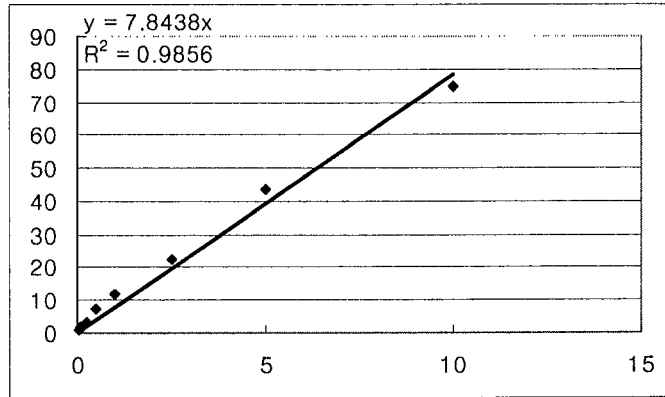


그림 7. Methidathion의 검량선

바) 회수율과 Linearity

(1) DDVP

무처리한 쥐의 혈액, 소변 시료 100 ul에 DDVP 표준품 혼합액을 가하여 시료 기준으로 0.03, 0.1, 0.3, 1, 1.5 ppm(LOQ, 3LOQ, 10LOQ, 30LOQ, 50LOQ 수준)이 되도록 조제하고 85% phosphoric acid 5 ul를 처리한 뒤 6 N 염산 100 μ l를 첨가 하였다. 이 시료에 헥산 100 ul를 가하여 vortexing 한 뒤 4°C에서 8,000 rpm으로 5 분간 원심분리하여 추출한 뒤 2 ul를 GC-ECD에 주입, 분석한 후 회수율을 계산하였다.

혈액에서 DDVP의 회수율은 78%, 뇨에서는 77%였다(표 74, 75).

표 74. 혈액에서 DDVP의 회수율

농도 (ppm)	농도(ppm)			회수율(%)			평균 (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
	1	2	3	1	2	3			
1.5	1.1	1.3	1.2	73	87	80	80	20	8
1.0	0.64	0.7	0.62	64	70	62	65	35	6
0.3	0.25	0.28	0.34	83	93	113	97	3	16
0.1	0.07	0.08	0.09	70	80	90	80	20	12
0.03	0.02	0.02	ND	67	67	-	67	33	0

표 75. 소변에서의 회수율

농도 (ppm)	농도(ppm)			회수율(%)			평균 (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
	1	2	3	1	2	3			
1.5	1.3	1.2	1.1	87	80	73	80	20	8
1.0	0.7	0.7	0.73	70	70	73	71	29	2
0.3	0.27	0.2	0.27	90	67	90	82	18	16
0.1	0.06	0.09	0.07	60	90	70	73	27	21
0.03	0.02	0.01	0.04	67	33	133	78	22	65

또한 LOQ, 3LOQ, 10LOQ, 30LOQ, 50LOQ 수준에 의한 혈액, 소변에서 회수율의 linearity는 각각 $R^2=0.9794$, $R^2=0.994$ 였다(그림 8, 9).

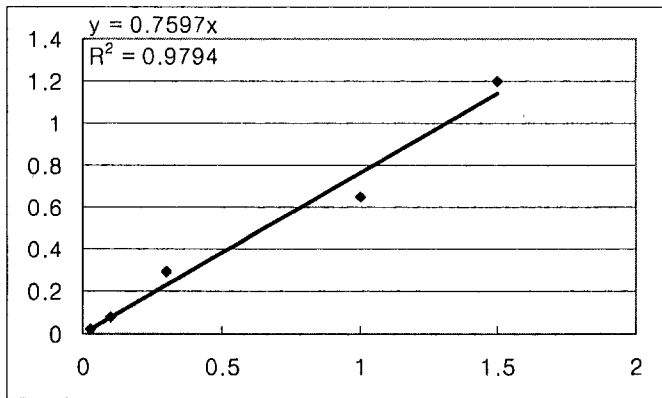


그림 8. 혈액에서 DDVP 회수율의 linearity

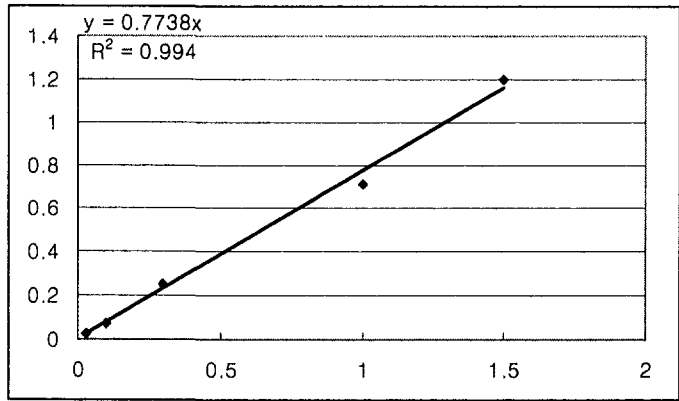


그림 9. 소변에서 DDVP 회수율의 linearity

(2) Methidathion

무처리한 쥐의 혈액, 소변 시료 100 ul에 methidathion 표준품 혼합액을 가하여 시료기준으로 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 ppm(LOQ, 3LOQ, 10LOQ, 30LOQ, 100LOQ 수준)이 되도록 조제하고 6 N 염산 100 ul를 첨가하였다. 이 시료에 헥산 100 ul를 가하여 vortexing한 뒤 4℃에서 8,000 rpm으로 5분간 원심분리하여 추출한 뒤 2 ul를 GC-ECD에 주입, 분석한 후 회수율을 계산하였다.

혈액에서 methidathion의 회수율은 81%, 소변에서는 88%였다(표 76, 77).

표 76. 혈액에서 methidathion의 회수율

농도 (ppm)	농도(ppm)			회수율(%)			평균 (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
	1	2	3	1	2	3			
3.0	2.5	2.06	2.25	86	69	75	77	23	11
1.0	0.98	1.01	0.68	98	101	68	89	11	21
0.3	0.23	0.25	0.17	75	94	64	78	22	20
0.1	0.16	0.11	0.11	158	113	113	128	28	20
0.03	0.06	0.05	0.03	188	150	113	150	50	25

표 77. 소변에서 methidathion의 회수율

농도 (ppm)	농도(ppm)			회수율(%)			평균 (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
	1	2	3	1	2	3			
3.0	2.03	2.59	2.14	68	86	71	75	25	13
1.0	0.9	0.96	0.79	90	96	79	88	12	10
0.3	0.21	0.28	0.23	71	94	75	80	20	15
0.1	0.11	0.08	0.10	113	79	101	98	2	18
0.03	0.03	0.02	0.03	113	75	113	100	0.1	22

또한 LOQ, 3LOQ, 10LOQ, 30LOQ, 50LOQ 수준에 의한 혈액, 소변에서 회수율의 linearity는 각각 $R^2=0.9794$, $R^2=0.994$ 였다(그림 10, 11).

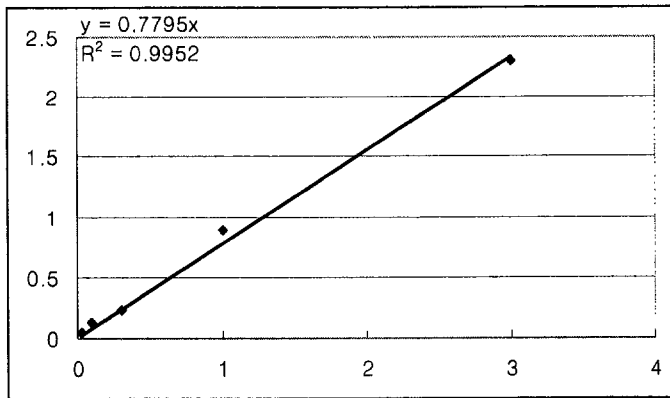


그림 10. 혈액에서 methidathion 회수율의 linearity

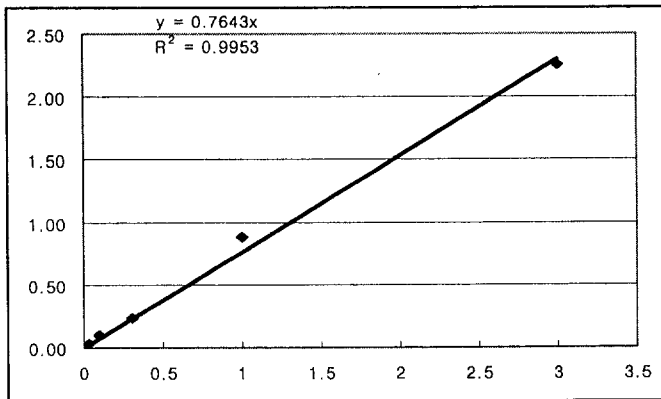


그림 11. 소변에서 methidathion 회수율의 linearity

사) DDVP 경구 투여

분석 결과 모든 시료에서 DDVP는 검출되지 않았으며, 이는 문헌상에 나타난 DDVP의 생체시료에서의 불안정성을 다시 한번 반영하는 결과로서 생체내 DDVP의 대사물들의 분석으로 biological monitoring을 실시하는 것이 적절할 것으로 판단되었다.

아) 경피 투과율 측정시험

경피 투과율 시험은 정확한 피부 투과량을 측정하기 위하여 *in vitro* 확산셀을 사용하였으며, 시험물질은 1차년도 조사 결과 농민에게 중독경험이 있거나 경구 독성자료 등으로 볼 때, 문제되었던 dichlorvos와 methidathion 원제를 사용하였다.

확산셀을 이용한 농약의 피부투과량을 측정한 결과 투과량은 시간에 따라 증가되었다(표 78).

표 78. Dichlorvos와 methidathion의 시간별 피부 투과량(단위 : ppm)

농약 \ 시간	2	4	6	8	24
Dichlorvos	-	0.05 ± 0.04	0.08 ± 0.02	0.20 ± 0.12	2.24 ± 1.48
Methidathion	0.05	0.23		0.6	2.11

- : 최소검출량이하

자) 경피처리에 의한 biological monitoring 시험

시험동물에 경피처리한 후 각 시간대의 혈액과 요를 분석한 결과 증가되었다가 다시 감소하는 경향을 보였다(표 79, 그림 12~15).

표 79. 농약의 각 시간의 요와 혈액에서의 검출량

농약	시간	2	4	6	8	24
	Dichlorvos	혈액	0.01 ± 0.00	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
뇨		0.02 ± 0.00	0.04 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.10 ± 0.03	0.00 ± 0.00
Methidathion	혈액	0.29 ± 0.11	0.24 ± 0.15	0.25 ± 0.14	0.2 ± 0.12	0.06 ± 0.09
	뇨	0.48 ± 0.36	1.00 ± 0.99	0.55 ± 0.29	0.25 ± 0.19	1.37 ± 1.70

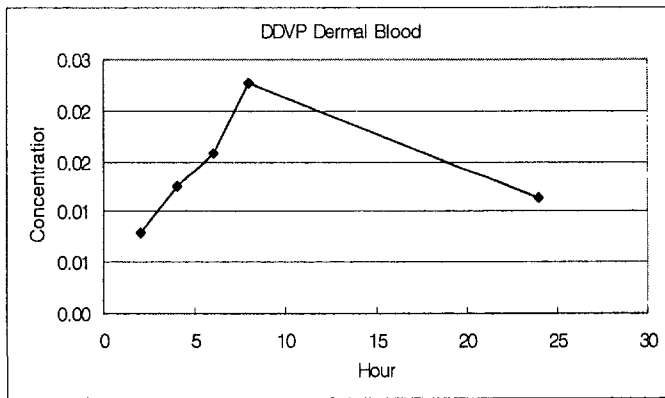


그림 12. DDVP 경피 처리시 혈액에서 농도 변화

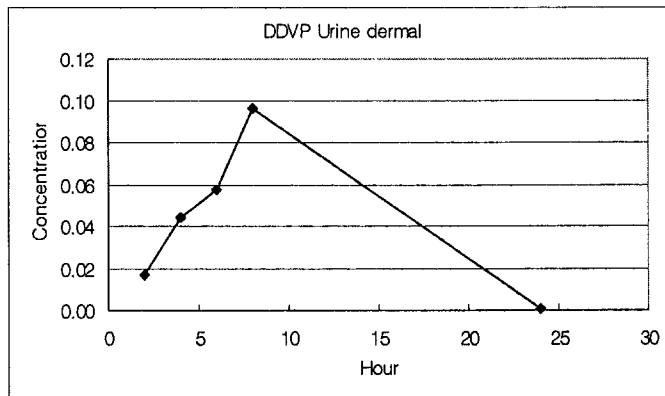


그림 13. DDVP 경피 처리시 소변에서 농도 변화

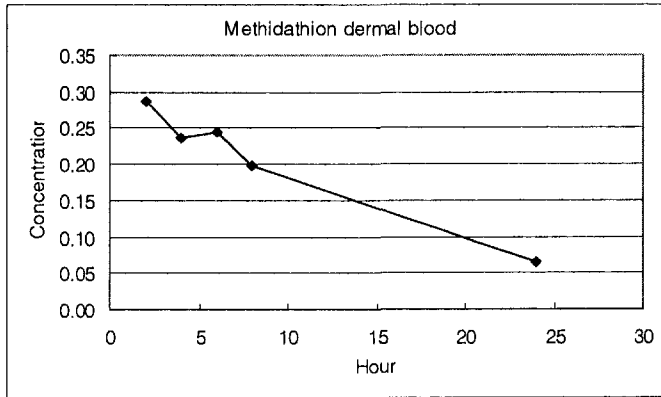


그림 14. Methidathion 경피 처리시 혈액에서 농도 변화

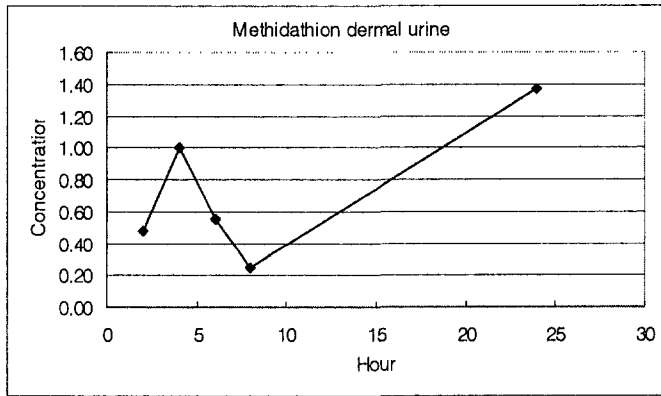


그림 15. Methidathion 경피 처리시 소변에서 농도 변화

차) Methidathion과 furathiocarb의 biological monitoring 시험 결과

(1) 시험용액의 최적 적용 부피 측정

시험용액의 부피를 20, 50, 100, 200, 500 uL로 증가시키면서 methidathion의 경피투과속도를 측정된 결과(그림 16), 시험용액의 부피가 20 uL에서 100 uL로 증가함에 따라 methidathion의 경피투과속도는 증가하였으나, 100 uL 이상의 부피에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 시험용액의 부피가 20 uL 및 50 uL인 경우에는 시험용액이 실험에 사용한 피부의 표면을 충분히 적셔주지 못하였기 때문에 경피투

과속도가 낮게 나타난 것으로 판단되었다. 그리고, 시험용액의 부피가 100 μL 인 경우에는 피부 표면을 균일하게 적시기에는 세심한 주의가 필요하였고, 시험용액의 부피가 불필요하게 너무 많을 경우 실험에 사용한 피부에 손상을 일으킬 수 있으므로, 이후의 실험에서는 시험용액의 최적 적용 부피로 200 μL 를 사용하였다.

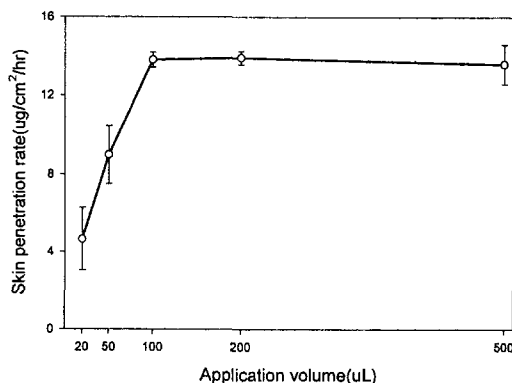


Figure 16. Effect of solvent(acetone) volume applied on skin (Methidathion : 100mg/treatment)

(2) 시험용액의 최적 적용량 측정

시험용액의 적용량을 20, 50, 100, 200 mg으로 증가시키면서 methidathion의 경피투과속도를 측정한 결과(그림 17), 시험용액의 적용량이 20 mg인 경우 낮은 경피투과속도를 보였으나, 50 mg 이상의 적용량에서는 유의한 차이가 나타나지 않았다. 시험용액의 적용량이 50 mg 이상에서 차이가 나타나지 않은 이유는 methidathion의 경피투과속도가 어느정도 포화에 도달한 것으로 판단되었다. 그래서 이후의 실험에서는 시험용액의 최적 적용량으로 100 mg을 사용하였다.

(3) Methidathion 원제 및 유제의 경피투과속도

Methidathion 원제 및 유제의 경피투과속도는 일정한 피부 투과면적(3.14 cm^2)에 대한 투과 시간별 경피투과농도(표 80)로부터 경피투과속도를 측정하였다.

Methidathion 원제(그림 18) 및 유제(그림 19)의 경피투과속도는 각각 $13.92 \text{ ug}/\text{cm}^2/\text{hr}$ (RSD = 2.49) 및 $15.28 \text{ ug}/\text{cm}^2/\text{hr}$ (RSD = 4.60)로 측정되었으며, methidathion의 경피투과농도는 시간의 경과에 따라 지속적인 증가를 나타내었다. 그러나, 그 증가 추세는 24시간 이후부터는 투과속도의 증가 정도가 서서히 감소하

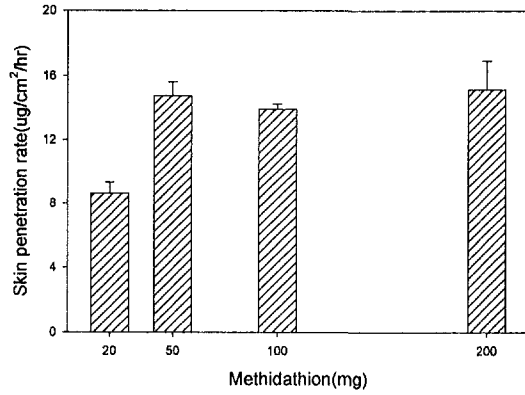


Figure 17. Effect of amount of methidathion applied on skin
(Vehicle : 200uL acetone/treatment)

표 80. Methidathion 원제 및 유제의 시간별 경피투과농도(단위 : ppm)

제형 \ 시간		2	4	6	8	12	18	24	36	48
		원제	평균	8.68	15.42	21.88	28.96	39.34	45.97	65.49
	표준편차	0.88	0.86	1.94	1.65	1.63	1.67	1.04	4.27	16.85
유제	평균	6.85	14.73	22.33	29.40	41.08	57.28	69.43	85.50	99.63
	표준편차	0.87	1.59	3.19	3.51	4.37	7.75	8.13	8.53	14.05

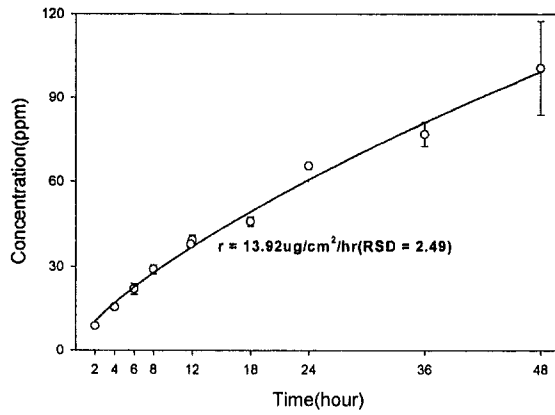


Figure 18. In vitro skin penetraion rate of methidathion technical

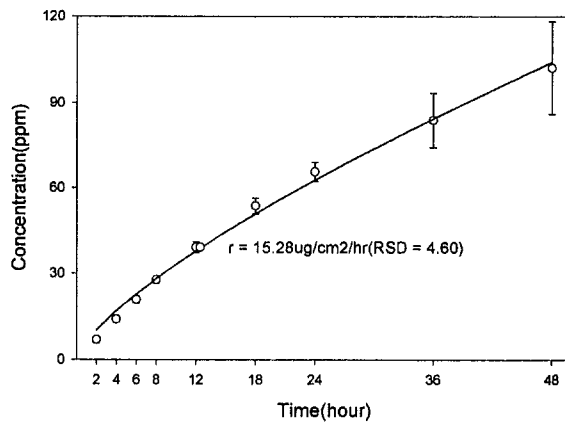


Figure 19. In vitro skin penetration rate of methidathion EC

는 경향을 나타내었는데, 이는 흡수셀 용액의 methidathion 농도가 포화농도(200 mg/L water)에 근접하였기 때문이다. 또한, 24시간 이후부터는 손상이 관찰되는 피부도 가끔 발생하였으므로, 경피 투과속도는 24시간까지의 결과를 바탕으로 측정하였다.

(4) Methidathion의 검출한계(LOD, limit of detection)와 정량한계(LOQ, limit of quantification)

	혈액	노	간	신장
검출한계(LOD)	0.01 ppm (0.05 ng)	0.01 ppm (0.05 ng)	0.002 ppm (0.01 ng)	0.02 ppm (0.1 ng)
정량한계(LOQ)	0.03 ppm (0.15 ng)	0.03 ppm (0.15 ng)	0.006 ppm (0.03 ng)	0.06 ppm (0.3 ng)

(5) 표준 검량선 작성

Methidathion 표준품을 hexane에 녹여 0.02, 0.05, 0.1, 0.2, 1, 2 ppm이 되도록 조제한 후, 각각 5 uL 씩을 GC에 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak의 면적을 기준으로 검량선을 작성하였다(그림 20).

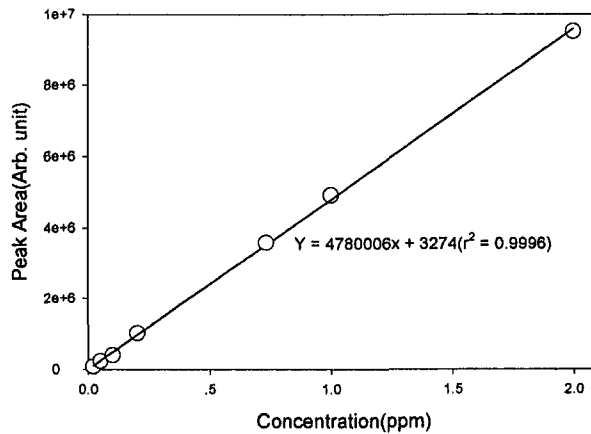


Figure 20. Calibration curve for methidathion

(6) 회수율 측정

(가) 혈액, 노

무처리한 쥐의 혈액, 노 시료 500 ul에 methidathion 표준용액을 가하여 시료 기

준으로 0.05, 0.5, 2 ppm이 되도록 조제한 후, 상기의 분석법으로 회수율을 구하였다. 혈액 및 뇨에서의 methidathion 회수율은 각각 88.9~92.3% 및 95.4~106.0% 이었다(표 81).

표 81. 혈액 및 뇨에서의 methidathion 회수율

분석 대상	첨가농도 (ppm)	회수율(%)				RSD(상대표준편차, %)
		반복 1	반복 2	반복 3	평균	
혈액	0.05	90.8	92.4	83.4	88.9	5.4
	0.5	88.3	92.7	88.0	89.7	2.9
	2	91.6	91.2	94.2	92.3	1.8
뇨	0.05	104.2	109.7	104.2	106.0	2.9
	0.5	99.3	96.8	93.2	96.5	3.2
	2	98.5	89.6	97.9	95.4	5.2

(나) 간, 신장

무처리한 쥐의 간, 신장 시료 400 mg에 methidathion 표준용액을 가하여 시료 기준으로 간의 경우 0.02, 0.05, 0.1 ppm, 신장의 경우 0.05, 0.1, 0.5 ppm이 되도록 조제한 후, 상기의 분석법으로 회수율을 구하였다. 간 및 신장에서의 methidathion 회수율은 각각 84.0~94.7% 및 83.2~95.4% 이었다(표 82).

표 82. 간 및 신장에서의 methidathion 회수율

분석 대상	첨가농도 (ppm)	회수율(%)				RSD(상대표준편차, %)
		반복 1	반복 2	반복 3	평균	
간	0.02	84.2	84.2	94.7	87.7	6.1
	0.05	86.0	86.0	84.0	85.3	1.4
	0.1	90.0	91.3	91.3	90.9	0.8
신장	0.05	85.2	88.4	83.2	85.6	3.1
	0.1	90.1	89.4	92.4	90.6	1.7
	0.5	95.4	92.3	88.3	92.0	3.9

(7) 혈액중 methidathion의 검출 농도

시험동물에 methidathion을 경피 처리한 후 각 시간대의 혈액을 분석한 결과 LD₅₀ 값의 3/4 처리구, 3/20 처리구, 및 3/40 처리구의 경우, 각각 12시간, 8시간, 6 시간까지는 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내었다(표 83, 그림 21).

표 83. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 혈액에서의 검출농도(단위 : ppm)

처리농도		시간							
		2	4	6	8	12	24	48	
LD ₅₀ , 3/4	평균	0.16	0.19	0.22	0.25	0.32	0.25	0.09	
	RSD	3.53	26.96	7.87	16.43	4.82	4.68	0.00	
LD ₅₀ , 3/20	평균	0.05	0.08	0.09	0.12	0.11	0.06	0.04	
	RSD	21.65	13.86	26.65	24.74	20.38	0.00	56.77	
LD ₅₀ , 3/40	평균	-	0.03	0.10	0.06	0.05	0.03	0.01	
	RSD	-	17.32	10.00	10.19	12.37	17.32	5.09	

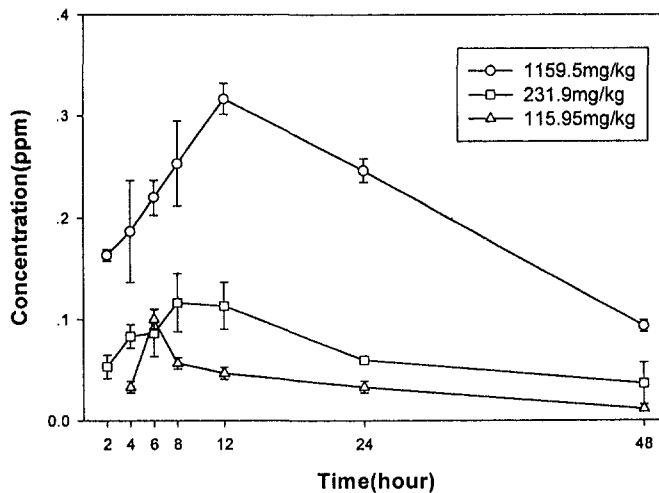


Figure 21. Time course of methidathion concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure

(8) 뇨중 methidathion의 검출량

시험동물에 methidathion을 경피 처리한 후 각 시간대의 뇨를 분석한 결과 시간이 경과함에 따라 methidathion의 검출량은 증가하는 경향을 나타내었다(표 84, 그림 22).

표 84. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 뇨에서의 검출량(단위: ug)

처리농도		시간						
		2	4	6	8	12	24	48
LD ₅₀ , 3/4	평균	0.32	0.47	1.75	2.43	3.42	4.63	21.25
	RSD	1.82	92.92	29.82	57.83	82.20	72.70	9.42
LD ₅₀ , 3/20	평균	0.16	0.72	0.75	0.87	1.24	3.15	12.09
	RSD	39.36	44.18	71.65	57.32	60.20	27.40	40.01
LD ₅₀ , 3/40	평균	0.11	0.11	0.26	0.53	0.62	0.85	1.94
	RSD	9.09	18.18	21.46	34.89	31.49	2.97	66.85

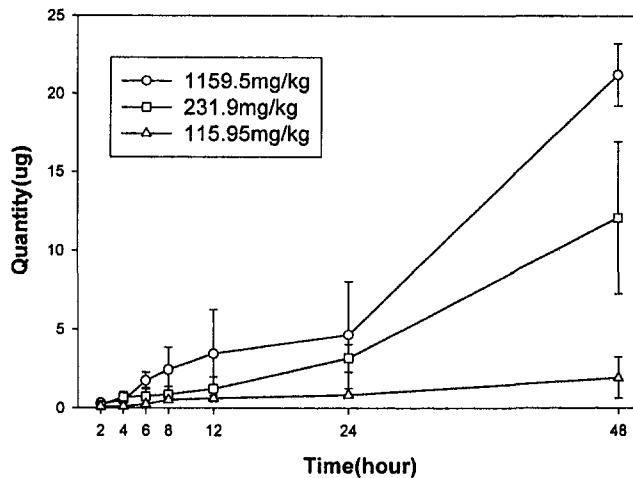


Figure 22. Time course of methidathion concentration in urine of male rats during 48hr dermal exposure

(9) 간중 methidathion의 검출 농도

시험동물에 methidathion을 경피 처리한 후 각 시간대의 간을 분석한 결과 8시간까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내었다(표 85, 그림 23).

표 85. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 간에서의 검출농도 및 검출량

처리농도		시간							
		2	4	6	8	12	24	48	
LD ₅₀ , 3/4	검출농도,ppm (RSD)	0.0034 (16.64)	0.0053 (18.68)	0.0141 (9.03)	0.0557 (21.07)	0.0338 (24.27)	0.0073 (28.28)	-	
	검출량,ug (RSD)	0.05 (14.14)	0.05 (14.14)	0.14 (25.25)	0.80 (7.95)	0.47 (13.54)	0.07 (10.10)	-	
LD ₅₀ , 3/20	검출농도,ppm (RSD)	-	-	-	-	-	-	-	
	검출량,ug (RSD)	-	-	-	-	-	-	-	
LD ₅₀ , 3/40	검출농도,ppm (RSD)	-	-	-	-	-	-	-	
	검출량,ug (RSD)	-	-	-	-	-	-	-	

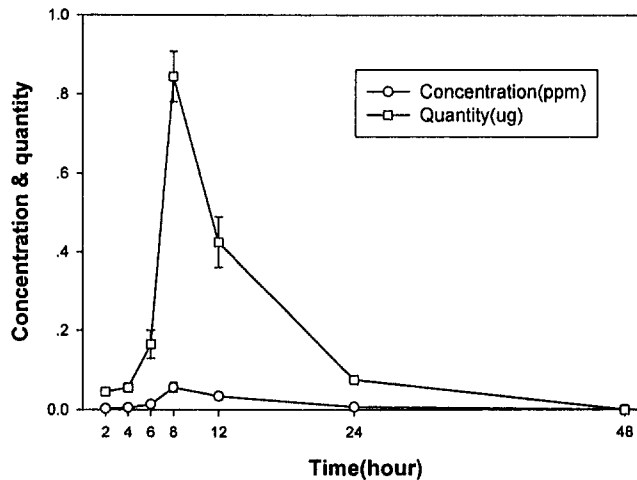


Figure 23. Time course of methidathion concentration & quantity in liver of male rats during 48hr dermal exposure

(10) 신장중 methidathion의 검출 농도

시험동물에 methidathion을 경피 처리한 후 각 시간대의 신장을 분석한 결과 8 시간까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내었다(표 86, 그림 24).

표 86. Methidathion 경피 처리후 시간 경과에 따른 신장에서의 검출농도 및 검출량

시간		2	4	6	8	12	24	48
LD ₅₀ , 3/4	검출농도,ppm (RSD)	0.23 (17.49)	0.27 (21.04)	0.34 (8.37)	0.40 (2.76)	0.35 (5.06)	0.22 (17.10)	0.07 (5.44)
	검출량,ug (RSD)	0.65 (21.76)	0.86 (5.79)	0.88 (13.51)	1.18 (3.81)	0.92 (6.96)	0.56 (27.78)	0.21 (16.50)
LD ₅₀ , 3/20	검출농도,ppm (RSD)	-	-	-	-	-	-	-
	검출량,ug (RSD)	-	-	-	-	-	-	-
LD ₅₀ , 3/40	검출농도,ppm (RSD)	-	-	-	-	-	-	-
	검출량,ug (RSD)	-	-	-	-	-	-	-

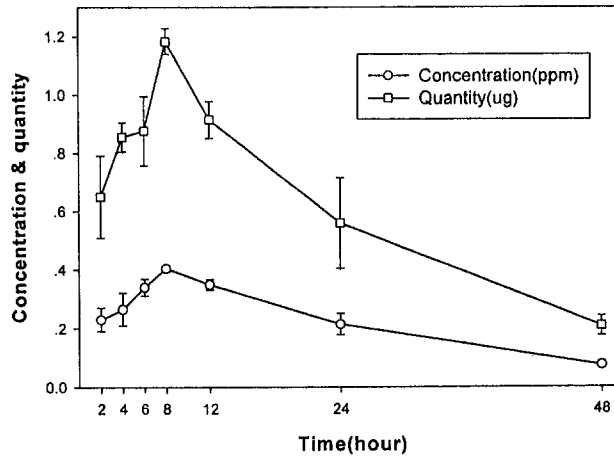


Figure 24. Time course of methidathion concentration & quantity in kidney of male rats during 48hr dermal exposure

(11) Furathiocarb의 검출한계(LOD, limit of detection)와 정량한계(LOQ, limit of quantification)

		혈액	뇨	간	콩팥
검출 한계 (LOD)	3-HC	0.025ppm(0.25ng)	0.025ppm(0.25ng)	0.1ppm(1ng)	0.1ppm(1ng)
	3-KC	0.05ppm(0.5ng)	0.05ppm(0.5ng)	0.2ppm(2ng)	0.2ppm(2ng)
	CF	0.025ppm(0.25ng)	0.025ppm(0.25ng)	0.1ppm(1ng)	0.1ppm(1ng)
	FC	0.05ppm(0.5ng)	0.05ppm(0.5ng)	0.2ppm(2ng)	0.2ppm(2ng)
정량 한계 (LOQ)	3-HC	0.075ppm(0.75ng)	0.075ppm(0.75ng)	0.3ppm(3ng)	0.3ppm(3ng)
	3-KC	0.15ppm(1.5ng)	0.15ppm(1.5ng)	0.6ppm(6ng)	0.6ppm(6ng)
	CF	0.075ppm(0.75ng)	0.075ppm(0.75ng)	0.3ppm(3ng)	0.3ppm(3ng)
	FC	0.15ppm(1.5ng)	0.15ppm(1.5ng)	0.6ppm(6ng)	0.6ppm(6ng)

(12) 표준 검량선 작성

Furathiocarb, carbofuran, 3-hydroxycarbofuran, 3-ketocarbofuran 표준품을 methanol에 녹여 0.2, 0.5, 1, 2 ppm이 되도록 조제한 후, 각각 10uL 씩을 HPLC에 주입하여 chromatogram 상에 나타난 peak의 면적을 기준으로 검량선을 작성하였다(그림 25).

(13) 회수율 측정

(가) 혈액, 뇨

무처리한 쥐의 혈액, 뇨 시료 700 ul에 furathiocarb 및 대사물 표준용액을 가하여 시료 기준으로 0.5, 1 ppm이 되도록 조제한 후, 상기의 분석법으로 회수율을 구하였다.

(나) 간, 신장

무처리한 쥐의 간 시료 500 mg 및 신장 시료 1 g에 furathiocarb 및 대사물 표준용액을 가하여 시료 기준으로 0.5 ppm 및 1 ppm이 되도록 조제한 후, 상기의 분석법으로 회수율을 구하였다.

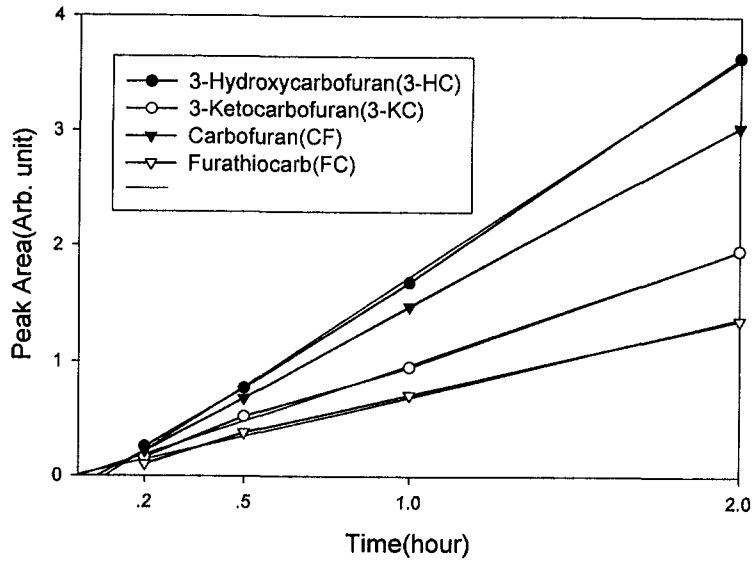


Figure 25. Calibration curve for 3-HC, 3-KC, CF & FC

표 87. 혈액 및 뇨에서의 furathiocarb 및 대사물의 회수율

분석대상	대상 농약	첨가 농도 (ppm)	회수율(%)				RSD(상대표 준편차, %)
			반복 1	반복 2	반복 3	평균	
혈액	3-HC	0.125ppm	92.6	92.8	89.0	91.47	2.34
		0.5ppm	99.65	76.6	95.95	90.73	13.64
	3-KC	0.125ppm	100.8	100.4	93.6	98.27	4.12
		0.5ppm	103.0	99.5	88.5	97.00	7.80
	CF	0.125ppm	103.8	108.0	97.0	103.13	5.65
		0.5ppm	112.6	110.0	100.0	107.5	6.20
FC	0.125ppm	90.6	93.2	94.0	92.6	1.92	
	0.5ppm	94.9	96.9	97.0	96.25	1.22	
뇨	3-HC	0.125ppm	93.6	98.8	88.2	93.53	5.67
		0.5ppm	70.9	77.9	67.4	72.07	7.42
	3-KC	0.125ppm	89.2	96.2	91.0	92.13	3.95
		0.5ppm	88.95	95.25	84.95	89.72	5.79
	CF	0.125ppm	100.4	95.8	101.0	99.07	2.87
		0.5ppm	87.0	86.05	75.6	82.88	7.63
FC	0.125ppm	95.6	95.4	86.4	92.47	5.68	
	0.5ppm	76.3	77.85	76.65	76.93	1.06	

표 88. 간 및 신장에서의 furathiocarb 및 대사물의 회수율

분석대상	대상 농약	첨가 농도 (ppm)	회수율(%)				RSD(상대표 준편차, %)
			반복 1	반복 2	반복 3	평균	
간	3-HC	0.5ppm	83.6	87.6	85.5	85.57	2.34
		1.0ppm	85.7	88.3	88.6	87.53	1.82
	3-KC	0.5ppm	89.4	90.0	90.6	90.00	0.67
		1.0ppm	91.7	87.4	91.25	90.12	2.62
	CF	0.5ppm	90.6	92.6	88.2	90.47	2.44
		1.0ppm	92.5	94.7	93.85	93.68	1.18
	FC	0.5ppm	86.0	82.6	84.3	84.30	2.02
		1.0ppm	84.6	84.6	87.5	85.55	1.92
신장	3-HC	0.5ppm	84.2	78.6	79.8	80.87	3.65
		1.0ppm	81.7	85.1	87.6	84.80	3.49
	3-KC	0.5ppm	87.6	89.8	85.6	87.67	2.40
		1.0ppm	90.6	91.2	91.7	91.17	0.60
	CF	0.5ppm	89.6	95.2	91.8	92.20	3.06
		1.0ppm	92.9	96.9	98.1	95.97	2.84
	FC	0.5ppm	85.6	87.2	89.2	87.33	2.07
		1.0ppm	88.5	90.4	93.1	90.67	2.55

(14) 혈액중 furathiocarb 및 대사물의 검출 농도

시험동물에 furathiocarb를 경피 처리한 후 각 시간대의 혈액을 분석한 결과 1,500 mg/kg 처리구에서는 carbofuran(CF) 및 3-hydroxycarbofuran(3-HC) 성분은 검출되었고, 300 mg/kg 처리구에서는 carbofuran 성분만 검출이 되었다. 150 mg/kg 처리구에서는 furathiocarb 및 대사물 성분이 모두 검출되지 않았다(표 89, 그림 26, 27).

표 89. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 혈액에서의 검출농도(단위: ppm)

처리 농도		시 간	2	4	6	8	12	24	48
300 mg/kg	CF	평균	0.020	0.025	0.019	0.046	0.036	0.059	0.030
		RSD	30.17	7.39	20.86	10.86	24.27	39.24	7.93
	Total FC*	평균	0.035	0.043	0.033	0.080	0.062	0.102	0.052
		RSD	30.17	7.39	20.86	10.86	24.27	39.24	7.93
1,500 mg/kg	CF	평균	0.051	0.071	0.133	0.208	0.069	0.119	0.132
		RSD	11.74	5.89	6.28	6.17	4.41	14.13	19.70
	3-HC	평균	0.021	0.029	0.038	0.063	0.039	0.048	0.033
		RSD	31.23	44.83	15.56	21.03	1.49	4.78	43.71
	Total FC*	평균	0.122	0.169	0.290	0.461	0.181	0.282	0.281
		RSD	10.22	16.22	1.72	4.26	2.61	11.38	24.20

*) Total FC : CF 및 3-HC 농도를 FC 농도로 환산하여 합한 수치임.

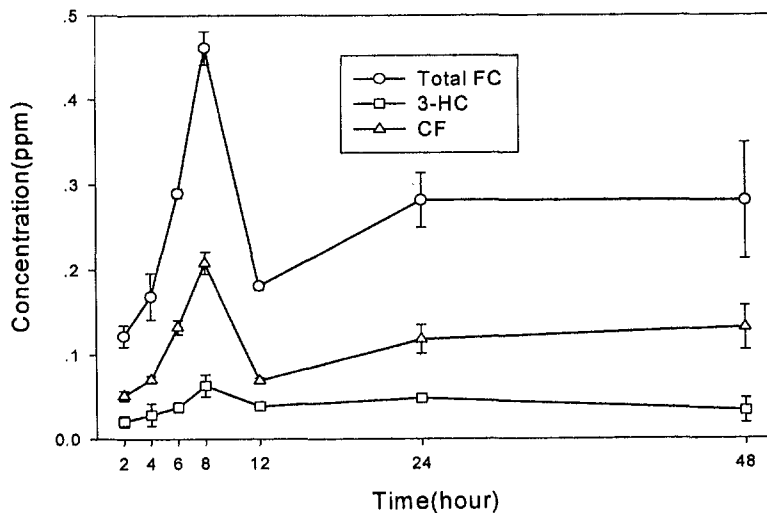


Figure 26. Time course of Furathiocarb concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg)

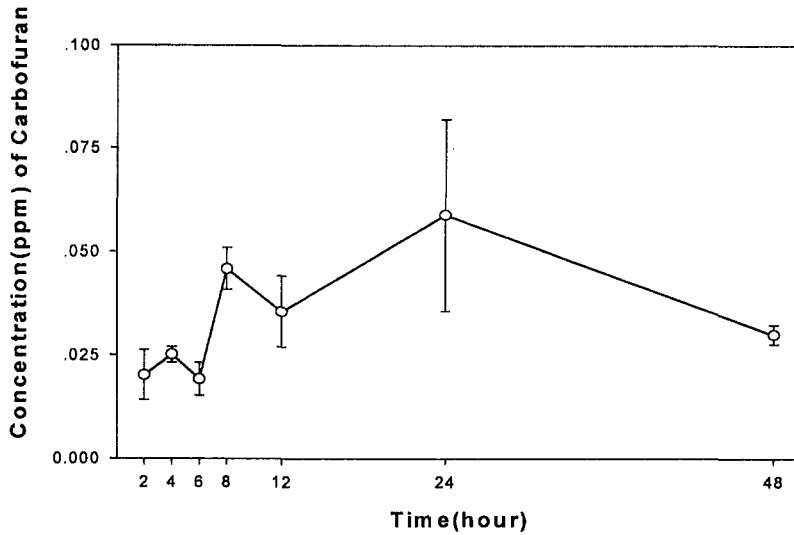


Figure 27. Time course of carbofuran concentration in plasma of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 300mg/kg)

(15) 뇨중 furathiocarb 및 대사물의 검출량

시험동물에 furathiocarb를 경피 처리한 후 각 시간대의 뇨를 분석한 결과 시간이 경과함에 따라 carbofuran 및 3-hydroxycarbofuran의 검출량은 증가하는 경향을 나타내었으나, 모 화합물인 furathiocarb는 혈액 시료와 동일하게 검출되지 않았다 (표 90, 그림 28~30).

(16) 간중 furathiocarb 및 대사물의 검출 농도

시험동물에 furathiocarb를 경피 처리한 후 각 시간대의 간을 분석한 결과 8시간 까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내었다(표 91, 그림 31).

표 90. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 뇨에서의 검출량(단위 : ug)

처리 농도		시 간	2	4	6	8	12	24	48
150 mg/kg	CF	평균	0.19	0.21	0.35	0.52	2.09	3.40	4.87
		RSD	27.85	42.32	14.29	20.15	24.71	10.73	3.08
	3-HC	평균	0.12	0.21	0.42	0.80	1.22	3.91	9.63
		RSD	30.10	35.18	33.60	23.49	11.91	20.58	57.29
	Total FC*	평균	0.52	0.71	1.29	2.17	5.58	12.18	23.93
		RSD	8.38	32.77	24.21	7.44	20.29	14.52	36.06
300 mg/kg	CF	평균	0.12	0.17	0.82	0.72	0.98	4.39	4.93
		RSD	22.51	11.85	27.81	29.14	20.00	45.46	45.41
	3-HC	평균	0.07	0.20	0.33	0.42	3.25	13.47	29.64
		RSD	10.78	26.95	10.20	65.19	48.16	36.17	19.59
	Total FC*	평균	0.29	0.70	1.96	2.57	6.94	39.10	56.01
		RSD	12.81	13.76	21.02	24.24	41.22	18.03	9.00
1,500 mg/kg	CF	평균	0.16	0.23	2.50	4.88	2.64	13.57	18.89
		RSD	9.75	37.15	2.55	13.91	32.74	34.24	42.71
	3-HC	평균	0.12	0.52	1.47	4.14	7.14	23.44	61.30
		RSD	36.56	35.93	10.58	30.92	29.70	28.29	7.56
	Total FC*	평균	0.47	1.23	6.69	15.09	16.06	61.25	131.47
		RSD	20.37	36.12	2.01	18.87	13.09	10.48	12.18

*) Total FC : CF 및 3-HC 농도를 FC 농도로 환산하여 합한 수치임.

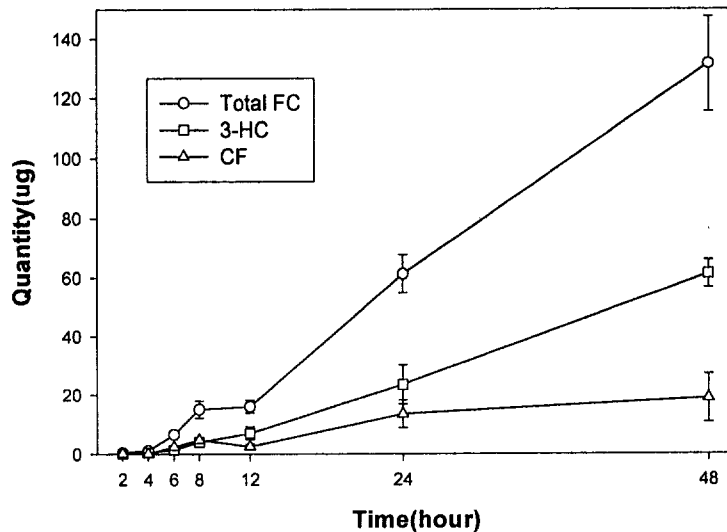


Figure 28. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg)

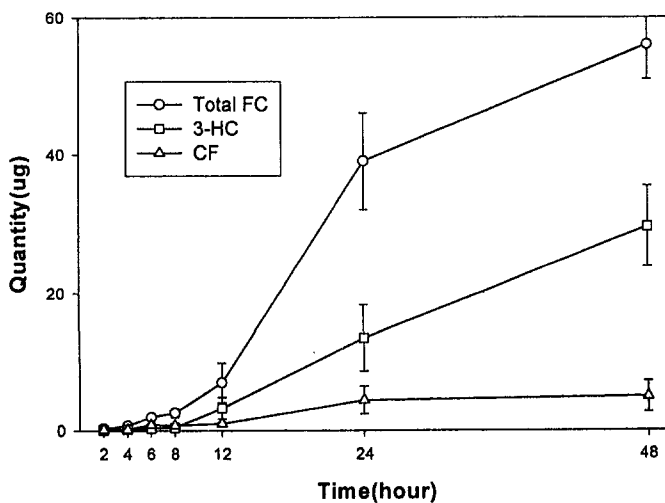


Figure 29. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 300mg/kg)

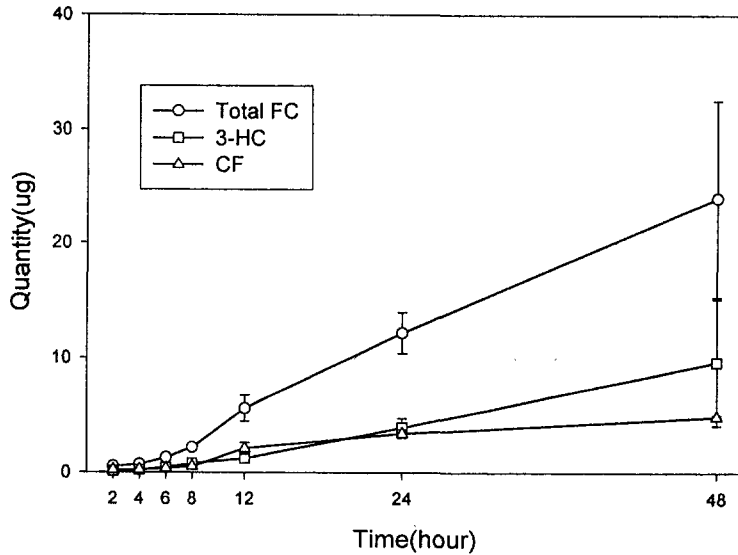


Figure 30. Time course of Furathiocarb quantity in urine of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 150mg/kg)

표 91. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 간에서의 검출농도

처리 농도		시 간		2	4	6	8	12	24	48						
		평균	RSD	평균	RSD	평균	RSD	평균	RSD	평균	RSD					
1,500 mg/kg	CF	평균	0.069	52.65	0.109	18.90	0.152	47.14	0.824	12.01	0.977	23.39	1.194	7.41	0.456	25.30
		RSD														
	3-HC	평균	0.00	0.00	0.087	58.04	0.105	5.39	0.329	21.49	0.293	39.10	0.278	82.41	0.109	12.38
		RSD														
	Total FC*	평균	0.118	0.118	0.327	35.46	0.431	26.58	1.955	2.93	2.160	26.84	2.418	14.42	0.963	18.44
		RSD														

*) Total FC : CF 및 3-HC 농도를 FC 농도로 환산하여 합한 수치임.

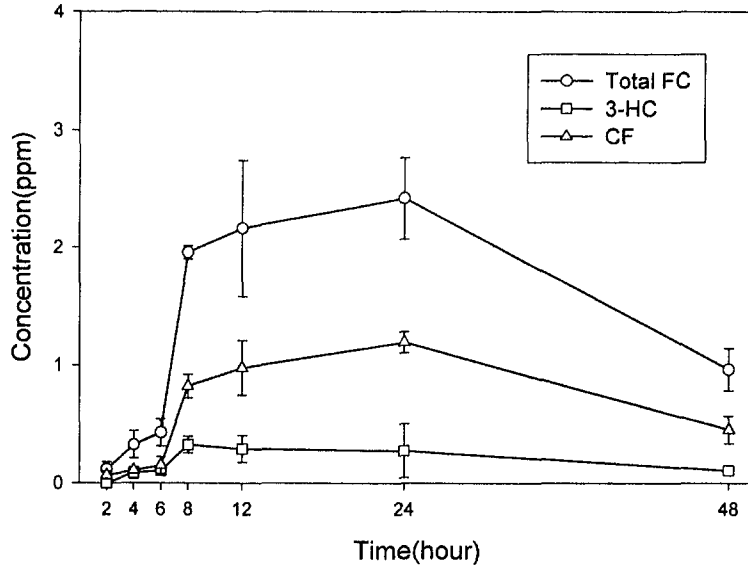


Figure 31. Time course of Furathiocarb concentration in liver of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg)

(17) 신장 중 furathiocarb 및 대사물의 검출 농도

시험동물에 furathiocarb를 경피 처리한 후 각 시간대의 신장을 분석한 결과 8시간까지 증가하다가 이후 감소하는 경향을 나타내었다(표 92, 그림 32).

표 92. Furathiocarb 경피 처리후 시간 경과에 따른 신장에서의 검출농도

처리 농도		시 간	2	4	6	8	12	24	48
		1,500 mg/kg	CF	평균	0.00	0.259	0.517	1.918	0.388
RSD	0.00			10.04	28.45	20.47	34.28	38.41	14.20
3-HC	평균		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
	RSD		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Total FC*	평균		0.00	0.448	0.893	3.315	0.671	2.233	0.599
	RSD		0.00	10.05	28.44	20.46	34.28	38.41	14.22

*) Total FC : CF 및 3-HC 농도를 FC 농도로 환산하여 합한 수치임.

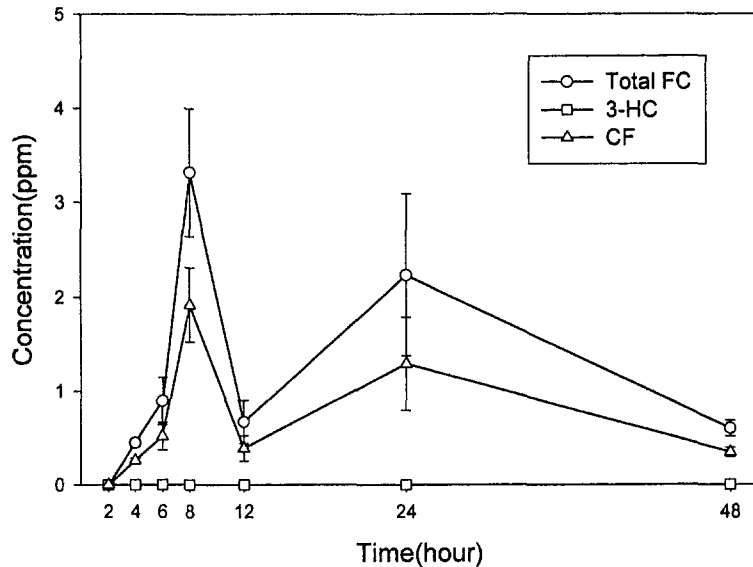


Figure 32. Time course of Furathiocarb concentration in kidney of male rats during 48hr dermal exposure (Furathiocarb, 1,500mg/kg)

(18) 조직:혈액 간의 분배계수

(가) 표준용액의 안정성

0°C에서 220 ppm methidathion 수용액의 안정성을 시험한 결과, 0~24시간 동안에 methidathion 농도의 변화는 없었다. 이는 methidathion이 안정된 화합물로 주어진 조건에서는 자연적 분해 또는 중합반응에 의한 손실이 일어나지 않음을 보여준다.

(나) 조직과 물간의 평형시간

그림 33에서 보는 바와 같이 조직과 물간의 methidathion 평형은 4시간 이내에 도달하였다. 그러나 조직:물 분배계수를 산출하기 위한 실험시, 확실한 조직:중류수 평형상태를 부여하기 위하여 평형시간을 5시간으로 정하였다. 5시간 이상의 연장된 평형시간은 결과에 영향을 미치지 못하였다.

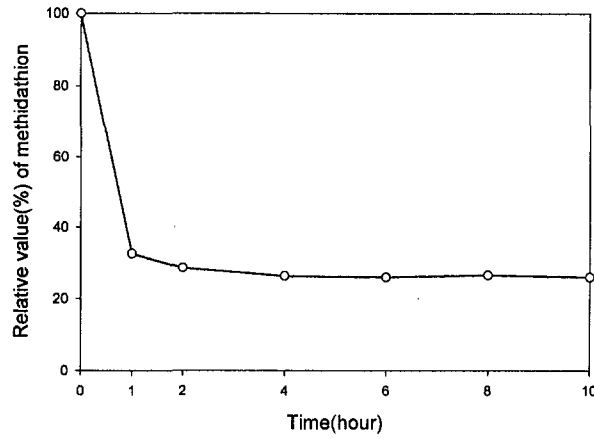


Figure 33. Equilibrium time of methidathion in liver tissues.

(다) 조직과 물간의 분배계수

Methidathion의 조직:물 분배계수에 관한 실험결과는 표 93과 같았다. 또한 표 93의 결과로부터 계산된 조직:혈액 분배계수는 표 94에 정리하였다.

표 93. 조직 및 수층간의 평형시 methidathion 농도와 조직:물 분배계수(평균농도±SD)

Tissue	Ct		Cw		Ptw = Ct/Cw	
	평균농도(ppm)	RSD	평균농도(ppm)	RSD	분배계수	RSD
Liver	78.79	0.99	5.30	3.68	14.87	4.76
Kidney	57.57	1.35	7.78	3.26	7.41	4.53
Blood	71.86	3.88	13.65	2.50	5.27	6.41

⌘ 94. Tissue:blood partition coefficients

Tissue	$P = P_{tw}/P_{bw}$
Liver, P_L	2.82
Kidney, P_K	1.41

나. Biological monitoring - 현장응용연구

1) Methidathion

가) 혈액중 methidathion의 검출 농도(단위: ppm)

Name	Date	Comment	Average(n=3)	RSD
작업자 1	5/13	작업후	0.0096	2.08
	5/14	작업전	0.0052	17.63
	5/14	작업후	0.0074	7.64
작업자 2	5/12	Blank	0.0000	-
	5/12	살포후	0.0045	9.43
	5/12	살포후 1시간	0.0105	6.73
	5/13	작업후	0.0049	8.55
	5/14	작업전	0.0054	20.62
	5/14	작업후	0.0076	6.96
작업자 3	5/13	작업후	0.0049	8.44
	5/14	작업전	0.0051	18.41
	5/14	작업후	0.0043	13.53
작업자 4	5/13	작업후	0.0120	7.26
	5/14	작업전	0.0057	23.23
	5/14	작업후	0.0136	10.43

나) 뇨중 methidathion의 검출농도 및 검출량

Name	Date	Time	Comment	urine(mL)	concentration (ppm)	quantity (ug)	RSD
작업자 1	5/13	13:30	살포후 1일차, 작업후	150	0.0016	0.24	11.92
	5/14	7:30	살포후 2일차, 작업전	250	0.0002	0.06	11.79
		21:00	살포후 2일차, 작업후	210	0.0010	0.2016	5.51
	5/15	8:15	살포후 3일차, 작업전	260	0.0003	0.0702	15.71
작업자 2	5/13	19:00	살포후 1일차, 작업후	280	0.0003	0.0784	10.10
	5/14	7:00	살포후 2일차, 작업전	330	0.0000	0.0000	-
		12:44	살포후 2일차, 작업후	290	0.0003	0.0841	24.38
		18:00	살포후 2일차, 작업후	220	0.0000	0.0000	-
	5/15	7:30	살포후 3일차, 작업전	250	0.0000	0.0000	-
작업자 3	5/13	19:00	살포후 1일차, 작업후	240	0.0006	0.1504	13.29
	5/14	6:50	살포후 2일차, 작업전	120	0.0020	0.2436	6.27
		9:50	살포후 2일차, 작업도중	380	0.0007	0.2584	5.09
	5/15	7:30	살포후 3일차, 작업전	120	0.0005	0.0588	25.98
작업자 4	5/13	19:00	살포후 1일차, 작업후	270	0.0013	0.3636	8.70
	5/14	5:30	살포후 2일차, 작업전	300	0.0002	0.06	11.79
		19:00	살포후 2일차, 작업후	360	0.0007	0.2616	11.12
	5/15	6:00	살포후 3일차, 작업전	350	0.0005	0.1855	2.67

다) 검출한계(LOD, limit of detection)와 정량한계(LOQ, limit of quantification)

	혈액	뇨
검출한계(LOD)	0.002 ppm(0.01 ng)	0.0002 ppm(0.001 ng)
정량한계(LOQ)	0.006 ppm(0.03 ng)	0.0006 ppm(0.003 ng)

2) Furathiocarb

가) 혈액중 furathiocarb 및 대사물의 검출 농도(단위: ppm)

작업자로부터 혈액을 채취하여 분석한 결과, 모든 시료에서 furathiocarb 및 대사물이 전혀 검출되지 않았다.

Name	Date	Comment	Concentration(ppm)
작업자 1	6/2	살포전	< 0.0025
		살포 직후	< 0.0025
		살포후 1시간	< 0.0025
	6/3	작업후	< 0.0025
	6/4	작업전	< 0.0025
		작업후	< 0.0025
작업자 2	6/3	작업후	< 0.0025
	6/4	작업전	< 0.0025
		작업후	< 0.0025
작업자 3	6/3	작업후	< 0.0025
	6/4	작업전	< 0.0025
		작업후	< 0.0025
작업자 4	6/3	작업후	< 0.0025
	6/4	작업전	< 0.0025
		작업후	< 0.0025

나) 뇨중 furathiocarb 및 대사물의 검출농도 및 검출량

작업자로부터 뇨를 수집하여 분석한 결과, 일부 시료에서 carbofuran이 소량 검출되었다.

Name	Date	Time	Comment	Urine(mL)	Carbofuran	
					Concentration (ppm)	Quantity (ug)
작업자 1	6/2	20:00	농약 살포일, 작업후	120	< 0.002	-
	6/3	7:00	살포후 1일차, 작업전	340	< 0.002	-
	6/3	16:00	살포후 1일차, 작업후	110	0.018	1.97
	6/3	21:00	살포후 1일차, 작업후	250	0.013	3.29
	6/4	7:00	살포후 2일차, 작업전	390	< 0.002	-
	6/4	16:30	살포후 2일차, 작업후	240	< 0.002	-
	6/4	22:00	살포후 2일차, 작업후	260	< 0.002	-
	6/5	7:00	살포후 3일차, 작업전	330	< 0.002	-
작업자 2	6/3	21:30	살포후 1일차, 작업후	140	0.005	0.63
	6/4	7:00	살포후 2일차, 작업전	210	0.006	1.33
	6/5	7:30	살포후 3일차, 작업전	220	< 0.002	-
작업자 3	6/3	19:40	살포후 1일차, 작업후	280	< 0.002	-
	6/4	7:00	살포후 2일차, 작업전	410	0.007	2.80
	6/4	7:10	살포후 2일차, 작업전	200	< 0.002	-
	6/5	6:00	살포후 3일차, 작업전	460	< 0.002	-
작업자 4	6/4	5:45	살포후 2일차, 작업전	340	0.002	0.80
	6/4	19:43	살포후 2일차, 작업후	210	< 0.002	-
	6/5	6:25	살포후 3일차, 작업전	400	< 0.002	-

다) 검출한계(LOD, limit of detection)와 정량한계(LOQ, limit of quantification)

		혈액	뇨
검출 한계 (LOD)	3-HC	0.025ppm(0.25ng)	0.002ppm(0.02ng)
	3-KC	0.05ppm(0.5ng)	0.004ppm(0.04ng)
	CF	0.025ppm(0.25ng)	0.002ppm(0.02ng)
	FC	0.05ppm(0.5ng)	0.004ppm(0.04ng)
정량 한계 (LOQ)	3-HC	0.075ppm(0.75ng)	0.006ppm(0.06ng)
	3-KC	0.15ppm(1.5ng)	0.012ppm(0.12ng)
	CF	0.075ppm(0.75ng)	0.006ppm(0.06ng)
	FC	0.15ppm(1.5ng)	0.012ppm(0.12ng)

5. 재출입 허용기간 계산

재출입 허용기간의 계산은 4가지의 경우로 나누어 계산할 수 있는데 각각 계산 시에 사용하는 인자나 방식이 다소 차이가 있으며, 재출입 허용기간도 서로 차이가 있으나, 목적에 따라 또는 제한된 결과 자료를 활용하여 재출입 허용기간의 계산이 가능한 것으로 사료된다.

가. US EPA 방법⁴³⁾

Pesticide Assessment Guidelines(Subdivision K, Exposure : Reentry Protection, 1984)을 참고로 하여 재출입 허용기간(REI)을 계산할 수 있는데 이 때 필요한 자료는 NO(A)EL 자료와 노출자료(human exposure 자료, 피부, 흡입노출), 잔류자료를 이용하여 REI를 계산할 수 있다. 본 연구에서는 피부노출자료와 DFRs 자료를 이용하여 REI를 다음과 같이 계산하였다.

1) Methidathion의 재출입 허용기간 계산

Time (Day)	DFRs (ng/cm ²)	피부노출량 (ng/cm ²)
1	223	4897.3
2	146	3391.3
3	83	3404.3
5	29	337.4
7	12	139.9

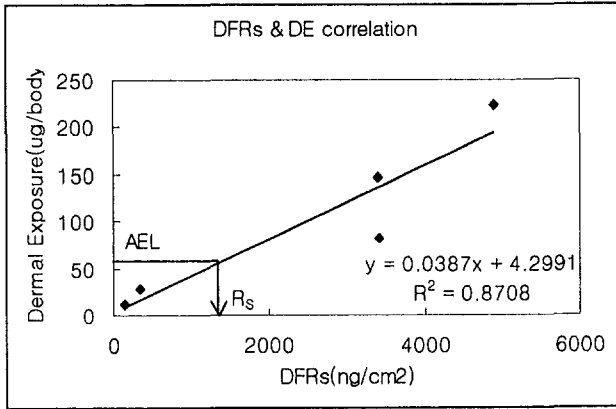


그림 34. 피부노출량과 작물 표면 잔류량과의 상관관계 (methidathion)

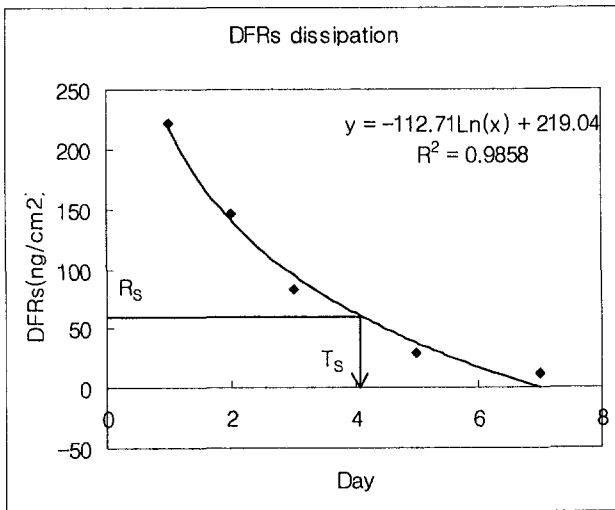


그림 35. 작물표면 잔류량과 NOEL 자료에 의한 methidathion의 REI 계산

AEL: Allowable Exposure Level = Acceptable Daily Dose at Safe Level (ADD_{SL})

R_s : The reentry Level is that residue level which will impart the dose (AEL)

T_s : The reentry Interval

상기와 같이 피부노출량(DE)과 작물 표면 잔류량(DFRs)으로 계산한 methidathion의 REI 값은 6.6일로 계산되었다.

2) Furathiocarb의 재출입 허용기간 계산

Time (days)	작물표면잔류량 (ng/cm ²)	피부노출량 (ng/cm ²)
1	35.3	745.2
2	13.5	603.2
3	10.1	69.2
5	4.8	3.9
7	2.6	0

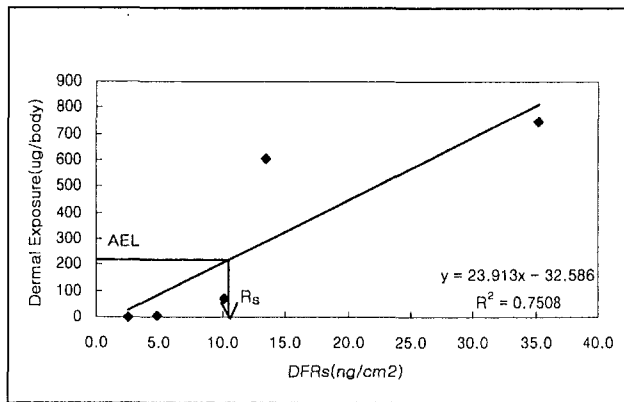


그림 36. 피부노출량과 작물 표면 잔류량과의 상관관계 (furathiocarb)

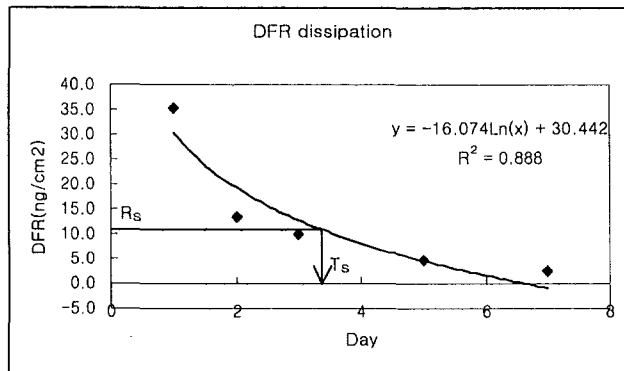


그림 37. 작물표면 잔류량과 NOEL 자료에 의한 furathiocarb의 REI 계산

상기와 같이 피부노출량(DE)과 작물 표면 잔류량(DFRs)으로 계산한 furathiocarb의 REI 값은 3.5일로 계산되었다.

나. Toxicology category에 의한 재출입 허용기간 결정⁴⁴⁾

이 방법은 미국에서 농약의 다양한 독성 값을 기준으로 재출입 허용기간을 설정하는 방법으로 이 때 사용하는 자료는 경구독성자료(Oral LD₅₀), 흡입독성자료(inhalation LD₅₀), 피부노출자료(dermal LD₅₀), 안자극성, 피부자극성 자료를 참고로 하여 REI를 결정하는 방법이다(표 95). 이 분류기준에 따르면 methidathion의 재출입 허용기간은 48시간이고, furathiocarb의 경우 실제로 사용되고 있는 REI data는 없으나 매우 빠른 시간 내에 carbofuran의 형태로 전환되므로 이것을 근거로 carbofuran의 REI를 살펴본다면 48시간으로 설정할 수 있다.

표 95. Toxicology category

Hazard Indicators	Oral LD ₅₀	Inhalation LD ₅₀	Dermal LD ₅₀	Eye Effects	Skin Effects	Reentry Interval
"Danger" I	≤ 50 mg/kg	≤ 0.2 mg/L	≤ 200 mg/kg	Corrosive Corneal Opacity not reversible within 7 days	Corrosive	72hours
"Warning" II	50~500 mg/kg	0.2~2 mg/L	200~2000 mg/kg	Corneal opacity reversible within 7 days : irritation persisting for 7 days	Severe irritation at 72 hours	48hours
"Caution" III	500~5000 mg/kg	2~20mg/L	2000~20,000 mg/kg	No corneal opacity: irritation reversible within 7days	Moderate irritation at 72 hours	24hours
"Caution" VI	≥ 5000 mg/kg	≥ 20 mg/L	≥ 20,000 mg/kg	No irritation	Mild or slight irritation at 72 hours	12hours

(Source: Farm Chemical '97)

다. 투과율을 감안한 재출입 허용기간 결정⁴⁵⁾

John Ross equation에 의한 방법으로 US EPA 방법에 피부투과율 자료를 추가하여 재출입 허용기간을 계산하는 방법으로서 계산식은 아래와 같이 유도된다.

$$TF = DE_h / DFR, \text{ or } DE_h = TF \times DFR$$

$$ADD = (DE_h \times ABS \times H/D) / BW = (TF \times DFR \times ABS \times H/D) / BW$$

$$ADD_{SL} = [(TF \times ABS \times H/D) / BW] \times DFR_{SL}, \text{ or}$$

$$DFR_{SL} = (ADD_{SL} \times BW) / (TF \times ABS \times H/D)$$

$$\ln[DFR_{SL}] = \ln[DFR_0] + K \times T$$

$$T = \{ \ln[(ADD_{SL} \times BW) / (TF \times ABS \times H/D)] - \ln[DFR_0] \} \times K^{-1}$$

ADD = absorbed daily dosage TF = transfer factor

DE_h = hourly dermal exposure SL = safe level

ABS = dermal absorption BW = body weight

H/D = hours worked per day DFR = dislodgeable foliar residues

상기의 식을 적용하여 재출입 허용기간을 계산하면,

① Methidathion

Dermal Exposure study

DAT¹ : 1344.1 ug/hr

DAT² : 828.6 ug/hr

Calculation of reentry interval

DFR₀ = 223 ng/cm²

K = -0.4954 ng/cm²/day

TF = 4872 cm²/hr

Available data

ADD_{SL} = 1000 ng/kg/day (=ADI)

BW = 60 kg

ABS = 1.249 %

따라서, methidathion의 재출입 허용기간은

$$T = [\ln\{(1000 \times 60)/(4872 \times 0.01249 \times 8)\} - \ln(223)] \times (-0.4954)^{-1} \\ = 1.2 \text{ day (28 hours)}$$

② Furathiocarb

Dermal Exposure study

DAT₁ : 204.7 ug/hr

DAT₂ : 153.8 ug/hr

Calculation of reentry interval

DFR₀ = 35.3 ng/cm²

K = -0.4138 ng/cm²/day

TF = 5116.2 cm²/hr

Available data

ADD_{SL} = 3500 ng/kg/day (=ADI)

BW = 60 kg

ABS = 20 %

따라서 furathiocarb의 재출입 허용기간은

$$T = [\ln\{(3500 \times 60)/(5116.2 \times 0.2 \times 8)\} - \ln(35.3)] \times (-0.4138)^{-1} \\ = 0.7 \text{ day(18 hours)}$$

라. PBPK model에 의한 재출입 허용기간 결정

실제로 측정한 dermal, inhalation exposure data와 dermal penetration ratio를 이용 노출된 농약이 체내에 어떻게 분포하며 그 량이 얼마나 될것인지 동물 model을 이용, 예측하여 재출입 허용기간을 설정하는 것으로 본 연구에서는 계산 결과 methidathion의 혈중 허용 농도는 0.012 ppm으로 계산되었으나, 실제 작업자의 혈액을 채취하기 시작한 12시간 이후에는 이미 혈중농도가 0.12 ppm 미만이었다. 따라서 PBPK를 이용한 재출입 허용기간은 최소 12시간으로 계산되었다.

6. 위해성 평가

미국 EPA에 근무하는 PBPK 전문가로부터 피부 노출 및 흡입 노출에 대한 기본적인 PBPK model program을 입수하여 검토하였다.

① Dermal uptake ADD for 5 years (ug/kg/day)

	조계	살포	수확 1	수확 2	전체
얼굴	lost	0.008292	0.000024	0.000013	0.008329 (0.003133%)
목	0.000002	0.000216	0.000005	0.000003	0.000226 (0.000085%)
목덜미	0.000003	0.000114	0.000003	0.000002	0.000122 (0.000046%)
아랫팔	0.000043	0.023686	0.000059	0.000147	0.023935 (0.009002%)
손	256.590998	9.262309	0.001170	0.000183	265.85466 (99.987735%)
전 체	256.591046 (96.503697%)	9.294617 (3.495698%)	0.001261 (0.000474%)	0.000348 (0.000131%)	265.887272

② Inhalation intake ADD for 5 years (ug/kg/day)

	조계	살포	수확 1	수확 2	전체
호흡	0.029794	0.132276	0.050323	0.017780	0.230153

③ Total ADD (ug/kg/day) = Dermal + Inhalation

	조계	살포	수확 1	수확 2	전체
Total	256.62084	9.426893	0.051584	0.018128	266.117445

가. Risk Characterization (위해성 결정)

상기의 결과를 기초로 독성 또는 노출에 관한 자료를 종합하여 noncarcinogenic risk(systemic hazards)를 정량적 추정하는 것이며 threshold dose-response 관계를 가정하여 Hazard quotient나 Margin of exposure를 계산, 표현한다.

1) Hazard quotient (HQ)

ADD를 reference dose 또는 ADI로 나누어서 계산하며 Hazard quotient가 1보다 크면 위해성 영향을 예상하고 1보다 작으면 위해성이 없을 것으로 예상된다.

$$HQ = ADD / RfD \text{ (ADI)}$$

	조제	살포	수확 1	수확 2
HQ	13.871396	0.509562	0.002788	0.00098

2) Margin of exposure (MOE)

MOE는 NOAEL을 ADD로 나누어서 계산하며 수치가 100보다 작으면 위해성을 예상하고 100보다 크면 위해성이 없을 것으로 예상된다.

$$MOE = NOAEL / ADD$$

	조제	살포	수확 1	수확 2
MOE	0.072091	1.962471	358.638338	1020.520741

나. 위해성 예측 model 연구

1) 연구내용

PBPK 방법에 의한 tissue dosimetry 연구는 다음과 같은 순서에 의해서 진행되었다. 연구대상 물질을 선정하고, 이에 대한 실험동물의 생리, 생화학, 조직학적 인자들을 수집한 후, PBPK model을 설계하였다. 그리고, 연구대상 물질의 특정 노출 조건을 설정하고 PBPK model을 simulation 하였다.

가) PBPK Model 설정

간장, 신장, 지방, 근육, 혈액, 그리고 기타 등 6개의 구획 (compartments)으로 나누었다. 물질의 노출 경로를 고려하여 피부와 소화기관도 별도의 구획으로 설정하였다. 그리고 각 compartments를 순환기관(혈관)으로 연결하였으며, 주로 간장에

서 물질 대사가 일어남을 가정하였다.

나) PBPK Model에 필요한 생리, 생화학적 인자

PBPK 방법에 의한 tissue dosimetry를 성공적으로 수행하기 위해서는 앞서 설정된 PBPK model에 필요한 생리·생화학적 인자들을 먼저 수집하는 것이 중요하다. 생리학적인 인자들은 해당 문헌에서 참고하였으며, 생화학적 인자들은 적당한 값을 임의로 선택하였으며, 향후 해당 인자들의 정확한 값들은 적절한 실험을 수행하여 결정할 예정이다. 계속되는 연구에서는 조직/혈액 분배 계수(tissue/blood partitioning coefficient)들과 물질 대사 속도 상수(capability and affinity constant of metabolism)등의 생화학적 인자들을 결정할 것이다.

다) PBPK Model Simulation

앞서 결정한 PBPK model을 대상으로 Advanced Continuous Simulation Language(ACSL, Version 10 for Windows, MGA Software, Concord, MA, USA, 1995)를 사용하여 적절한 program을 작성하였고, Microsoft Fortran 5.1 Program을 이용하여 code화 및 compiling 하였다.

라) Doses Extrapolation

앞서 설정한 PBPK model을 이용하여 물질의 노출 농도를 변경하였을 때 나타날 수 있는 tissue dosimetry의 결과를 simulation 하였다. 즉, 노출량이 달라질 때의 각 compartments에 분포 및 잔류되는 물질의 농도를 추정하였다.

2) 연구결과

가) PBPK Model

6개의 compartments로 구성된 PBPK model을 그림 38과 같이 설계하였다. 각 compartment는 순환계인 혈관으로 연결하였고, 물질의 경구 노출 경우를 고려하여 소화기관에서 간장으로 흡수되는 경로를 설정하였다. 일반적으로 체내 흡수된 물질의 대사는 주로 간장에서 일어나므로, 간장으로부터 물질 대사에 의한 흡수된 물질의 제거가 일어나도록 설계하였다. PBPK model에 사용된 각 compartment의 물질 수치식은 다음과 같았다.

Liver Compartment:

$$VL*(dCL/dt) = QL*CA-QL*CL/PL-VMAX*CL/(KM+CL)-KF*CL+KA*QG$$

Kidney Compartment:

$$VK*(dCK/dt) = QK*CA-QK*CK/PK-KEX*CK$$

Fat Compartment:

$$VF*(dCF/dt) = QF*CA-QF*CF/PF$$

Muscle Compartment:

$$VM*(dCM/dt) = QM*CA-QM*CM/PM$$

Lump Compartment:

$$VT*(dCT/dt) = QT*CA-QT*CT/PT$$

Blood Compartment:

$$VB*(dCA/dt) = QL*CL/PL+QK*CK/PK+QF*CF/PF+QM*CM/PM \\ +QT*CT/PT-(QL+QK+QF+QM+QT)*CV$$

$$CV = VB*(dCA/dt)/QC$$

여기서 물질 수치식에 사용된 각 symbol들의 의미는 다음과 같았다. CA와 CV는 각각 물질의 동맥과 정맥 혈중 농도이며, QX, CX, PX, 그리고 VT는 compartment X(X=L, liver; X=K, kidney; X=F, fat; X=M, muscle; X=T, lump tissue)의 혈류량, 농도, 조직:혈액 분배계수, 및 조직의 부피를 각각 의미한다.

나) PBPK Model 에 적용된 주요 생화학적 인자들

(1) 대사 속도 상수

간장 세포 내에서의 물질의 *in vitro* 대사 속도 상수는 $V_{max}=5.2\pm 1.5$ ug/mgprotein/min의 값을 설정하였고, 이를 *in vivo* 대사 속도 상수로 환산하여 18.7 mg/kg body weight/hr의 값을 PBPK model에 적용하였다. 한편, Km 값은 *in vitro*의 경우, 0.7 ± 0.4 mM의 값을 설정하였고, 이 값을 *in vivo*의 것과 동일하다고

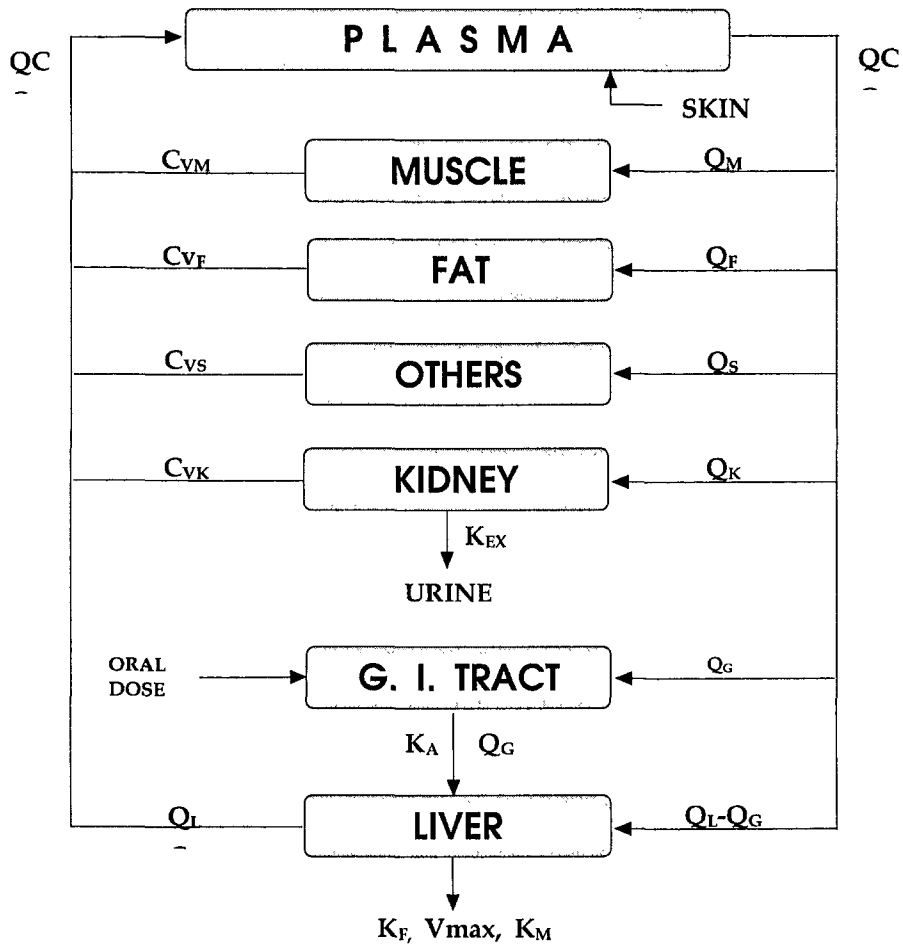


그림 38. A Primitive PBPK model for Pesticide Exposure

가정하였다.

(2) 조직/혈액 분배계수

조직/혈액 분배계수는 물질의 체내 분포를 결정지어 주는 중요 인자이다. 조직/물 그리고 혈액/물의 분배계수를 각각 예상하여, 이들로부터 조직/혈액 분배계수를 결정하였다. 간장, 신장, 근육, 지방 등의 조직별 분배계수는 각각 1.14, 0.78, 0.69, 그리고 1.5의 값을 적용하였다.

다) PBPK Model Simulation

(1) ACSL Program

앞서 적용한 생화학적 인자들과 문헌에서 조사된 생리, 조직학적 인자들을 PBPK model에 대입하고, ACSL program을 작성하였다. ACSL program은 file.csl (project 파일)과 file.cmd (실행파일)로 구성된다. 본 연구에 사용된 file.csl의 program codes는 다음의 표와 같았다. ACSL program은 미국의 MGA Software 사로부터 제공받은 것을 사용하였으며, Microsoft Fortran 5.1의 지원을 받아 compiling 시켰다. reentry.csl 파일을 실행시켜서 compiling 된 각종 보조파일들은 reentry.blg, reentry.dat, reentry.for, reentry.inc reentry.log, reentry.obj, reentry.out, reentry.prj reentry.prx, reentry.rrr, 등이었다.

이들 가운데 reentry.prj의 파일 형태는 다음과 같았다.

```
reentry.prj
[Translator Options]
MacroFile=c:\acsl\acsl.mac
UserMain=False
Debug=False
DespiteErrors=False
ListFile=reentry.out
IncludeSource=True
ExpandMacros=False
Precision=Single
```

TranslatorTableSize=100000
RuntimeTableSize=100000
New=True

[Compiler Options]

FortranSwitches=
LinkerSwitches=
CLibraried=False
ExecutableFile=reentry.prx
ReLink=False

[Runtime Options]

StartupCommand=True
CommandFile=reentry.cmd
RRRFile=reentry.rrr
LogFile=reentry.log

[Settings]

Version=ACSL2.0
Opened=False

[Model Options]

New=False
CSLFile=reentry.csl
FortranFile=reentry.for
ObjectFile=reentry.OBJ

(2) Simulation

작성된 PBPK model에 앞서 결정된 각종 인자들을 삽입하고 ACSL program을 실행하여 simulation 하였다. Simulation curve가 예상되는 각 조직별 물질농도와

일치될 때까지 Ka(약물의 소장 흡수 속도 상수)와 *in vivo* Vmax의 값을 조절하여 최적 값을 구하였다. Simulation 결과는 그림 39와 같았다. 그림의 각 표시점(symbols)은 실험실적 경구 노출시 실험동물의 각 기관내 물질농도를 나타내고 있으며 곡선(solid curve)은 simulation 결과를 표현해 주고 있다. 그림 40~43은 물질의 혈중, 간장, 신장, 그리고 지방 조직내 농도를 나타내고 있다. 결과에서 보는 바와 같이 일반적인 약동력학적 기법으로는 최소 5~7점의 시간대별 물질의 조직 분포 변화량을 분석, 조사해야 하지만, PBPK model을 사용하면 2~3 점이하의 시간대별 조사로서도 이를 충족시킬 수 있음을 알 수 있었다. 그림 43은 시간이 경과됨에 따라 생성되는 노출 물질의 대사물질 총량을 나타내고 있다. 이 결과는 실험동물이 물질에 노출된 후 체내 대사에 의해 생성된 주요 대사체의 생성량을 예측할 수도 있음을 보여준다.

라) 노출 조건에 따른 조직별 물질 농도 예측

물질의 노출량을 달리하는 경우의 각 조직내 약물 분포와 잔류 정도를 예측하기 위하여 초기 물질 노출 조건을 달리하여 simulation 한 결과들은 그림 44~48과 같았다. 그림 44~47 내의 각 표시점은 앞서 언급한 실험실적 각 조직내 농도이며, 실선은 이 값의 3배에 해당하는 물질을 동일한 방법으로 실험동물에게 노출시켰을 때, 예상되는 농도의 변화를 의미한다. 또한, 그림 48은 해당 노출 조건하에서 생성

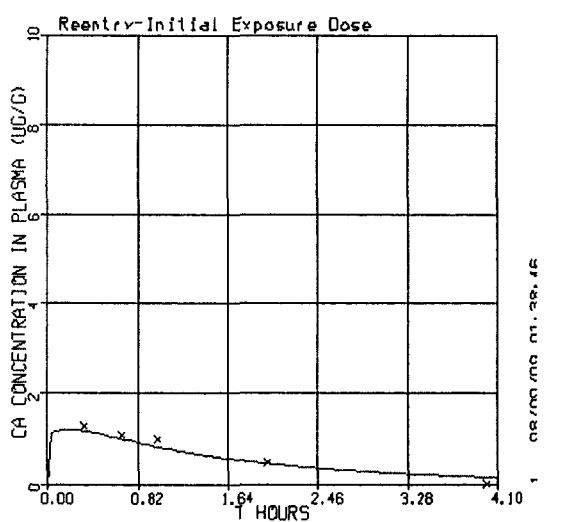


그림 39. 초기 노출 조건에 의한 물질의 혈중농도 변화

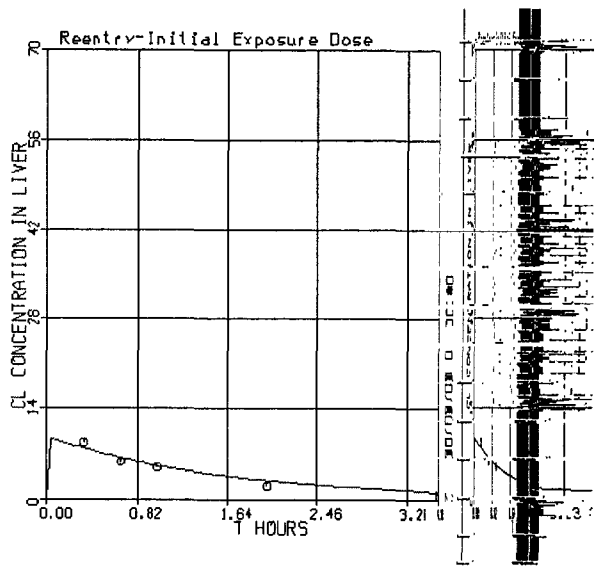


그림 40. 초기 노출 조건에 의한 간장 내 물질 농도 변화

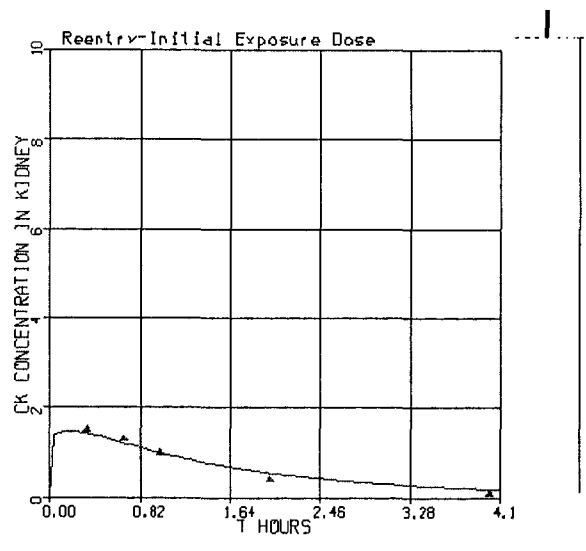


그림 41. 초기 노출 조건에 의한 물질의 신장 내 농도 변화

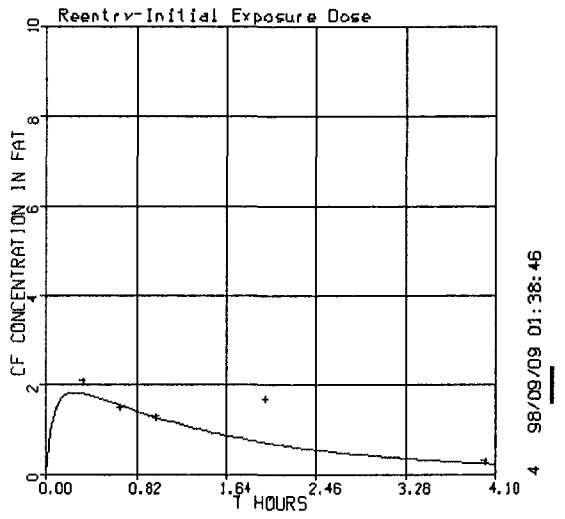


그림 42. 초기 노출 조건에 의한 지방내 물질의 농도 변화

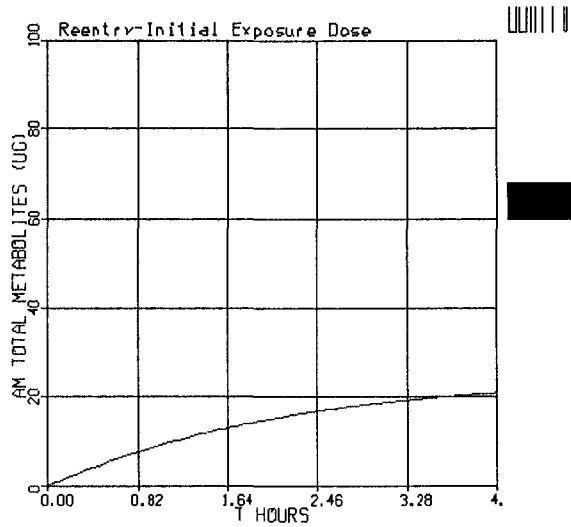


그림 43. 초기 노출 조건에 의한 물질의 대사체 총량의 변화

되는 대사물질의 시간에 따른 총량의 변화를 표현하고 있다. 이러한 결과들은 PBPK model을 사용한 simulation 시, 노출 조건의 변화에 따라서도 조직별 물질의 유효농도를 용이하게 예측할 수 있음을 보여주고 있다.

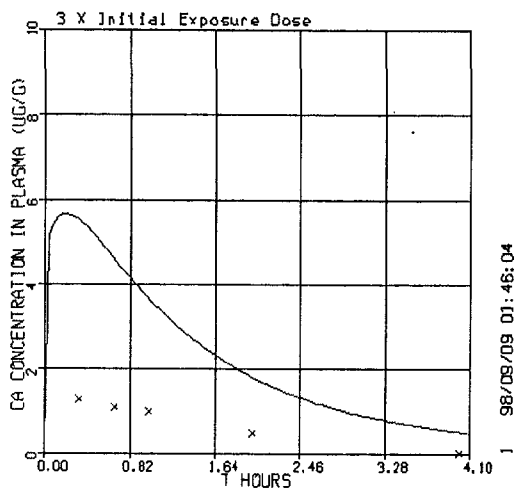


그림 44. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 혈중 물질 농도 변화(초기 노출량의 3배)

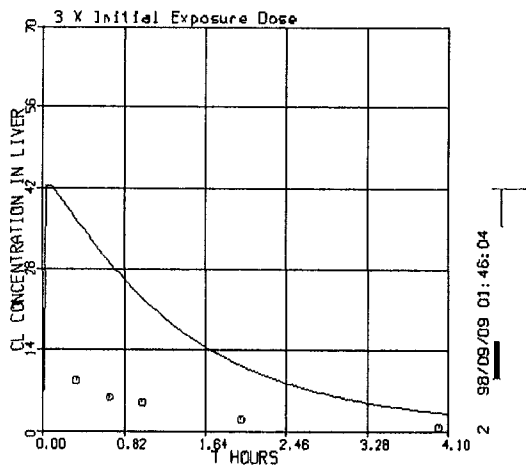


그림 45. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 간장내 물질의 농도 변화(초기 노출량의 3배)

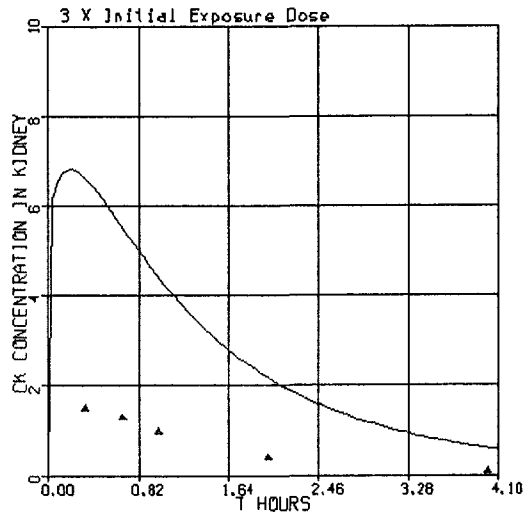


그림 46. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 신장내 물질 농도 변화(초기 노출량의 3배)

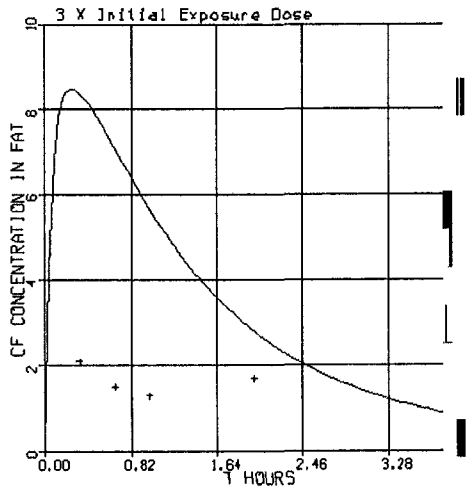


그림 47. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 지방내 물질의 농도 변화(초기 노출량의 3배)

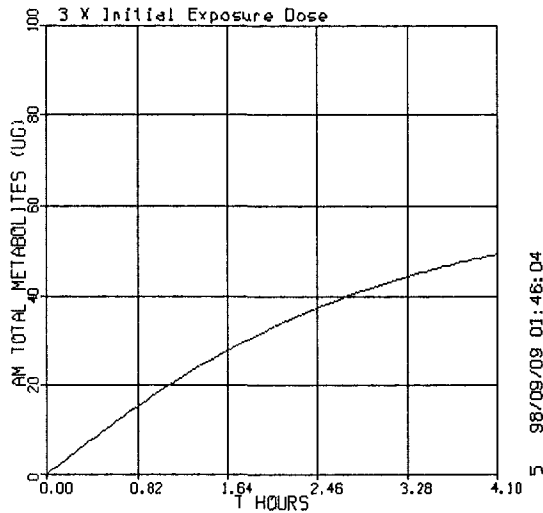


그림 48. 노출 조건을 변경한 경우 예상되는 물질의 대사체 총량의 변화(초기 노출량의 3배)

마) 결론

앞서 언급한 연구 결과들을 요약하면 다음과 같다.

첫째, PBPK 방법은 체내 각 조직별 물질의 유효 농도를 예측할 수 있는 기법이 될 수 있다. 독성물질 노출시, 생물체의 각 조직별 독성 물질의 유효 농도를 예측하는 것은 해당 물질의 위해도를 결정하는 중요한 인자가 되므로, PBPK 방법을 활용하면 해당 물질의 유효 농도 변화를 용이하게 예측할 수 있다. 둘째, 노출 조건을 변화시키는 경우, PBPK 기법을 활용하면 노출 조건에 따른 외삽이 가능하다. 실험실적 조건하에서 획득된 결과들을 현장에 적용하는 경우, 외삽에 따른 불확실성을 피할 수 없다. 그러나, PBPK 기법에 의한 simulation은 발생할 수 있는 불확실성을 감소시키게 된다.

이와 같은 결과들은 적절히 설정된 PBPK model을 활용하여 reentry 조건을 결정할 때 인체의 위해도를 극소화할 수 있는 방안이 됨을 의미하고 있다. 따라서, 현장의 실제 노출 조건하에서 예상되는 위해도를 결정하기 위하여 PBPK model에 관한 연구를 계속 할 필요가 있다고 사료된다.

다. Methidathion의 위해성 예측 model 연구

1) Reentry 허용 기준 설정을 위한 Tissue Dosimetry

농약 사용에 따른 재출입 허용 기준 값은 해당 물질의 위해성을 평가한 다음, 체내 독성물질의 최대 허용 잔류량을 산출하고 이를 근거로 인체 노출량을 재 산정한 후, 주변 환경 내 농약 허용 한계 농도를 예상하여 결정하게 된다. 체내 독성물질인 농약 성분의 최대 허용 잔류량은 시간에 따라 급격히 변화하기 때문에 정확한 toxicokinetics가 필요하다. 즉, 체내 농약 허용 한계 값을 설정하기 위해서는 인체가 농약에 노출되는 시나리오에 따라서 변하는 인체 내 독성 물질의 잔류 농도 변화 추이와 잔류 예상 농도를 예측할 수 있어야만 한다. 여기에서 인체 노출량은 독성 물질에 노출된 인체에 실제로 유입된 양을 의미하며, 좁은 의미에서는 혈중 농도와 잔류량을 뜻하고 있다.

독성물질의 생체 내 분포량 등을 예측하기 위한 기존의 독성물질 동력학(classical toxicokinetics)은 단순한 기계적이고 수치 해석적인 방법으로 접근하고 있기 때문에 제한된 노출 조건하에서만 응용이 가능하였었다. 예를 들어, 독성물질의 노출 경로가 현저히 다른 경우, 한가지 경로로 물질을 노출시켜 얻어진 독성물질 동력학적 결과를 이용하여 또 다른 노출 경로의 노출 조건하에서 생체내 분포도를 예측하기가 심히 곤란하였다. 그러므로 동일 물질임에도 불구하고 각각의 독성물질 노출 조건에 맞는 물질 동력학적 연구를 다시 시행하여야 하는 불편함과 복잡함이 동반되었다. 본 과제에서 시도하고 있는 생리학적 약물동력학(Physiologically-based Pharmacokinetics, PBPK)이란 기존의 수치해석적 약물동력학 방법이 아닌, 생체의 생리.조직.해부.생화학적 개념을 포함시킨 새로운 약동력학 연구분야로,³⁹⁾ PBPK 방법에 의한 약물동력학적 모델(PBPK Model)을 활용하면, 독성물질의 노출 방법, 노출량, 그리고/또한 노출 경로에 따라서 생체내 각 기관이나 세포별 독성물질의 유효농도를 비교적 정확히 예측할 수 있는⁴⁰⁾ 강점이 있다. 그뿐만 아니라, 조건이 서로 다른 독성물질의 노출 방법간에도 외삽(route-to-route extrapolation)이 가능한 상호 호환성이 있으므로 기존의 약동력학적 방법의 제한점을 크게 해소할 수 있다.

2) PBPK 기법을 이용한 인체 위해성 평가

위해성 평가시 PBPK modeling의 장점은 실험동물의 model에 인체의 생리, 생

화학적 인자를 대입함으로써 인체의 tissue dosimetry가 가능한 animal-to-human extrapolation이 용이하다는 점이다. 즉, PBPK 모델은 종간 외삽(Species Extrapolation)이 가능하므로 약동력학의 궁극적인 목표인 동물실험 결과로부터 인체내 물질 분포의 예측도 가능하도록 하는 수단이 될 수 있다.

일반적으로 유독물질에 의한 환경오염과 인체 위해성을 평가할 때, ① 환경 노출량, ② target tissue 내 물질의 유효 농도, ③ target tissue에서의 물질 반응 기작, ④ 단기간내 발현되는 독성, 그리고 ⑤ 장기적 독성 효과 등에 초점을 맞추고 있다. 이때, PBPK model을 사용하여 ① 및 ② 단계의 내용을 수행할 수 있다. 이와 같은 배경에 따라서 독성물질에 대한 PBPK modeling 연구를 시작하였으며 해당 물질의 PBPK model 개발을 본 연구과제의 목표로 설정하였었다. 이를 위하여 methidathion 경피투여 PBPK model을 만들었고, 이 model의 운용을 시도하였다. 또한, 생리학적, 생화학적 인자들과 생체 잔류량을 측정하여 앞서 설정한 PBPK model의 유용성을 확인하였으며, 노출조건과 노출량에 따른 각 조직 또는 혈액 내 목표물질의 잔류량을 예측하였다.

재출입 허용 기준 설정을 위한 연구에서 본 과제의 결과 활용성은 첫째, 노출 시나리오에 따라서 인체 속으로 흡수되어 혈액을 경유하여 체외로 배출된 물질의 양이나, 혈액중에 잔류하고 있는 물질의 양을 예측할 수 있는 점이며, 둘째, 노출조건에 따라서 시도된 물질 투여량의 실제 체내 유입량을 산정할 수 있다는 점이다. 따라서, 본 과제에서 확립한 PBPK modeling 기법은 농약 사용에 따른 인체 노출량 평가에 매우 유용하게 사용될 것으로 사료된다.

3) 연구내용 및 연구방법^{46~51)}

재출입 (reentry) 허용 기준을 설정하기 위해 적용한 PBPK model에 의한 tissue dosimetry 연구는 다음과 같은 내용을 추진하면서 진행되었다. 즉, 연구대상 물질로 선정된 methidathion에 대한 실험동물의 생리, 생화학, 조직학적 인자들을 수집한 후, PBPK model을 설계하였다. 그리고, 연구대상 물질의 특정 노출 조건을 설정하고 PBPK model을 simulation 하였다. 또한, 노출농도, 노출경로, 또는 동물체-인체 간의 외삽(extrapolations)을 시도하여 다양한 노출 조건하에서도 tissue dosimetry가 가능하도록 하였다.

가) PBPK Model 설정

간장(Liver), 신장(Kidney), 지방(Fat), 근육(Tissue 또는 Lump), 그리고 혈액(Blood) 등 5개의 구획 (compartments)으로 나누었다. 물질의 노출 경로를 고려하여 피부(dermal exposure)와 소화기관(oral exposure)도 별도의 구획으로 설정하였다. 그리고 각 compartments를 순환기관(혈관)으로 연결하였으며, 주로 간장에서 물질 대사가 일어나고, 간장 및 신장에서 물질의 배설이 발생하는 것으로 가정하였다. 특히, 물질의 경피 노출 과정을 상정하여 피부의 일부분에 물질의 투여 및 체내 흡수를 위한 patch 구획을 추가하였다.

나) PBPK Model에 필요한 생리, 생화학적 인자

PBPK 방법에 의한 tissue dosimetry를 성공적으로 수행하기 위해서는 앞서 설정된 PBPK model에 필요한 생리, 생화학적 인자들을 먼저 수집하였다. 생리학적인 인자들은 해당 문헌에서 참고하였으며, 생화학적 인자들은 앞서서 언급한 바와 같이 적절한 실험 결과들을 이용하였다. 예를 들면, 조직/혈액 분배 계수(tissue : blood partitioning coefficient)들과 물질 대사 속도 상수(capability and affinity constant of metabolism)등의 생화학적 인자들이 그것이다.

표 96. Methidathion의 간장, 신장, 혈액 조직내 평형농도와 물에 대한 분배계수

Tissue	Ct		Cw		Ptw = Ct/Cw	
	평균농도(ppm)	RSD	평균농도(ppm)	RSD	분배계수	RSD
Liver	78.79	0.99	5.30	3.68	14.87	4.76
Kidney	57.57	1.35	7.78	3.26	7.41	4.53
Blood	71.86	3.88	13.65	2.50	5.27	6.41

다) PBPK Model Simulation

앞서 결정한 PBPK model을 대상으로 Advanced Continuous Simulation Language (ACSL, Version 10 for Windows, MGA Software, Concord, MA, USA, 1995)를 사용하여 적절한 program을 작성하였고, Microsoft Fortran 5.1 Program을

이용하여 code화 및 compiling 하였다.

라) Doses Extrapolation

앞서 설정한 PBPK model을 이용하여 물질의 노출 농도를 변경하였을 때 나타날 수 있는 tissue dosimetry의 결과를 simulation 하였다. 즉, 노출량이 달라질 때의 각 compartments에 분포 및 잔류되는 물질의 농도를 추정하였다.

- ① model 에 적용된 원 농도: 1159.5 mg/kg (1.0 x dose)
- ② 농도 외삽시 적용된 농도: 239.5 mg/kg (0.25 x dose), 115.9 mg/kg (0.01 x dose) 및 2319 mg/kg (2.0 x dose)

마) Animal-to-Human Extrapolation⁵²⁾

실험동물을 이용하여 설계된 PBPK model을 이용하여 인체에 적용할 수 있도록 생물종간 외삽을 실시하였다. Model의 simulation에 필요한 일부 상수들, 예를 들면, 체중, 혈류량, 체중대비 조직비율 등의 생리적 상수들과 대사 속도 및 배설 속도 등의 생화학적 상수들을 치환하고 simulation 하였다. 다음의 표 97은 simulation에 적용된 실험동물-인체의 종간 외삽을 위한 주요 생리학적 인자들의 비교표이다.

표 97. 종간 외삽을 위한 주요 생리학적 인자의 비교

	실험동물	인체
체중	200 g	70 kg
대뇌	2.0 g	1.4 kg
심장	0.5 g	0.33 kg
신장	1.9 g	0.31 kg
간장	8.3 g	1.8 kg
근육	100 g	28 kg
호흡량	0.17 L/min	7.5 L/min
혈류량	0.0085 L/min	6.0 L/min

4) 연구 결과

가) PBPK Model

6개의 compartments로 구성된 PBPK model을 그림 49와 같이 설계하였다. 각

compartment는 순환계인 혈관으로 연결하였고, 물질의 경구 노출 경우를 고려하여 소화기관에서 간장으로 흡수되는 경로를 설정하였다. 일반적으로 체내 흡수된 물질의 대사는 주로 간장에서 일어나므로, 간장으로부터 물질 대사에 의한 흡수된 물질의 제거가 일어나도록 설계하였다. PBPK model에 사용된 각 compartment의 물질 수지식은 다음과 같았다.

Liver Compartment:

$$V_L \cdot (dC_L/dt) = Q_L \cdot C_A - Q_L \cdot C_L / P_L - V_{MAX} \cdot C_L / (K_M + C_L) - K_F \cdot C_L \cdot Q_L$$

Kidney Compartment:

$$V_K \cdot (dC_K/dt) = Q_K \cdot C_A - Q_K \cdot C_K / P_K - K_{EX} \cdot C_K \cdot Q_K$$

Fat Compartment:

$$V_F \cdot (dC_F/dt) = Q_F \cdot C_A - Q_F \cdot C_F / P_F$$

Muscle Compartment:

$$V_M \cdot (dC_M/dt) = Q_M \cdot C_A - Q_M \cdot C_M / P_M$$

Lump Compartment:

$$V_T \cdot (dC_T/dt) = Q_T \cdot C_A - Q_T \cdot C_T / P_T$$

Blood Compartment:

$$V_B \cdot (dC_A/dt) = Q_L \cdot C_L / P_L + Q_K \cdot C_K / P_K + Q_F \cdot C_F / P_F + Q_M \cdot C_M / P_M + Q_T \cdot C_T / P_T - (Q_L + Q_K + Q_F + Q_M + Q_T) \cdot C_V$$

$$C_V = V_B \cdot (dC_A/dt) / Q_C$$

여기서 물질 수지식에 사용된 각 symbol들의 의미는 다음과 같았다. CA와 CV는 각각 물질의 동맥과 정맥 혈중 농도이며, QX, CX, PX, 그리고 VT는 compartment X(X=L, liver; X=K, kidney; X=F, fat; X=M, muscle; X=T, lump tissue)의 혈류량, 농도, 조직:혈액 분배계수, 및 조직의 부피를 각각 의미한다.

나) PBPK Model 에 적용된 주요 생리.생화학적 인자들

(1) 대사 속도 상수 및 물질 이동 계수

간장 세포 내에서의 물질의 *in vivo* 대사 속도 상수로는 35.0 mg/kg body weight/hr의 값을 PBPK model에 적용하였다. 한편, Km 은 0.49 ± 0.4 mM 의 값으로 설정하였다. 간장 세포로부터 대사되지 아니하고 배출되는 물질의 배설 속도 상수(KFC)는 0.3, 신장으로부터 직접 배설되는 속도의 상수(KEX)는 0.4로 하였다. Methidathion이 patch로부터 피부로 유입되는 flux에 관련된 상수인 피부투과 속도 상수(KA)는 실험 값인 15를 부여하였다.

(2) 조직:혈액 분배계수

조직/혈액 분배 계수는 물질의 체내 분포를 결정지어 주는 중요 인자이다. 조직:물 그리고 혈액:물의 분배계수를 각각 계산하여, 이들로 부터 조직/혈액 분배계수를 결정하였다. 간장, 신장, 근육, 지방 등의 조직별 분배계수는 각각 2.82, 1.41, 2.50, 그리고 2.00의 값을 적용하였다.

표 98. Methidathion의 혈액에 대한 간장과 신장 조직의 분배계수

Tissue	$P = P_{tw}/P_{bw}$
Liver, P_L	2.82
Kidney, P_K	1.41
Fat, PF	2.00
Tissue, PT	2.50

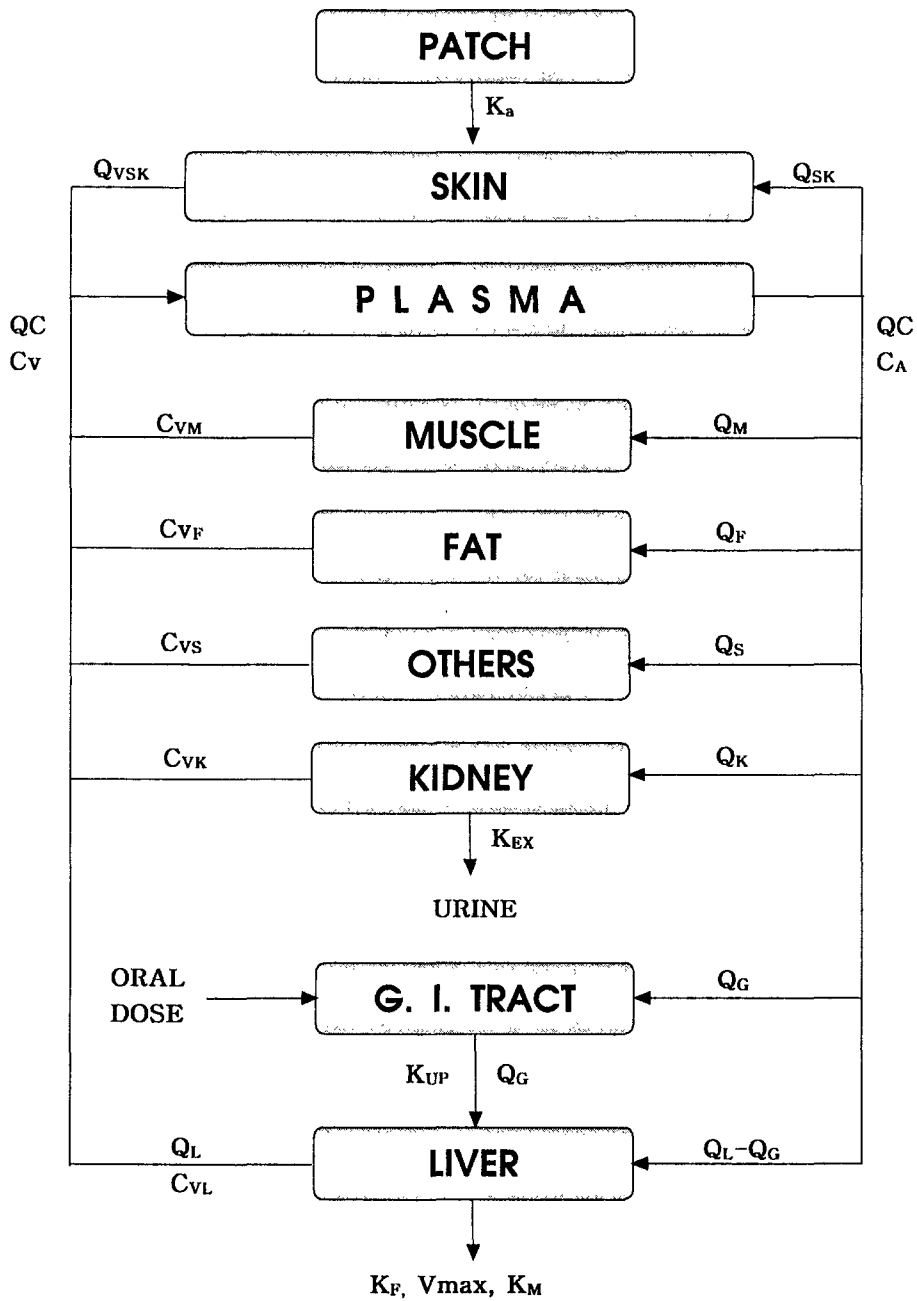


그림 49. A PBPK model for Methidathion

다) PBPK Model Simulation

(1) ACSL Program

앞서 적용한 생화학적 인자들과 문헌에서 조사된 생리, 조직학적 인자들을 PBPK model에 대입하고, ACSL program을 작성하였다. ACSL program은 file.csl (project 파일)과 file.cmd (실행파일)로 구성된다. 본 연구에 사용된 file.csl의 program codes는 다음과 같았다. ACSL program은 미국의 MGA Software 사로부터 제공받은 것을 사용하였으며, Microsoft Fortran 5.1의 지원을 받아 compiling 시켰다. reentry.csl 파일을 실행시켜서 complining 된 각종 보조파일들은 reentry.blg, reentry.dat, reentry.for, reentry.inc reentry.log, reentry.obj, reentry.out, reentry.prj reentry.prx, reentry.rrr, 등이었다.

본 model에 적용한 csl file과 cmd file 은 각각 다음과 같았다.

```
PROGRAM:METHIDATHION BIOLOGICAL MONITORING(DERMAL)
```

```
!Title for project = methidathion skin exposure to rat (methskin.prj)
```

```
!Application to doses and species extrapolation for exposure assessment in human
```

```
!99pbpk/inje/hwang/reentry
```

```
INITIAL
```

```
!Physiological parameters
```

```
CONSTANT    BW = 0.3          !BODY WEIGHT
CONSTANT    QPC= 0.15        !FRACTION OF FLOW TO LUNG
CONSTANT    QCC= 0.15        !CARDIAC OUTPUT (L/HR.KG)
CONSTANT    QLC= 0.25        !FRACTION OF FLOW TO LIVER
CONSTANT    QKC= 0.25        !FRACTION OF FLOW TO KIDNEY
CONSTANT    QFC= 0.07        !FRACTION OF FLOW TO FAT
CONSTANT    QTC= 0.23        !FRACTION OF FLOW TO LUMP TISSUE
CONSTANT    QSKC= 0.05       !FRACTION OF FLOW TO SKIN
CONSTANT    VKC= 0.007       !FRACTION OF KIDNEY
CONSTANT    VLC= 0.04        !FRACTION OF LIVER
CONSTANT    VFC= 0.07        !FRACTION OF FAT
```

CONSTANT VBC= 0.05 !FRACTION OF BLOOD
 CONSTANT A= 6.25 !EXPOSED SKIN AREA (CM**2)
 CONSTANT VSKC= 0.10 !FRACTION OF SKIN
 CONSTANT DEPTH= 0.1 !SKIN DEPTH (CM)

!Chemical specific parameters

CONSTANT PL = 2.82 !LIVER/BLOOD PARTITION COEFF
 CONSTANT PF = 2.0 !FAT/BLOOD PARTITION COEFF
 CONSTANT PK = 1.3 !KD/BL PARTITION COEFF
 CONSTANT PT = 2.5 !LUMP TISSUE/BLOOD P COEFF
 CONSTANT PSK = 35 !SKIN/AIR P COEFF (ARTIFICIAL)
 CONSTANT PB = 15 !BLOOD/AIR (ARTIFICIAL)
 CONSTANT PSKLQ = 0.1 !SKIN/LIQUID P COEFF ON SKIN
 CONSTANT MW = 302.3 !MOLECULAR WEIGHT OF MBT
 CONSTANT VMAXC = 35. !CAPACITY OF SATURABLE
 !METABOLISM (MG/HR)
 CONSTANT KM = 0.49 !AFFINITY OF SATURABLE
 !METABOLISM (MG/L)
 CONSTANT KFC = 0.3 !FIRST ORDER RATE CONSTANT
 CONSTANT KEX = 0.4 !URINARY EXCRETION RATE
 CONSTANT MF = 1. !MODIFYING FACTOR
 CONSTANT VSFC = 1.0 !INITIAL VOLUME ON SKIN PATCH (ML)
 CONSTANT KLOSS = 0. !LOSS RATE CONSTANT PATCH (CM3/HR)
 CONSTANT ESWTCH = 1. !EVAPORATION RATE TURNED OFF
 CONSTANT EVCON = 5.9 !EVAPCONSTAN
 !Exposed Dose
 CONSTANT DOSEI=1159.5 !INITIAL SKIN APPLICATION (MG/KG)
 CONSTANT KA= 980 !SKIN ABSORPTION RATE (UG/CM2/HR)

!SCALED parameters

VB = VBC*BW !VOLUME OF BLOOD

VF = VFC*BW !VOLUME OF FAT (L)
 VL = VLC*BW !VOLUME OF LIVER (L)
 VK = VKC*BW !VOLUME OF KIDNEY (L)
 VSK = A*DEPTH !SKIN VOLUME UNDER EXPERIMENT(ML)
 !VT = 0.40*BW-VL-VF-VK-VB !VOLUME OF TISSUE (L)
 vt = 0.82*bw -vf-vsk/1000. !VOLUME OF TISSUE (L)
 QC = QCC*BW**0.74 !CARDIAC OUTPUT (L/HR)
 QP = QPC*BW**0.74 !ALVEOLAR VENTILATION (L/HR)
 QL = QLC*QC !LIVER BLOOD FLOW (L/HR)
 QK = QKC*QC
 QF = QFC*QC !FAT BLOOD FLOW (L/HR)
 QSK = QSKC*(QC*1000.)*(A/TA) !SKIN BLOOD FLOW UNDER EXP (ML/HR)
 !QT = QC-QF-QL-QK-(QSK/1000.)-QP !TISSUE BLOOD FLOW (L/HR)
 qt =0.24*qc -qf-(qsk/1000.)
 TA = (9.1*((BW*1000.）**0.7)) !TOTAL SKIN
 PSKB = PSK/PB !CALCULATED SKIN/BLOOD P COEFF
 P = (KA/1000)/(2000) !CALCULATED PERMEABILITY (CM/HR)
 DOSE = DOSEI*BW !ACTUAL DOSE TO INDIVIDUAL (MG)
 CSFC = DOSE/VSFC !INITIAL PATCH CONC
 LOSS = KLOSS*CSFC !LOSS RATE (MG/HR)
 KF = KFC/(BW**0.3) !FIRST ORDER RATE (HR-1)
 VMAX = VMAXC*BW**0.74 !IN VIVO METABOLIC CAPACITY (MG/HR)
 EVAP = EVCON*ESWICH
 RAEVAP = EVAP*A

!Timing commands

CONSTANT TSTOP=48 !LENGTH OF EXPERIMENT (HR)
 CONSTANT POINTS=100 !NUMBER OF POINTS IN PLOT
 CONSTANT CINT=0.05 !COMMUNICATION INTERVAL

END !END OF INITIAL

DYNAMIC

ALGORITHM IALG = 2 !GEAR METHOD FOR STIFF SYSTEMS

DERIVATIVE

TERMT(T.GE.TSTOP)

PROCEDURAL (CSFC, ASFC)

IF (ASFC .LE. 0.) CSFC=0.

IF (T .GE. TSTOP) CSFC=0.

IF (ASFC .LE. 0.) RAEVAP=0.

IF (T .GE. TSTOP) RAEVAP=0.

END

!END OF PROCEDURAL

!ASFC = ANOUNT ON SKIN PATCH (MG)

RASFC = P*A*(CSK/PSKLQ-CSFC) - RAEVAP

DASFC = INTEG(RASFC, DOSE)

ASFC = AMAX1(DASFC, 0.)

AEVAP = INTEG(RAEVAP, 0.)

!ASK AMOUNT IN SKIN

!RASK = P*A*((CSFC-(CSK/PSKLQ)) + QSK*((CA/1000.)-CVSK))

RASK = P*A*((CSFC-(CSK/PSKLQ)) + QSK*((CA/1000.)-CVSK))

! RASK = QD*(CSFC-(CSK/PSKLQ)) + QSK*(CA-CVS)

ASK = INTEG(RASK, 0.)

CVSK = ASK/(VSK*PSKB)

!CSK = ASK/(VSK*1000)

CSK = ASK/VSK

!absorbed amount into skin-FLUX

FLUX = P*A*(CSFC-(CSK/PSKLQ))

TFLUX = INTEG(FLUX, 0.)

!AT = AMOUNT IN LUMP TISSUE (MG)

$$\text{RAT} = \text{QT} * (\text{CA} - \text{CT} / \text{PT})$$

$$\text{AT} = \text{INTEG}(\text{RAT}, 0.)$$

$$\text{CT} = \text{AT} / \text{VT}$$

$$\text{!AK} = \text{AMOUNT IN KIDNEY TISSUE (MG)}$$

$$\text{RAK} = \text{QK} * (\text{CA} - \text{CK} / \text{PK})$$

$$\text{AK} = \text{INTEG}(\text{RAK}, 0.)$$

$$\text{CK} = \text{AK} / \text{VK}$$

$$\text{!AU} = \text{URINARY EXCRETION FROM KIDNEY (MG)}$$

$$\text{!RAU} = \text{KEX} * (\text{CK} / \text{PK}) * \text{VK}$$

$$\text{RAU} = \text{KEX} * \text{CA} * \text{QK}$$

$$\text{AU} = \text{INTEG}(\text{RAU}, 0.)$$

$$\text{!AF} = \text{AMOUNT IN FAT TISSUE (MG)}$$

$$\text{RAF} = \text{QF} * (\text{CA} - \text{CF} / \text{PF})$$

$$\text{AF} = \text{INTEG}(\text{RAF}, 0.)$$

$$\text{CF} = \text{AF} / \text{VF}$$

$$\text{!AL} = \text{AMOUNT IN LIVER TISSUE (MG)}$$

$$\text{RAL} = \text{QL} * (\text{CA} - \text{CL} / \text{PL}) - \text{RAM}$$

$$\text{AL} = \text{INTEG}(\text{RAL}, 0.)$$

$$\text{CL} = \text{AL} / \text{VL}$$

$$\text{!AM1} = \text{AMOUNT METABOLIZED (MG)}$$

$$\text{RAM1} = \text{VMAX} * (\text{CL} / \text{PL}) / (\text{KM} + \text{CL} / \text{PL})$$

$$\text{AM1} = \text{INTEG}(\text{RAM1}, 0.)$$

$$\text{!AM2} = \text{FIRST ORDER EXCRETION (MG)}$$

$$\text{RAM2} = \text{KF} * (\text{CL} / \text{PL}) * \text{VL}$$

$$\text{AM2} = \text{INTEG}(\text{RAM2}, 0.)$$

$$\text{!AMT} = \text{TOTAL AMOUNT METABOLIZED (MG)}$$

RAM = RAM1 + RAM2

AMT = AM1 + AM2

!CA = ARTRIAL BLOOD CONC (MG/L)

CA = (QC*CV)/((QSK/PSKB)+QC)

AUCB = INTEG(CA, 0.)

RCV = QL*CL/PL+QT*CT/PT+QF*CF/PF+QK*CK/PK+QSK*CSK/PSK

CV = RCV/QC

RAB = RCV-2*QC*CA

AB = INTEG(RAB,0.)

!DOSE = MASS BALANCE (UG)

!DOSE = MASS+ASFC

dose = ask+au+amt+ab+ak+al+af+at+asfc+AEVAP

END !END OF DERIVATIVE

END !END OF DYNAMIC

END !END OF PROGRAM

!FILE METHIDA.CMD

prepare T,CA,CL,CK,CF,CT,AM1,AM2,AMT,ASFC,AU,CSK

output T,CA,CL,CK,CF,CT,CSK,AU, AM1, AM2, ASFC 'NCIOUT'=10

START

SET TITLE='PBPK FOR DERMAL-METHIDATION'

SET CMD=4

SET POINTS=100

DATA DOSE1(T, CA, CL, CK)

0 0. 0. 0.

2 0.16 0.0034 0.23

4 0.19 0.0053 0.27

6	0.22	0.0141	0.34
8	0.25	0.0557	0.4
12	0.32	0.0338	0.35
24	0.25	0.0073	0.22
48	0.09	0.	0.07

END

DATA DOSE2(T, CA, CL, CK)

0	0.	0.	0.
2	0.05	0.	0.
4	0.08	0.	0.
6	0.09	0.	0.
8	0.12	0.	0.
12	0.11	0.	0.
24	0.06	0.	0.
48	0.04	0.	0.

END

DATA DOSE3(T, CA, CL, CK)

0	0.	0.	0.
2	0.	0.	0.
4	0.03	0.	0.
6	0.1	0.	0.
8	0.06	0.	0.
12	0.05	0.	0.
24	0.03	0.	0.
48	0.01	0.	0.

END

SET SYMCPL=.F., LTFCL=.F.

PROCED PCA

PLOT /data DOSE1 CA /CHAR=1 /HI=0.5 /LO=0...


```
      /TAG='CA-BLOOD'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PCL
```

```
PLOT /data DOSE1 CL /CHAR=2 /HI=0.1 /LO=0...  
      /TAG='CL-LIVER'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PCK
```

```
PLOT /data DOSE1 CK /CHAR=3 /HI=1 /LO=0...  
      /TAG='CK-KIDNEY'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PAU
```

```
PLOT /DATA DOSE1 /HI=1 /LO=0. /TAG='AU-URINARY EXCRETION'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PCA2
```

```
PLOT /data DOSE2 CA /CHAR=4 /HI=0.5 /LO=0...  
      /TAG='CA-BLOOD MEDIUM DOSE'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PCL2
```

```
PLOT /data DOSE2 CL /CHAR=5 /HI=0.1 /LO=0...  
      /TAG='CL-LIVER MEDIUM DOSE'  
      /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'  
END
```

```
PROCED PCK2
PLOT /data DOSE2 CK /CHAR=6 /HI=1 /LO=0...
    /TAG='CK-KIDNEY MIDIUUM DOSE'
    /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'
END
```

```
PROCED PCA3
PLOT /data DOSE3 CA /CHAR=7 /HI=0.5 /LO=0...
    /TAG='CA-BLOOD LOW DOSE'
    /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'
END
```

```
PROCED PCL3
PLOT /data DOSE3 CL /CHAR=8 /HI=0.1 /LO=0...
    /TAG='CL-LIVER LOW DOSE'
    /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'
END
```

```
PROCED PCK3
PLOT /data DOSE2 CK /CHAR=9 /HI=1 /LO=0...
    /TAG='CK-KIDNEY LOW DOSE'
    /XHI=48. /XLO=0. /XTAG='T HOURS'
END
```

라) 결과 및 고찰

(1) Methidathion의 경피 노출

그림 45와 같이 작성된 methidathion 경피 노출 PBPK model에 앞서 서술된 각종 인자들을 대입하고 ACSL program을 실행하여 simulation 하였으며, 그 결과는 그림 50과 같았다. 그림 50의 각 표시점(symbols)은 실험실적 경피 노출시 실험동물의 각 기관 내 물질 농도를 나타내고 있으며 곡선(solid curve)은 simulation 결과를 표현해 주고 있다. 또한, 그림 50의 (A), (B), (C) 및 (D)는 methidathion의 혈액(CA), 간장(CL), 신장(CK) 조직 내 농도와 뇨(AU)로 배출된 methidathion의 양을

각각 나타내고 있다.

(2) 혈중 methidathion의 농도 변화

혈중 methidathion의 농도(CA)는 노출 초기에 증가를 보이다가 12시간 후 최고점에 도달하고 이후 감소하는 경향을 나타냈다. 이러한 현상은 다음과 같은 원인으로부터 기인된다고 사료된다. 그러나, 정확한 해석을 위해서는 추후 상세한 연구가 동반되어야 하겠다. 즉, 실험동물 일부 표피에 부착된 patch로부터 methidathion이 피부층으로 유입될 때, patch에 처리된 methidathion의 전량이 지속적으로 유입되는 것이 아니라, 극히 일부의 methidathion 만이 이동하고, 나머지는 피부층으로 이동이 불가능한 상태로 patch 속에 잔류하거나 증발 등의 물리적 요인에 의해서 외부로 소멸된다고 판단되었다. Patch에 처리되었던 methidathion의 전량이 피부층으로 유입된다고 가정하여 simulation 하였을 때는 혈액 중의 methidathion 농도가 관측값보다 무려 수천배 이상 증가되는 것으로 나타나는 현상이 이를 증명해 주고 있다.

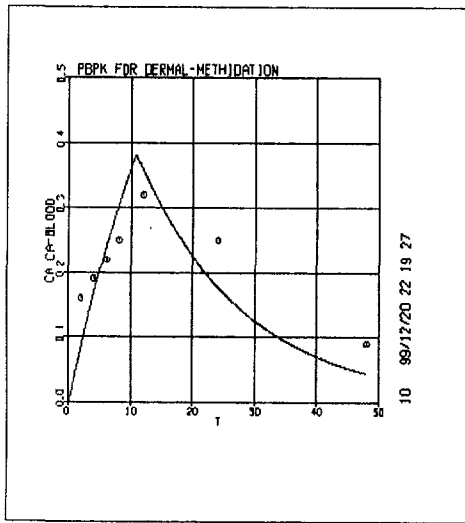
이와 같은 결과는 경피 노출량을 설정할 때, 실험 기법에 따라서 또는, 물질 및 외부의 조건에 따라서 실제로 피부층을 통과하여 체내로 유입되는 양이 달라질 수 있음을 인지하고 이를 정확히 평가해야 한다는 것을 시사해 주고 있다. 특히, 이 현상은 피부 총 노출량을 산정할 때 불확실성 인자로 작용하고 있음을 주지해야 할 것이다.

한편, 상기의 결과에서 보는 바와 같이 일반적인 약동력학적 기법으로는 최소 5~7점의 시간대별 물질의 조직 분포 변화량을 분석, 조사해야 하지만, PBPK model을 사용하면 2~3 점이하의 시간대별 조사로서도 이를 충족시킬 수 있음을 알 수 있었다.

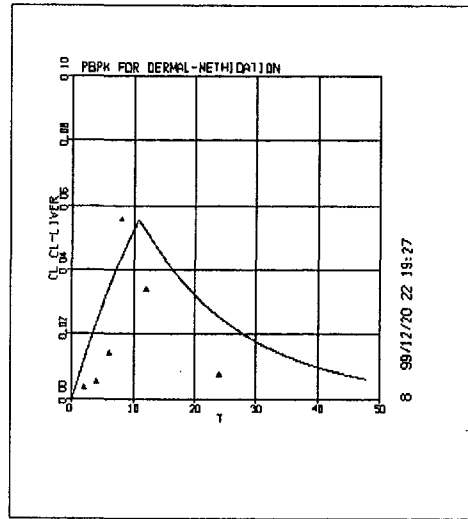
(3) 간장과 신장내 methidathion의 농도 변화, 및 뇨중 배출량

그림 50의 (B)와 (C)는 시간이 경과됨에 따라 잔존하는 methidathion의 조직내 농도를 나타내고 있다. 이것은 각 장거나 조직별로 노출된 물질(methidathion)의 잔류량을 예측할 수 있는 model이 됨을 의미한다. 한편, (D)는 혈액, 간장, 신장내 methidathion의 농도가 위 결과와 같을 때, 체내에 머무르지 않고 뇨로 배설되는 methidathion의 시간에 따른 배설량을 나타낸다. 이 결과들은 대부분의 체내 유입

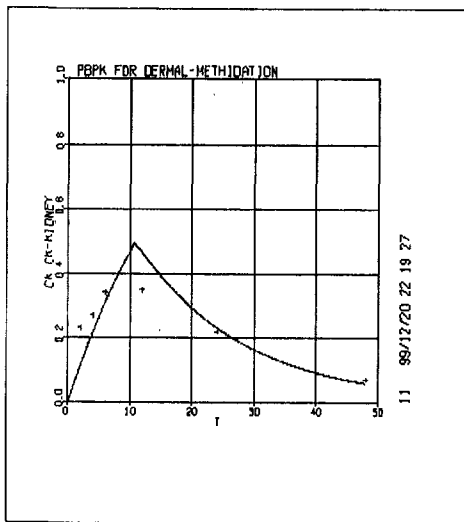
된 methidathion이 뇨로 배설되고 있음을 의미하고 있다.



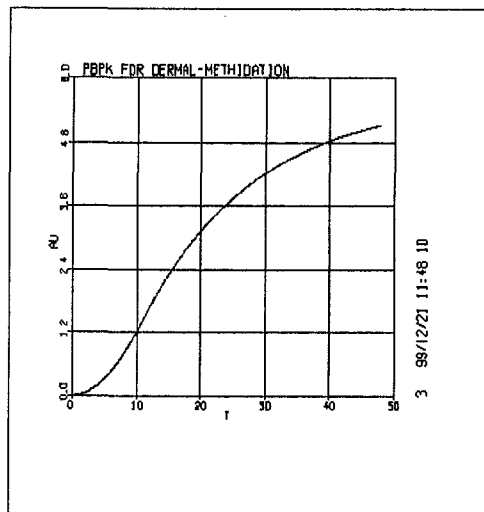
1.0×DOSE (A) CA



1.0×DOSE(B) CL



1.0×DOSE (C) CK



1.0×DOSE (D) AU

그림 50. Methidathion의 경피 노출 조건(1159.5 mg/kg × 6.25 cm²)에 의한 (A) 혈액(CA), (B) 간장(CL), (C) 신장(CK) 내 methidathion 농도 변화(단위, ug/g tissue) 및 (D) 뇨중 methidathion 배설량(AU; 단위, ug).

(4) Methidathion의 경피 노출 농도 외삽

① 원 농도 (1.0x)에서 저 농도 (0.25x)로의 외삽

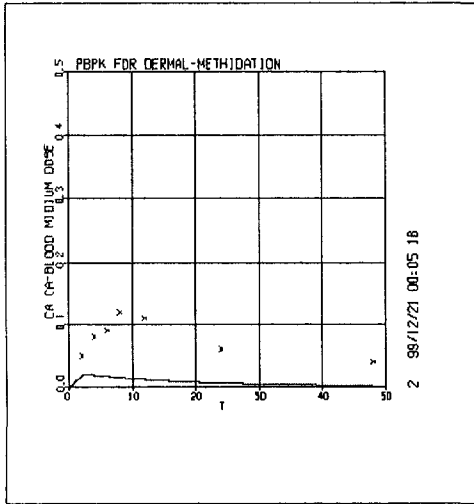
Methidathion의 경피 노출 농도를 1.0x(1159.5mg/kg)에서 0.25x 수준으로 변경하였을 때, simulation 결과는 그림 51과 같았다. 각 조직내 methidathion의 잔류 농도가 매우 낮은 상태이나 증감 현상은 1.0x의 경우와 유사하였다. 그림 51의 (A)는 혈중 methidathion의 농도 변화 곡선으로 실측값(symbol)과 큰 차이를 보이고 있다. 이러한 현상의 원인으로는 앞서 지적한 바와 같이 patch로부터 피부층으로 이동되는 물질의 flux에 연관이 있는 것으로 사료된다. 한편, 간장(B)이나 신장(C)에서 실측된 methidathion의 잔류 농도는 모두 검출한계 이하이었다.

② 노출 농도와 혈중 농도의 상관성

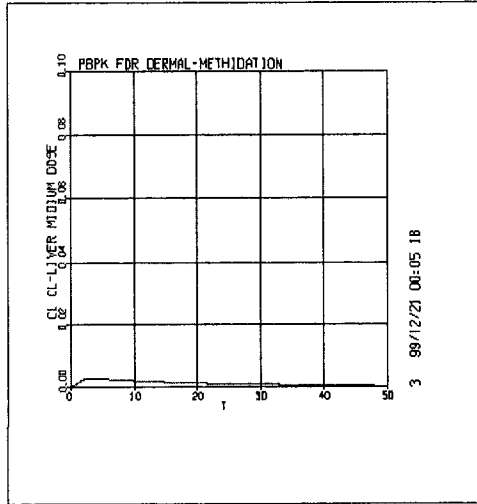
그림 52는 patch 내의 methidathion의 농도를 0.1x, 0.25x, 1.0x, 그리고 2.0x로 변화시켰을 때, 각각의 경우에 해당하는 methidathion의 혈중 농도 예측 결과이다. 그림에서 보는 바와 같이 0.25x 농도 이하에서는 실측값 및 예측 값이 모두 검출한계 수준으로 나타났으나, patch 내 methidathion의 농도가 증가됨에 따라서 혈중 최고 값의 증가와 함께 혈중 최고 농도 도달시간이 크게 달라졌다.

③ 노출농도와 대사체 및 뇨중 배설량 간의 상관성

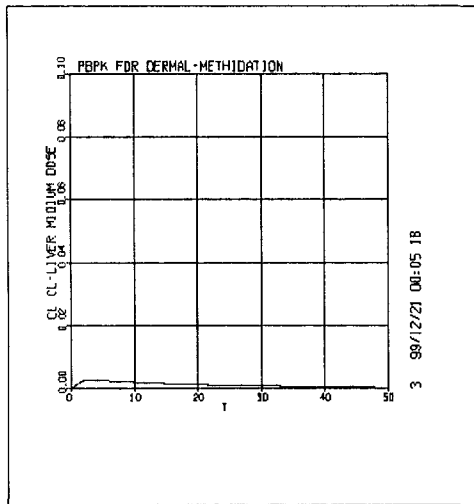
그림 53과 54는 methidathion의 경피 노출 농도(patch 내 농도를 의미함)와 간장 내에서 대사되는 양 간의 상관성을 나타낸 결과이다. Methidathion의 신장 대사체(AM1)의 양은 노출 시간이 경과됨에 따라서 S자 형태로 증가되는 양상을 보이나, 0.1x 이하의 농도 수준에서는 변화 양상을 판단하기 어려울 정도로 소량만이 대사되는 것으로 나타났다. 한편, 신장내 대사체의 양(AM1) 및 신장에서 비효소적 제거량(AM2)의 합(AMT)도 AM1과 유사한 변화 형태를 보이고 있다(그림 55). 이러한 결과는 신장에서의 methidathion 제거는 주로 효소적 대사에 기인한다는 것을 의미한다.



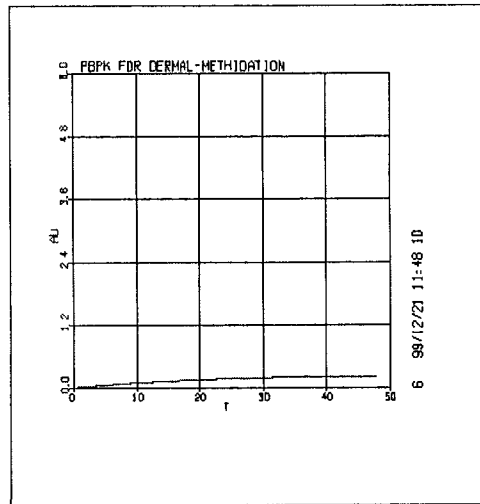
0.25 × DOSE (A) CA



0.25 × DOSE (B) CL

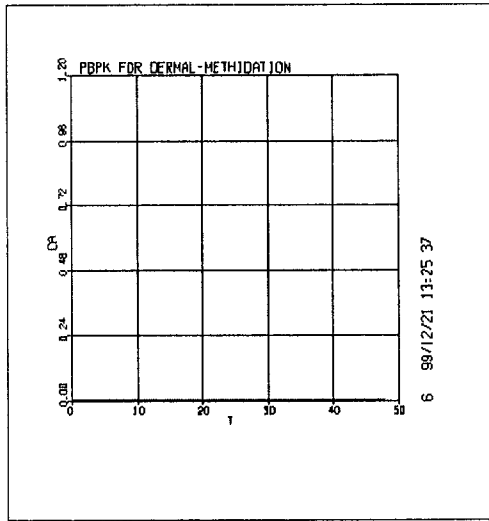


0.25 × DOSE (C) CL

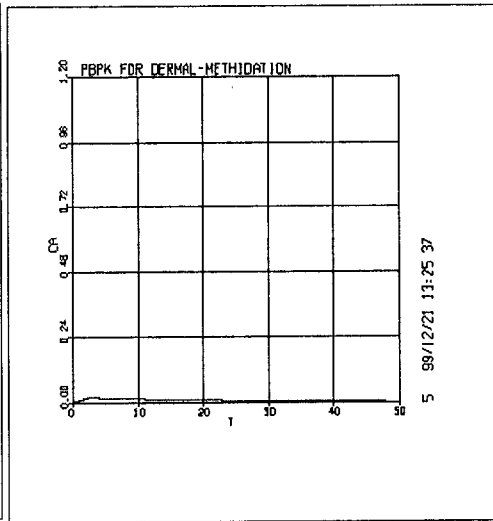


0.25 × DOSE (D) AU

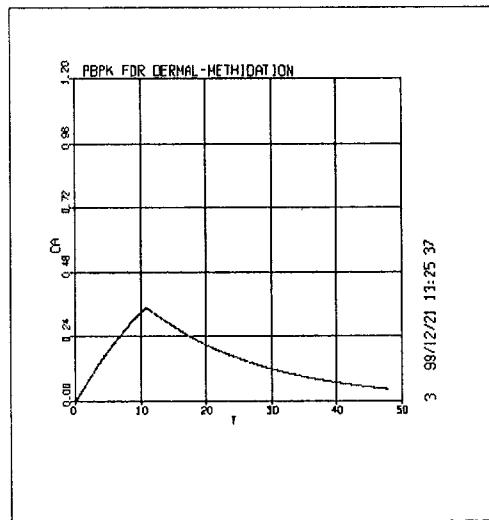
그림 51. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽 (1.0x dose=239 mg/kg, 노출면적 6.25 cm²)에 의한 (A) 혈액(CA), (B) 간장(CL), (C) 신장(CK) 내 methidathion 농도 변화(단위, ug/g tissue) 및 (D) 노출 methidathion 배설량(AU; 단위, ug)



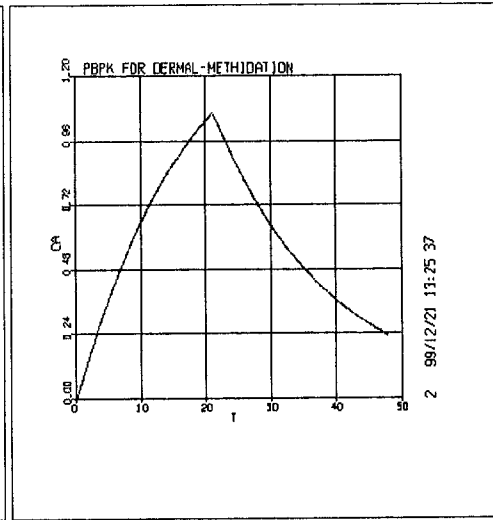
0.1 × DOSE(A) CA



0.25 × DOSE(B) CA

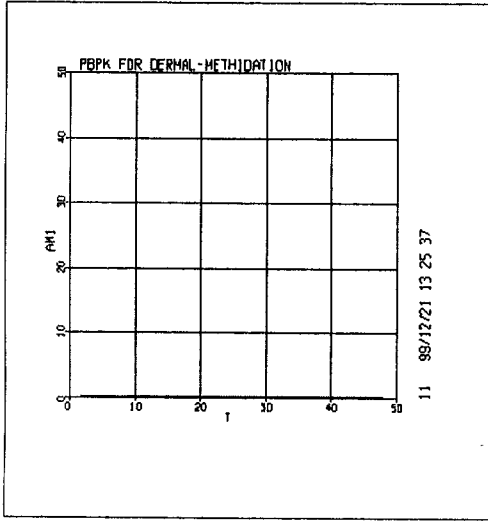


1.0 × DOSE (C) CA

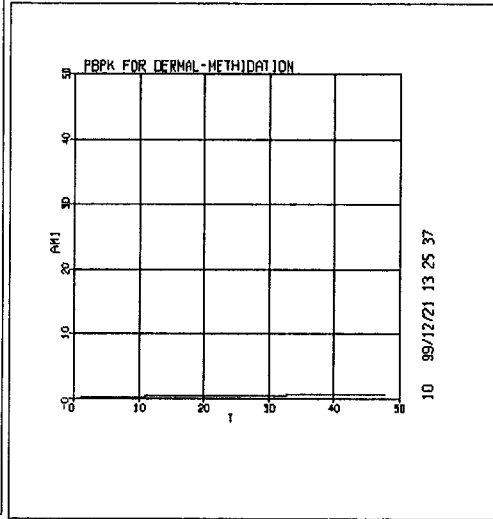


2.0 × DOSE (D) CA

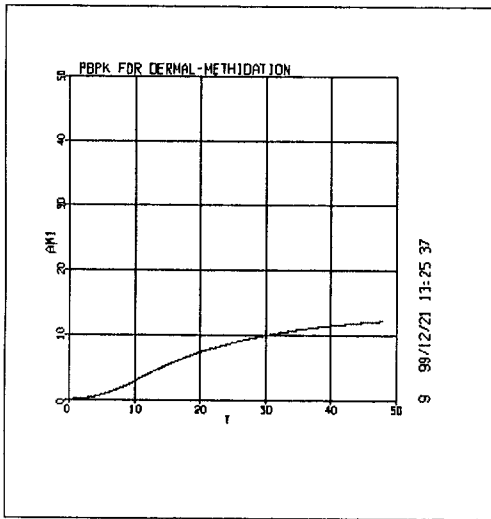
그림 52. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 methidathion 혈중 농도 변화(CA, 단위, ug/ml blood). (A) 0.1xDOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE (239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg)



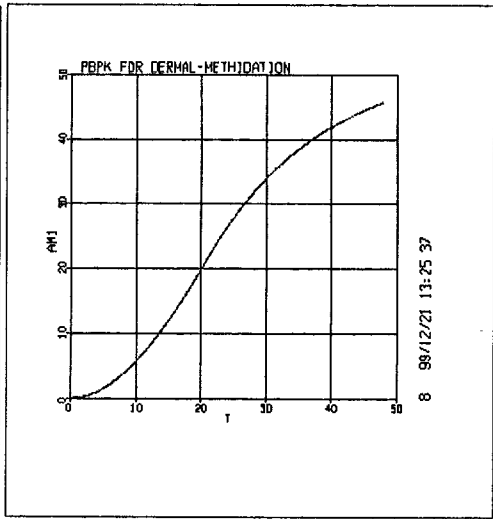
0.1 × DOSE (A) AM1



0.25 × DOSE (B) AM1

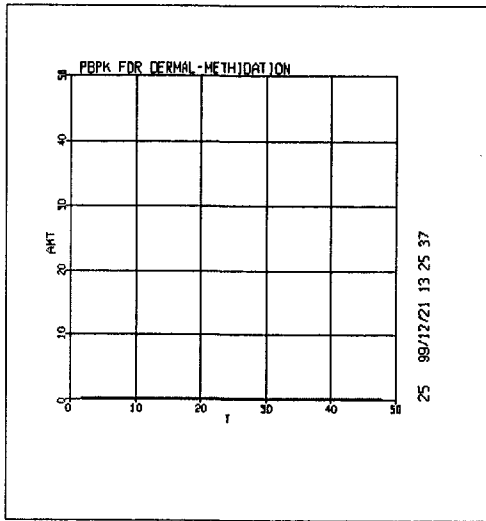


1.0 × DOSE (C) AM1

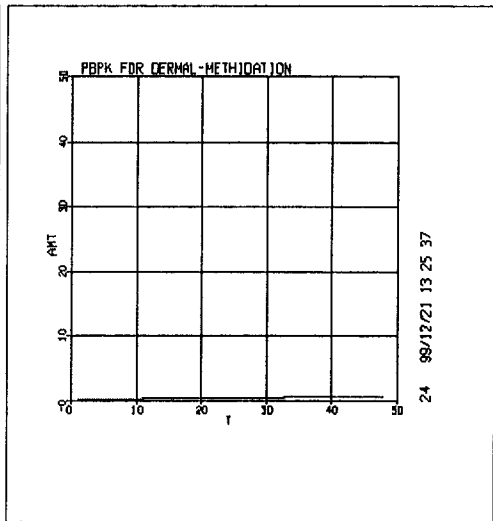


2.0 × DOSE (D) AM1

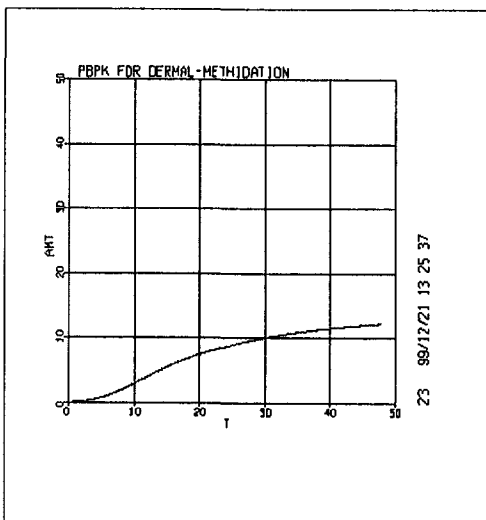
그림 53. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 간장내 효소적 methidathion 대사량 변화(AM1, 단위, ug). (A) 0.1xDOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE (239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg)



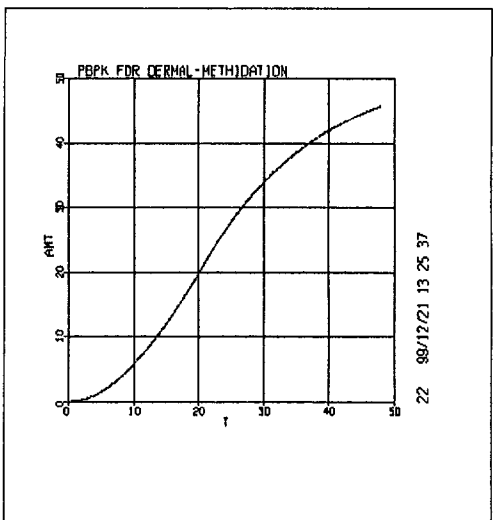
0.1 × DOSE(A) AMT



0.25 × DOSE(B) AMT

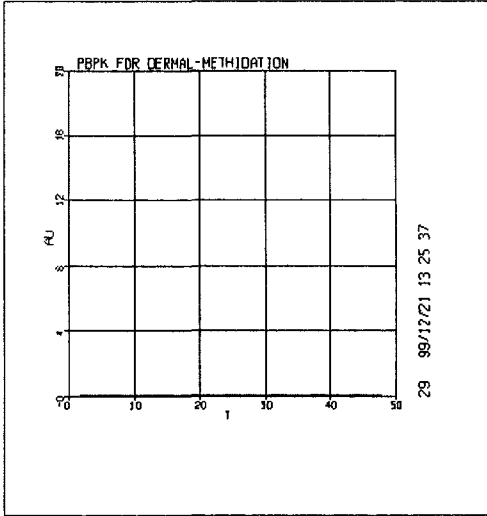


1.0 × DOSE(C) AMT

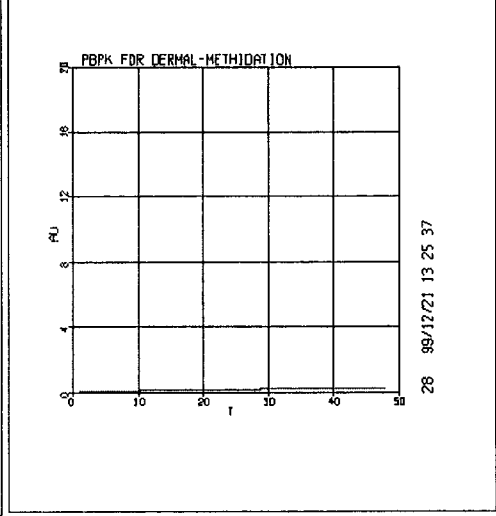


2.0 × DOSE(D) AMT

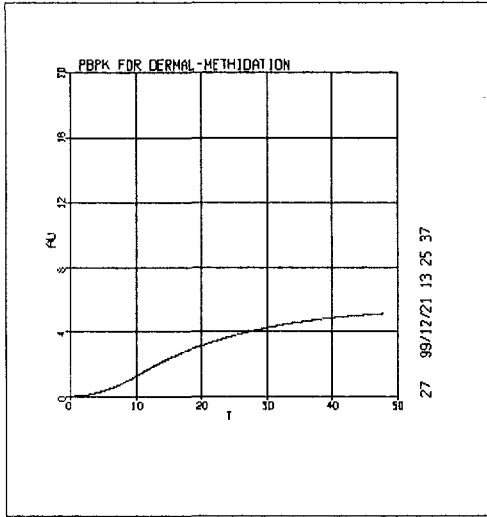
그림 54. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 간장내 methidathion 제거량 변화(AMT, 단위, ug). (A) 0.1xDOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg)



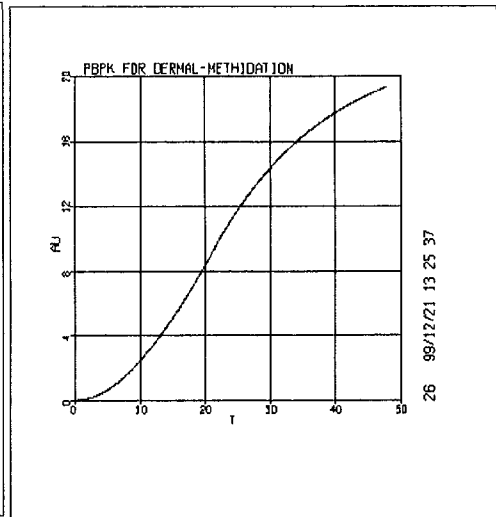
0.1 × DOSE(A) AU



0.2 × DOSE(B) AU



1.0 × DOSE(C) AU



2.0 × DOSE(D) AU

그림 55. Methidathion의 경피 노출 조건 외삽에 의한 methidathion 노출 배설량 변화(AU, 단위, ug). (A) 0.1xDOSE(115.9 mg/kg), (B) 0.25xDOSE(239 mg/kg), (C) 1.0xDOSE(1159.9 mg/kg), (D) 2.0xDOSE(2319 mg/kg)

(5) 인체 노출량 평가를 위한 외삽

① 인체조건으로의 외삽 조건(Animal-to-Human Extrapolation)

각 주요 장기/조직의 중량은 다음과 같은 식을 이용하였으며,⁵³⁾ 각 조직별 문헌 값과 계산 값은 표 99와 같았다.

$$\log(\text{대뇌 중량}) = \log 6.72 + 0.72 \log(\text{체중})$$

$$\text{체액 총량} = -12.86 + 0.1757 \times (\text{신장}) + 0.3331 \times (\text{체중})$$

$$\text{총 조직량} = (\text{체액 총량}) / 0.732$$

$$\text{QC}(\text{cardiac output, L/min}) = 0.187 \times (\text{체중})^{0.81}$$

표 99. 표준 성인 남녀의 각 기관별 중량⁵³⁾

	문헌값(kg)		계산값(kg)	
	남자	여자	남자	여자
체중/신장	70 kg/170 cm	58 kg/160 cm	70/170	58/160
체액 총량	42	30	40.2	29.3
총 조직량	57.5	41	54.9	40.0
총 지방량	12.5	17	15.1	18.0
총 피부량	2.6	1.8	2.4	1.8
대뇌	1.4	1.2	1.5	1.07
골수	3.0	2.6	3.2	2.31
심장	0.33	0.24	0.32	0.23
소장	1.0	0.95	1.1	0.81
신장	0.31	0.27	0.33	0.24
간장	1.8	1.4	1.80	1.31
허파	0.44	0.36	0.45	0.33
비장	0.18	0.15	0.19	0.14
위장	1.5	1.4	1.65	1.20
총 기관중량	9.96	8.57	10.54	7.54
기타	0.415	0.704	0.67	0.49
근육	28.0	17	24.7	18.0
호흡량	7.5 L/min			
혈류량	6.0 L/min			

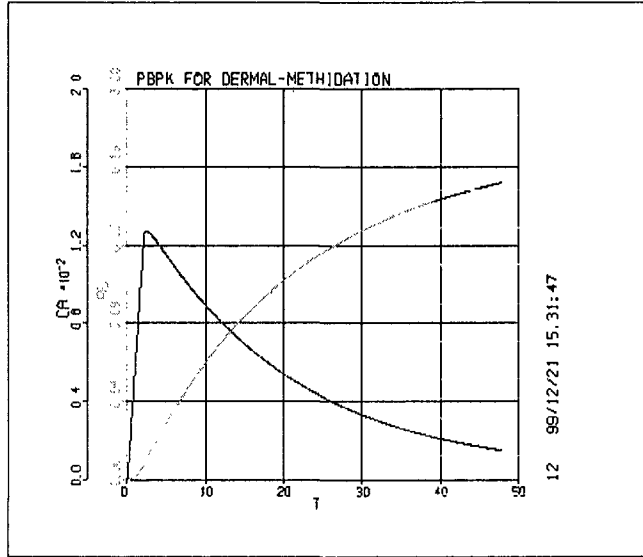
② 경피 노출 조건에 따른 methidathion의 인체 혈중 농도 및 뇨중 배설량 예측
실험동물의 methidathion PBPK model을 인체에 응용하기 위하여 앞서 서술한 바와 같이 각 생리활성 인자를 대입한 후 경피 노출 조건을, 농도의 경우에는 저농도 수준(0.001xDOSE, 1.159 mg/kg)과 고농도 수준 (0.01xDOSE, 11.59 mg/kg)으로 설정하였고, 노출 면적을 실험동물의 경우와의 동일면적 (6.25 cm²)과 10배 증가된 면적(62.5 cm²)으로 하였다. 그림 56은 저농도 수준에서 노출 면적이 다른 경우, 예상되는 인체내 methidathion의 혈중 농도(CA) 및 뇨 배설량(AU)을 표현하고 있다.

CA와 AU의 변화량은 patch 내 methidathion의 농도가 일정할 때, patch 면적의 크기에 비례하는 형상을 보이고 있다. 이와는 달리, 그림 57은 노출 농도를 달리하였을 때의 CA와 AU를 예측한 결과로 patch 내 methidathion의 농도 변화가 있는 경우, 곡선의 형태가 다소 달라지는 것으로 나타났다. 이상과 같은 결과들로부터 PBPK model은 인체의 노출 조건에 따른 혈중 물질 농도 및 뇨 배설량을 용이하게 예측하는데 활용될 수 있음을 확인할 수 있었다.

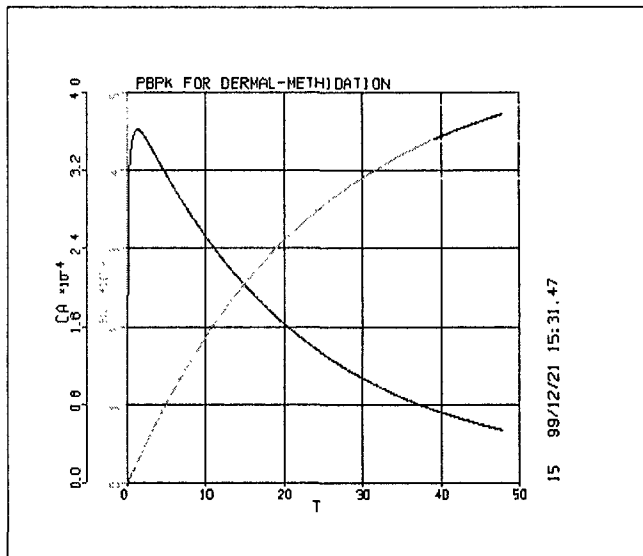
③ 노출 조건에 따른 혈중 유효물질량(AUCB) 예측

독성 물질의 위해성을 평가하고자 할 때, 물질의 인체내 유입으로 인해 나타나는 혈중 물질 농도의 변화(CA)와 해당 물질의 체내 잔류 총량(area under the curve for blood, AUCB; 단위,ug)은 해당 물질의 독성 발현 정도에 결정적인 요소이다. 따라서, AUCB의 변화량을 정확히 예측하는 것이 위해성 평가의 주요 과정이 된다.

앞서 서술한 바와 같이, methidathion의 경피 노출 조건을 달리하는 경우 예상되는 AUCB를 그림 58과 59에 표현하였다. 저 농도 노출의 경우 patch 면적에 관계없이 낮은 수준의 AUCB 값을 보이고 있으나(그림 58), 노출 농도를 증가시킨 경우, AUCB 값은 patch 면적에 크게 좌우되는 현상을 보였다. 따라서, 인체 내 혈중 유효물질량을 예측하기 위해서는 PBPK model을 활용하는 것이 매우 유용하다고 사료된다.

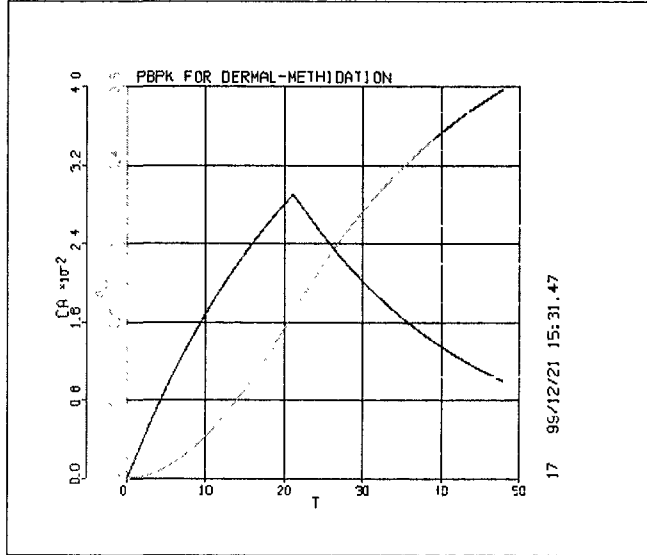


0.001 × DOSE(62.5) HUMAN(A) CA,AU

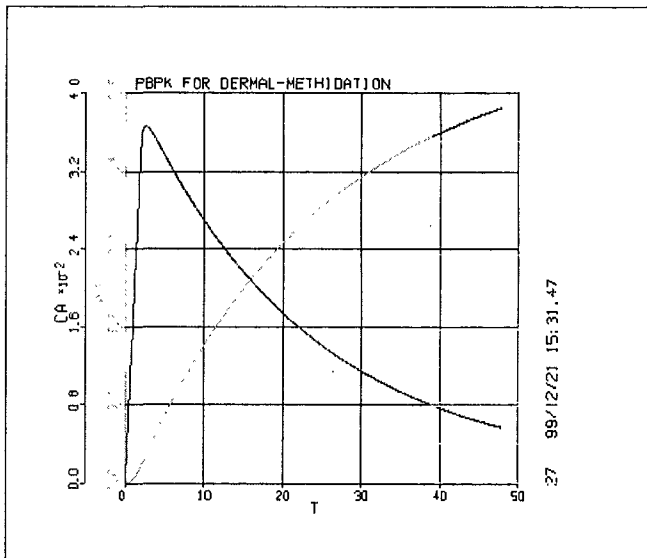


0.001 × DOSE(6.25) HUMAN(B) CA,AU

그림 56. 인체 혈중 methidathion의 농도(CA, ug/ml) 및 뇨 배설량(AU, ug) 예측 곡선(0.001xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도(1.159 mg/kg)와 면적(6.25 cm²)를 의미함).

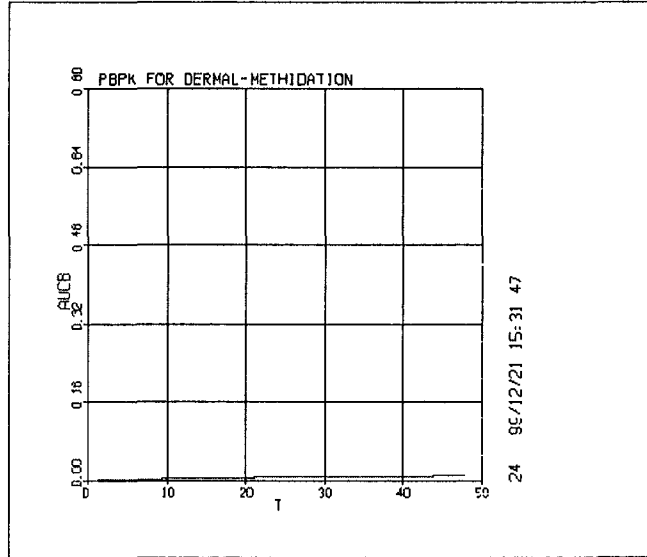


0.01 × DOSE(6.25) HUMAN(C) CA,AU

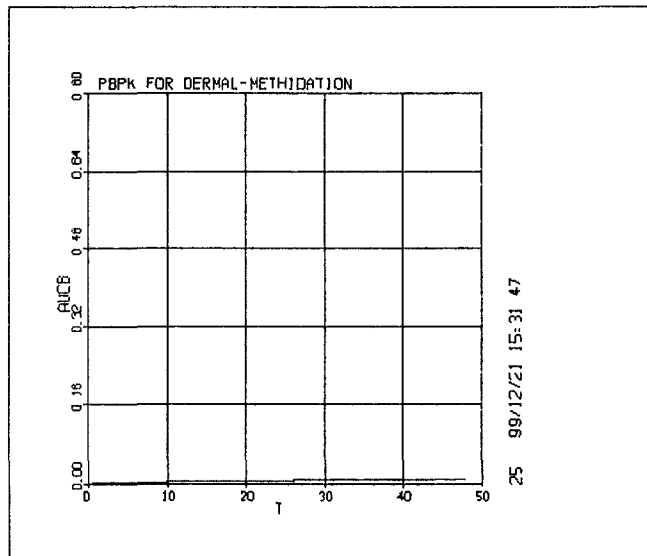


0.01 × DOSE(62.5) HUMAN(D) CA,AU

그림 57. 인체 혈중 methidathion의 농도(CA, ug/ml) 및 뇨 배설량(AU, ug) 예측 곡선(0.01xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도(11.59 mg/kg)와 면적(6.25 cm²)을 의미함).

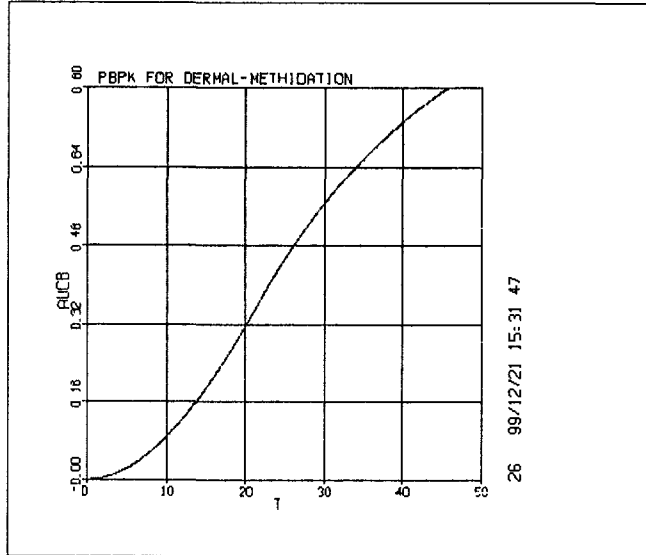


0.001 × DOSE(6.25) HUMAN(A) AUCB

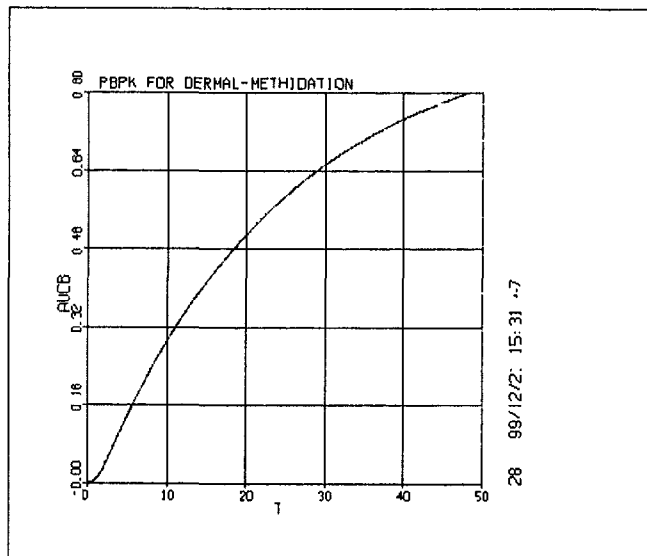


0.001 × DOSE(62.5) HUMAN(B) AUCB

그림 58. 인체 노출 조건에 따른 methidathion의 혈중 유효물질량(AUCB) 예측 곡선(0.001xDOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도(1.159 mg/kg)와 면적(6.25 cm²)를 의미함).



0.01 × DOSE(6.25) HUMAN(C) AUCB



0.01 × DOSE(62.5) HUMAN(D) AUCB

그림 59. 인체 노출 조건에 따른 methidathion의 혈중 유효물질량(AUCB) 예측 곡선(0.01×DOSE(6.25)는 patch 내 methidathion의 농도(1.159 mg/kg)와 면적(6.25 cm²)를 의미함).

마) 결론

본 연구과제 수행에서 획득한 결과들을 요약하면 다음과 같다. 첫째, 인체 내 각 조직별 methidathion의 유효 농도를 예측할 수 있는 PBPK model을 설정하였고, 이를 이용하여 조직 내 유효농도 예측을 위한 simulation을 하였다. 독성 물질 노출시, 생물체의 각 조직별 독성 물질의 유효 농도를 예측하는 것은 해당 물질의 위해도를 결정하는 중요한 인자가 되므로, PBPK 방법을 활용하여 해당 물질의 유효 농도 변화를 용이하게 예측할 수 있었다. 둘째, 노출 조건을 변화시키는 경우, PBPK 기법을 활용하여 노출 조건에 따른 외삽이 가능하도록 하였다. Methidathion 농도를 고, 중, 저농도로 설정하여 각각 경피투여 후, 고농도에 해당하는 model을 만들어 fitting 하고, 이를 중, 저농도의 결과에 적용하였다. 셋째, 인체의 tissue dosimetry를 수행하고자 중간 외삽을 시도하였다. 실험동물을 대상으로 만들어진 model에 각종 인체의 생리생화학적 인자를 대입하여 인체의 각 장기/조직별 methidathion의 유효농도를 예측할 수 있도록 하였다. 마지막으로, 인체내 혈중 유효물질의 총량을 예측할 때, PBPK model 이 유용함을 확인하였다.

이와 같은 결과들은 다음과 같은 의미가 있다. 즉, 실험실적 조건하에서 획득된 결과들을 현장에 적용하는 경우, 외삽에 따른 불확실성을 피할 수 없다. 그러나, PBPK 기법에 의한 simulation은 발생할 수 있는 불확실성을 감소시키게 된다. 또한, 적절히 설정된 PBPK model 을 활용하여 reentry 조건을 결정할 때, 인체의 노출도 평가를 정확히 수행할 수 있으므로 PBPK 방법은 인체의 위해도를 극소화할 수 있는 방안이 됨을 의미하고 있다. 따라서, 현장의 실제 노출 조건하에서 예상되는 위해도를 결정하기 위하여 PBPK model에 관한 연구를 계속 할 필요가 있다고 사료된다.

결론적으로 PBPK modeling을 이용하여 물질의 조직별 유효농도를 예측하고자 PBPK model을 설계하고 model simulation 하였으며, 개발된 PBPK model을 적용함으로써 최종 연구목표인 reentry 기준 설정시 필요한 PBPK model의 개발이 가능하도록 하였다. 또한, 본 연구의 결과, PBPK modeling/ACSL simulation을 통하여 노출 물질의 조직별 유효농도 분포를 노출 조건에 따라서 예측할 수 있음을 확인하였다.

7. 제도화 운영 관리방향

국내에서는 농약이 살포된 지역에 농민이 작업을 위하여 재출입할 때 건강보호를 위하여 예방적인 차원의 배려가 없는 상황이다. 그러나 미국 연방정부와 캘리포니아 주정부에서는 농약포장지 및 농약병에 재출입 기간이 명시되도록 의무화하고 있는 형편이며, 그 기준의 설정방법이 과학적으로 변천되어 가고 있음이 본 연구를 통하여 정리되었고, 국내에서 실증연구를 수행한 첫 사례가 된다 하겠다.

국내에서 농약살포 후 재출입 기간을 설정하기 위해서는 기존 농약에 대한 관리와 신규농약의 등록에 대하여 다른 접근이 필요하다고 판단된다. 그 이유는 모든 농약에 재출입 기간 설정을 위한 노출자료, 독성자료, 투과율자료, PBPK model 자료 등을 제출하게 하는 것은 단시간에 이루어질 수 없기 때문에 점차적으로 농약 생산자에게 요구하여야 할 것이나, 신규농약에 대해서는 등록에 필요한 자료를 추가로 부과하는 방향으로 제도화해 나가야 할 것이다. 다만 기존 농약 중에서 시설 재배 혹은 노지 재배시에 재출입에 의하여 농민에게 건강적 피해를 줄 우려가 높은 농약을 선별하고, 우선순위를 정하고 자료를 요구하는 연구를 수행하는 작업은 국가 연구소에서 시급히 수행하여야 할 것이며, 이러한 제도화의 방향을 간략히 정리해 보면 다음과 같다.

1) 기존 농약에 대해서는 우선 가장 쉬운 방법으로 Toxicology category에 의한 미국의 초기 방법을 도입하여 시행하는 것이다. 그러나 이 방법은 노출량과 만성독성에 근거하지 않은 방법이므로 자료가 점차 많이 요구되는 US EPA 방법, 투과율감안법, PBPK model 이용법 등으로 재평가하여 현실에 맞게 재조정되어가야 할 것이다.

2) 신규농약은 등록시 본 연구에서 제시한 세가지 방법을 도입하여 도출된 재출입 허용기간을 제시한 농약에 대하여만 등록이 가능하도록 법제적인 노력이 추진되어야 할 것이다.

다음은 이를 위하여 현재 미국 EPA에서 정해 놓은 기준을 정리한 것으로 추후 재출입 허용기간 관련 연구 및 제도화 검토시 참고 자료로 활용하는 것이 좋을 것이라 판단된다.

- o United States Environmental Protection Agency Office of Prevention,
Pesticides and Toxic Substances(7101) EPA 712-C-96-266 February 1996
- o Occupational and Residential Exposure Test Guidelines
- o OPPTS 875.2000

< 살포후 노출 모니터링 시험지침에 관한 배경 >

본 지침은 미국 연방법에 따른 재심을 위해 EPA에 제출되어야 하는 시험자료의 개발, 농약 및 독성물질의 시험에 사용하기 위해 미국 EPA의 Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances(OPPTS)에 의하여 개발되어온 일련의 시험지침이다.

OPPTS는 OPPT(the Office of Pollution Prevention and Toxics)에 존재하고, Code of Federal Regulations(CFR)에 존재하며, National Technical Information Service(NTIS)의 간행물에 나타난 Office of Pesticide Programs(OPP) 그리고 OECD에 의해서 발행된 지침서 등의 자료요건과 시험지침 등을 혼화하는 조화과정을 통하여 본 지침을 개발하였다.

OPPTS의 단일 건(single set)으로 이들 지침을 조화하는 목적은 Toxic Substances Control Acts(15 U.S.C. 2601), Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act(7 U.S.C. 136, *et seq.*)에 따른 EPA의 자료요건을 충족시키도록 수행되어야 하는 시험절차간의 차이를 최소화하기 위함이다.

본 지침(875.2000~875.2900)은 1997에 공포되었으며, 지속적인 개정이 이루어지고 있다. 살포 후 노출을 위한 시험을 개시하기 전에, 등록자는 EPA의 Occupational and Residential Exposure Branch(OPP내의)에 연락을 해야 한다.

최종지침의 배포: 본 지침은 U.S. government Printing Office, Washington, DC 20402로부터 이용할 수 있다(<http://fedbbs.access.gpo.gov>, 또한 EPA Public Access gopher(gopher.epa.gov)로부터도 이용가능 "Environmental Test Method and guidelines").

< OPPTS 875.2000 살포 후 노출 모니터링 시험지침에 관한 배경 >

(a) 범위

(1) 적용성: 본 지침은 Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act(FIFRA)(7 U.S.C. 136, *et seq.*)의 시험요건을 충족시키기 위해 의도되었다.

(2) 배경. 본 조화된 OPPTS시험지침을 개발하는데 사용된 자료원은 OPP 지침 130과 131이다.

(b) 일반규정

(1) 기본지침

(i) 목적

(A) 본 지침은 미국 EPA가 label restrictions을 결정하기 위해 평가하는, 만일 있다면, 농약이 처리된 장소에 들어가는 사람을 보호하기 위해 필요한 등록입증 자료를 위한, 40 CFR 158.390의 자료요건을 기술하고 있다. 농약잔류물에 대한 인체노출의 최소화를 통한 인체보호가 본 지침과 40 CFR 158.390의 목적이다. 40 CFR 158.390에 의해 요구된 자료에 대한 EPA 자료요건은 다음에 근거된다:

① 농약잔류가 재출입 허용수준(사람에게 유해하지 않는 수준)까지 감소하는데 필요한 시간의 결정.

② 농약 label 상에 재출입 간격(농약처리장소로 통상적인 출입이 허락되지 않는 기간)의 기재.

③ 처리장소로 들어가는 사람에게 사용될 수 있는 개인보호장비의 실용성, 유효성 및 가능성 등에 대한 판단.

(B) 재출입 수준은 개인보호장비를 사용하지 않고 처리장소로 들어가는 사람 내에 사리에 맞지 않는 부작용을 야기하지 않는 환경내 농약잔류의 수준이다. 재출입 간격은 농약잔류가 재출입 수준까지 떨어지는데 까지 소요되는 시간이다. 농약잔류가 재출입 수준까지 떨어지기 전에 살포장소로 들어갈 필요가 있을 경우에는, 개인보호장비 및 그 밖의 장치의 사용이 필요될 것이다.

(C) 재출입 수준과 재출입 간격을 결정하는 데 필요한 자료:

① 농약독성에 관한 자료.

② 농약이 처리된 장소에서 수행되는 전형적인 인간활동으로부터 농약잔류에 대한 예상되는 인체노출의 자료.

③ 처리장소(잎, 토양 또는 그 밖의 표면 및 공기내)에 남아 있는 농약잔류의 량과 성상에 관한 자료

(ii) 재출입간격의 사용

출원자는 예상된 재출입 간격을 포함한 예기된 상품에 대한 label을 제출해야만 한다. 이 예상 간격은 본 지침의 (b)(2)에 서술되고 40 CFR 158.390에 의하여 요구된 자료에 의하여 입증될 수 있다. EPA는 자료를 재평가하고 예상된 간격을 수락 또는 거절할 것이다.

(iii) 적용 지위와 승낙

40 CFR 158.390의 요건은 이미 등록된 상품뿐만 아니라 등록을 위해 제출중인 것까지 적용한다. EPA는, 본 지침의 자료요건을 만족시켜야만 할 때에는, 자료요청 프로그램 또는 등록기준의 개발을 통해 이미 등록된 상품의 등록자에게 통보할 것이다. 제출시기에 관련된 적용 지위에 관한 자세한 것은 40 CFR part 158에 언급되어있다.

(iv) 전반적인 언급

재출입 평가를 위해 제기된 접근법, 최근 실험적 활동, 기술의 현재상태 그리고 재출입문제의 역사 등에 관한 정보는 본 지침의 (i)(3), (i)(10) 및 (i)(12)에서 볼 수 있다.

(2) 재출입 간격과 입증자료에 대한 요건

(i) 본 지침에서 논의된 재출입 간격과 입증자료는 독성기준의 한가지 또는 그 이상, 그리고 다음의 특별한 사용분류에 포함될 수 있는 사용형태를 가지는 각종 최종상품의 등록을 입증하기 위하여 40 CFR 158.390에 의하여 요구된다:

(A) 독성기준: 만일 농약독성자료가 40 CFR 158.135에서 요구되는 독성시험

에 근거한 다음기준중 한가지 또는 그 이상을 충족시킨다면, 다음의 재출입 간격과 입증자료가 요구된다:

① 최종상품내의 원제 주성분의 LD₅₀이 급성 경피독성시험(OPPTS 870.1200)에 의하여 200 mg/kg(체중)이하로 결정시

② 최종상품내의 원제 주성분의 LD₅₀이 급성 흡입독성시험(OPPTS 870.1300)에 의하여 200 mg/m³(1시간노출)이하로 결정시

③ 최종상품내의 원제 주성분의 LD₅₀이 급성 경구독성시험(OPPTS 870.1100)에 의하여 50 mg/kg(체중)이하로 결정시

④ OPPTS 870.6100, 870.4200, 870.3200 등에 따라 수행된 시험에서 증명된 신경독성, 기형독성 또는 종양원성, 또는 OPPTS 870.3100, 870.3150, 870.3200, 870.3250, 870.3465, 870.3800 및 870.4100 등에 따라 수행된 아만성, 만성 및 생식독성시험에서 증명된 그 밖의 부작용 등이 본 지침의 (f)(3)에 따른 수학적 모델에서 유래되거나 또는 안전계수에 근거한 위해성 분석의 결과, 농약사용의 횟수와 양상을 고려하여 살포장소로 출입한 사람에게서 예견되어질 때

⑤ EPA가 농약 또는 농약의 잔류가 살포장소로 출입하는 사람에게 부작용을 야기할 수 있다는 과학적으로 정당한 독성학적 또는 역학적 증거를 받았다면. 이러한 상황에서는 재출입 간격과 입증자료는 상황적 근거로 요구될 수 있다.

(B) 사용형태: 다음 농약사용형태는 다음의 자료와 예상 재출입 간격의 제출이 요구되는 대상이다

① 야외 또는 과수원의 모든 원예 또는 농경 식물 직접 또는 주변에 뿌려지는 살충제, 살균제 및 제초제의 전형적인 적용과 같은 성장곡물예의 적용

② 모든 외부 묘상 및 조림작업에서의 농약사용

③ 잔디 곡물에 적용 그리고 잔디에 상업적 적용

④ 공원과 수목원에 적용

(ii) 면제(Waivers)

(A)일반 면제: 등록을 위한 신청자는 그러한 자료가 특정 농약 또는 품목에 적용되지 않는다는 문서화된 증거를 제출할 수 있다면, 40 CFR 158.390에 의해 요구된 자료의 일부 또는 전부의 제출 요구에 대한 면제를 신청할 수 있다(40 CFR

158.45 참조).

(B) 실제적인 노출이 없는 면제: 신청자는 농약잔류에 대한 실제적인 인체노출이 없음이 타당하게 예견될 수 있음을 보여주는 장소와 사람 재출입 활동(OPPTS 875.2800)의 설명서를 제공할 수 있다. 또한 만일 신청자가 특정 상품라벨 상의 재출입 간격을 제공하기 위한 자료요구에 대한 면제를 요청한다면, EPA는 제출된 설명서와 요청을 평가할 것이다. 만일 EPA가 제출된 사유에 동의한다면, 면제가 승인될 것이다.

(C) 그 밖의 특정 사유에 대한 면제: 신청자는, 만일 농약 또는 제품의 특이한 특성 또는 특징이 그러한 자료에 대한 요구를 배제할 수 있는 증거를 제출하였다면, 본 지침에서 토의하고 40 CFR 158.390에 의하여 요구되는 일정 자료의 제출에 대하여 면제를 요청할 수 있다. 그러한 특성 또는 특징은, 제한 없이, 40 CFR 158.390의 자료요구의 근거에 따라 EPA가 고려하는 요인들과는 근본적으로 틀린 특정 품목 또는 농약의 구성, 분해율, 독성 그리고 그 밖의 화학적 및 물리학적 특성 등을 포함할 수 있다.

(iii) 그 밖의 법률에 의하여 관장되는 대기 중 잔류물에 의한 노출.

대기 중 잔류물에 의한 노출만이 관련될 것으로 예상되는 장소에 대한 재출입의 경우에는 Occupational Safety and Health Administration(29 CFR 1910.1000)에 의하여 전개되는 Permissible Exposure Limits 또는 American Conference of Governmental Industrial Hygienists(ACGIH)에 의하여 전개되는 Threshold Limit Values(TLV) 등에 의하여 관장되며, 그러한 제한은 대기 중 잔류물에 대한 재출입 수준의 역할을 할 수 있고, 제안된 재출입 간격의 결정을 위한 등록자에 의해 사용될 수 있다.

(c) 정의

본 지침에서 사용된 단어는 40 CFR 152.3과 40 CFR part 158에 그 의미가 나타나고 있다. 덧붙여, 본 지침의 목적을 위하여:

대기 중 잔류물이란 증기, 에어로졸 및 공수되는 입자 등을 포함하는 농약의 잔류물을 의미하며, 그 잔존물은 정상적인 인간활동 동안에 처리장소에서 공기 중으로 부유된다.

허용 노출수준(AEL)이란 사전에 살포된 장소로 들어가는 사람에게 비정상적인 부작용을 야기할 것으로 생각되지 않는 피부와 흡입의 병합노출의 최대량을 의미한다. AEL은 동물독성시험에 전체적인 근거가 되며, 적절한 안전계수를 사용하여 조정된다.

피부노출이란 농약잔류물이 이전에 농약이 살포된 장소에 들어가는 사람의 피부 상에 축적되는 경로를 의미한다. 또한 이 용어는 그러한 노출에 의해 축적되는 잔류량의 측정을 언급하기도 한다. 이는 외부피부노출과 동의어이고, 피부를 통하여 체내로 흡수되는 잔류량과 반드시 같은 것은 아니다.

직접 노출법이란 사람의 피부 또는 호흡기계로 전이되는 농약잔류물을 정량적으로 측정하는 과정을 의미한다. 본 방법에는, 한계 없이, 피부패취 또는 호흡필터상의 잔류물 측정도 포함할 수 있다. 본 방법에는 혈액, 요 또는 조직 내의 농약잔류의 정량화와 같은 간접노출방법과 혈액효소활성도의 변화와 같은 생리학적 변화 등을 제외한다.

이동잔류란 표면상의 농약잔류의 부분이며, 표면과의 접촉을 포함하는 사람활동에 의하여 표면으로부터 이동될 수 있다. 또한 여기에는 살포장소에 들어가는 사람의 피부, 호흡계 조직, 모발, 옷 등과 습기(이슬, 비, 땀)에 용해되어 이동될 수 있는 잔류물도 포함된다. 표면에는 잎, 농업적 산물 및 토양 등을 포함한다.

소실곡선이란 견본추출시간에 대한 농약잔류수준의 로그 도면 또는 그러한 도면의 수학적 묘사를 의미한다.

조기 재출입이란 확립된, 적절한 재출입 간격의 종료 전에 농약을 살포한 장소로 사람이 출입하는 것을 의미한다.

흡입 노출이란 농약잔류가 살포된 장소에서 사람에 의하여 흡입되는 경로를 의미한다. 또한 이 경로에는 그러한 과정에서 호흡기계 조직에 흡착된 잔류의 정량화도 포함한다. 본 단어는 폐 또는 호흡기계 노출과 동의어이며, 폐로 체내로 흡수되는 잔류량과 반드시 같지는 않다.

개인보호장비란 농약잔류에 대해 사람노출을 감소시킬 목적으로 특별한 옷, 모자, 신발, 장갑, 호흡장치 또는 사람을 덮거나 또는 부착되는 것들을 의미한다. 본 단어에는 농약 위해성이 없는 곳에서는 정상적으로 사용되지 않는 품목, 그리고 정상적 복장보다 사람에게 더 큰 보호를 제공하는 것도 포함한다.

잠정적 재출입 간격이란 사람보호를 위해 적절한 것으로 신청자에 의하여 제안

된 재출입 간격을 의미한다.

재출입이란 농약을 살포한 후에 한 장소로 한 또는 그 이상의 사람의 출입을 의미한다.

재출입 간격이란 농약살포 후 개인보호장비를 사용하지 않은 사람이 농약잔류에 대한 노출로 기인한 비상식적 부작용의 위험성이 없도록 살포장소에 들어가기 전에 경과해야하는 시간길이를 의미한다.

재출입 수준이란 개인 보호장비 없이 살포장소에 들어가는 사람에 대한 비상식적 부작용을 일으키지 않는 살포장소 농약잔류의 최대수준을 의미한다.

잔류, 잔류농약 그리고 농약의 잔류란 살포장소로부터 차후에 제거되는 품목에 남아있는 또는 살포의 장소에 남아있는 주성분, 농약의 독성불순물 및 주성분의 독성변화산물 등을 의미한다.

살포장소란 임야, 밭, 포도원 또는 과수원 등과 같은 특정 농경지를 의미한다.

대용물, 농약의 대용물, 또는 농약 대용물이란 사람노출을 정량화할 때 사용될 수 있는 조사되는 농약외의 화학물질 또는 화합물의 복합체를 의미한다. 대용물은 사용을 위해 사전에 등록된 농약의 주성분이다.

작업이란 살포장소에서 농약잔류에 대한 노출을 야기할 수 있는 현재 일반적으로 인식되는 업무 또는 그 외의 사람활동에 따라 수행되는 사람작업활동을 의미한다.

전형적 최종사용 품목이란 주요 조제범위(예, 유제농축액, 입제, 수화제)의 대표 하는 농약품목을 의미하며, 등록신청자품목의 주성분을 포함하고 있다.

(d) 일반보고의 요구조건

(1) 개요: 40 CFR 158.390의 요구조건에 맞도록 제출된 각 시험보고서는, 본 지침의 다른 특정 절에서 다른 방법으로 지시하거나, 본 지침의 (b)와 (f)에 명시된 다음 정보를 포함해야한다. 등록신청자는 자료보고의 표준화와 완전보고의 제출이 재심과정을 촉진시킬 수 있다는 점을 명심해야 한다. 다중목적자료는 다른 책내에 특정 페이지에 언급되어야 또는 적절한 부피로 복사되고 제출되어야 한다.

(2) 시험보고: 시험보고는 시험경과, 재료, 결과 및 자료의 분석, 분석으로부터 내려진 결론의 진술, 그리고 표로 된 결과의 요약과 개요 등의 완벽하고 정확한 설명을 제공하는 데 필요한 모든 정보를 포함하여야 한다. 측정의 단위는 미터체계로

해야하고, 그러나 영국식 체계가 부가적으로 사용될 수도 있다. 두 체계는 섞여서(예, g/ft²) 안된다. 시험방법의 진술에서는 실험계획, 장소 또는 위치, 기간 및 시험의 실제날짜 등의 충분한 설명이 포함되어야 한다.

(3) 편차: 보고서에는 시험경과가 본 지침에 포함된 허가된 시험에 대한 적용가능한 표준을 충족시킬 수 없었던 모든 방법을 지적해야하고, 그러한 편차에 대한 사유를 진술해야한다.

(4) 시험물질: (i) 시험물질은 화학물질명, 분자구조 및 화학적 조성(기술적으로 가능한, 알려진 오염원과 불순물 등의 이름과 정량화)의 정성·정량적 결정 등을 포함하여 확인되어야 한다. 또한, 이 결정에는, 만일 있다면, 미지 재료의 정량도 포함하여서, 시험된 표본의 100%가 설명되어야 한다. 이러한 정보는 대개 OPPTS Series 830내에 토의된 40CFR 158.150의 요구조건을 충족시키도록 개발되었다.

(ii) 시험물질의 생산자, 건본수 및 로트 등이 보고되어야 한다.

(e) 40 CFR part 158 내에 그 밖의 요구조건과의 조화: 40 CFR 158.390의 요구조건을 충족시키도록 수행된 시험이 40 CFR part 158의 그밖의 부분(OPPTS 830.1600 같은), OPPTS Series 850내 158.540(위해성평가: 비표적식물), OPPTS Series 835내의 158.290(화학 조건: 환경운명) 그리고 OPPTS Series 860내의 158.240(화학 조건: 잔류화학) 등에서 요구된 시험과 조화되는 지를 결정해야 한다. 시험은 OPPTS Series 870내의 40 CFR 158.340(위해성평가: 사람과 가축)의 요구조건을 충족시킨 자료와 조화되어야 한다. 덧붙여, 시험의 일부는 Federal Food, Drug and Cosmetic Act(21 U.S.C. 408과 409) 하의 허용 또는 잠정적 허용신청을 지원하는 요구조건들과 실용적으로 조화되어야 한다.

(f) 요구된 독성자료: 40CFR 158.340에 의하여 요구되어 사람과 가축에 대한 농약의 독성을 평가하기 위하여 등록신청자에 의하여 제출된 독성자료는 잠정재출입 간격에서 사용될 AEL을 결정하는데 사용되어야 한다. 그러한 자료들은 OPPTS Series 870, Groups A에서 F내에 설명되어 있다.

(g) 노출환산과 침투가정

(1) 일반 순서

(i) AEL는 다음 2가지로부터 신청자에게 의하여 결정되어야 한다.

(A) OPPTS 지침서 870.1200, 870.1300, 870.3200, 870.3250 및 870.2400 내에 기술된 것과, 40CFR 158.340의 요구조건을 충족시키도록 수행된 급성 및 아만성 시험으로부터의 동물 피부 및/또는 흡입 독성자료

(B) 아만성 피부 및/또는 아만성 흡입 시험에서 무영향수준(NOELs)

(ii) 본 결정을 위해 사용된 독성자료는 최저 AEL을 줄 때 사용한 것이어야 한다.

(2) 그 밖의 시험으로부터의 자료 사용: 아만성 신경독성, 기형독성 및 생식독성 등과 같은 시험으로부터의 NOELs이 아만성 피부 및/또는 흡입 시험으로부터의 NOELs보다 낮다면, 더욱 낮은 NOELs을 얻은 시험으로부터의 자료가 AEL을 결정하는 데 사용되어야 한다.

(3) 경구에서 피부의 독성자료의 환산: 다음 사항들은, 만일 경구로 투여된 동물에서 얻은 독성자료를 정확히 흡수된 피부용량으로 환산한 필요가 있다면, 도움이 될 수 있다.

(i) 급성경구 LD₅₀와 급성경피 LD₅₀의 비교(OPPTS 870.1100과 870.1200을 참조)

(ii) 노출이 예상되는 농약의 물리적인 상태(예, 용액, 분진, 과립 또는 캡슐화된 잔류물)

(iii) 동일 또는 동류의 화학물질을 사용한 실험동물시험으로부터의 급성피부흡수자료

(4) 흡수: 피부를 통한 농약의 침투를 예견하기 위하여, 신청자는 100% 흡수를 가정하거나 또는 100%이하의 흡수를 나타내고 본 지침의 (b)에 기술된 자료를 포함한 자료를 제출할 수 있다. 폐장표면을 통한 농약의 침투에 대하여, EPA는 신청자가 그렇지 않음을 나타내는 적절한 자료를 제출하지 않는다면 100%침투된다고 생각할 것이다.

(h) AEL을 결정

(1) 필요시. 품목의 각 주성분에 대한 AEL은 재출입간격이 40CFR 158.390에 의해 요구되고, 본 지침의 (b)(1)에서 논의된 각 품목의 등록을 뒷받침하기 위해 요구된다.

(2) AEL의 결정. AEL을 결정하기 위해 사용된 절차는 주성분에 의하여 생기는 독성 효과의 종류와 흡수정도에 따라 결정된다. 만일 주성분이 종양원성 효과가 없다면, AEL은 본 지침의 (h)(2)(ii)내 지침과 고려사항을 사용하여 결정되어야 한다. 신청자는 그 밖의 방법을 사용하여 AEL을 결정하거나, 접근법에 대한 뒷받침 자료를 제출할 수 있다.

(i) 비종양원성 물질: 본 지침의 (b)(2)내에서 논의된 무영향수준(no observed effect levels : NOELs)은 AEL을 결정하기 위하여 적절한 안전계수로 나누어야 한다. 이 안전계수는 동물의 실험적 자료가 사람에게 대한 효과로 외삽될 때 고려되는 불확실성의 량 또는 정도를 반영하는 것이다. 안전계수는 10에서 1,000까지 다양하며, 농약 흡수, 분배, 배설 및 대사적 변화에 대한 사람과 동물간의 유사성, 노출기간 및 독성의 양상 등을 반영한다. 그러나, 아만성 신경독성, 최기형성 및 번식독성 등의 무영향 수준이 아만성 피부로부터의 무영향 수준 또는 인체노출의 허용수준보다 낮을 때, 이 이들 시험에서 유래한 무영향 수준이 사용되어야 한다. 만일 동물시험에서 무영향 수준을 얻을 수가 없다면, 적절한 수준의 위해성이 AEL을 결정하기 위해 사용되어야 한다.

(ii) 종양원성 물질: 종양원성물질의 AEL은 동물의 전생애에서 유래된 자료에 적절한 수학적 모델을 적용한 위해성 평가에 근거하여야 한다. 신청자는 다른 수단을 사용하여 AEL을 결정할 수 있지만, 그 접근법을 뒷받침하는 자료를 제출하여야 한다. EPA는 AEL의 계산과 위해성 평가를 위한 가르침을 제공할 수 있다.

(3) AEL의 보고

(i) 만일 품목에 한가지 이상의 주성분을 포함한다면, 최저 AEL을 보고해야 한다.

(ii) AEL은 매일피부농도의 단위로(예, mg/kg/day) 또는 비산잔류물의 경우에는 비산농도의 단위로(예, mg/m³)로 표현되어야 한다.

(iii) AEL의 계산에 대한 보고는 사용된 자료, 사용된 안전계수, 있다면 수학적 모델 및 각각의 선정에 대한 사유 등을 나타내어야 한다.

< 40 CFR 158.390 재출입 보호자료 요구 >

(a) 표. 158.102를 통한 Section 158.50과 158.100에서 시험되는 물질과 재출입 보호 자료 요구를 결정하기 위한 본 표를 어떻게 사용하는 가를 설명함.

기호풀이: CR-Conditional required조건적 요구; TEP

자료요구종류	(b)각주	일반사용형태									시험물질		참고지침 번호
		지표		수서		시설재배지		산립	국내 야외	실내	원제 자료	제품 자료	
		식용 곡물	비식 용	식용 곡물	비식 용	식용 곡물	비식 용						
잎소실양상	(1)	CR	CR	CR	CR	-	-	CR	-	-	TEP	TEP	132-1
토양소실양상	(1),(4)	CR	CR	CR	CR	-	-	CR	-	-	TEP	TEP	132-1
피부노출	(1),(2),(3)	CR	CR	CR	CR	-	-	CR	-	-	TEP	TEP	133-3
흡입노출	(1),(2),(3)	CR	CR	CR	CR	-	-	CR	-	-	TEP	TEP	133-4

Typical end-use product 제품

(b)각주 - 다음 각주가 본 절의 (a)항에 포함된 표의 2개 열에서 참고된다.

(1) 다음 조건이라면, 자료가 요구됨:

(i)(A) 유효성분의 원제급성피부독성이 200 mg/kg이하이거나; 또는

(B) 유효성분의 원제급성흡입독성이 200 mg/kg이하이거나(1시간노출에 대한);
또는

(C) 유효성분의 원제급성경구독성이 50 mg/kg이하이거나; 또는

(D) 아급성, 만성 또는 생식독성 시험 등에 의한 증거에 의거하여 신경독성, 기형독성 또는 중앙원성 효과 또는 그 밖의 부작용이 살포지역으로 출입하는 사람에게 기대되어질 경우; 또는

(E) 기관이 농약 또는 농약의 잔류물이 살포지역으로 출입하는 사람에게 부작용을 야기할 수 있다는 그 밖의 과학적으로 증명된 독성학적 또는 역학적 증거를 믿을 때. 최후의 경우에는, 재출입과 뒷받침자료가 각 사례를 바탕으로 요구될 수 있다.

(ii) 그리고 만일 제품이 다음을 위해 등록될 예정이라면:

(A) 밭 또는 과수원에서 있는 원예 및 농경 농작물 또는 그 주변에서 자라고 있

는 농작물에 적용

(B) 야외 나무육묘상 및 산림 작업에 적용

(C) turf crops에 적용 및 잔디에 상업적 적용

(D) 공원 및 수목원에 적용; 또는 (E) 수생 농작물.

(iii) 그리고 만일 농약잔류물에 대한 노출이 타당하게 예견될 수 있을 경우. 이것은 원칙적으로 사람작업으로 인해 농약잔류물에 잠재적으로 노출될 수 있는 농작물에 사용되는 농약에 적용됨.

(2) 만일 적절한 대체자료를 이용할 수 없을 경우, 자료가 요구됨.

(3) 만일 신청자가 재출입 기간의 제안을 위해 허용노출수준방법을 사용하기로 결정한다면, 자료가 요구됨.

(4) 영농작업이 토양에 흡착된 잔류물에 잠재적으로 노출될 수 작업을 포함한다면, 토양소실자료가 요구됨.

8. 지침서(Manual) 작성

가. 피부노출량 측정(Dermal Exposure Monitoring)

1. 목적

이 가이드라인은 피부에 의한 농약의 인체에 노출되는 양을 수동적인 방법으로 측정하는 방법을 작성하였다. 또한 피부노출량 자료는 재 출입기간의 설정에 사용되는 화학적 이동상수(chemical transfer coefficients)의 측정을 위하여 확산자료와 결합하여 사용할 수 있다.

2. 시험방법

2.1. 시험물질

피부노출량 측정에는 일반적으로 end-use product를 사용하며 end-use product의 대사물질 또는 분해된 물질의 독성학적인 관계를 고려하여 수행한다.

2.2. 처리시기

- 1) 농약이 실제적으로 사용되는 시기에 수행한다.
- 2) 농약 살포 후 24시간 내에 비 등에 의한 유실을 막기 위하여 일기예보를 알아야 한다.

2.3. 처리방법

- 1) 일반적으로 처리농도는 최고 농도로 하며 상대적으로 낮은 농도에서 수행하여 처리와 낙하율을 알수 있으며 처리시기의 간격은 최소한으로 한다.
- 2) 잔류물의 축적 가능성을 고려하여 선정된 시험물질의 처리방법과 장비를 사용해야 한다.

2.4. Sampling Parameter

(TBA)

2.5. 시험방법의 선정

- 1) 수동적인 측정방법은 Patch, Whole-body dosimetry, Hand rinse/wash,

Glove가 있다. 또한 적절한 방법의 선정은 측정행위, 환경조건(heat stress 등), 물리화학적 성질 등의 다양한 요소들에 따라 결정한다.

- 2) Patch와 Whole-body dosimetry를 비교 검증된 연구가 거의 없으나 Whole-body dosimetry를 추천하며 두 방법 모두 인정하나 장단점을 보유하고 있다.
- 3) 포집된 잔류물의 이동을 막기 위하여 monitoring patch에 보호대(Protective backing)를 사용한다. Whole body에서는 긴팔의 작업복이 사용되며 dosimeter를 통하여 침투되는 잔류물의 가능성이 존재하여 잠재적인 노출을 과소 평가하는 결과를 초래할 수 있다.
- 4) Monitoring patch는 제한된 표면적만 측정하여 전체면적을 추정하므로 지엽적인 접촉, 불규칙적인 낙하에 노출을 과대 평가할 수 있다.
- 5) Hand rinse/wash에 의한 hand exposure의 monitoring은 rinsate에 fortifying 후 시작하여 필드 회수 방법의 부적합성을 우려되며 다양한 환경과 물리화학적 조건의 잔류물들의 trap 또는 retain위한 dosimetry의 능력을 설명하기에는 부족하다. 또한 손에서 잔류물을 제거하는 용매의 추출효율을 설명하는 것이 부족함이 있다.
- 6) Fenska와 Lu's(1994)의 제거효율의 연구결과에서 많은 양의 클로로피리포스가 어떤 경로를 통하던 손으로 흡착되어 노출량이 실제보다 2~5배 낮게 평가되는 현상을 지적하였다. 면 장갑을 사용하여 field recovery 측정에 직접적으로 처리하며 exposure monitoring시에 문제점을 최소화한다. 따라서 같은 시험에 대하여 hand wash보다 면장갑의 사용이 잔류물이 더 많다고 지적(Fenska et al, 1986, Davis et al, 1983)하였다. 따라서 hand exposure monitoring 방법의 선정에 이러한 관계들을 고려해야 한다.
- 7) Dosimeter의 부착 위치는 안과 밖 중에 안쪽을 추천하나 risk assessment시에 clothing penetration factor들을 감안해야 한다.

2.5.1. Patch dermal dosimeter

- 1) Pad는 약 1 mm 두께의 분해 없이 상당량을 흡착하는 α -cellulose(paper making pulp) 또는 유사한 재료를 사용한다.
- 2) 잔류분석의 경우 방해물질을 제거하기 위한 pre-extraction은 필요 없으나 필요하다면 시험 전에 다른 재료의 경우는 chromatography paper를 사용한다.

- 3) Patch의 부착위치는 노출상황에 따라 모든 면적을 대표하는 위치에 10~12개를 사용한다.
- 4) 겉옷의 안쪽 면에 부착하면 옷의 열려진 부분을 통해서 침투되는 물질은 포집되지 않으며 안쪽 옷에 부착하는 경우에는 갈라진 쪽에 집중적으로 포집될 수 있다. 따라서 작업자의 정상적인 pad의 위치에서 이상한 노출이 이루어질 경우에는 extra pad를 설치한다.
- 5) 작업복의 실제적인 이동의 측정이 field work에서 요구되면 추가로 pad를 작업복의 외부에도 부착하며 안쪽의 pad와 가까운 위치에 부착하되 겹치지 않도록 한다.
- 6) 안전핀 또는 테이프를 사용하여 작업도중에 탈착되지 않도록 부착하며 특별히 고안하여 사용하지만 부착재료에 의한 오염 또는 손실의 가능성에 주의한다.
- 7) 노출된 pad의 조작방법은 농약의 안정성에 따라 결정된다. 만일 포장 예비시험에서 수분이 있는 pad에 안정하다면 상호오염을 피하며 접촉으로 residue의 손실이 없도록 미리 라벨된 봉투 등에 넣고 한 시험 대상체에 대하여 한 곳으로 모으며 조작과정에서 오염되지 않도록 주의한다. 그러나 불안정하다면 시험전에 조작방법을 강구한다.

2.5.2. Whole body dosimeter

- 1) Total body dosimeter는 dermal exposure monitoring에 사용되는 옷(sock 포함)이라고 정의할 수 있으며 표준 total body dosimeter는 일반적으로 sock, 긴팔 면 티셔츠 그리고 bottom과 top의 thermal underwear를 포함한다 (WHO, 1082: Abbott et al, 1987).
- 2) 과포화시 이동 또는 침투를 막기 위하여 적절한 두께의 whole body union type suit 또는 가벼운 coverall를 일반적으로 작업복 속에 입는다.
- 3) 시설과 농작물관리 등의 작업 중에 마멸, 찢김 등으로 인하여 노출기간중 완전한 상태로 유지되는 내구성과 재질과 구조가 변경되지 않도록 충분한 양을 확보하며 품질에 대한 blank와 fortified sample로 오염율과 회수율을 평가한다.
- 4) 노출시험이 종료할 때까지 완전한 유지에 주의하며 시료의 적절한 수집으로

exposure dosimeter 간의 상호오염되지 않도록 한다.

- 5) 일반적으로 dosimeter는 겉옷의 안에 입는다. 왜냐하면 정상적인 작업복은 농약이 dosimeter에 도달되기 전에 보호 필터 역할을 한다.
- 6) 수집방법은 고무장갑을 착용하고 작업복을 벗은 후 장갑을 새것으로 착용하고 body dosimeter를 벗은 후 몸통, 팔, 다리로 나누어 시료 저장용기에 담는다.
- 7) 다양한 mechanism 통해 cross contamination될 수 있기 때문에 수집 등의 의형만이 중요한 것이 아니라 시험대상체와 대화가 중요하다. 이는 시험이 쉽게 무효화될 수 있기 때문이다.

2.5.3. Hand rinse and wash

- 1) Aqueous surfactant soln., isopropanol 및 ethanol의 범위 내에서 순도가 높은 것을 사용하며 농약의 물리화학적 성질을 고려한다. 또한 시험 중에 상호오염을 막기 위하여 시험전에 충분한 양을 준비한다.

ex) Water soluble한 경우에는 aqueous surfactant는 알콜과 반대되는 용매를 사용한다.

- 2) 물은 탈이온 증류수를 사용하며 만일 없다면 일반 증류수를 사용하여도 무방하다. 상업용을 사용하나 실험실에서 만든 경우에는 리포트에 사용기구를 명시한다. 충분한 양을 준비하여 시험 중에 품질의 변화가 없도록 한다.

예) 상업용은 pesticide grade의 Sur-Ten, aerosol Ot-75, Nekal WT-27을 희석하여 사용한다.

- 3) 시료 채취시간은 최소 2시간 이상으로 하며 보통 세척방법과 hand rinse solution에서 적어도 2분간 세척한다.

2.5.4. sampling glove

- 1) 장갑(hand dosimeter)의 선정은 시험종료까지 본래의 상태를 유지되는 물리적 내구성이 있는 재질을 사용한다.
- 2) 시험후, 장갑은 두손으로 뒤집어 벗어 sample container에 담는다.
- 3) 추출은 mechanical agitator를 사용한다.

2.5.6. 시료수집에 관한 일반사항

- 1) 시료 채취하는 경우에는 항상 fortified control을 준비하기 위하여 충분한 control을 수집한다.
 - 2) Fortified control은 현장에서의 포장에서 분석까지 exposure sample과 동시에 수행한다.
3. 시료저장
- 1) 분석과 수집사이에 분석의 손실, 퇴보를 최소화하는 방법과 저장은 Part C에 언급하였다.
 - 2) 시료의 저장기간과 조건의 안정성을 증명한다.
4. Calculations
- Part D 참조(for estimating exposure and risk)
5. Data application
- 1) 개별적인 body 위치와 electronically(spread sheets) 작성한다.
 - 2) Residue의 양은 ug 또는 mg의 pesticide active ingredient로 보고서를 작성한다.

나. 흡입노출 측정(Inhalation Exposure Monitoring)

1. 목적

이 지침서는 호흡노출 수준을 측정할 때 사용되는 방법과 기술들에 대한 것이며 이 호흡노출 자료는 농약을 사용한 후 공기 중 증기상태나 입자상태로 존재하는 농약을 흡입하여 발생하는 위해성을 평가하기 위하여 사용된다.

2. 시료채취(Sample Collection)

- (1) 시험물질(test substance)
- (2) 처리시기
- (3) 처리방법
- (4) 시료 parameters
- (5) 기술검증(Technique Validation)

3. 모든 시험에서 2가지 중요한 검증을 실시하여야 한다.

- (1) 실험실과 포장에서 breakthrough/volatilization (B/V)
- (2) 시료채취기구(personal monitoring pump<PMP>)의 calibration(보정)

3.1. Breakthrough/Volatilization 시험(B/V시험) :

호흡노출측정법의 개발에는 3단계가 있다.

- (1) 사용하고자 하는 측정기구를 문헌, 추천, 경험 등에 의해 선택한다.
- (2) 선택과정을 좁히기 위해 range binder retention/B (Volatilization) 시험을 한다.
- (3) 실험실 및 포장에서 B/V 시험을 실시하여 측정방법의 검증을 한다
(See QA/QC).

4. R/B 효율시험

R/B 효율시험은 포장시험 전 1EX monitor를 검증하기 위해 실시하며 포장시험 시 사용할 조건으로 수행한다. Retention samples는 monitor에 농약용액을 첨가한 후 용매를 날려보내고(농약이 용매와 함께 증발되는 것을 방지) 포장시험시 사용할

flow rate로 일정시간 동안 공기를 통과시킨 것이며, breakthrough samples는 농약 용액이 첨가되지 않은 blank로서 retention sample과 pump사이에 있고 retention sample에서 휘발된 농약을 포집한다.

이 때 포장의 온도나 습도를 가정하며 incubator에서 실시해도 좋다. 만약 실험 기간 중 환경이 변할 것 같으면 가장 최악의 경우(worst case scenario = 가장휘발과 분해가 잘되는 경우)를 가정해야 한다. 최악의 경우시험은 시험농약의 물리화학적 특성을 기초로 설정한다.

실제 농약을 포함하고 있는 공기중 입자에 대한 흡착제의 포집효율(trapping efficiency)에 대한 만족할 만한 실험법은 없으므로 시험자가 개발하도록 권장하고 있다. 실제로 trapping 효율실험이 되지 못하면 retention 효율실험에 불과한데 이는 흡착제에 다량의 농약용액을 최소한의 volume에 녹여(10x, 100x, to 1000x의 LOQ) B/V를 수행하는 것이다.

흡착제에 포집된 농약이 시료채취 기간 중 손실되지 않음을 확인하기 위해서 (breakthrough level) 상기와 같이 처리(10x, 100x, 1000x)하고 breakthrough sample에서 breakthrough level을 분석하여야 한다. 이 때 저 농도는 정확한 breakthrough level을 측정하기 어렵지만 back-up section이 front part의 20% 이상의 농약을 포함하면 시료는 믿을 수 없다.

노출 시료는 농약용액이 첨가되고 건조한 후 시험환경과 같은 상태에서 보관된 시료로 breakthrough/retention sample과는 달리 공기 통과만 하지 않은 것이다. 따라서 시험분석 전에 실제시료와 함께 모든 과정을 거치게 되어 그 과정중의 휘발, 분해, 소실 등을 분석할 수 있다.

5. Monitoring calibration

Monitoring의 flow rate는 시험초기에 적절한 flow meter로 보정해야 한다. 현재의 monitor는 calibrator가 같이 부착되어 생산되며 일단 유속을 결정하면 자동적으로 수준을 유지하도록 되어 있다.

6. 시료채취기법

(1) 채취기구

1E level을 측정하기 위해 여러 가지 기구가 있는데 각 기구는 장단점이 있으며

적절한 흡착제와 함께 사용하면 1E level을 측정할 수 있다.

예) Personal Sampling Pump, Stationary Monitoring Pumps, Passive Monitors, Reentry Study는 살포자 및 작업자의 안전성 평가 작업이므로 personal monitoring pump를 적절하게 선택하여 사용한다.

(2) Personal Sampling Pump(PMP)

몇 가지제품이 있으며 건전지로 작동하는 PMP가 1E 측정에 좋다. 대개 니켈/카드뮴 건전지와 diaphragm pump로 구성되며 약 8시간까지 작동하며, 최대 유량이 2.5~3.0 L/M 까지이다. 현재의 PMP는 유량을 set point의 $\pm 10\%$ 이내에서 자동조절하여 sample 채취에 따른 유량은 1.0~2.0 L/M이다.

(3) 시료 흡착제 및 holders

여러 흡착제와 holder가 있는데 특별한 표시가 없는 한 gas/vapor 포집이나 농약포함 particulate의 포집 중 한가지에 사용된다. 포집대상 농약의 물리화학적 특성에 따라 다르게 선택해야 하지만 대개 sorbent tubes, impinging 용액, polyurethane foam과 charcoal 등이다. 방법에 따라 서로 다른 흡착제를 연결해서도 사용할 수 있다. 예를 들면 filter는 입자 포집에 사용하고 다음의 흡착제는 용기 포집에 사용한다.

대부분의 IE 경우에는 공기 중 오염 입자와 증기 모두에 의한 위해성이 존재하기 때문에 이 두가지를 동시에 채취 분석할 수 있는 시험 계획을 세워야 하며 그렇지 않으면 정당한 이유를 대야 한다.

(4) Sorbents

여러 종류가 있으나 대개 작은 내경의 약 10cm의 유리관내에 삽입되어 있고 양쪽은 open하여 사용한다. 증기, gas 상태의 시료만 채취할 수 있으며 PMP와 연결하여 사용한다(XAD, Chromsorb, Tenax, silica, alumina, activated charcoal, florisil 등)

유량은 대개 0.8~1.5 L/M이고, 이 유리 tube를 holder에 넣어서 사용하는데 한쪽은 tube를 연결하여 PMP와 연결되고 집계를 사용하여 시료채취동안 시험자의 옷 등에 부착한다.

다. Biological Monitoring 시험법

1. 서론

Biological monitoring은 농약에 대한 노출에 의해 침투된 체내 농약량을 측정하고, 특정 농약이 체내에 흡수됨으로서 결과적으로 야기되는 잠재적인 역효과를 평가하는 것이다. 이러한 방법을 통한 체내 농약량의 평가는 특정 조직, 체액(혈액), 체부산물(땀, 소변, 분뇨등)에 존재하는 농약이나 그 대사물의 농도를 측정하는데, 짧은 생물학적 반감기를 가진 농약이나 그 대사물의 monitoring은 가장 최근의 노출을 적정수준으로 측정할 수 있고 긴 생화학적 반감기의 농약이나 그 대사물의 monitoring은 장기간의 축적된 노출을 측정할 수 있다. 이러한 biological monitoring은 때로 농약의 그 자체 수준보다도 농약과 생화학적 표적, 즉 효소 등과의 반응을 사용한다. 다시 말하면 농약과 그 대사물의 농도에 의한 다양한 생화학적 반응을 측정하여 농약의 노출을 직접적인 정량을 통한 것보다 지시적인 성질(indicator property)에 의거해 조사한다. 이상의 monitoring를 통해 체내 약량(internal dose)의 분석뿐만 아니라 주어진 노출에 의한 잠재적인 역효과를 측정할 수 있다.

실제로 biological monitoring은 산업 현장에서 산업용 화학물질에 대한 노출 측정에서 오랫동안 사용되어 왔다. 예를 들어 다양한 공업화학물질의 노출수준과 화학물질과 그 대사물, 그리고 hemoglobin과 해당 부산물간의 상관관계에 대해 연구되었으며 이러한 접근으로 구체적인 산업용 화학물질에 대한 연구가 여러 방면에서 진행되었다.

농약과 관련된 biological monitoring의 예로는 유기인계 농약의 노동자 노출에 대한 표지로서 혈액내의 cholinesterase 수준을 이용한 보고가 있다. 그러나 혈액내 cholinesterase 저해수준과 농약과 그 대사물, 유사 화합물의 농도와의 상관관계를 알아내려는 초기의 시도는 개개인간의 cholinesterase 수준의 광범위한 다양성 때문에 대부분 좋은 결과를 얻지 못하였다. 가장 일반적인 방법은 농약과 대사물, 관련 화합물을 혈액, 소변에서 분석, 측정하는 것이다. 농약과 소변 중 알려진 해당 대사물로서 paraquat, arsenic, parathion, chlorobenzilate, phenoxy acid herbicides 등과 유기인계농약 등이 노출지표로서 많이 이용되어 왔다. 이때 노출시 농약의 pharmacokinetics에 대한 적절한 자료가 있으면 이러한 자료로부터 정확한 노출을

정량화할 수 있다.

2. Biological monitoring의 설계

농약 등록 기관에서는 평상적으로 biological monitoring 자료를 제출하도록 하지는 않지만, 만약 시험 조사자가 아래에 서술되어 있는 biological monitoring에 대한 기준이 특정 농약에 해당된다고 판단하거나, biological monitoring을 사용하여 작업자 노출을 측정하기로 선택하면, 등록기관에서는 결과 자료를 평가하고 적절하다고 판단되면 위해성 평가 과정에 그 결과를 통합시킨다. 만약 시험 조사자가 biological monitoring 연구를 수행하기로 한다면 시작하기 전에 연구 protocol의 승인을 등록기관에서 받아야 하고 관련된 적절한 pharmacokinetics 자료를 효과적으로 해석할 수 있어야 한다.

연구 대상 농약이 아래의 기준 중 처음 4가지의 하나를 만족시킨다면 시험 조사자들은 실내,외의 passive dosimetry 대신에 biological monitoring 연구를 제안할 수 있다. 만약 아래의 모든 기준(1~5)을 만족시킨다면 등록기관에서 특정 농약에 대한 biological monitoring 연구를 요구할 수도 있다.

- ① 기준 1 - 농약의 독성학적 평가로 보아 농약의 사용이 인체에 급성, 만성적인 피해를 가한다.
- ② 기준 2 - 농약 사용 후 재출입 때에 노출이 가능하다.
- ③ 기준 3 - 특정 작업 수행에 있어서의 노출량을 확실히 측정할 수 있는 자료가 없다
- ④ 기준 4 - 농약, 대사물, 관련화합물(즉, 신체 부하나 내부 약량을 나타내는 지표로 선택된 방법)의 pharmacokinetics에 의해서 실제 약량에 대한 역계산이 충분히 가능하다.
- ⑤ 기준 5 - passive dosimetry가 특정 노출 상황에 적용할 수 없다고 결정되었다(예로 특히 몇몇의 훈연제와 같은 매우 휘발성이 높은 농약이나, 장기간의 immersion, 비휘발성인 농약으로 포화된 피부 등).

3. 시료 채취

3.1. 혈액

혈액내의 농약 및 대사물질의 분석을 위한 시료채취는 정맥 또는 귀볼이나 손가락의 모세 혈관에서 수행한다. 분석의 충분한 감도를 위해 0.5 ml 이상의 혈액이 필요하거나 분석대상의 화합물이 특정위치에 있거나, 농약이 휘발성 물질일 경우는 모세 혈관에서 채취하는 것은 적당치 않다. 정맥 혈액은 밀폐 보관해야 하며, 용기의 상단부분에 빈틈이 있을시 따로 분석해야 한다.

채취한 혈액의 응고를 막기 위해 적절한 항응고제를 시료 용기 안에 첨가하여야 한다. 예를 들어 혈액 10 ml에 대해 20 mg의 potassium oxalate 또는 sodium oxalate, 50 mg의 sodium citrate, 15 mg의 disodium-EDTA, 또는 2 mg의 heparin 등을 사용하며, 항응고제를 튜브 바닥에 잘 퍼뜨리고 말린 다음 혈액을 수집한 뒤, 바로 튜브를 부드럽게 돌려 항응고제와 혈액을 완전히 혼합되게 한다. 혈액 수집 재료가 상업적으로 다양하게 제공되고 있기 때문에 제작자의 지침서와 시험계획서를 참고한다.

한가지 선택사항은 시료가 담긴 50 ml 용기에 분석할 혈액을 완전히 채우는 것이다. 또 다른 방법은 부피를 아는 커다란 용기를 사용하는 것이다. 이 경우, 액상과 기상을 모두 분석한다. 모두의 경우, 혈액을 용기에 채취하자마자 밀봉하고 공기와의 접촉을 차단한다. 그리고, 수송, 보관 중 온도변화에 의한 기압의 변화를 용기가 충분히 견뎌야 한다. 또한 혈액 monitoring과 관련하여 다음과 같은 많은 주의점들이 있다.

- ① 의료진은 연구참여자와 관련인들을 감염성이 있는 물질(예를 들어 HIV)에 노출되는 것을 방지할 적당한 주의를 취해야 한다.
- ② 오염되었다고 알려진 몸체부분으로부터 시료를 취하지 말아야 한다.
- ③ 피를 뽑기 전에 해당부분(팔, 손가락)은 물, 세제 또는 isopropyl alcohol로 세척하고 말려야 한다.
- ④ 다른 화학물질이 시료를 오염시키지 않도록 적당한 주의를 취한다.
- ⑤ 분석동안, 침전으로 인한 오차를 피하기 위해 분석용 aliquots를 제거하기 전에 시료를 잘 섞어줘야 한다.
- ⑥ 어떤 농약은 유리된 상태이거나, 결합되었거나, 단백질에 결합된 형태로 존재한다는 사실을 분석시 고려해야 한다(전체 농약 분석하는 시료는 분석 전에 적절한 산이나 효소적인 가수분해가 요구되기도 한다).

3.2. 소변

소변에서 농약이나 그들의 대사물질 분석을 위한 시료의 채취는 노출의 시작(작업장소에 들어가기 전에), 작업 도중의 쉬는 시간에, 일이 끝날 시간에, 그리고 그날 밤에 채취하며 농약의 pharmacokinetics와 일치시켜서 채취해야 한다.

모든 시료는 채취 당시 기록해야 하고 작업시간으로 부터의 경과시간을 피시험자가 기록해야 하며 다음날 시작 전까지 연속적으로 충분한 양의 24시간동안의 시료들을 채취한다. 피시험자는 시료들을 오염시키지 않도록 시료를 모으기 전에 손을 씻고 오염된 의복들을 제거해야 한다. 이상적으로 두 번째와 세 번째 시료들은 외부로부터의 오염을 적게 하기 위해서 샤워나 의복을 갈아입은 후에 채취하여야 한다.

시료를 채취하는 피시험자에게 마개가 있는 약 500 ml 부피의 용기를 공급하는데 이것들은 적당한 용매로 먼저 씻거나, 250℃로 1~2시간동안 가열(유리일 경우)해야 한다. 휘발성 화학물질을 측정하기 위해 수집하는 시료는 특별한 주의가 필요하다.

4. 시료 보관

일단 수집된 시료들은 분석할 실험실로 옮긴 다음 분석시까지 보관해야 한다. 분석물질의 분해를 가능한 최소화시키기 위해 저온 상태(예; dry ice)로 옮겨야 한다.

시료 보관의 경우 특정 시료저장에 대한 주의 사항에 부합되게 분석물질에 대한 안정성 테스트를 실시하는데 간략히 말하면 저장안정성 시료(fortified 시료)는 field 시료와 동일한 조건에서 보관하고, 같은 방법으로 조작, 분석한 후 문서화하여야 한다(QA/Qc 참조). 하지만 biological monitoring indicator들의 다양한 성질 때문에 어떤 분석물질은 적절한 이동, 보관 지침에도 불구하고 변화를 나타나게 된다. 만약 분석물질의 물리, 화학적 성질 때문에 이미 언급한 지침으로부터 벗어나게 된다면, 등록 기관으로부터 승인되는 문서의 형식으로 근거를 남겨야 한다.

4.1. 혈액

모든 혈액 샘플은 hemolysis를 최소화하기 위해 보관 및 수송 중에 온도의 변화와 진동을 최소화하여야 한다. 분리된 혈청에서 분석을 수행할 때 수집된 정맥혈액에 항응고제를 처리하지 않고 용기 내에서 응고되게 한다. 수집한지 10분 후에 응

고물을 제거하고 주사기를 이용해 혈청을 뽑아낸다.

4.2. 소변

모든 소변 시료는 채취한 후 냉동 보관한다.

5. 시료 분석

분석방법의 선택은 측정하고자 하는 특정 농약이나 대사물에 따른다. 소변 시료는 분석용 aliquot를 취하기 전에 잘 섞어준다. 소변시료 채취의 완전성을 측정하는 방법으로 creatinine의 수준을 분석해야 한다. 이러한 분석은 시료가 채집된 후에 시료에서 고체성분의 비가역적인 침강이 이루어지기 전에 가능한한 빠를수록 좋다 (시료보관전).

생리학적으로 불가능한 낮은 수준의 creatinine이나 비중을 보여주는 시료는 사용할 수 없는 것으로 여기고 적당한 각주(footnote)로 기록하여 보고하거나 폐기한다.

6. 계 산

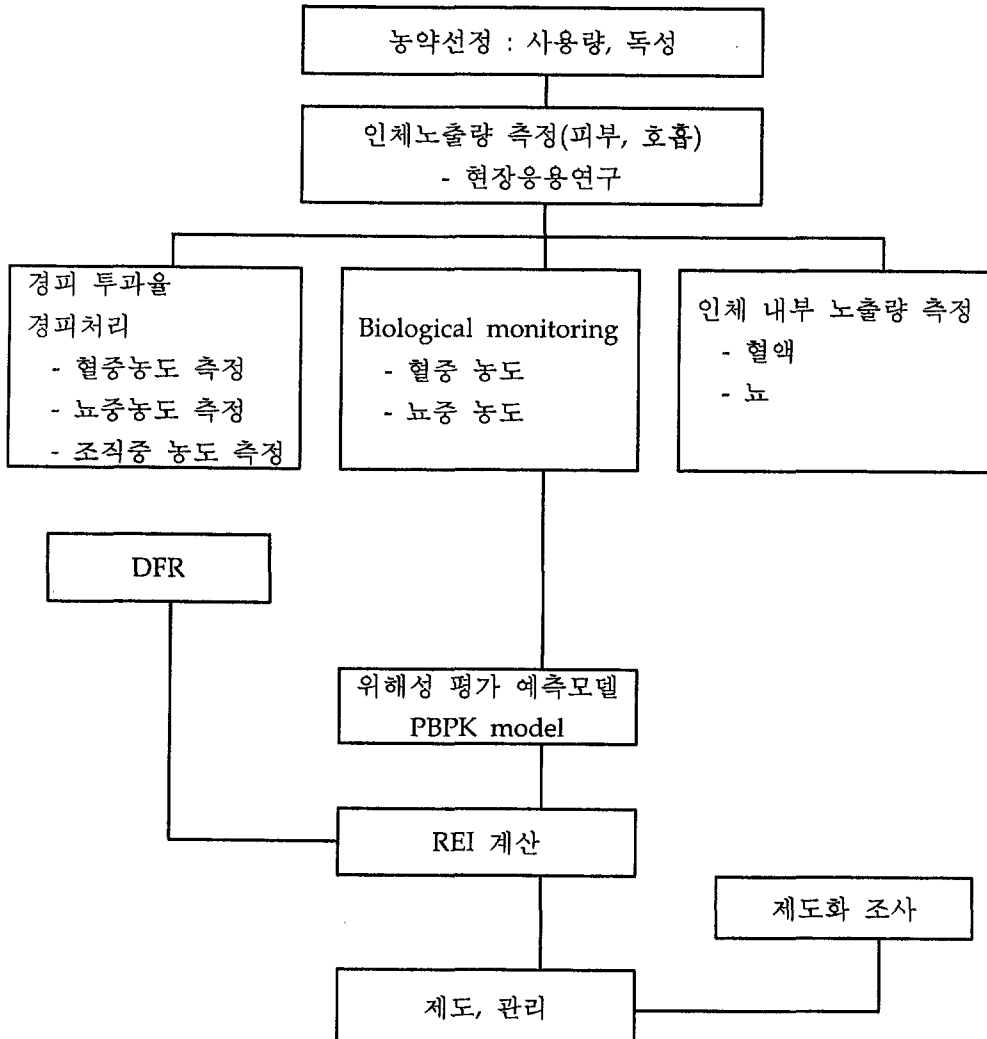
노출과 위험을 평가하는데 필요한 적절한 계산식을 이용한다.

7. 결과 제출

분석, 계산한 각 시료의 농약 양을 기록하고 각 노출기간에 대한 누적량을 계산하며 표의 형태(예; spreadsheets)로 기록, 제출한다.

제 4 장 결 론

농약의 재출입 허용기간 설정을 위한 연구를 수행하기 위하여 다음과 같은 형태로 추진하면서 결과들을 비교하였다.



이를 위하여 먼저 시설재배지 농약사용 양상조사를 수행하였고, 아울러 시설재배지 농약중독 현황을 파악하였다. 다음 단계로 미국 캘리포니아 EPA를 방문하여 선진국의 재출입 허용기간 설정 관련자료를 수집하여 검토하였으며, 시설내 공기중

농약 노출량 분석법 중 피부노출량 분석법과 흡입노출량 분석법을 확립하였고, 작물표면의 농약분석법 확립을 하여 노출량 분석법에 대한 방법을 확립하였다.

두 번째 단계로 biological monitoring 방법을 확립하여 피부를 통한 투과율 및 인체내의 혈중, 뇨중 농도의 변화를 확인하였고, 이들 자료를 이용하여 재출입 허용기간 설정을 하였고, 또한 이와 병행하여 PBPK model에 의한 생체내 농도변화 예측 가능성을 알아보았다.

세 번째 단계로는 확립된 분석법 등을 이용하여 methidathion과 furathiocarb에 대한 현장응용 연구를 수행하여 두 약제의 재출입 허용기간을 설정하였다.

최종적으로 methidathion과 furathiocarb에 대한 재출입 허용기간은 4가지 방법으로 계산하였으며, 계산 결과는 다음과 같았다.

표 100. 재출입 허용기간 계산

계산방법	Reentry Interval	
	Methidathion	Furathiocarb
US EPA 방법	6.6 days	3.5 days
Toxicology category	48 hours	48 hours
투과율 감안	28 hours	18 hours
PBPK model	> 12 hours	.*

* 자료의 부족으로 인하여 simulation을 수행하지 못함

4가지 방법으로 계산한 결과 노출된 농약이 100% 모두 인체에 영향을 미칠 것이라 가정하여 계산한 US EPA 방법의 재출입 허용기간이 가장 긴 것으로 나타났으며, PBPK model에 의한 예측 결과가 재출입 허용기간이 가장 짧은 것으로 나타났다.

이러한 결과를 바탕으로 국내에서 현재 시행되고 있지 않는 재출입 허용기간을 농민 건강보호차원에서 시행하기 위해서는 다음과 같은 방향으로 접근하여야 할 것이다.

1) 기존 농약에 대해서는 우선 가장 쉬운 방법으로 Toxicology category에 의한 미국의 초기 방법을 도입하여 시행하는 것이다. 그러나 이 방법은 노출량과 만성독성에 근거하지 않은 방법이므로 자료가 점차 많이 요구되는 US EPA 방법, 투과율 감안법, PBPK model 이용법 등으로 재평가하여 현실에 맞게 재조정되어야 할 것이다.

2) 신규농약은 등록시 본 연구에서 제시한 세가지 방법을 도입하여 도출된 재출입 허용기간을 제시한 농약에 대하여만 등록이 가능하도록 법제적인 노력이 추진되어야 할 것이다.

이와 병행하여 현재 미국 EPA에서 추진하고 있는 재등록 program의 재출입 허용기간 설정 연구부분과 비교 검토하여, 작업자인 농민의 건강을 보호할 수 있고, 빠른 시간 내에 대상 약제별, 작물별 재출입 허용기간 설정할 수 있는 방법에 대한 연구가 지속적으로 수행되어야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. OPPTS Series 875-Occupational and Residential Exposure Test Guideline, EPA, February 1996
2. 농약정보 124호
3. 농약연보 '95
4. Agricultural chemicals industrial association, 1999, *Agrochemical year book*
5. Griffiths J.T et al., 1951, Parathion hazards encountered spraying citrus in Florida, *Journal of Economic Entomology*, 44:160-163
6. W. J. Popendorf, J. T. Leffingwell, 1978, Natural variations in the decay and oxidation of Parathion foliar residues, *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 26, No. 2,
7. Tea-sun Kang, 1999, A Study on Orchard Farmers Exposure to Chlorpyrifos, M.S. thesis of Seoul Natl. Univ.
8. Chungchongnam-do, *The study for the actual condition of Rural Vinylhouse symptom*, 1998
9. Korea National Statistical Office, 1999, 1998, *Annual Report on the Cause of Death Statistics*
10. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH): Method 5600, Organophosphorous Pesticide. In: *Manual of Analytical Method*, 4rd Ed., NIOSH, Cincinnati, OH (1994)
11. W. F. Durham, H. R. Wolfe, 1962, Measurement of the exposure of Workers to pesticides, *Bulletin of the World Health Organization*, 26, 75-91
12. L. P. Van Dyk, K. Visweswariah, 1975, Pesticides in air: sampling methods, *Residue Reviews*, 55, 91-134
13. A. L. Linch, 1974, *Evaluation of Ambient Air Quality by Personnel Monitoring*, CRC Press, Cleveland, OH
14. Durham, W. F. and H. R. Wolfe, 1962, Measurement of the exposure of workers

to pesticide. , *Bull. W.H.O.*, 26: 75-91

15. World Health Organization, 1982, *Field surveys to pesticides: Technical monograph* No. 7. Geneva, Switzerland. 5pp.

16. Series 875-Occupational and Residential Exposure Test Guideline, EPA, February 1996

17. S. G. Berkow, 1931, Value of surface area proportions in the prognosis of cutaneous burns and scalds. *American Journal of Surgery*, 11, 315-317

18. Y. Iwata, J. B. Knaak, R. C. Spear, R. J. Foster, 1977, Worker reentry into pesticide-treated Crops. I. Procedure for the determination of dislodgeable Pesticide residue on foliage, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* , Vol. 18, No. 6

19. Martin, J. T., B. E. Juniper, 1970, *The cuticles of plants*, Edinburgh, Edward Arnold

20. M. J. Bukovac, P. D. Petrocek, 1993, Characterizing pesticide and surfactant penetration with isolated plant cuticles, *Pestic. Sci.*, 37, 179-194

21. H. N. Nigg, L. G. Albrigo, H. E. Nordby, J. H. Stamper, 1981, A method for estimating leaf compartmentalization of pesticides in citrus, *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 29, pp 750-756

22. D. G. Thompson, G. R. Stephenson, M. K. Sears, 1984, Persistence, distribution and DFRs of 2,4-D following its application to turfgrass, *Pestic. Sci.*, Vol 15, pp 353-360

23. S. Bissell, J. Troiano, J. Marade, E. Graham, M del Valle, 1991, Comparison of sampling methods for determination of pesticide residue on leaf surfaces, *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 46:397-403

24. Sonobe, H. et al., 1981, Reversed-phase high-performance liquid chromatographic separation of carbofuran and its five metabolites, *Journal of Chromatography*, 210, 356-359

25. Hill, K.M. et al., 1984, Determination of N-methylcarbamate pesticides in well water by liquid chromatography with postcolumn fluorescence derivatization, *Anal. Chem.*, 56, 2465-2468

26. 유일재 등, 1995, 유기용제의 경피흡수 연구, 한국산업안전공단 산업보건연구원
27. Tsuruta, H., 1987, Percutaneous absorption of chemical substances and its measurement, 香粧會誌, 11(3), 228-234
28. Tsuruta, H., 1986, Percutaneous absorption of chemical substances and toxicity-especially about organic solvents-, 衛生化學, 32(4), 229-241
29. Scott, R.C. et al., 1993, Methods for measuring dermal penetration of pesticides, Food Chem. Toxic., 31(7), 523-529
30. Fisher, H.L. et al., 1992, Dermal penetration of [¹⁴C]captan in young and adult rats, Journal of Toxicology and Environmental Health, 36, 251-271
31. Fredriksson, T., 1961, Studies on the percutaneous absorption of parathion and paraoxon, Acta Dermato-Venereologica, 41, 353-362
32. Cho, Y. et al., 1997, Determination of organophosphorous pesticides in biological samples of acute poisoning by HPLC with diode-array detector, Chem. Pharm. Bull., 45(4), 737-740
33. Kojima, T. et al., 1989, Detection of s-methylfenitrothion, aminofenitrothion, aminofenitroxon and acetylaminofenitroxon in the urine of a fenitrothion intoxication case, Forensic Science International, 41, 245-253
34. Ali, M.S., 1989, Determination of N-methylcarbamate pesticides in liver by liquid chromatography, Journal of AOAC International, 72(4), 586-592
35. Bakowski, R.S. et al., 1994, Gas chromatographic/mass spectrometric confirmation of ten N-methylcarbamate insecticides in liver, Journal of AOAC International, 77(6), 1568-1574
36. Ali, M.S. et al., 1993, Extension of a liquid chromatographic method for N-methylcarbamate pesticides in cattle, swine, and poultry liver, Journal of AOAC International, 76(4), 907-910
37. 김 종국 등, 1995, 약물동태기준 설정을 위한 기반기술연구 제 1차년도 연차보고서, 보건복지부, 46-48
38. Ueda, T. et al., 1993, Exposure to DMTP by sprayers and the urinary

excretion of metabolites, 日本公衛誌, 40(4), 284-290

39. Andersen, ME, et al., 1987, Physiologically based pharmacokinetics and risk assessment process for methylene chloride, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 87, 185-205

40. Kenyon, EM, et al., 1995, Dose, route, and sex dependent urinary excretion of phenol metabolites of trichloroethylene, *J. Toxicol. Environm. Health*, 44, 219-233

41. Federal Register 40. Part 158

42. Tomlin, C.D.S.(1997), *The Pesticide Manual*, 11th Ed., British Crop Protection Council, Surrey

43. US EPA, 1984, *Pesticide Assessment Guidelines Subdivision K, Exposure : Reentry Protection*

44. J. H. Ross, M. H. Dong, 1997, The use of probabilistic modeling to determine Reentry intervals, *Operator exposure and agrochemicals*, The Lensbury conference centre, Teddington, Middlesex, UK

45. *Farm chemical handbook '97*, 1997, Meister R.T.(Ed), Meister Publishing Company, Willoughby, USA, vol 83

46. Andersen, ME., 1995, Development of physiologically based pharmacokinetic and physiologically based pharmacodynamic models for applications in toxicology and risk assessment, *Toxicology Letters*, 79, 35-44

47. Clewell III, HJ., 1995, The application of physiologically based pharmacokinetic modeling in human health risk assessment of hazardous substances, *Toxicology Letters*, 79, 207-217

48. Corley, RA, et al., 1990, Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 103, 512-527

49. Leung, HW and DJ. Paustenbach, 1995, Physiologically based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in health risk assessment and characterization of hazardous substances, *Toxicology Letters*, 79, 55-65

50. O'Flaherty, EJ, *et al.*, 1995, Physiologically based pharmacokinetics of methoxyacetic acid: dose-effect considerations in C57BL/6 mice, *Teratology*, 52, 78-89
51. Ramsey, JR and Andersen, ME, 1984, A physiologically based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 73, 159-175
52. Dedrick, RL., 1973, Animal scale-up, *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 1, 435-461
53. Fiserova-Bergerova, V., 1995, Extrapolation of physiological parameters for physiologically based simulation models, *Toxicology Letters*, 79, 77-86

첨부. 시설재배지 현황

1) 지역별 및 작목별 시설재배 면적

(단위 : ha)

지역 \ 종류	과수류	채소류	화훼류	계
경기	6.4	15,670	280.2	15,956.6
강원	5.5	1,627	83.6	1,716.1
충북	160.6	1,828	45.7	2,034.3
충남	99.0	8,590	182.6	8,871.6
전북	99.9	5,155	165.9	5,420.8
전남	94.5	11,413	128.0	11,635.5
경북	151.4	10,701	126.3	10,978.7
경남	27.6	18,046	531.1	18,604.7
제주	945.4	478	141.5	1,564.9
서울	0.2	1,291	-	1,291.2
부산	-	1,638	216.8	1,854.8
대구	1.9	1,851	19.8	1,872.7
인천	0.3	730	59.8	790.1
광주	6.2	2,196	36.0	2,238.2
대전	54.8	390	2.3	447.1
계	1,653.7	81,604	2,019.6	85,277.3

2) 채소류의 지역별 재배면적

(단위 : ha)

지역 \ 종류	근채류	엽채류	과채류	조미채류	양채류	기타
경기	2,007	8,002	2,306	306	41	3,014
강원	57	327	1,102	-	-	141
충북	52	361	1,184	27	-	204
충남	496	1,028	6,671	-	-	395
전북	473	1,005	3,499	12	-	166
전남	518	2,370	7,688	-	38	799
경북	57	306	9,837	8	2	491
경남	318	624	16,336	-	18	750
제주	20	53	340	1	-	64
서울	68	747	122	18	2	334
부산	232	480	623	-	-	303
대구	20	462	1,196	-	-	173
인천	115	386	116	-	-	113
광주	94	401	1,417	1	-	283
대전	43	65	246	-	-	36
계	4,570	16,617	52,677	373	101	7,266

3) 화훼류의 지역별 재배면적

(단위 : ha)

지역 \ 종류	국화	카네이션	장미	백합	안개	거베라
경기	60.1	3.1	219.0	31.3	3.2	0.9
강원	9.4	-	2.2	18.9	26.5	-
충북	6.1	-	25.1	0.6	9.7	-
충남	44.6	6.6	10.5	20.8	28.0	-
전북	18.7	5.4	16.6	21.6	45.5	4.4
전남	41.3	15.4	12.8	8.5	27.2	-
경북	5.5	-	10.2	0.7	2.0	3.7
경남	148.7	56.6	90.3	7.2	162.7	18.2
제주	10.5	4.0	7.6	58.9	-	27.0
서울	-	-	-	-	-	-
부산	84.9	54.5	34.5	-	10.5	2.5
대구	4.5	-	15.1	-	0.1	-
인천	33.5	1.7	8.3	0.2	-	-
광주	17.7	4.0	5.0	-	1.2	5.5
대전	1.2	-	0.3	-	-	-
계	486.7	151.3	457.5	168.7	316.6	62.2

4) 과수류의 지역별 재배면적

(단위 : ha)

지역 \ 종류	배	복숭아	포도	단감	참다래	감귤류
경기	0.9	-	5.5	-	-	-
강원	-	0.2	5.3	-	-	-
충북	-	-	160.6	-	-	-
충남	0.8	-	97.4	0.1	-	-
전북	4.7	0.5	94.7	-	-	-
전남	3.5	0.5	39.6	3.6	24.3	0.9
경북	-	0.2	150.8	0.1	-	-
경남	-	-	23.9	0.2	-	-
제주	-	0.2	13.6	7.3	51.8	809.2
서울	0.2	-	-	-	-	-
부산	-	-	-	-	-	-
대구	-	-	1.9	-	-	-
인천	0.1	-	0.2	-	-	-
광주	0.5	-	5.7	-	-	-
대전	0.2	-	54.6	-	-	-
계	10.9	1.6	653.8	11.3	76.1	810.1

첨부 2. 시설재배지 농약사용 실태

□ 시설재배지 농약사용 실태조사 내용

- 조사기간 : 1997. 3. 18 ~ 4. 11.
- 조사지역 : 충북, 충남, 전북, 전남, 경북, 경남, 제주 등의 7개도
- 조사대상 : 시설재배지 218농가
- 조사방법 : 현지방문 설문조사

□ 설문조사 결과

(1) 인적사항

◦ 성별

성 별	남 자		여 자	
조 사 수	204명	93.6%	14명	6.4%

◦ 연령

연령	26-30	31-35	36-40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	>70
조사수(%)	5(2.3)	14(6.4)	26(11.9)	30(13.8)	47(21.6)	35(16.1)	40(18.3)	13(5.9)	7(3.2)	1(0.5)

(2) 시설규모

◦ 시설종류

구분	유리온실		비닐하우스	
조사수	8농가	3.7%	210농가	96.3%

○ 시설면적

면적(평)	조사수(%)	면적(평)	조사수(%)
< 500	2(0.9)	3,100 - 3,500	2(0.9)
500 - 1,000	81(37.1)	3,600 - 4,000	4(1.8)
1,100 - 1,500	59(27.0)	4,100 - 4,500	1(0.5)
1,600 - 2,000	39(17.9)	4,600 - 5,000	1(0.5)
2,100 - 2,500	17(7.8)	> 5,000	3(1.5)
2,600 - 3,000	9(4.1)		

(3) 재배작물

○ 채소(작물 13, 포장 193)

작물종류	조사수(%)
토마토	63(24.5)
딸기	24(9.3)
고추	21(8.2)
오이	21(8.2)
수박	17(6.6)
참외	16(6.2)
호박	8(3.1)

작물종류	조사수(%)
메론	7(2.7)
깻잎	7(2.7)
배추	3(1.2)
상추	2(0.8)
숙갓	2(0.8)
파	2(0.8)

○ 과수(작물 2, 포장 22)

작물종	감귤	포도
조사수	16(6.2)	6(2.3)

○ 화훼(작물 7, 포장 28)

작물종	장미	국화	백합	카네이션	거베라	난	나리
조사수(%)	10(3.9)	5(1.9)	3(1.2)	3(1.2)	3(1.2)	2(0.8)	2(0.8)

○ 전작(작물 1, 포장 14) : 감자 14(5.4%)

(4) 농약의 선택방법

선택방법	농약관매상	본인경험	농촌지도소	주위사람	농협·원협	농약회사
조사수(%)	91(41.7)	70(32.1)	25(11.5)	19(8.7)	12(5.5)	1(0.5)

(5) 농약살포 전 혼용방법

혼용방법	단체	농약2종	농약 3종	농약 4종	농약+비료
조사수(%)	55(25.6)	120(55.8)	33(15.3)	1(0.5)	6(2.8)

(6) 살포용 농약의 희석방법

희석방법	표시내용대로	고농도로
조사수(%)	159(74.0%)	56(26.0)

(7) 고농도로 살포하는 이유

이유	적량은 약효가 저조	본인의 경험	물량을 줄여 살포시간 단축
조사수(%)	42(75.0)	9(16.1)	5(8.9)

(8) 농약살포용 농기구 종류

농기구종류	고압동력분무기	연무방제기	무인방제기	수동배부식	미스트기
조사수(%)	154(64.4)	63(26.4)	10(4.2)	7(2.9)	5(2.1)

(9) 농약살포작업시간

작업시간	1~2 시간	2~3 시간	3~4 시간	4~5 시간	5시간이상
조사수(%)	121(56.5)	65(30.4)	19(8.9)	8(3.7)	1(0.5)

(10) 농약사용 교육이수 여부

교육이수 여부	이수	미이수
조사수(%)	114(53.3)	100(46.7)

(11) 교육실시 주관 기관

주관기관	농촌지도소(행정기관)	농협	농약회사	원협
조사수(%)	77(77.0)	16(16.0)	5(5.0)	2(2.0)

(12) 농약의 안전사용 및 취급제한기준의 숙지정도

	조금 알고있다	잘 알고 있다	잘 모른다
조사수(%)	110(54.7)	69(34.3)	22(11.0)

(13) 농약살포전 농약사용설명서의 숙독정도

	자세히 읽는다	중요사항만 읽는다	읽지 않는다
조사수(%)	107(51.0)	82(39.0)	21(10.0)

(14) 농약사용설명서에 기재된 작물 및 병해충 내용대로의 사용여부

	조사수(%)
기재내용대로 사용	103(49.1)
본인의 지식과 경험	50(23.8)
농약판매상의 처방	36(17.1)
주위 사람과 상의	11(5.2)
농촌지도기관의 지도	10(4.8)

(15) 농약살포시 보호장비 착용

종류	모자	마스크	고무장갑	고무장화	방제복	보안경
조사수(%)	134(74.0)	127(70.2)	106(58.6)	98(54.1)	38(21.0)	7(3.9)

(16) 보호장비를 착용하지 않는 이유

	작업시 무덥고 불편	착용하지 않아도 괜찮아서	보호장비가 없어서
조사수(%)	152(81.3)	34(18.2)	1(0.5)

(17) 농약 살포작업 후 관리

(조사수, %)

농약살포와 기타 농작업이 다 끝난후 목욕	작업이 끝난 후 손, 발, 얼굴 등만 씻음	작업 후 즉시 목욕
165(79.7)	32(15.5)	10(4.8)

(18) 농약 살포작업 후 시설하우스 내에 재출입하는 시기

재출입 시기	조사수(%)	재출입 시기	조사수(%)
1 시간 이내	26(12.1)	1 - 2 일 이내	13(6.0)
1 - 3 시간 이내	40(18.6)	2 - 3 일 이내	4(1.9)
3 - 6 시간 이내	34(15.8)	3 일 이상	1(0.5)
1 일 이내	97(45.1)		

(19) 가족 중 시설재배지 농약살포와 관련 중독된 경험

중독경험	없었다	있었다
조사수(%)	83(94.0)	13(6.0)

(20) 중독자의 성별

성 별	남	여
조사수(%)	9(69.2)	4(30.8)

(21) 중독시 농약살포한 작물

작물종	참외	오이	화훼류	고추	수박	토마토	딸기	감귤	감자
조사수(%)	3(23.0)	2(15.4)	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)

(22) 중독시 살포한 농약

농약종류	디디브이피 유제 혼용	코니도 등 혼용	디디브이피 유제등 혼용	파라코액제	살충제(미상)
조사수(%)	2(15.4)	2(15.4)	1(7.7)	1(7.7)	7(53.8)

(23) 추측되는 중독원인

원 인	보호장비 미착용	고독성 농약살포	취급부주의	건강상태 불량과 겹쳐서	장기간 살포	혼용 및 고농도 희석
조사수(%)	6(27.3)	5(22.7)	4(18.2)	3(13.6)	2(9.1)	2(9.1)

(24) 중독증상 경험내용

중독 증상	현기증	두통	구토 증세	눈충혈	호흡 곤란	피로	발한	소양증	경련	눈소 양감	피부 부종
조사수 (%)	12(25.0)	9(18.8)	8(16.7)	5(10.4)	4(8.3)	3(6.3)	2(4.2)	2(4.2)	1(2.1)	1(2.1)	1(2.1)

(25) 해독제를 보유상황

보유상황	보유	미보유	잘모름
조사수(%)	3(21.4)	10(71.4)	1(7.2)

(26) 농약 중독시 취한 방법

방 법	약국 이용	병원(보건소) 치료	안정을 취하며 휴식	집에서 해독제 복용
조사수(%)	5(38.5)	3(23.1)	3(23.1)	2(15.3)

(27) 농약중독사고 이후 건강상태

건강상태	건강양호	입원	항시 두통	피곤	불안감
조사수(%)	9(69.2)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)	1(7.7)