

## 복합항생제 SP-102(설박탐·피페라실린)의 랫드 복강내 투여에 의한 아급성 독성

서경원 · 박기숙 · 신동환 · 김창옥 · 한형미 · 박인원<sup>1</sup> · 김효정\*

국립보건안전연구원

<sup>1</sup>한림대학교 의과대학

## Subacute Toxicity of SP-102 (Sulbactam. Piperacilline) in Rats Administered Intraperitoneally

Kyung-Won SEO, Ki-Sook PARK, Dong-Hwan SHIN,

Chang-Ok KIM, Hyung-Mee HAN, In-Won PARK<sup>1</sup> and Hyo Jung KIM\*

National Institute of Safety Research, 5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Ku, Seoul, 122-020, Korea, and

<sup>1</sup>College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

(Received September 1, 1993; accepted October 12, 1993)

**Abstract**—The subacute toxicity of combined antibiotics, SP-102 (Sulbactam·Piperacilline), was examined in S.D.rats. Four groups of rats were administered intraperitoneally with 0, 512, 1280 and 3200 mg/kg/day of SP-102 for 30 days. Main clinical sign related to the compound was soft stool. The body weight gain was slightly decreased in male rats treated with 1280, 3200 mg/kg and in female rats treated with 1280 mg/kg of SP-102. Water consumption was significantly increased in rats administered with SP-102. There were no dose-related changes of urinalysis, biochemical examination and hematological findings in all the groups treated with SP-102. Gross necropsy and histopathology revealed no evidence of specific toxicity related to SP-102. Our data indicate that no-observed effect level of SP-102 is below 512 mg/kg in male and female rats. Maximum tolerated dose of SP-102 was estimated to be above 3200 mg/kg in this study.

**Keywords** □ SP-102, subacute toxicity.

본 시험은 삼성제약에서 개발한 복합 항생제인 SP-102의 랫드에 대한 30일간 복강내 투여로 아급성 독성을 조사하기 위하여 실시하였다. 시험물질인 SP-102는 설박탐 나트륨과 피페라실린 나트륨이 1:2의 비율로 배합된 복합 항균제이다. 피페라실린은 그람양성균뿐 아니라 그람음성균 특히 녹농균에 대하여 항균력을 갖는 반합성 페니실린계 항생물질로 암피실린의 유도체이다. 피페라실린은 경구투여로 거의 흡수되지 않기 때문에 임상적용경로는 정맥 또는 근육투여이며 랫드에서 복강투여에 의한 혈중 농도는 근육 또는 피하투여시와 동일한 양상을 나타낸다는 보고가 있다(才川 勇 등, 1977). 설박탐 나트륨은 미국 화이자사가 개발한  $\beta$ -lactamase 저해작용을 가지고 있는 약물로서 단독으로는 약한 항균력을 가지 있어, cefoperazone과 같은  $\beta$ -lactam계 항생물질과 병용하면 cefoperazone의  $\beta$ -lactamase에 의한 활성소실

을 막고 항균력을 증강할 수 있다고 알려져 있다.

본제의 예상 임상 경로가 정맥 또는 근육주사로 생각되나, 본 실험에서는 장기 대량 연속 투여의 필요성에서 투여경로를 복강투여로 대체하였다. 시험기간동안 대조군 및 시험물질 투여군의 모든 동물에 대하여 임상 증상관찰, 체중측정, 사료섭취량 및 물섭취량을 측정하였으며, 투여종료 후 모든 동물에 대하여 일반병리학적 검사, 부검 및 조직병리검사를 시행함으로써 시험물질에 대한 30일간 아급성 독성을 평가하였다.

### 실험 방법

#### 실험동물 및 사육조건

실험동물은 국립보건안전연구원 SPF(특정 병원체 부재)실에서 생산된 SD계 랫드를 암수 각각 50마리씩 분양받아 일주일 동안 순화시킨 후 건강한 동물을 선택하여 온도  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , 습도  $55 \pm 5\%$ , 배기 10~18회/hr, 형광등

\* To whom correspondence should be addressed.

명암 12hr cycle, 조도 300~500 lux의 사육환경에서 폴리카보네이트 사육상자(280 W×400 L×1700 H mm)에 넣어 실험하였으며, 시험기간 동안 사용한 깔짚은 고압 증기 멸균기로 121°C에서 15분간 멸균한 다음 사용하였다. 물 섭취는 수돗물을 청결한 병에 넣어 실험동물에 자유로이 공급하였다.

#### 시험물질

시험물질인 SP-102는 설박탐 나트륨(sodium sulbactam, 삼성제약)과 피페라실린 나트륨(sodium piperacilin, 삼성제약)이 1:2의 비율로 혼합되어 있는 복합제로서 성상은 백색 내지 엷은 황색의 분말이며, 주사용 증류수에 용해하여 사용하였고, 대조물질은 주사용 증류수를 사용하였다.

#### 투여량의 결정 및 군구성

적용 사육기간 동안 임상증상 관찰 등을 시행하여 정상적인 동물을 선별하고, 무작위 추출법에 따라 실험동물의 균분리를 시행하였다. 각군의 평균 체중에 대한 군간 차이는 ANOVA 검정으로 통계학적 검증을 실시하여 확인하였다.

화학연구소에서 실시한 급성정맥독성시험성적 및 설박탐 나트륨과 피페라실린 나트륨 단일제에 대한 아급성 독성시험자료를 참조하여 다음과 같이 3단계의 등비용량을 설정하여 대조군, 고용량군, 중용량군 및 저용량군을 두었으며, 각 군당 암·수 각각 10마리씩 배정하였다.

시험군	투여용량 (mg/kg)	투여액량 (ml/kg)	시험계(마리)	
			수컷	암컷
대조군	0	4.3	10	10
저용량군	512	0.7	10	10
중용량군	1280	1.7	10	10
고용량군	3200	4.3	10	10

시험물질을 투여하기 직전 실험동물의 체중범위는 수컷 157.5~188 g 및 암컷 142~167.5 g이었다. 투여개시 시점에서 실험동물의 연령은 6주령이었으며, 사육상자당 2마리씩 배치하여 사료섭취량 및 물섭취량을 측정하였다.

#### 시험물질의 조제 및 투여

SP-102 1.5 g을 함유한 vial에 일정량의 주사용 증류수를 가하여 맑은 용액이 될때까지 녹이고 전체 부피를 2 ml로 조절하여 군별로 투여하였다. 시험물질은 용시 조제하여 사용하였으며, 투여시간은 매일 비슷한 시간에 동물번호 순서대로 투여하여 각 개체별 투여시간이 유사하게 하였다. 시험물질 및 대조물질(주사용증류수)을 복강으로 투여하고 주사부위를 70% 알콜로 소독하여 주었다. 시험물질 및 대조물질(주사용증류수)의 투여량은 주 2회 측정된 체중에 따라 산출하였다.

#### 관찰 및 검사항목

임상증상관찰은 모든 실험동물에 대하여 투여 기간 중 매일 관찰 기록하였다. 체중측정은 시험기간 중 주2회 측정하였으며, 시험물질 투여전 및 부검전일 체중도

측정하였다. 사료섭취량은 주 2회 측정하였으며, 각 사육상자별로 3일 혹은 4일간 공급한 사료량에서 남은 양을 감하여 일일사료섭취량으로 환산하였다(g/일). 물섭취량은 주 2회 측정하였고, 물 공급시마다 최초공급량에서 줄어든 분량을 측정하여, 일일물섭취량으로 환산하였다(g/일).

혈액학적 검사는 부검전일 절식시킨 후 에테르 마취하에 심장채혈 하여 항응고제로 EDTA 2K가 함유된 채혈병에 넣어 자동 혈액검사기기(H1 System, Technicon)로 WBC, RBC, PCV, MCV, MCH, MCHC를 측정하였다. 백혈구 백분비 검사는 혈액도말 표본을 만들어 Wright염색하여 neutrophils, monocytes, eosinophils, basophils 등으로 구분하여 검정하였다. 혈액생화학적 검사는 혈액의 일부를 항 응고제로 처리하지 않고 4°C 냉장보관한 후 원심분리(3000 RPM, 10분)하여 자동생화학검사기기(RA-XT, Technicon)를 이용하여 albumin (ALB), alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase(ALP), total bilirubin(T.BILL.), total protein(T.PROT.), BUN, cholesterol, triglyceride, creatinine, creatine kinase(CK), glucose를 측정하였으며, 염광분석기(Flamephotometer 480, Ciba Corning Co.)를 이용하여 Na, K을 측정하였다. 뇨검사는 부검전일 채뇨하여 비중, pH, protein, glucose, ketone체, bilirubin, 잠혈, nitrite 및 urobilinogen을 검사하기 위하여 뇨 시험지(Multistix, AMES)에 뇨를 침적시켜 뇨 자동분석기(Clinitek 10, AMES)를 이용하였다.

시험종료 후 전 실험동물에 대하여 에테르 마취하에서 방혈을 실시한 후 모든 장기에 대하여 육안 소견을 관찰하였으며, 간장, 신장, 폐장, 심장, 비장, 부신, 뇌, 고환(또는 난소), 갑상선의 중량을 측정하여 체중에 대한 상대비를 계산하였다. 조직병리검사를 위하여 부검한 전동물의 간장, 신장, 폐장, 심장, 비장, 부신, 뇌, 고환(또는 난소)을 2~3 mm 두께로 사정하여, 10% 중성완충 포르말린으로 고정하였다. 고정된 조직은 일반적인 조직처리 과정을 거쳐 파라핀에 포매하였고, 박절된 조직은 Hematoxylin & Eosin 염색후 검경하였다.

#### 통계학적 분석

체중측정치, 사료섭취량 및 물섭취량, 일반병리검사 결과, 장기중량측정 결과의 유의성 검정은 HASEKEN 컴퓨터 프로그램을 사용하여 ANOVA 검정을 행하고, Duncan's method에 의해  $p < 0.05$ 의 수준으로 대조군과 시험물질 투여군을 비교하였다.

## 실험결과

#### 임상증상

수컷 고용량군에서 시험물질 투여 25일째에 1마리가 사망하였으며, 암컷 고용량군에서는 투여 30일째와 부검당일 각각 1마리씩 사망하였다. 시험물질 투여에 의해

암·수 전투여군에서 투여 2~3일째 부터 투여종료일까지 수시로 연변이 관찰되었으며 이러한 증상은 고용량군으로 갈수록, 암컷에서 보다 수컷에서 그 예수와 정도가 증가하는 경향을 나타내었다. 복강투여 직후 writhing이 다수 관찰되었으며 이러한 증상은 고용량군으로 갈수록 빈도가 증가하였으나, 투여 후반기에는 관찰되지 않았다. 또한 투여기간 중반에 고용량군에서 암·수 각각 1레씩 검은변이 관찰되었고 암·수 고용량군과 중용량군에서 2~3레의 경미한 항문주위 부종이 나타났으며, 투여 25일째 고용량군 수컷에서 2레의 유연이 관찰되었으나, 이러한 증상들은 일시적인 것으로 곧 회복되었다. 한편 소수의 개체에서 탈모가 관찰되었으나, 이는 용량의존적으로 발생하지 않았으며, 곧 소실되었으므로 시험물

질에 의한 것으로는 인정되지 않았다(Table I, II과 III).  
**체중변화**

각군당 체중증가율을 비교하여 볼때, 수컷 고용량군에서 투여후 22일째 부터, 중용량군에서는 투여 15일째 부터 투여종료일까지 대조군에 비해 유의성 있는 체중증가율의 저지가 관찰되었으며, 저용량군에서는 투여 29일째에만 유의성 있는 체중증가 감소가 관찰되었고 투여기간 중에는 대조군과 유사한 증가율을 나타내었다. 또한 암컷 중용량군에서도 22일째 부터 대조군에 비해 정도의 체중증가 감소가 관찰되었으나, 고용량군과 저용량군에서는 유의성 있는 체중변화가 관찰되지 않았다 (Fig. 1).

**사료섭취량 및 물섭취량**

암·수 전 투여군 모두 대조군에 비하여 투여 전반기에 사료섭취량이 감소하였으나, 투여 10일경 이후에는 대조군과 유사한 경향을 보였다. 암컷 고용량군에서 투여 후반기에 정도의 사료섭취량 감소가 관찰되었으며, 암컷 중용량군에서 투여 19일경 부터 투여 23일경까지 사료섭취량이 감소하였으나 그 이후는 대조군에 비하여 유의성 있는 차이가 나타나지 않았다. 물 섭취량은 수컷에서 시험물질 전투여군이 대조군에 비하여 투여기간 전반에 걸쳐 증가하였으며, 용량의존적인 경향을 나타내었다. 반면, 암컷에서는 고용량군만이 전투여기간 동안 증가하였으며, 중용량군과 저용량군은 투여 8일째만 대조군에 비해 유의성 있는 증가가 있었고, 그 이후는 대조군과 유사한 경향을 나타내었다(Table IV, V, VI과 VII).

**혈액학적 검사**

**Table I.** Survival/Adjusted survival in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days <sup>a,b</sup>

Sex	Dose (mg/kg)	start	7	14	21	28	30	end
		(days)						
Male	control	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TSc
	512	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	1280	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	3200	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	9/10	TS
male	control	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	512	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	TS
	1280	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	9/10	TS
	3200	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	8/10	TS

<sup>a</sup> Rat were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup> Values are expressed as survival number/total number of rats.

<sup>c</sup> TS: terminal sacrifice.

**Table II.** Clinical signs in male rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days <sup>a,b</sup>

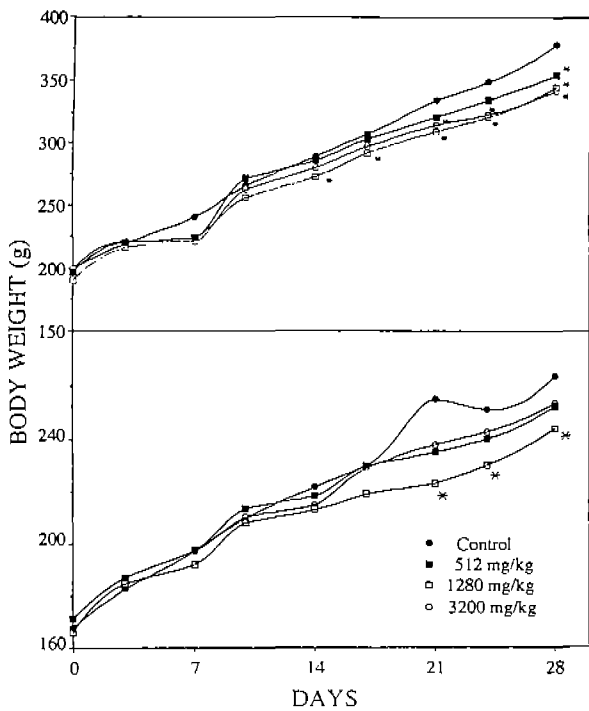
Dose (mg/kg)	Clinical signs	1	2	3	4	5	7	10	14	17	21	24	28
		(days)											
Control 512	NAD <sup>c</sup>	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
	NAD					4	7		8	7	10	7	8
	soft stool	10	10	8	10	6	2	10	2	2		3	2
	alopecia			1			1	1		1			
1280	diarrhea			2									
	NAD					1		1	7		10	2	3
	soft stool	10	7	8	10	9	10	9	3	10		6	7
	diarrhea		3	2								2	
3200	mild edema of anal region						1						
	NAD			3							1		
	soft stool	10	7	7	10	10	10	9	8	9	9	6	9
	diarrhea		3						1			3	
	mild edema of anal region						3	1					
	alopecia					1	1	1					
	melena								1	1			
salivation												2	

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days. <sup>b</sup> Values are expressed as animal numbers. <sup>c</sup> NAD: no abnormalities detected.

**Table III.** Clinical signs in female rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>ab</sup>

Dose (mg/kg)	Clinical signs	1	2	3	4	5 (days)	7	10	14	17	21	24	28
Control	NAD <sup>c</sup>	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
512	NAD	4	3		1		7		10	5	9	10	6
	soft stool	6	7	10	9	10	3	10		5	1		4
1280	NAD								10	7	9	3	7
	soft stool	10	10	8	10	9	10	10		3		7	3
	alopecia		1		1						1		
	diarrhea			1		1							
	mild edema of anal region					1							
3200	NAD			3					1		2		1
	soft stool	9	6	7	10	9	10	5	9	5	8	6	9
	diarrhea	1	4			1		3		4		3	
	mild edema of anal region					2							
	alopecia							1					
	melen		1						1				

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days. <sup>b</sup>Values are expressed as animal numbers. <sup>c</sup>NAD: no abnormalities detected.



**Fig. 1.** Body weight gain in male rats (upper panel) and female rats (lower panel) treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days. Values are means for the groups of 8 to 10 rats. SD brackets are omitted for the sake of clarity. Asterisks denote significant differences from the control groups at  $p < 0.05$ .

RBC, PCV, 혈색소, MCH 및 MCHC가 수컷에서 대조군과 투여군에서 유의성 있는 차를 나타냈으나 용량의존적인 변화는 나타내지 않았으며, 백혈구 감별검사 결과 대조군과 투여군간에 유의성 있는 차를 나타내지

않았다(Table VIII).

**혈액생화학적 검사**

수컷 고용량군에서 ALB와 total protein치 및 중용량군과 저용량군의 암·수 모두에서 triglyceride치와 암컷 전투여군에서 cholesterol치가 대조군에 비해 유의성 있는 감소를 나타냈으나, 이러한 수치들은 모두 정상범위 안의 수치로 간주되었으며, 용량의존성도 보이지 않았다(Table IX).

**뇨검사**

대조군과 투여군간에 유의성 있는 차를 나타내지 않았다(Table X).

**부검소견**

간의 부분적 유착과 작고 경계가 불분명한 황갈색 결절이 수컷 고용량군 2례와 암컷 중용량군 1례, 암컷 대조군 2례와 암컷 저용량군 1례에서 각각 관찰되었다. 맹장의 팽대는 수컷 고용량군 3례, 암컷 고용량군 4례, 수컷 중용량군 3례, 암컷 중용량군 5례, 수컷 저용량군 2례, 암컷 저용량군 1례에서 보였고, 폐장의 부분적 출혈반점이 암컷 대조군 1례에서 관찰되었다. 정소의 부분적 위축이 수컷 고용량군 1례에서, 신장에 경도의 신우확장이 암컷 고용량군 1례에서 관찰되었다. 투여 25일째 폐사한 수컷 고용량군 1례는 대장의 염전과 맹장의 팽대를 보였고 투여 30일째 폐사한 암컷 고용량군 1례는 맹장의 팽대와 출혈반을 보였으며 부검 당일에 폐사한 암컷 고용량군 1례는 맹장의 팽대 외에 별다른 소견은 보이지 않았다(Table XI).

**장기중량**

수컷에서는 간장의 절대중량이 시험군 모두에서 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으나, 체중에 대한 간장의 상대중량 백분율에 있어서 중용량군과 저용량군만이 대

**Table IV.** Food Consumption in male rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Dose (mg/kg)	4	8	11	14	18	22	25	29
	(days)							
Control	20.8±1.2	22.1±1.4	23.9±1.2	22.4±0.8	22.9±0.8	23.7±1.0	22.5±1.1	22.3±0.8
512	16.9±0.7*	21.0±0.6	24.8±1.1	26.0±1.5*	22.0±1.2	23.7±0.5	20.1±1.3*	21.2±1.5
1280	16.9±1.1*	19.3±1.9*	22.8±1.7	24.2±1.7	20.8±1.9	22.9±1.6	20.3±1.3*	21.3±1.6
3200	17.9±1.6*	18.8±1.2*	23.1±0.7	24.6±0.5*	21.2±2.1	23.5±0.9	20.7±1.0*	21.4±0.8

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup> Values(unit: gm/day) represent means±S.D. for nine to ten rats.

\* Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

**Table V.** Food Consumption in female rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Dose (mg/kg)	4	8	11	14	18	22	25	29
	(days)							
Control	15.8±0.6	16.6±1.1	17.6±1.4	17.7±1.1	17.9±1.5	19.0±1.6	16.8±1.0	17.0±0.8
512	12.5±1.2*	16.3±0.5	16.4±1.1	19.6±1.1*	15.9±0.8*	18.1±1.4	15.6±1.3	15.5±1.3
1280	12.7±1.1*	16.3±0.6	16.2±0.9	19.0±2.9	14.9±0.6*	15.6±1.3*	15.5±1.8	16.0±1.2
3200	12.2±0.9*	16.4±0.9	16.3±0.8	19.5±1.9	16.2±0.6*	17.7±0.6	15.1±0.9*	15.8±0.8*

<sup>a</sup> Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup> Values(unit:gm/day) represent means±S.D. for ten rats.

\*Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

**Table VI.** Water Consumption in male rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Dose (mg/kg)	4	7	9	12	16	19	23	27	29
	(days)								
Control	37.8±2.3	37.6±3.8	40.6±1.2	36.7±0.4	38.2±1.9	38.5±1.1	40.7±1.6	41.2±0.9	43.6±2.2
512	43.6±2.5*	43.0±2.2*	60.0±2.3*	56.6±1.6*	53.5±4.5*	49.6±5.3*	48.8±5.0*	49.4±4.1*	50.3±4.7*
1280	42.2±2.4*	43.2±1.4*	53.8±6.6*	54.3±5.5*	51.4±6.3*	50.3±7.0*	49.0±5.8*	46.5±4.0*	48.7±4.0*
3200	44.2±1.8*	44.0±0.9*	65.6±4.6*	63.4±6.7*	59.9±7.6*	61.2±3.9*	62.9±3.3*	59.0±3.9*	57.3±5.9*

<sup>a</sup> Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup> Values(unit: ml/day) are expressed as means±S.D. for nine to ten rats.

\*Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

**Table VII.** Water Consumption in female rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Dose (mg/kg)	4	7	9	12	16	19	23	27	29
	(days)								
Control	31.5±3.6	30.8±3.8	36.6±6.3	34.2±4.3	36.0±5.5	32.7±4.3	36.7±4.7	34.9±3.8	36.8±4.8
512	34.8±1.4	40.0±1.7*	42.6±3.1	42.3±4.2*	37.9±6.1	39.9±3.8*	38.6±2.6	35.0±2.8	37.6±4.8
1280	34.8±1.4	37.6±1.8*	43.2±4.6	37.4±2.3	36.3±2.6	35.8±3.9	39.9±3.7	38.6±3.3	37.8±2.9
3200	34.3±2.5	40.4±3.0*	45.9±2.1*	42.0±3.6*	44.6±5.7*	45.8±4.7*	46.9±3.1*	44.0±3.6*	47.0±6.1*

<sup>a</sup> Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup> Values(unit:ml/day) are expressed as means±S.D. for ten rats.

\*Significantly different from the control at  $p<0.05$ .

조군에 비하여 낮게 관찰되었다. 체중에 대한 뇌의 상대중량 백분율에 있어서 중용량군과 저용량군이 대조군에 비하여 높게 관찰되었다. 체중에 대한 비장의 상대중량 백분율에 있어서 저용량군만 대조군에 비하여 유의성 있게 낮게 관찰되었다. 암컷에서는 간장의 절대중량이 중용량군 및 저용량군에서 대조군에 비하여 낮게 관찰되었으며, 체중에 대한 간의 상대중량 백분율은 중용량군과 저용량군이 대조군에 비하여 낮게 관찰되었다

(Table XII).

#### 조직병리검사

신장의 피질과 수질의 경계부위에 경도 또는 중증도의 석회화가 암컷 대조군 6례, 암컷 고용량군 7례에서 관찰되었고 경도의 신우확장이 암컷 고용량군 1례에서 관찰되었지만 정도가 아주 미약하며 실질의 위축은 동반하지 않았다. 간장에서는 경도의 염증세포를 동반한 피막의 섬유화가 수컷 고용량군 2례, 암컷 중용량군 1례

**Table VIII.** Levels of blood chemical indices in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Items	(units)	control	Male				control	Female		
			512	1280	3200	Dose(mg/kg)		512	1280	3200
WBC	thousand/mm <sup>3</sup>	17.12±4.9	12.98±2.9*	14.91±3.3	15.30±3.0	12.70±1.9	14.74±5.6	13.07±2.6	9.45±5.9	
RBC	millions/mm <sup>3</sup>	5.89±0.34	6.95±0.2*	6.66±0.2*	5.94±0.3	6.28±0.3	6.38±0.4	6.30±0.5	6.53±0.3	
HGB	g/dl	14.60±0.8	15.97±0.3*	15.26±0.4*	14.13±0.6	13.75±2.5	14.18±1.0	14.03±0.7	14.23±0.6	
PCV	%	34.46±2.0	41.01±0.9*	38.37±1.0*	34.42±1.5	37.07±2.3	36.19±2.1	36.41±2.3	37.80±1.3	
MCV	fl	58.54±1.1	59.03±1.6	57.62±1.9	58.00±2.0	58.92±1.6	57.68±2.3	57.80±1.1	57.89±1.7	
MCH	pg	24.84±0.6	22.98±0.7*	22.92±0.8*	23.90±0.8*	21.82±3.5	22.62±1.1	22.27±0.9	21.76±0.8	
MCHC	g/dl	42.41±0.6	38.94±0.8*	39.78±1.1*	41.17±1.3*	36.94±5.7	39.20±1.1	38.61±1.2	37.60±0.6	
Lymphocyte	thousand/mm <sup>3</sup>	15.22±4.8	10.74±2.0*	12.63±3.5	12.29±2.4	12.04±1.9	13.44±4.8	11.25±2.4	8.71±5.8	
Neutrophil	thousand/mm <sup>3</sup>	1.61±0.7	1.92±1.4	2.23±0.9	2.70±1.0	0.57±0.4	1.18±1.2	1.62±1.0*	0.68±0.3	
Monocytes	thousand/mm <sup>3</sup>	0.22±0.2	0.20±0.3	0.05±0.1	0.06±0.09	0.12±0.2	0.05±0.09	0.14±0.16	0.04±0.05	
Eosinophil	thousand/mm <sup>3</sup>	0.07±0.085	0.12±0.18	0.00±0.00	0.05±0.075	0.05±0.0	0.08±0.10	0.06±0.075	0.05±0.058	

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.<sup>b</sup>Values are expressed as means±S.D. for eight to ten rats.\*Significantly different from the control at  $p<0.05$ .**Table IX.** Levels of serum biochemical indices in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a,b</sup>

Items	(units)	control	Male				control	Female		
			512	1280	3200	Dose(mg/kg)		512	1280	3200
ALB	g/dl	4.3±0.49	4.2±0.44	3.9±0.67	3.7±0.34*	4.8±0.40	4.3±0.39	4.3±0.59	4.2±0.79	
ALT	U/l	40±5.0	43±7.1	41±9.5	37±7.6	37±5.4	43±15.2	41±21.5	38±11.2	
AST	U/l	112±20.6	119±36.2	157±99.6	142±20.4	92±12.7	156±136.1	133±80.3	117±92.1	
BUN	mg/dl	23±5.3	21±3.9	22±4.3	20±4.8	25±5.0	26±7.7	24±4.7	24±6.0	
cholesterol	mg/dl	76±13.9	77±10.4	70±16.9	76±19.2	99±25.0	77±19.8*	75±11.3*	75±19.0*	
glucose	mg/dl	186±40.9	153±38.5	150±30.4	161±23.9	187±36.6	204±31.0	183±30.1	185±34.2	
T.BILI.	mg/dl	0.3±0.13	0.3±0.19	0.3±0.18	0.2±0.13	0.2±0.20	0.3±0.29	0.2±0.20	0.2±0.20	
T.PROT.	g/dl	7.5±0.84	7.4±0.85	6.8±1.22	6.4±0.60*	8.1±0.57	7.4±0.82	7.2±0.89	7.2±1.30	
triglyceride	mg/dl	77±21.5	50±12.7*	49±15.3*	61±26.7	67±26.8	40±14.7*	41±6.3*	46±25.0	
ALP	U/l	202±59.2	195±44.6	183±44.7	157±33.2	132±29.3	118±39.6	103±30.7	95±43.3	
creatinine	mg/dl	0.9±0.12	0.8±0.14	0.8±0.17	0.8±0.10	1.0±0.23	1.0±0.05	0.9±0.09	0.9±0.15	
CK	U/l	408±174.7	356±158.2	425±198.8	422±153.1	271±70.3	552±329.0	368±179.0	435±532.0	
Na	mmol/l	120±12.8	122±18.7	134±20.5	128±15.5	123±14.6	125±6.9	133±12.5	134±12.5	
K	mmol/l	5.5±1.02	5.2±0.77	5.6±0.76	5.3±0.63	4.7±0.84	4.9±0.80	4.6±0.69	6.0±1.63	

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.<sup>b</sup>Values are expressed as means±S.D. for eight to ten rats.\*Significantly different from the control at  $p<0.05$ .**Table X.** Urinalysis in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a</sup>

Dose (mg/kg)		control.	Male			control	Female		
			512	1280	3200		512	1280	3200
No. of animals		10	9	10	9	10	10	10	9
1) Specific gravity	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	2	0	0	0	0	2	0	0
	4	0	0	0	0	1	1	0	0
2) pH	5	8	9	10	8	10	7	10	9
	0	0	0	0	0	0	1	0	0
	1	0	2	1	0	1	1	2	3
	2	2	5	4	5	7	5	4	2
	3	0	2	4	4	2	2	3	4

Table X. continued

Dose (mg/kg)	control.	Male			Female				
		512	1280	3200	control	512	1280	3200	
No. of animals	10	9	10	9	10	10	10	9	
3) Protein	4	4	0	1	0	0	1	0	
	5	1	0	0	0	0	0	0	
	6	3	0	0	0	0	0	0	
	7	0	0	0	0	0	1	0	
	8	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	1	0	1	1	0	1
	1	3	0	1	1	3	0	0	1
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	2	0	1	1	2	3	3	1
	4	3	7	5	5	3	4	5	5
4) Glucose	5	2	2	2	2	1	2	2	1
	0	7	5	6	5	9	6	8	8
	1	3	4	4	4	1	3	2	1
	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
5) Ketone	4	0	0	0	0	0	0	0	
	0	1	2	3	2	10	8	7	8
	1	5	4	5	5	0	2	3	1
	2	4	3	2	2	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
6) Bilirubin	4	0	0	0	0	0	0	0	
	0	9	1	3	3	8	7	4	1
	1	1	8	7	6	2	3	6	8
	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
7) Occult blood	4	0	0	0	0	0	0	0	
	0	10	8	10	8	10	10	10	8
	1	0	1	0	0	0	0	0	1
	2	0	0	0	1	0	0	0	0
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
8) Nitrite	4	0	0	0	0	0	0	0	
	0	9	8	9	7	9	8	6	9
9) Urobilinogen	1	1	1	1	2	1	2	4	0
	0	0	0	0	0	1	0	0	0
	1	9	9	9	9	9	10	10	8
	2	1	0	1	0	0	0	0	1
	3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	
1) 0:<1.005	2) 0: 5.0		6: 8.0		3) 0: -		4) 0: -		
1: 1.010	1: 5.5		7: 8.5		1: +/-		1: 0.1 g/dl		
2: 1.015	2: 6.0		8: 9.0		2: +		2: 0.25 g/dl		
3: 1.020	3: 6.5				3: 30 mg/dl		3: 0.5 g/dl		
4: 1.025	4: 7.0				4: 100mg/dl		4: 1.030g/dl		
5:>1.030	5: 7.5				5:>300 mg/dl				
5) 0: -	6) 0: -		7) 0: -		8) 0: -		9) 0: 0.1 EU/dl		
1: +/-	1: +		1: +/-		1: +		1: 1.0 EU/dl		
2: +	2: ++		2: +				2: 2.0 EU/dl		
3: ++	3: +++		3: ++				3: 4.0 EU/dl		
4: +++	4: +++						4:>8.0 EU/dl		

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

Table XI. Gross findings in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a</sup>

Dose (mg/kg)	Male				Female			
	control	512	1280	3200	control	512	1280	3200
<b>THYROID GL</b>								
No. of observations	10	10	10	8	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
<b>ADRENAL GL</b>								
No. of observations	10	10	10	8	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
<b>BRAIN</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
<b>KIDNEY</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	7 (87.5%)
Pelvis dilation	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5%)
<b>HEART</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
<b>SPLEEN</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
<b>LIVER</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10(100%)	10 (100%)	7 (78%)	8 (80%)	9 (90%)	9 (90%)	8 (100%)
Adhesion	0	0	0	2 (22%)	0	0	1 (10%)	0
Yellowish brown nodule	0	0	0	0	2 (20%)	1(10%)	0	0
<b>CECUM</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	8 (80%)	7 (70%)	6 (67%)	10 (100%)	10 (100%)	5 (50%)	4 (50%)
Dilation	0	2 (20%)	3 (30%)	3 (33%)	0	0	5 (50%)	4 (50%)
<b>LUNG</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	9 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
Hemorrhage	0	0	0	0	1 (10%)	0	0	0
<b>TESTIS (OVARY)</b>								
No. of observations	10	10	10	9	10	10	10	8
No gross findings	10 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	8 (88%)	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	8 (100%)
Atrophy	0	1 (10%)	0	1 (12%)	0	0	0	0

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

에서 관찰되었고, 간실질의 섬유화를 동반한 만성염증 및 경우에 따라서 중심농양을 동반한 소견이 암컷 대조군 2례, 암컷 저용량군 1례에서 관찰되었다.

폐장에서 경도의 간질성 폐렴소견이 수컷 고용량군 3례에서 관찰되었고 경도의 출혈소견이 암컷 대조군 1례에서 보였으며 경도의 폐포확장이 암컷 고용량군 1례에서 관찰되었다. 갑상선은 경도의 국소적 임파구 침윤이 대조군 암, 수 각각 1례에서 관찰되었다.

시험 종료전에 폐사한 3개체 모두에서 사후변화로 조직의 심한 변성을 보였는데, 특히 장에서 그 정도가 전체적으로 심하였다. 그 밖의 소견으로는 시험종료일과 부검당일 폐사한 암컷 고용량군 1례에서 신장의 석회화가 관찰되었다(Table XIII).

## 고 찰

SP-102는 복강으로 실시한 급성독성 시험성적이 없으며, 화학연구소에서 랫드에 대하여 실시한 급성정맥 독성시험으로 부터 LD<sub>50</sub>치가 수컷의 경우 3726 mg/kg, 암컷의 경우 4107 mg/kg로 산출되었다. 또한 일본의 태당화이자(주)에서 설박탐 나트륨 단일제로 랫드에 대하여 실시한 아급성 정맥독성시험으로 부터 간장중량 증가를 지표로 하였을때 최대 무작용량이 100 mg/kg이었으며, 일본의 부산공업화학(주)에서 피페라실린 단일제로 랫드에 실시한 아급성 복강독성시험에서는 최대 무작용량이 2000 mg/kg이었다. 이러한 결과들로부터 SP-102의 투여 용량은 독성이 나타날 것으로 생각되는 3200 mg/kg를



**Table XII.** Absolute and relative organ weights in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>ab</sup>

Dose (mg/kg)	Male				Female			
	control	512	1280	3200	control	512	1280	3200
Liver	10.9±1.4	8.7±0.95*	8.5±0.6*	9.4±0.96*	8.3±0.85	7.2±0.59*	7.0±0.65*	8.0±0.51
Relative weight (%b.w)	2.9±0.29	2.5±0.16*	2.5±0.14*	2.7±0.22	3.1±0.22	2.9±0.19*	2.9±0.21*	2.8±1.00
Adrenal gland (L)	0.03±0.005	0.03±0.005	0.03±0.006	0.03±0.01	0.04±0.005	0.04±0.006	0.04±0.004	0.04±0.007
Relative weight (%b.w)	0.007±0.001	0.007±0.002	0.008±0.002	0.009±0.003	0.015±0.003	0.015±0.002	0.016±0.002	0.015±0.006
Adrenal gland (R)	0.03±0.007	0.03±0.005	0.03±0	0.03±0.011	0.04±0.006	0.04±0.007	0.04±0.005	0.04±0.008
Relative weight (%b.w)	0.007±0.002	0.008±0.002	0.009±0.001	0.009±0.003	0.015±0.002	0.015±0.003	0.015±0.002	0.014±0.005
Adrenal gland (T)	0.027	0.026	0.030	0.032	0.040	0.038	0.038	0.041
Kidney (L)	1.4±0.13	1.3±0.13	1.3±0.10	1.5±0.40	0.95±0.08	0.97±0.09	0.907±0.08	1.0±0.13
Relative weight (%b.w)	0.37±0.028	0.37±0.034	0.38±0.026	0.44±0.117	0.36±0.020	0.38±0.022	0.37±0.028	0.36±0.134
Kidney (R)	1.4±0.13	1.3±0.16	1.3±0.06	1.4±0.16	1.0±0.11	1.0±0.07	0.9±0.09	1.1±0.19
Relative weight (%b.w)	0.38±0.026	0.37±0.040	0.38±0.026	0.40±0.046	0.38±0.022	0.39±0.016	0.38±0.028	0.38±0.146
Kidney (T)	1.4	1.3	1.3	1.4	0.96	0.97	0.92	1.04
Spleen	0.77±0.137	0.63±0.088*	0.64±0.112*	0.62±0.080*	0.59±0.091	0.59±0.129	0.53±0.184	0.59±0.128
Relative weight (%b.w)	0.20±0.027	0.18±0.016*	0.19±0.034	0.18±0.021	0.23±0.024	0.24±0.046	0.22±0.081	0.21±0.088
Lung	1.8±0.21	1.58±0.20	1.56±0.10	1.58±0.27	1.43±0.19	1.31±0.08	1.23±0.09*	1.37±0.19
Relative weight (%b.w)	0.46±0.039	0.45±0.033	0.45±0.032	0.46±0.076	0.56±0.078	0.52±0.021	0.50±0.033	0.49±0.188
Brain	2.0±0.10	2.0±0.07	2.0±0.06	2.0±0.07	1.9±0.08	1.9±0.06	1.9±0.07	1.8±0.12
Relative weight (%b.w)	0.53±0.032	0.57±0.037*	0.58±0.044*	0.53±0.191	0.74±0.044	0.76±0.044	0.77±0.061	0.65±0.235
Heart	1.3±0.09	1.2±0.16	1.2±0.17*	1.2±0.11*	0.9±0.08	0.8±0.06*	0.8±0.13*	0.8±0.12*
Relative weight (%b.w)	0.35±0.025	0.35±0.037	0.34±0.037	0.34±0.032	0.36±0.027	0.33±0.018*	0.34±0.042	0.29±0.113
Testis/Ovary (L)	1.7±0.12	1.6±0.12	1.6±0.12	1.6±0.24	0.07±0.01	0.07±0.02	0.05±0.01	0.05±0.02
Relative weight (%b.w)	0.44±0.045	0.455±0.033	0.47±0.033	0.47±0.093	0.03±0.006	0.03±0.006	0.02±0.004	0.02±0.009
Testis/Ovary (R)	1.6±0.15	1.6±0.12	1.6±0.13	1.6±0.13	0.06±0.02	0.06±0.01	0.06±0.01	0.05±0.01
Relative weight (%b.w)	0.45±0.051	0.45±0.029	0.47±0.036	0.47±0.032	0.02±0.003	0.03±0.005	0.03±0.005	0.02±0.008
Testis/Ovary (T)	1.67	1.57	1.62	1.59	0.064	0.068	0.057	0.054

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

<sup>b</sup>Values(unit-gm) are expressed as means±S.D. for eight to ten rats.

\*Significantly different from the control at  $p < 0.05$ .

**Table XIII.** Incidence of histopathologic findings in rats treated intraperitoneally with SP-102 for 30 days<sup>a</sup>

Dose (mg/kg)	Male		Female	
	control 10 (%)	3200 9 (%)	control 10 (%)	3200 8 (%)
ADRENAL GL	0	0	0	0
KIDNEY	0	0	0	0
Calcification			6 (60)	7 (88)
BRAIN	0	0	0	0
SPLEEN	0	0	0	0
HEART	0	0	0	0
THYROID GL				
Lymphocytic infiltration	1 (10)	0	1 (10)	0
LIVER				
Capsular fibrosis	0	2 (22)		
Chronic inflammation with fibrosis	0	0	2 (20)	0
LUNG				
Pneumonia	0	3 (33)		
Hemorrhage			1 (10)	0
Alveolar distension			0	1 (11)
TESTIS (OVARY)				
Atrophy	0 (0)	1 (11)	0	0

<sup>a</sup>Rats were administered intraperitoneally with SP-102 once a day for 30 days.

고용량으로 설정하고 이를 공비 2.5로 나누어 1280 mg/kg를 중용량으로, 독성이 관찰되지 않을 것으로 판단되는 512 mg/kg를 저용량으로 설정하였다.

고용량 투여군에서 투여 25일째 수컷 1마리, 투여 30일째와 부검당일 각각 암컷 1마리가 사망하였다. 주요 임상증상으로는 전 투여군에 걸쳐 연변이 수시로 관찰되었으며, 고용량군으로 갈수록 또 암컷에서 보다는 수컷에서 그 예수와 정도가 증가하였다. 이는 피페라실린과 설박탐제제 투여시 장내 세균의 불균형으로 일어나는 일반적인 증상으로서(Yasuhiro 등, 1984; Hiroshi 등, 1988) 본 시험물질에 의한 특이적인 독성증상으로는 사료되지 않았다. 또한 투여 즉시 다수례에서 writhing이 관찰되었는데, 이는 고용량으로 갈수록 증가하는 경향을 보였으며, 투여 중반기 이후에는 관찰되지 않았다. 이러한 writhing는 피페라실린의 복강투여에 의해서도 보고된 바 있었으며(Akira 등, 1977a), 본 시험물질의 국소자극에 의한 것으로 생각되었다. 기타 임상증상으로 투여 중반기에 고용량군과 중용량군 소수례에서 경미한 항문주위 부종이 관찰되었는데 이는 계속된 연변으로 인하여 발생한 것으로 보이며, 연변의 정도가 감소함에 따라 곧 소실되었고, 고용량군에서 나타난 암·수 각1례의 검은변과, 투여 후반기에 수컷에서 관찰된 유연도 일과성의 증상으로서 곧 회복되었다. 또한 소수례에서 나타난 탈모증상도 용량과는 무관하였고, 곧 회복되었으므로 시

험물질에 기인된 것으로는 인정되지 않았다. 그 외 시험물질로 기인한 뚜렷한 독성징후는 관찰되지 않았다.

체중측정 결과 수컷 고용량군과 중용량군에서 각각 투여 22일째와 15일째부터 체중증가 저지가 관찰되었고, 저용량군에서는 투여 29일째에만 대조군에 비해 경도의 체중증가 저지가 관찰되었다. 암컷에서는 중용량군만 투여 22일째부터 경도의 체중증가 저지가 인정되었고, 고용량군과 저용량군에서는 대조군과 비교하여 유의성 있는 변화는 관찰되지 않았다. 이 결과로 보아 본 시험 물질은 암컷에서 보다는 수컷에서 체중증가 억제 작용이 더 큰것으로 판단되었다. 피페라실린 단일제의 복강투여에 의한 아급성독성 시험에서는 수컷 2000 mg/kg 투여군에서 체중증가 저지가 관찰되었고 1000 mg/kg 투여군에서는 체중증가에 대한 영향이 없었으며 암컷에 대한 영향은 경미하였다(Akira 등, 1977a; Akira 등, 1977b). 반면, 설박탐 나트륨 단일제로 랫드에 대하여 실시한 아급성 정맥독성시험에서는 1200 mg/kg용량까지 체중증가에 대한 영향이 관찰되지 않았다(Yasuhiro 등, 1984). SP-102에 의해 수컷에서 체중증가 저지가 관찰된 용량은 1280 mg/kg이었으며 이는 피페라실린으로 853 mg/kg, 설박탐으로는 427 mg/kg에 해당된다.

사료섭취량은 투여 첫주에 암·수 투여전군에서 대조군에 비하여 유의성있는 감소를 보였으나 그 이후는 대조군과 유사한 경향을 나타냈으며, 암컷 중용량군에서 투여중반 이후 일시적 사료섭취량 감소와 고용량군에서 투여 후반기에 경도의 사료섭취량 감소가 관찰되었으나, 이는 곧 회복되거나 그 정도가 심하지는 않은것으로 판단되었다.

물섭취량은 수컷의 투여전군에서 투여기간 전반에 걸쳐 대조군에 비하여 뚜렷한 증가를 보였으며, 고용량군으로 갈수록 증가폭이 컸다. 암컷에서는 고용량군만이 투여기간 전반에 걸쳐 유의성 있는 증가를 보였으며, 중용량군과 저용량군에서는 투여 8일째에만 증가가 있었고 그 이후는 대조군과 유사한 경향을 나타내었다. 물섭취량은 암컷에 비하여 수컷에서, 저용량군에 비하여 고용량군에서 크게 증가하였는데 이는 연변의 출현과 유사한 경향을 보였으며, 따라서 물섭취량의 증가는 연변으로 인한 탈수현상에 기인한 것으로 생각되었다.

혈액학적 검사 및 혈액생화학적 검사결과 RBC, PCV, 혈색소, MCH, MCHC, ALB, total protein, triglyceride, cholesterol치가 대조군과 비교하여 유의성 있는 차이를 보였으나 이는 용량의존적인 변화가 아니었으며, 모두 정상범위에서 크게 벗어나지 않았다.

장기중량 측정결과 수컷의 시험물질 투여 전군과 암컷의 512, 1280 mg/kg투여군에서 대조군에 비하여 경도의 유의성있는 간장중량 감소가 관찰되었으나, ALT나 AST 등 간장독성 지표의 유의성있는 변화는 수반하지 않았으며 조직병리 검사결과에서도 시험물질과 관련된 특이할 만한 소견은 없었으므로 독성학적으로 의미가

있는 것으로는 생각되지 않았다. 수컷 전투여군에서 맹장의 유의성있는 중량감소가 있었으나 체중대비 상대중량은 변화가 없었으며 암컷에서는 유의성있는 변화가 관찰되지 않았으므로 특이할 만한 독성변화로는 판단되지 않았다.

부검결과 암·수 전투여군의 많은 예에서 관찰된 맹장의 팽대는 장내균의 감소에 의한 물과 전해질의 축적에 의한 것으로 이러한 소견은 다른 항균제 아급성 독성시험(Michiyuki 등, 1984)의 투여군에서 많이 보이는 소견이다. 수컷 고용량군, 암컷 중용량군 3례의 간장에서 보이는 염증세포를 동반한 피막의 섬유화와 암컷 대조군, 암컷 저용량군 3례에서 농양과 섬유화를 동반한 만성염증은 일련의 병변으로서 독성 병변이라기 보다는 염증성 병변이며 또한 대조군과 투여군에서 동시에 관찰되는 점으로 보아 시험물질에 의한 것이라기 보다는 기계적 자극 등의 처치요인으로 생각되어진다(Akira 등, 1977a; Michiyuki 등, 1984; Boorman 등, 1990). 암컷의 대조군과 고용량군의 많은 예에서 보이는 신장의 수질과 피질 경계 부위의 석회화는 그 병리기전이 완전히 밝혀지지 않았지만 환경 또는 영양성 요인도 그 원인으로 사료된다(Boorman 등, 1990; Jones 등, 1986a; Benirschks 등, 1978). 암컷 고용량군 1례에서 관찰된 정도의 신우 확장은 폐쇄성 병변에 의해 이차적으로 오거나 선천성 병변으로 올 수 있으며(Robbins 등, 1984), 또한 본 실험과 유사한 물질의 1개월간의 복강내 투여에서도 동일한 소견을 보였던 바, 시험물질에 의하기보다는 투여 등의 기계적 자극(Akira 등, 1977a)이나 개체별 원인으로 생각되어진다. 수컷 고용량군 3례에서 보인 간질성 폐렴 소견은 장기간의 동물사육에 의한 결과로 추정되며 암컷 대조군의 출혈 소견과 암컷 고용량군의 국소적인 폐포 확장은 부검 처치과정에서의 손상(Robbins 등, 1984)에 의한 것으로 사료된다. 암·수 대조군에서 관찰된 갑상선의 임파구 침윤과 수컷 고용량군 1례에서 관찰된 정세관의 위축은 매우 국소적이고 미약하여 특이적인 소견이라하기 어려우며, 갑상선의 소견은 대조군에서도 관찰되는 점으로 보아 시험물질에 의한 것으로는 인정되지 않았다(Jones 등, 1987; Jones 등, 1986b).

부검전에 폐사한 고용량군 3례에서 장의 변성이 다른 조직에 비해 특히 심하였는데 이것이 변성에 대한 조직의 차이에 의한 것인지 다른 조직보다 선행된 변성에 원인이 있는지에 대해 알기는 불충분하지만 부검 5일전 폐사한 수컷 고용량군 1례는 부검소견을 참고하여 볼 때 장의 팽대, 염전과 그에 따른 피사가 사망의 한 과정에 관계했을 것이라고는 사료되지만, 시험물질의 독성에 의해 서라기 보다는 항균제 투여시에 보이는 맹장 팽대에 의한 이차적 염전으로 생각되어진다. 부검 1일전에 폐사한

암컷 1례에서 보이는 국소적인 맹장의 출혈반점은 약물 투여시의 자극(Akira 등, 1977a; Michiyuki 등, 1984)에 의한 것으로 생각되어진다.

이상의 결과로 미루어 볼 때 본 시험물질의 무해용량은 암컷과 수컷에서는 512 mg/kg 미만으로 판단되며, 최대 내성용량은 암·수 모두 대조군에 비하여 10% 이내의 체중증가 억제가 나타났으나, 시험물질로 인한 뚜렷한 독성증상이 관찰되지 않은 3200 mg/kg 이상으로 판단되었다.

## 참고문헌

- Akira, T., Toyooki, Y., Hiroko, N., Hiroyuki, M., Tetsto, S., Yasuhito, K. and Shigeru, S. (1977). Toxicity tests of T-1220 (II); Subacute and chronic toxicities in rats with the intraperitoneal administration. *Chemotherapy* **25**, 829-856.
- Akira, T., Toyooki, Y., Hiroyuki, M., Tetsto, S., Yasuhito, K., Shigern, S., Hiroko, N. and Junko, I. (1977). Toxicity tests of T-1220 (III); Subacute toxicity of the intravenous administration of T-1220 in rats for a month. *Chemotherapy* **25**, 857-868.
- Benirschks, K., Garner, F. M. and Jones, T. C. (1978). *Pathology of Laboratory Animals*. Springer-Verlag, New York.
- Boorman, G. A., Eustis, S. L., Elwell, M. R., Montgomery Jr., C. A. and Mackenzie, W. F. (1990). *Pathology of the Fischer Rat*. Academic Press, San Diego.
- Hiroshi, N., Moritake, I., Sachiko, Y., Shiro, M., Makoto, S., Masakatsu, T. and Jun-Ichi, I. (1988). Acute, subacute chronic toxicity and general pharmacological studies of sulbactam ampicilin. *Chemotherapy* **36**, 58-65.
- Jones, T. C., Mohr, U. and Hunt, R. D. (1986). Endocrine system. In *Monographs on Pathology of Laboratory Animals*. **1**. Springer-Verlag, Berlin.
- Jones, T. C., Mohr, U. and Hunt, R. D. (1986). Urinary system. In *Monographs on Pathology of Laboratory Animals*. **4**. Springer-Verlag, Berlin.
- Jones, T. C., Mohr, U. and Hunt, R. D. (1987). Genital system. In *Monographs on Pathology of Laboratory Animals*. **5**. Springer-Verlag, Berlin.
- Michiyuki, K., Hiroshi, O., Mitsuyoshi, Y., Akimoto, Y. and Takeshi, O. (1984). Twenty six-week chronic oral toxicity of DL-8280, A new synthetic antibacterial agent in rats. *Chemotherapy* **80**, 1105-1141.
- Robbins, S. L., Cotran, R. S. and Kumar, V. (1984). *Pathologic basis of Disease*. W. B. Saunders Company, Philadelphia.
- Yasuhiro, N., Masakatsu, T., Hiroshi, N., Moritake, I., Shizuko, Y. and Isao, O. (1984). Acute, subacute and chronic toxicity studies of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. *Chemotherapy* **32**, 97-107.
- 才川 勇, 保田 隆, 秀雄, 渡 泰雄, 松原信之, 中川三千子, 金川心子 (1977). T-1220の吸收, 排泄および体内分布. *Chemotherapy* **25**, 801-809.