

抗嘔吐劑가 흰쥐胎兒의 發育에 미치는 影響

김성훈* · 허린수 · 도재철 · 이영호 · 박준형

경북대학교 농과대학 수의학과 *한국화학연구소

Effect of an Antiemetic Drug on the development of Rat Fetuses

Kim, Sung Hoon* · Huh, Rhin Sou. Do, Jae Cheul. Lee, Young Ho. Park, Joon Hyoung

Dept. of Veterinary Medicine, Coll. of Agric., Kyungpook Natl. Univ.

*Korea Research Institute of Chemical Technology

Summary

A teratogenicity study was carried out on SD rats administered antiemetic drug(components: diphenhydramine hydrochloride, caffeine, promethazine hydrochloride) at dose levels of 5, and 10ml/kg/day for a period of 11 days from day 7 to 17 of gestation.

All of the pregnant females in each group were sacrificed on 20th day of gestation and their fetuses were examined.

The incidences of external and skeletal anomalies were not significantly increased in the fetuses of any treated groups, and delayed ossification and resorptions in the treated groups were increased compared to these of the control group and mean number of corpus lutea on the treated groups were decreased compared to that of the control group.

서 론

임신기간 동안 약제의 투여는 태아에 기형을 유발시킬 수 있는 빈도를 증가시킨다고 한다.^{1,2} 본 연구에서는 시판 항구토제를 임신한 흰쥐의 기관형성기에 투여하여 골격형성의 이상유무를 검사하고자 실시하였으며 일본 후생성 지침에 따라 수행되었다.

재료 및 방법

1. 약제

시험약제로는 주성분이 Diphenhydramine hydrochloride, Coffeine, Promethazine hydrochloride 등이 포함된 연한 황색의 시판 항구토제(상품명: Antiemetics)이다.

2. 방법

1) 실험동물 및 실험조건

10주령된 Sprague-Dawley rat으로 교배전 1주일 동안 환경 조건에 익숙시킨 후 사료(제일 사료)와 물은 무제한 급여하였다. 사육실 온도는 $25 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 이며 습도는 $53 \pm 14\%$ 며 채광은 오전 9시부터 오후 6시까지 자연채광을 실시하였다.

2) 교배방법

수컷을 Stainless steel wire cage ($21 \times 36 \times 18$ cm)에 암컷과 1:1 비율로 오후 5시부터 같은 Cage에 넣어 다음날 검사시까지 같이 넣어 사육하였다. 임신판정은 암컷에 Viginal plug이 나타나면 임신이 확증된 것으로 간주하였다. 이날을 임신 1일로 하였고 임신된 흰쥐는 1마리씩 polycarbonate cage ($27 \times 42 \times 18$ cm)에 사육하였다.

3) 투여량

대조군은 정상 사료(제일 사료)을 무제한 급여하였으 며, 처리군은 정상적인 사료를 급여하면서 시판용 항구토제(상품명: Antiemetics)를 각각 5ml/kg/day(이하 제 1군이라 함), 10ml/kg/day(이하 제 2군이라 함)을 임신 7일에서부터 17일까지 기관형성 기간 동안 위내로 튕 Catheter를 이용해 강제 투여하였다.

4) 관찰

임신 20일째에 모든 임신흰쥐를 ether로 가볍게 마취시킨 후 자궁적출수술을 실시하여 임신황체의 수, 착상 수, 사망 태아의 수, 흡수된 태아의 수, 생존 태아의 체중, 태아의 외부형태 관찰 및 생존 태아의 수를 성별에 따라 관찰하였으며, 생존 태아에서 임의적으로 선택하여 Alizarin red S 및 Alcian blue 염색을 Inouye 방법²⁾에 따라 골격 기형을 관찰하였다.

모체: ①약제 투여에 따르는 행동학 및 외부기형을 관찰하였다.

②임신 기간동안 3일 단위로 체중을 측정하였다.

태아: ①사망 태아수와 흡수 태아수를 측정하였다.

②생존 태아의 체중과 성별 그리고 외부기형을 관찰하였으며 임의 선택된 태아를 Alizarin red S 및 Alcian blue로 골격을 염색 관찰하였다.

5) 통계학적 분석

본 결과는 Student T test로 통계 처리 하였다.

결과 및 고찰

1) 모체의 외부관찰 및 치사율

본 실험을 통해 대조군 및 처리군에서 사망한 모체는 없었으며 비정상적인 행동을 나타내는 것도 없었다.

2) 모체의 체중

대조군 및 처리군에서 체중의 변화를 Fig I에서 보는 바와 같이 차이를 나타내지 않았다.

3) 태아에 미치는 영향

Table I에서 보는 바와같이 임신율, 평균태아수, 평균태아체중, 그리고 사망 태아수는 비교군과 처

리군에서 차이를 나타내지 않았으나 재흡수와 태아수는 처리군에서 대조군보다 다소 증가하였다. 그러나 모체의 평균임신 황체수는 대조군에 비해 처리군에서 감소하였다($P < 0.05$).

Table II에서 보는 바와같이 두정골(parietal bone)

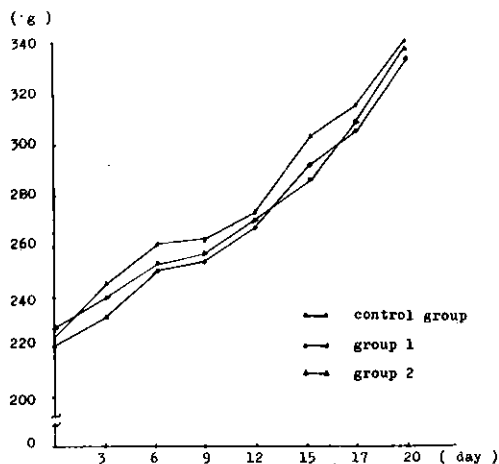


Fig. 1. Effect of treatment with antiemetic drug on body weight of pregnant rat.

Table 1. Effect of treatment with antiemetic drug on some aspects of pregnant rats and their fetuses

	Control	Group 1.	Group 2.
No. of dams	20	20	20
Total dose($\mu\text{g/kg}$)	-	55	110
Dose($\mu\text{g/kg/day}$)	-	5	10
Maternal mortality	0	0	0
Pregnancy rate(%)	95	90	95
No. of resorption	0	5	7
Mean No. of Corpus luteum	12.1	11.3*	10.7*
Mean No. of fetuses			
male	5.2	5.3	4.7
female	5.0	5.0	4.3
Mean body weight of fetuses (\bar{y})			
male	3.82 \pm 0.29	3.41 \pm 0.31	3.84 \pm 0.18
female	3.71 \pm 0.17	3.26 \pm 0.24	3.63 \pm 0.37
No. of dead fetuses	0	0	0

*: $p < 0.05$ vs control

의 골화 지연은 제 2군에서 관찰되었으나 제 1군과 대조군에서는 관찰되지 않았다. 부전골(metatarsal bone), 완전골(metacarpal bone) 및 anterior phalanges ossified center에서는 처리군에서 골화 지연현상이 나타났다.

대조군 및 처리군에서는 모체의 사망이 관찰되지

Table 2. Effect of treatment with antiemetic on ossification of fetuses

	Control	Group 1.	Group 2.
parietal bone	-	-	+
metatarsal bone	-	+	+
metacarpal bone	-	+	+
anterior phalanges ossified center	-	+	+

- : delayed ossification negative

+ : delayed ossification positive

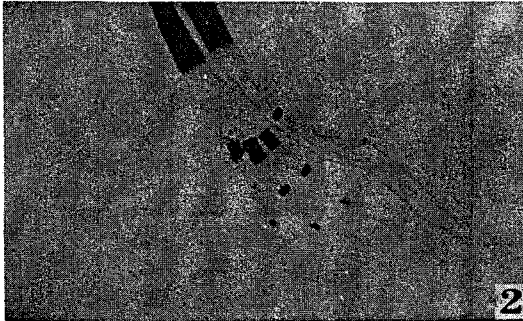


Fig. 2. Control group-normal
Alizarin red S and alcian blue stain, Inouye method.



Fig. 3. Skeletal anomalies of treated group-delayed ossification.
Alizarin red S and alcian blue stain, Inouye method.

않았으며 임신기간동안 어떠한 행동학적인 변화도

나타내지 않았다. 항구토제를 투여한 결과 태아의 외부, 내부 및 골격변화에 영향을 주지 않았으며 다소 투여군에서 골화지연현상이 관찰되었다.

본 약제의 투여 비율에 따른 골화 지연현상의 빈도를 증가시켰으나, 통계학적으로 유의성있게 나타나지는 않았다. 태아의 체중에서는 대조군 및 처리군에서 차이가 인정되지 않았다.

이상의 결과로 볼 때 항구토제가 태아의 독성 영향과 기형학적인 측면에서 영향을 주지 않았으며, 다소 골화지연 현상이 나타났다.

그러므로 임신기간 중 항구토제의 투여는 삼가하는 것이 바람직하다고 생각된다.

적 요

임신시 자연 발생의 임신 구토와 철분제 복용으로 인하여 구토 현상을 경감시키고자 항구토제를 복용하는 경우가 있다. 본 연구에서는 임신시 항구토제가 태아의 기형 발생에 영향이 있는가를 조사하기 위하여 시판 항구토제를 5 및 10ml/kg/day의 용량으로 흰쥐 태아의 기관형성기인 임신 7일에서 17일까지 매일 1회씩 투여하여 본 결과 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 모체의 체중, 임상증상 및 황체의 수에서 대조군과 약제투여군 사이에 별다른 차이를 나타내지 않았으며 사망한 것도 없었다.

2. 태아의 체중 및 평균 태자수에서 대조군과 약제투여군 사이에 차이를 나타내지 않았으나 태아의 재흡수에서는 약제투여 농도가 높을수록 다소 증가하였다. 그러나 사망한 태아는 없었다.

3. 약제투여군에서 두정골(parietal bone), 부전골(metatarsal bone), 완전골(metacarpal bone) 및 anterior phalanges ossified center에서 골화지연(delayed ossification) 현상이 나타났다.

인용 문헌

- Hayes, A. W. 1982. Principles and methods of toxicology, p14. Raven Press, New York.
- Inouye, M. 1976. Differential staining of cartilage and bone in fetal mouse skeleton by alcian blue and alizarin red S, Cong. Anom., 16:171-173.
- Wilson, J. G. and F. C. Fraser. 1979. Handbook of teratology, p 309. Plenum Press, New York.