

Mouse에 있어서 Ethanol의 肝毒性에 미치는 Capsaicin의 影響

安榮根 · 金正勳 · 李善遠 · 金聖五*

圓光大學校 藥學大學 · *東新實業專門大學

Effects of Capsaicin on the Liver Toxicity of Ethanol in Mice

Young Keun Ahn, Jung Hoon Kim, Sun Won Lee and Sung Oh Kim*

College of pharmacy, Won Kwang University

**Dongsin Vocational Junior College.*

ABSTRACT

The effect of capsaicin on the toxicity of ethanol in mice were studied. Capsaicin was administered i.p. every other day for 4 weeks and 5% ethanol was provided ad libitum by tap water for 4 weeks. The administration of capsaicin 3.0 mg/kg showed the increase of body weight gain, ratio of liver wt./body wt., s-GPT, s-triglyceride and s-cholesterol, and showed the decrease of BUN as compared to control group. Capsaicin administered 3.0 mg/kg showed severe moth eaten appearance, eosinophilic necrosis and cholangitis in mouse liver. The administration of 5% ethanol showed the decrease of body weight gain, ratios of liver, kidney and spleen wt./body wt., s-triglyceride and s-cholesterol.

Ethanol administered 5% solution showed little fatty change, moth eaten appearance, Kupffer cell proliferation, spotty necrosis and nuclear regeneration. The administration of capsaicin and ethanol together decreased the influence of ethanol on body weight gain, ratios of liver, kidney and spleen wt./body wt., s-triglyceride and s-cholesterol, and showed the less severe moth eaten appearance, eosinophilic necrosis and cholangitis. It might be concluded that the administration of capsaicin and ethanol together decreased the toxicity caused by capsaicin or ethanol respectively.

緒 論

Capsaicin은 가지科(solanaceae)에 속하는 苦
椒(capsicum annum L.)의 辛味成分으로 Nelson

에 의해 最初로 分離, 構造가 밝혀졌으며 現在 5 種의 同族體가 알려져 있다^{1,2)}. Capsaicin의 生理作用으로는 타액분비 增加, 發汗作用³⁾이 있으며 순환기^{4,5)}, 호흡기⁶⁾ 및 消化器系⁷⁻¹⁰⁾에도 作用함으로 이에 대한 報告가 있다.

Capsaicin은 1980年 FDA의 National toxicology program carcinogenesis bioassay 대상물질로 지정된 후 發癌性에 대한 研究가 활발히 進行되고 있다¹¹⁾. Toth等은 S. typhimurium strain TA98을 가지고 行한 Ames assay에서 capsaicin이 돌연병원성이 있음을 報告한¹²⁾ 반면 Buchanan等은 돌연병원성이 없다는 相反된 結果를 報告하였다¹³⁾. 한편 Hoch-Ligeti은 capsaicin을 6個月間 투여한 26마리의 rat중 15마리에서 肝癌이 유발됨을 報告하였다¹⁴⁾.

Capsaicin은 肝細胞內 mixed function oxidase(이하 MFO로 略함)에 의해서 代謝되므로 MFO를 유도하는 phenobarbital에 의해 capsaicin의 代謝는 증가되지만 capsaicin 自體에 의해서는 MFO가 유도되지 않는다는 報告가 있다¹⁶⁾.

Miller等은 capsaicin이 MFO의 일종인 cytochrome P₄₅₀에 대해서는 SKF-525A 처럼 억제적으로 作用한다고 報告하고 있다¹⁶⁾. 그러나 孔等은 胡椒 엑기스를 mouse에 장기간 투여시 cytochrome P₄₅₀이 22.4% 增加하여 hexobarbital에 의한 수면시간도 단축된다고 하였으며¹⁷⁾ 韓等도 胡椒에 의해 hexobarbital에 의한 수면시간이 단축된다는 일치된 結果를 報告하였다¹⁸⁾.

한편 ethanol을 장기 투여하면 肝細胞內의 MFO의 活性을 증가시킨다는 事實은 잘 알려져 있고 또한 ethanol은 發癌 과정에서 promoter로서 作用한다고 알려져 있다¹⁹⁾. 그러므로 發癌性이 問題가 되고 있는 ethanol을 capsaicin과 병용투여시 相互 影響이 있을 것으로 사료되며 또한 이들이 肝細胞內 MFO에 의해 대사되기 때문에 대사 과정에 영향을 미칠것으로 사료되어 이들을 mouse에 장기간 투여하여 生化學的 檢査와 組織學的 檢査를 한 結果 몇가지 知見을 얻었기에 報告하는 바이다.

實驗 材料 및 方法

1. 實驗動物

體重 18~20 g 정도의 건강한 ICR male mouse를 경기도 안양에서 구입하여 실험실에서 시판배합사료(第一사료 대전)으로 1주일간 온도 23±2°C 유지되는 사육실에서 적응시킨 후 實驗에 사용하였다.

2. 試 藥

Capsaicin (E. Merck).

Ethanol(東洋化學株式會社).

S-GPT 측정용 시약(亞山셋트).

Alkaline phosphatase 측정용 시약(亞山셋트).

中性脂肪 측정용 시약(Iatron. Co. 日本).

血清 遊離 cholesterol 측정용 시약(Iatron. Co. 日本).

3. 藥物투여

Mouse를 6個群으로 나누어 Table 1과 같이 하였다.

A群은 正常群으로 생리식염수 0.5% CMC용액을 0.05 ml, B群은 capsaicin 3.0 mg/kg, D群은 capsaicin 0.3 mg/kg, E群은 capsaicin 1.0 mg/kg, F群은 capsaicin 3.0 mg/kg을 2日 間隔으로

Table 1. Exposure Schedule

Group	No. of mouse	Treatment**	
		Capsaicin*	Ethanol
A	10	-	-
B	10	3.0 mg/kg	-
C	8	-	5% soln.(by tap water)
D	8	0.3 mg/kg	5% soln.(by tap water)
E	9	1.0 mg/kg	5% soln.(by tap water)
F	10	3.0 mg/kg	5% soln.(by tap water)

*Capsaicin was dispersed in 0.5% CMC-saline solution.

**Capsaicin was administered i.p. every other day for 4 weeks and ethanol was provided ad libitum by tap water for 4 weeks.

4주간 腹腔內注射하였다. A, B群은 물을 자유로이 섭취하게 하였으며 C(대조군), D, E, F群등은 5% Ethanol용액을 tap water로 자유로이 섭취하게 하였다.

Capsaicin용액은 capsaicin을 0.5% CMC 생리 식염수 용액에 자석교반기를 사용하여 4시간 교반하여 분산하였다. Capsaicin은 상기 용량이 0.05 ml에 분산되도록 조제하였으며 0.05 ml을 腹腔內注射 하였다.

4. 生化學的 檢査

Mouse의 경동맥을 천자하여 얻은 血液 약 1.5 ml을 실온에서 30分間 정치한 후 원심분리하여 얻은 血清으로 부터 다음과 같이 각각 측정하였다.

1) s-GPT 測定 : s-GPT 測定은 Reitman-Frankel變法을 利用하여 測定하였다²⁰⁾.

2) Alkaline phosphatase 測定 : Alkaline phosphatase는 Kind-King法을 利用하여 測定하였다²¹⁾.

3) Blood Urea Nitrogen (BUN)測定 : BUN은 Urease-Indophenol法을 利用하여 測定하였다²²⁾.

4) s-Triglyceride 測定 : s-Triglyceride은 酵素法을 利用하여 測定하였다²³⁾.

5) 血清 遊離 Cholesterol의 測定 : s-遊離 cholesterol은 酵素法을 利用하여 測定하였다²⁴⁾.

5. 組織學的 檢査

Mouse의 경동맥으로부터 血液을 채혈한 후 즉시 개복하여 적출한 肝臟, 脾臟, 腎臟, 心臟의 重量을 計測한 후 肝과 腎절편을 10% 中性 formalin으로 고정한 후 paraffin에 包埋하여 5 μ 내외의 절편을 얻어 hematoxylin eosin염색을 하여 光學 현미경으로 관찰하였다.

통계분석 : 모든 data의 유의성 검정은 student's t-test로 행하였다.

實 驗 結 果

1. Capsaicin과 Ethanol이 mouse의 體重 및 臟器의 重量에 미치는 影響

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射한 후 體重 및 臟器에 대한 影響이 Table 2에 나타나 있다. Capsaicin을 투여한 B群은 正常群인 A群이 5.6 \pm 1.3에 비해서 8.3 \pm 2.0으로 현저한 體重 增加와 肝臟의 증대가 있었다. 그러나 腎臟, 脾臟, 心臟의 경우는 有意性이 있는 變化는 없었다.

한편 ethanol을 투여한 C群은 正常群이 5.6 \pm 1.3인데 비해 3.8 \pm 1.8로 현저한 體重 감소와 脾臟의 위축이 있었으며 肝臟, 心臟 모두 위축되는 경향을 보였으나 統計的인 有意性은 없었다. 그리고 ethanol을 투여한 C群을 대조군으로 하여 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 D, E, F群과 비교해 보면 D, E, F群은 대조군에 비해 體重, 增

Table 2. Effects of Capsaicin and Ethanol administered for 4 weeks on body weight gains and organ weight/body weight ratios in Mice.

Group (animal number)	Body w.gain (gram)	Liver/Body W (%)	Kidney/Body W (%)	Spleen/Body W (%)	Heart/Body W (%)
A (10)	5.6 \pm 1.3	5.1 \pm 1.05	0.73 \pm 0.26	0.77 \pm 0.26	0.61 \pm 0.07
B (10)	8.3 \pm 2.0**	6.3 \pm 1.33*	0.65 \pm 0.06	0.81 \pm 0.20	0.65 \pm 0.09
C (8)	3.8 \pm 1.8*	4.3 \pm 0.61	0.60 \pm 0.06	0.58 \pm 0.18*	0.58 \pm 0.04
D (8)	4.8 \pm 1.6	4.8 \pm 0.90	0.61 \pm 0.08	0.67 \pm 0.23	0.57 \pm 0.03
E (9)	5.9 \pm 1.8#	5.5 \pm 0.79##	0.66 \pm 0.09	0.73 \pm 0.16#	0.59 \pm 0.04
F (10)	6.7 \pm 2.1##	5.3 \pm 1.06#	0.70 \pm 0.07##	0.76 \pm 0.21#	0.58 \pm 0.06

Values are mean \pm S.D.

Statistically significant differences between A group and B, C group; *p<0.05, **p<0.01.

Statistically significant differences between C group and D, E, F group;# p<0.05, ## p<0.01.

加, 肝臟, 腎臟 및 脾臟 모두 有意性있게 增大하였다.

이상의 結果에서 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 群은 대조군에 비해 ethanol에 의한 영향이 감소되는 경향을 보였다.

2. Capsaicin과 Ethanol이 s-GPT에 미치는 影響

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射한 후 s-GPT에 대한 영향이 Table 3에 나타나 있다.

Capsaicin을 투여한 B群은 正常群인 A群이 21.7 ± 3.2 인데 비해 s-GPT는 35.0 ± 8.1 로 有意性 있는 增加를 보였으며 ethanol을 투여한 C群에서도 30.4 ± 5.9 로 有意性 있는 增加를 보였다. 그러나 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 D, E, F群은 ethanol을 투여한 C群의 30.4 ± 5.9 에 비해 오히려 감소하는 경향을 보였다.

3. Capsaicin과 Ethanol이 ALP에 미치는 影響

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射한 후 ALP에 대한 영향이 Table 3에 나타나 있다.

Capsaicin을 투여한 B群은 正常群이 23.7 ± 3.1 에 비해 30.5 ± 4.6 으로 有意性이 있는 增加를 보였으며 ethanol을 투여한 대조군에서도 33.9 ± 5.1 로 有意性이 있는 增加를 보였다. 그러나 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 D, E, F群은

ethanol을 투여한 대조군에 비해 오히려 29.1 ± 4.8 , 30.3 ± 4.4 , 28.8 ± 5.3 으로 감소하는 경향을 보였다.

4. Capsaicin과 Ethanol이 BUN에 미치는 影響

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射한 후 BUN에 대한 影響이 Table 3에 나타나 있다. Capsaicin을 投與한 B群은 正常群이 23.8 ± 4.2 인데 비해 15.5 ± 3.1 로 有意性이 있는 減少를 보였으나 ethanol을 투여한 대조군과 ethanol과 capsaicin을 병용 투여한 D, E, F群은 대조군이 20.7 ± 3.9 인데 비해 각각 20.3 ± 3.9 , 16.7 ± 4.1 , 19.9 ± 3.8 로 減少하는 경향을 보였다.

5. Capsaicin과 Ethanol의 s-Triglyceride에 미치는 影響

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射한 후 s-triglyceride에 대한 영향이 Table 3에 나타나 있다.

Capsaicin을 투여한 B群은 正常群이 44.6 ± 6.8 인데 비해 통계학적으로 볼때 56.9 ± 7.4 로 有意性 있게 增加하는 경향을 보였다.

Capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 F群에서는 ethanol을 투여한 대조군인 56.9 ± 7.4 에 비해 46.4 ± 8.1 로 有意性이 있는 增加를 보였다.

6. Capsaicin과 Ethanol이 血清 遊離 Cholesterol에 미치는 影響

Table 3. Effect of Capsaicin and Ethanol administered for 4 weeks on biochemical items in Mice.

Group (animal number)	s-GPT (unit/l)	ALP (unit/l)	BUN (mg/dl)	s-Triglyceride (mg/dl)	s-Cholesterol (mg/dl)
A (10)	21.7 ± 3.2	23.7 ± 3.1	23.8 ± 4.2	44.6 ± 6.8	10.6 ± 3.2
B (10)	$35.0 \pm 8.1^{**}$	$30.5 \pm 4.6^*$	$15.5 \pm 3.1^{**}$	$56.9 \pm 7.4^*$	12.8 ± 2.1
C (8)	$30.4 \pm 5.9^{**}$	$33.9 \pm 5.1^{**}$	20.7 ± 3.9	$28.8 \pm 5.7^{**}$	10.7 ± 2.2
D (8)	25.6 ± 4.8	29.1 ± 4.8	20.3 ± 3.9	$35.3 \pm 6.1\#$	10.8 ± 2.8
E (9)	26.2 ± 5.4	30.3 ± 4.4	16.7 ± 4.1	$40.0 \pm 4.1\#\#$	12.2 ± 1.9
F (10)	28.6 ± 5.7	28.8 ± 5.3	19.9 ± 3.8	$46.4 \pm 8.1\#\#$	$13.2 \pm 1.9\#$

Values are mean \pm S.D.

Statistically significant differences between A group and B, C group; *p<0.01, **p<0.001.

Statistically significant differences between C group and D, E, F group; #p<0.05, ##p<0.001.

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內 注射한 후 血清 遊離 cholesterol에 대한 영향이 Table 3에 나타나 있다.

Capsaicin을 투여한 B群은 正常群이 10.6 ± 4.4 인데 비해 통계학적으로 볼때 대체로 有意性은 없으나 增加하는 경향을 보였다.

Capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 F群에서는 ethanol을 투여한 대조군이 12.8 ± 2.1 인데 비해 13.2 ± 1.9 로 有意性이 있는 增加를 보였다.

7. Capsaicin과 Ethanol이 mouse 肝에 대한 組織學的 所見

Capsaicin과 ethanol을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內 注射한 후 mouse 肝에 대한 組織學的 所見이 Table 4와 같다.

Capsaicin을 투여한 B群은 正常群에 비해 현저한 moth eaten appearance, eosinophilic necrosis와 cholangitis가 나타났으며 약간의 spotty necrosis와 kupffer cell의 증식과 regeneration이 있었다.

한편 ethanol을 투여한 대조군은 核에서 중등도의 regeneration과 약간의 fatty change, moth eaten appearance, kupffer cell의 증식, cholangitis와 spotty necrosis가 나타났다. 그리고 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 D, E, F群의 所見과 B群의 所見을 비교하면 capsaicin에 의해 야기되었던 moth eaten appearance가 현저히 감소되었으며 cholangitis와 eosinophilic necrosis가 감소되는 경향을 보였으나 반대로 核에서의 regeneration이 현저히 증가되어 回生되는 경향이 나타났다.

Table 4. Histological changes in mouse liver.

	Group					
	A	B	C	D	E	F
Hepatocyte						
Cytoplasm; fatty change	-	-	+	+	+	+
moth eaten appearance	-	++++	+	-	-	-
Nuclear regeneration	-	+	+++	++	+++	+++
Eosinophilic necrosis	-	++++	-	++	+++	+++
Kupffer cell proliferation		+	+	+	+	+
Bile duct; proliferation	-	-	-	-	-	-
cholangitis	-	+++	+	++	+	++
Spotty necrosis	-	++	+	+	++	++
Acute suppurative inflammation	-	-	-	-	-	++

-; No change +; Little change ++; Minimal change +++; Moderate ++++; Severe change

이상의 結果에서 capsaicin과 ethanol을 병용투여시 capsaicin 自體에 의한 肝組織장애 所見이 감소되는 경향이 뚜렷하였으며 특히 regeneration이 증가하는 경향과 함께 고려할때 capsaicin에 의한 肝組織장애의 감소 및 回生되는 경향을 보였다.

KEY FOR ABBREVIATION

- M; Moth eaten appearance in cytoplasm
- NR; Nuclear regeneration
- E; Eosinophilic necrosis
- C; Cholangitis
- S; Spotty necrosis

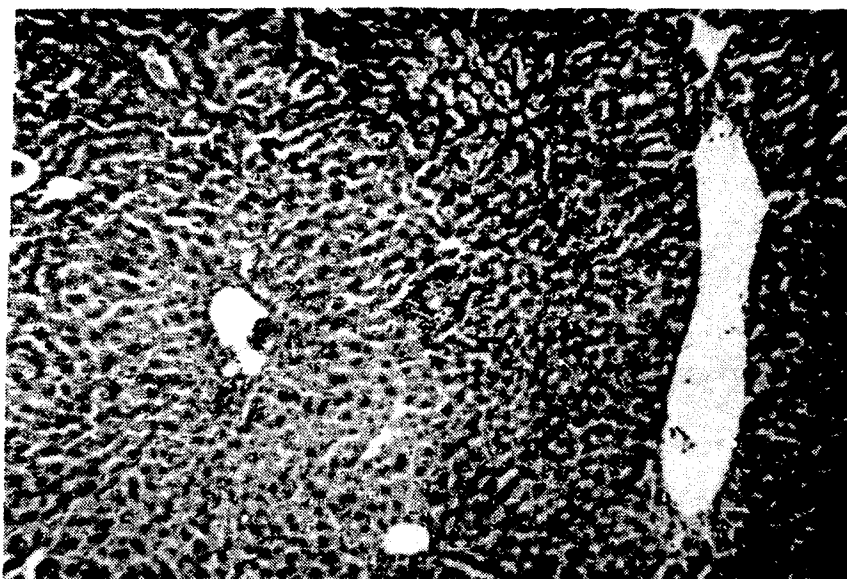


Fig. 1 (A) Liver section from normal mouse straine with H.E.

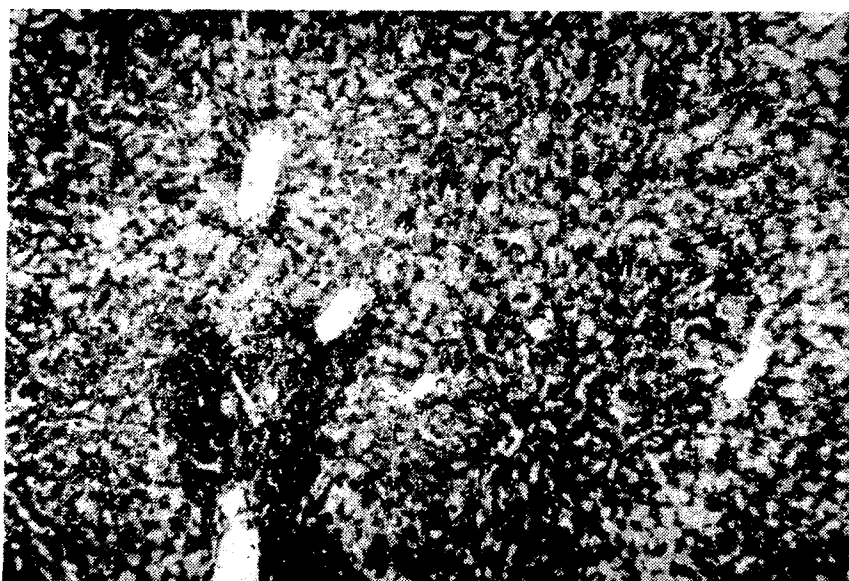


Fig. 2 (B) Liver section from capsaicin 3 mg/kg dosed mouse with H.E.

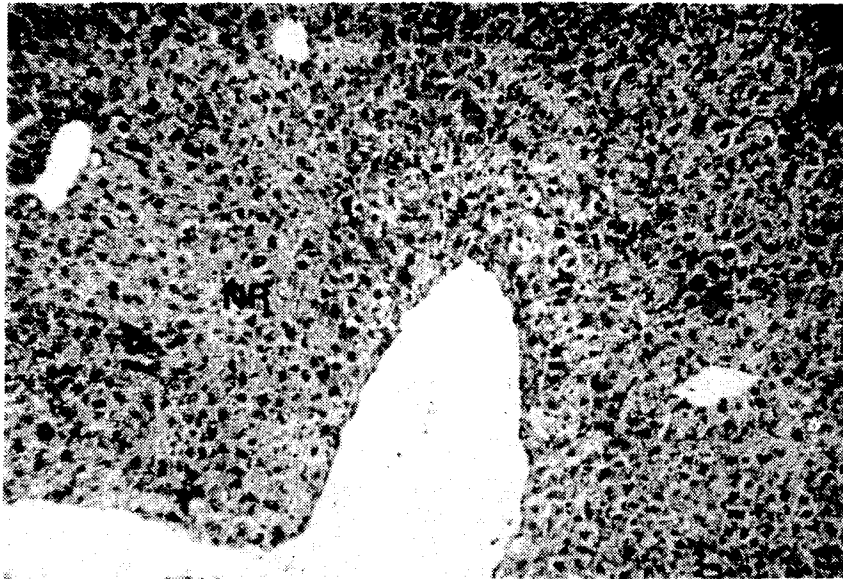


Fig. 3 (C) Liver section from 5% ethanol dosed mouse with H.E.

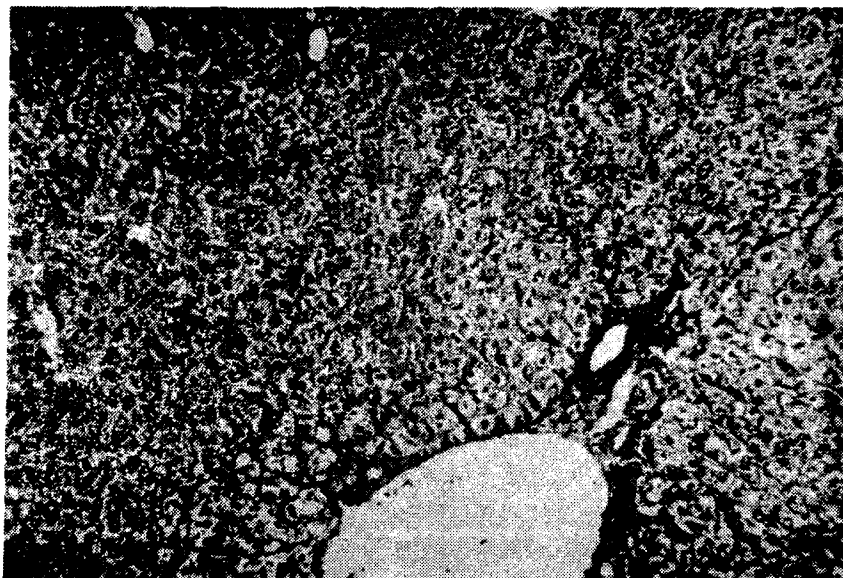


Fig. 4 (D) Liver section from capsaicin 0.3 mg/kg and 5% ethanol dosed mouse with H.E.

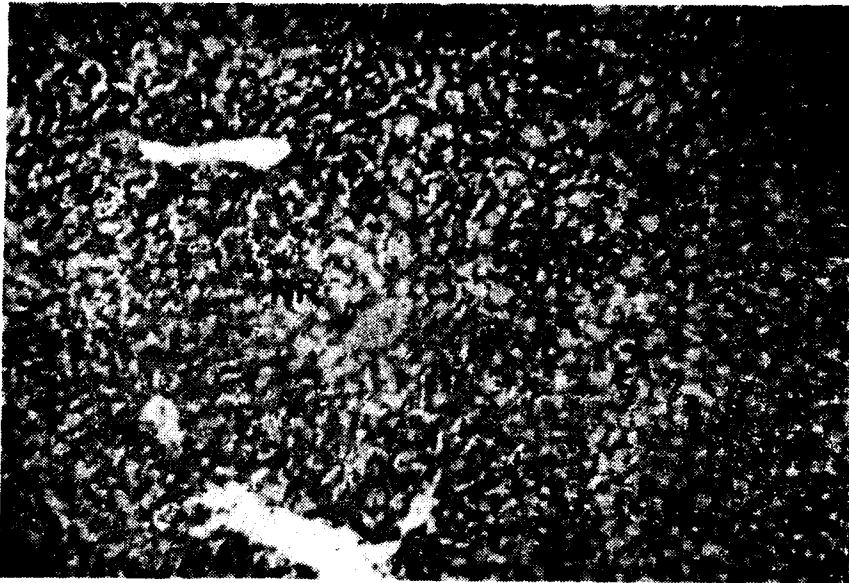


Fig. 5 (E) Liver section from capsaicin 1.0 mg/kg and 5% ethanol dosed mouse with H.E.

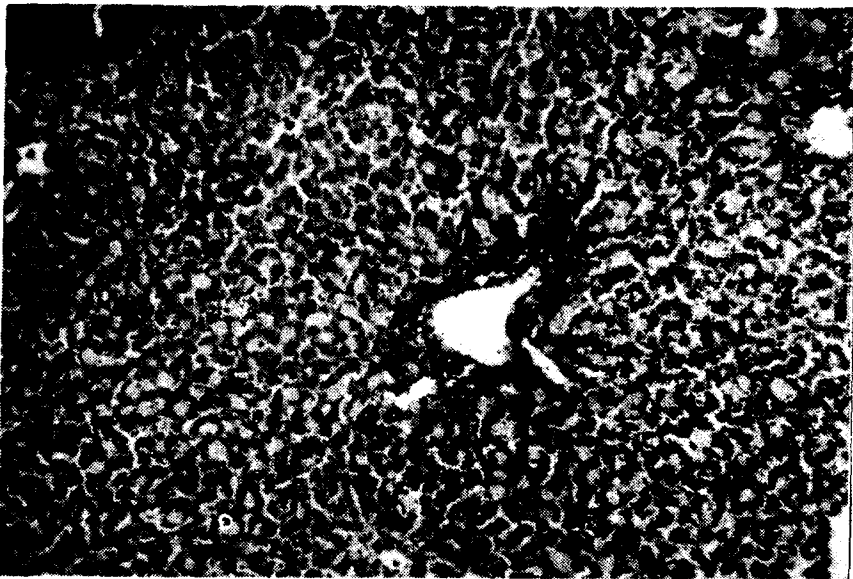


Fig. 6 (F) Liver section from capsaicin 3.0 mg/kg and 5% ethanol dosed mouse with H.E.

考 察

Capsaicin은 胡椒의 主成分으로 Vanillyamide와 C₉~C₁₁의 脂肪酸과의 acid amide로 結合되어 ethanol, ether等에 잘 녹는 脂溶性 物質이다. Capsaicin은 多量 투여시 胃腸管 痙攣을 손상시키고 肝臟해를 가져올 수 있는 物質²⁵⁾로서 本實驗에서 capsaicin을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射시 體重은 正常群에 비해 增加하였으며 肝臟의 體重比도 增加하였다. 이 結果는 韓 등이 家兔에서 胡椒 엑기스를 투여時 體重이 增加한 實驗結果²⁶⁾와 일치하였다.

한편 本實驗에서는 capsaicin만을 투여한 B群이 正常群에 비해 體重 增加와 더불어 s-GPT, ALP, s-Triglyceride가 增加하였으나 BUN은 감소하였다. 韓의 報告에서는 s-GPT에 影響없이 體重이 增加한 實驗에 留意할 必要가 있다²⁶⁾. 韓은 그 이유로서 肝機能에는 거의 影響을 주지 않으면서 約物代謝에 關係하는 酵素를 억제하는 것으로 해석하였으나 本實驗의 組織所見에서는 capsaicin 투여로 cytoplasm의 moth-eaten appearance 所見이 있음을 고려할 때 s-GPT의 增加는 당연한 結果라 할 수 있다. 또한 No-panitaya의 實驗에서는 capsaicin을 사료에 첨가하여 rat를 사육시 脂肪의 흡수를 저해함으로써 生長율이 감소한다고 報告하여²⁷⁾ 서로 相反되는 견해를 보이고 있다. 그러나 本實驗에서 體重增加와 더불어 s-Triglyceride의 增加를 보였으나 脂肪組織에서 血中으로 脂肪이 유리되는 과정을 검토하지 않았기 때문에 이에 대한 精確한 結論을 내릴수는 없지만 Chudapongse 등의 研究에서는 capsaicin이 rat의 肝 mitochondria에서 energy linked function을 억제한다는 結果를 고려할때 本實驗에서 보인 capsaicin에 의한 體重, s-GPT, ALP, s-Triglyceride 및 遊離 cholesterol 등의 增加와 BUN의 감소는 capsaicin을 腹腔內注射함으로 胃腸管에서 脂肪 흡수에 影響을 주지 않고 脂肪의 代謝가 지연됨에 기인한다고 사료된다.

한편 capsaicin과 ethanol을 병용 투여한 本實驗의 生化學的 檢査에서 ethanol에 의한 影響이 capsaicin에 의해 감소되는 경향을 나타냈다. Lee의 報告에 의하면 capsaicin에 의해서 MFO가 유도되지 않는다고 했다²⁵⁾. 그리고 Miller도 capsaicin이 오히려 MFO의 機能을 억제하는 SKF-525A와 유사하게 MFO의 機能을 억제한다고 하였다¹⁶⁾.

한편 胡椒 엑기스 成分에 의해 cytochrome P₄₅₀의 增加와 hexobarbital sleeping time이 단축된 報告를 고려하면 胡椒成分中 capsaicin 이외의 成分에 의해 MFO의 機能이 亢進될 수도 있다. 따라서 capsaicin에 의한 MFO의 亢進이 아니라고 생각할 수 있다. 本實驗에서 capsaicin이 ethanol의 毒性을 強化시키지 못하고 오히려 감소시킨 結果를 보인것은 그 원인으로 capsaicin이 MFO의 機能을 억제하기 때문이라고 생각된다.

그리고 組織學的 所見에서도 capsaicin의 影響이 ethanol에 의해 감소되는 경향을 보였고 生化學的 檢査 結果를 고려해 볼때도 흥미있는 結果로서 capsaicin이 MFO에 의해 代謝되는 사실을 비추어볼때 ethanol에 의해서 亢進된 MFO가 capsaicin의 代謝를 促進하여 이로인해 capsaicin의 作用이 감소되었으리라 사료된다. 이 사실을 전제로 한다면 capsaicin에 의한 肝毒性作用은 capsaicin 그 自體에 의한 것이며 그 代謝產物에 기인하지 않는다고 볼 수 있다.

따라서 ethanol의 肝毒性이 capsaicin에 의해 감소되는 경향을 보였고 또한 capsaicin의 肝毒性이 ethanol에 의해 감소되는 경향을 보였다. 그러므로 앞으로 이점에 대한 研究가 더욱 必要하다고 사료된다.

結 論

Mouse에 있어서 ethanol의 肝毒性에 미치는 capsaicin의 影響을 검토하였다. Capsaicin을 2日 間隔으로 4주간 腹腔內注射하고 5% ethanol을 tap water로 병용 투여한 生化學的 檢査와 組織

學的 檢査를 한 結果 綜合하면 다음과 같다.

1. Capsaicin을 3 mg/kg을 2日 間隔으로 4주간 투여한 結果 藥物을 투여하지 않은 正常群에 비해 體重, 肝臟의 對體重比, s-GPT ALP 및 s-triglyceride等은 有意性있게 增加하였으나 BUN은 有意性있게 감소하였다. 그리고 組織學的 所見으로는 심한 moth eaten appearance, eosinophilic necrosis와 cholangitis等の 所見이 나타났다.

2. Ethanol 5% 용액을 tap water로 4주간 투여한 結果 正常群에 비해 體重, 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 對體重比의 감소를 나타냈으며 s-GPT, ALP는 有意성이 있는 增加를 하였으나 s-triglyceride는 有意성이 있는 감소를 하였다. 그리고 組織學的 所見으로는 fatty change moth eaten appearance, kupffer cell 증식 및 spotty necrosis 등이 나타났으며 nuclear regeneration이 나타났다.

3. Capsaicin과 ethanol을 4주동안 병용 투여한 結果 ethanol만 투여한 대조군에 비해 體重, 肝臟, 腎臟 및 脾臟의 對體重比, s-triglyceride 및 s-cholesterol 등이 增加하여 capsaicin이 ethanol의 毒性을 감소시켰다. 그리고 組織學的 所見으로도 capsaicin과 ethanol의 병용 투여에 의해 ethanol만 투여한 대조군에 비해 moth eaten appearance, eosinophilic necrosis 등의 所見이 감소내지 약화되었다.

4. 이상의 結果에서 ethanol이나 capsaicin을 단독 투여시 보다 capsaicin과 ethanol을 병용투여 하면 그 毒性이 약화내지 감소되었다고 사료된다.

REFERENCES

1. Nelson, E.K.: *J. Am. Chem. Soc.*, **42**, 597 (1920)
2. Nelson, E.K. and Dowson, L.E.: *J. Am. Chem. Soc.*, **45**, 2179 (1923)
3. Porszasz, J., et al.: Cardio-vascular and respiratory effects of capsaicin. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **8**, 60 (1955)
4. Toh, C.C., et al.: The pharmacological actions of capsaicin and analogs. *Brit. J. Pharmacol.*, **10**, 175 (1955)
5. Toda, N., et al.: Cardio-vascular effects of capsaicin in dogs and rabbits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **181**, 512-521 (1972)
6. Brender, D. and Webb-Pepole, M.M.: Vascular responses to stimulation of pnnomnary and carotid. baroreceptors by capsaicin. *Am. J. of Physiol.*, **217**(6) Dec., 1837-1845 (1969)
7. Limlomwongse, L., et al.: Effect of capsaicin on gastric acid secretion and mucosal blood flow in the rat. *J. Nutr.*, **109**, 773-777 (1979)
8. Kawada, T., et al.: Gastrointestinal absorption and metabolism of capsaicin and dihydrocapsaicin in rats. *Toxicol. and Applied Pharmacol.*, **72**. 449-456 (1984)
9. Desai, H.G., et al.: Effect of red chilli powder on gastric mucosal barrier and acid secretion. *Indian. J. Med. Res.*, **66**, 3. Sept. 440-448 (1977)
10. Csontos, A. and Csedoc.: Action of capsaicin and cayenne pepper on free hydrochloric acid secretion in the stomach. *Viata. Med.*, **17**, 339 (1970)
11. Haley, T.J.: Capsaicin dangerous properties of industrial materials report, Mar/Apr. (1981)
12. Toth, B., et al.: Tumorigenicity and mutagenicity studies with capsaicin of hot peppers. *Anticancer Res.*, **4**, 117-120 (1984)
13. Buchanan, R.L.: Examination of chilli pepper and nutmeg oleoresins using the salmonella mammalian microsome mutagenicity assay. *J. Food. Sci.*, **47**, 330-333 (1981)
14. Hoch-Ligeti, C.: Production of liver tumours by dietary means; Effect of feeding chillies to rats, *Acta. Un. Intern. Contre. Cancer.*, **7**, 606-611 (1951)
15. Lee, S.S. and Kumer Satyendra.: Microsomes. Drug oxidations, and chemical carcinogenesis. Academic Press. Inc. P. 1009-1012 (1980)
16. Miller, M.S., et al.: Interaction of capsaicinoids

- with drug metabolizing systems. *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 547-551 (1953)
17. 孔泳玉, 金昌洙, 金洛斗, 趙允成; 苦椒가 白鼠의 肝 마이크로솜 cytochrome P₄₅₀에 미치는 영향, *생약학회지*, **10** (1), 17-22 (1979)
 18. Han, Y.B., *et al.*: Effect of spices on hepatic microsomal enzyme function in mice, *Arch. Pharm. Res.*, **7** (1), 53-56 (1984)
 19. Fraumeni, J.F. (ed): Persons at high risk of cancer. Academic Press, New York (1975)
 20. Reitman, S.Frank, S.: *Am. J. Clin. Path.*, **28**, 56-63 (1957)
 21. *J.Clin. Path.*, **7**, 322. (1954)
 22. Searcy, R.L.: *Amer. Jour. Med. Tech.*: **33**, 15 (1967)
 23. Fletcher, M.J.: A Colorimetric method for estimation of serum triglycerides. *Clin. Chim. Acta*, **22**, 393 (1968)
 24. Allain, C.C., *et al.*: *Clin. Chem.*, **20**, 470 (1974)
 25. Lee, S.S. and Kumar, S.: Metabolism in vitro of capsaicin; A pungent principle of red pepper with rat liver, homogenates, microsomes, drug oxidations and chemical carcinogenesis. Academic Press, New York. (1980)
 26. 韓心錫, 韓鎮觀: 最新醫學, 4. 1305 (1961)
 27. Nopanitaya, W.: Long-term effects of capsaicin on fat absorption and the growth of the rat. *Growth*, **37**, 267-179 (1973)
 28. Chudapongse, P. and Jantasoat, W.: Studies on the effect of capsaicin on metabolic reactions of isolated rat liver mitochondria. *Toxicol. Appl. Pharmacol* **37**, 263-270 (1976)