

흰쥐에 대한 생모수의 아급성 경피독성시험

박현선 · 천선아 · 최설민 · 김대영 · 이미경 · 우동준 · 배혜진 · 신동훈 · 김형식 ·
안미영 · 광승준 · 박요안 · 김주영 · 장자준 * · 최이선 ** · 이병무 #
성균관대학교 약학대학 독성학연구실, * 서울대학교 의과대학 병리학교실, ** 심명생약 연구원
(Received March 24, 1999)

Subacute Dermal Toxicity Study of Sangmosu in Rats

Hyun Sun Park, Sun Ah Chun, Sul Min Choi, Dae Young Kim, Mi Kyung Lee,
Dong Jun Woo, Hye Jin Pae, Dong Hun Shin, Hyung Sik Kim, Mi Young Ahn,
Seung Jun Kwack, Yo An Park, Ju Young Kim, Ja June Jang*,
Yi Seon Choi** and Byung Mu Lee#

**Division of Toxicology, School of Pharmacy, SungKyunKwan University,
Kyunggi-Do, Suwon 440-746, Korea*

**Department of Pathology, School of Medicine, Seoul National University,
Chongno-gu, Yeunkun-Dong, Seoul, Korea*

***Shim Myung Institute of Herbal Medicine, Chungnang-Ku, Sangbong-dong, 136-65, Korea*

Abstract — Subacute toxicity study was performed in Sprague-Dawley rats after daily dermal administration of Sangmosu (0.2, 1.0 and 5.0 g/kg) for one month. There were no clinical signs and pathological changes compared with control group. Body weights were not significantly changed between control and Sangmosu treatment groups. In histopathological examinations, there were some pneumonia in lung tissues at all groups of Sangmosu treatment including control, but it was not considered to be caused by Sangmosu. These results suggest that Sangmosu does not induce any significant subacute dermal toxicities in Sprague-Dawley rats.

Keywords □ Sangmosu, subacute toxicity.

발모제로서 시판되고 있는 약품은 여러 종류가 있지만, 대부분의 발모제는 그 효력에 있어서 좋은 결과를 가져다주지 못했다. 또한 그들의 안전성에 대한 충분한 검토가 이루어지지 못해 그로 인한 부작용에 노출되어 왔었다.

대머리치료는 남성호르몬인 안드로젠의 생성, 결합과 대사를 억제하는 '항안드로젠약물'을 이용할 수 있다. Propecia™는 testosterone이 dihydrotestosterone으로의 전환을 차단하는 5-alpha reductase enzyme inhibitor로서 전립선 비대를 치료하는 데 쓰여왔던

Proscar와 동일한 약물인데, 임신 중인 rhesus monkey에 경구투여시 태아에서 특이적인 외부생식기 기형 유발이 보고된 바 있다.¹⁾ 이런 약물은 남성에서 사용했을 때 여성화를 초래할 수 있고, 여성에서도 임신 중에는 남자태아의 여성화를 유발, 선천성 기형을 일으킬 가능성이 있어 임부에게는 사용을 금지하고 있다.

이와 더불어, 국소용 발모제로 사용되는 Minoxidil은 원래 혈관이완작용을 하는 고혈압치료제로 이용되었으나, 머리, 팔, 다리 등의 전신에 털이 2~4 cm까지 자라는 부작용이 생기고, 약물의 사용중지시 수 개월 내에 털이 빠지게 되는데 착안하여 바르는 발모제로 이용되기 시작했다. Minoxidil은 일반적으로 androge-netic

* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
(전화) 0331-290-7708 (팩스) 0331-290-7728

alopecia에 사용되고 있으며, 두정부 탈모증에서는 그 효과가 인정되나, 측두부 탈모증에는 효과가 거의 미미하다.²⁾ 또한, 과다사용시에 심각한 저혈압이나 심혈관계 합병증을 유발할 가능성을 지니고 있다.³⁾

본 시험에 사용된 생모수는 심명생약연구소에서 개발된 발모제로서 각종 생약추출물의 혼합제제이다. 따라서 본 시험은 본 제제에 대한 안전성 시험의 일환으로 랫드에 대한 급성 피하독성시험과 토끼의 안점막 자극 시험을 실시한 시험결과를 토대로 랫드에 대한 아급성 경피독성시험을 30 일간 반복투여를 시행하여 안전성을 평가하였다.

실험방법

시험물질

시험물질인 생모수(Sangmosu)는 심명생약연구소로부터 제공받아 시험에 사용하였다. 본 시험물질은 갈색의 액체로서 시험개시전까지 0~4°C에서 보관하였다. 본 시험물질의 100 ml/중 조성은 Table I과 같다.

시험계 및 사육환경 - 시험구역은 성균관대학교 약학대학내 청결실험동물실에서 실시하였으며, 청정구역에서 생산된 SPF(특정병원체 부재) SD계 흰쥐(Charles Liver)를 제일상사(주)로부터 분양 받아 온도 23

Table I - Composition of Sangmosu (in 100 ml)

성분		함량
주성분	산딸기 (복분자) 엑스 (생규)	3,000 mg
	붉은조롱 (하수오) 엑스 (생규)	4,500 mg
	복숭아씨 (도인) 엑스 (생규)	750 mg
	버드나무엑스 (생규)	3,000 mg
	토골피엑스 (생규)	750 mg
	초산토코페롤 (약전)	100 mg
	염산피리독신 (약전)	50 mg
	판토텐산칼슘 (약전)	200 mg
	니코틴산아미드 (약전)	50 mg
	인산리보플라빈 (약전)	5 mg
	이노시톨 (약전)	50 mg
	박하뇌 (약전)	200 mg
	역산디펜히드라민 (약전)	10 mg
용해보조제	라놀린에스텔 (약전)	10 mg
점도조절제	폴리비닐 피롤리돈 (약전)	30 mg
보습제	글리세린 (약전)	3,000 mg
보존제	파라옥시안식향산 메칠 (약전)	20 mg
	파라옥시안식향산 프로필 (약전)	50 mg
기제	에칠 알콜 (약전)	50 ml
	정제수	32 ml

±1°C, 습도 55±5%, 배기 10~18 회/hr, 형광등 명암 12 hr cycle, 조도 300~500 Lux의 사육환경에서 생쥐용 폴리카보네이트 사육상자(220 W×270 L×125 H mm) 케이지에 5 마리씩 넣어 사육하였다. 1 주일의 순화사육기간 동안에 일반증상관찰을 시행하여 정상적인 동물만 시험에 사용하였다. 사료는 제일상사의 실험동물사료를 구입하여 실험동물에 자유로이 공급하였으며, 음수는 멸균수도물을 자유롭게 섭취시켰다.

군분리 및 투여용량의 설정 - Sprague-Dawley 흰쥐(체중 160~180 g)를 순화기간 중 건강하다고 판정된 동물에 대하여 체중을 측정하고 평균체중에 가까운 개체를 선택하여 무작위법을 이용, 군분리를 실시하였다. 시험물질인 생모수의 투여용량은 5.0 g/kg을 고용량군으로 하고 공비 5로 1.0 및 0.2 g/kg의 세용량군과 용매대조군(distilled water)을 설정하여 1군당 암, 수 각각 10 마리로하여 1 cage당 2 마리씩 분리하여 실시하였다. 본 시험물질에 대한 투여용량은 투여가능 용량 및 시약조제 등을 고려하여 정했으며, 임상용량의 0.2, 1.0 및 5.0배 이다.

시험군	성별	투여용량 (g/kg)	투여액량 (ml/kg)	시험계 (마리)
고용량군	male	5.0	1	M1-M10
	female	5.0		
중용량군	male	1.0	1	M1-M10
	female	1.0		
저용량군	male	0.2	1	M1-M10
	female	0.2		
¹ 용매대조군	male	0	1	M1-M10
	female	0		

¹용매대조군 : treated with distilled water.

시험물질의 조제 및 투여

시험물질의 조제는 매일 투여직전에 희석용 완충액(distilled water)으로 희석하여 조제하였다. 투여는 경피로 1일 1회 30 일간 투여하였으며 투여량은 투여직전 체중의 변화에 따라 산출하였고 투여약물의 양은 5 ml/kg로 투여하였다.⁴⁾

검사항목 및 검사방법

증상관찰, 체중, 사료섭취량 및 물섭취량 - 증상은 매일 시험물질 투여후 일정시간에 관찰하였다. 체중은 시험시작전과 시험기간동안에는 주당 3~4 일마다 측정하였으며, 사료 및 물섭취량은 매일 측정하여 3일

간의 평균섭취량을 합하여 마리당 평균섭취량으로 하였다.⁵⁾

과학적검사 - 모든 동물에 대하여 투여개시전과 시험물질 투여후 부터는 매주 및 부검전에 검안경을 사용하여 육안적으로 검사하였다.

혈액학적검사 - 30 일간 투여종료후에 모든 동물에 대하여 ether로 마취하여 복대동맥으로부터 채혈하여 EDTA-3K로 항응고처리를 하고 coulter counter를 이용하여 적혈구수, hemoglobin량, hematocrit치, 평균적혈구헤모글로빈양, 평균적혈구용적(MCV), 평균적혈구혈색소농도(MCHC), 백혈구수, 및 혈소판수등을 측정하였으며, 혈액응고시간을 측정하기위해 따로 sodium citrate로 항응고 처리한 혈액으로부터 프로트롬빈시간 (prothrombin time)과 활성화 부분 프로트롬빈시간 (activated partial prothrombin time)을 측정하였다.

혈액생화학적검사 - 혈액학적검사와 동시에 혈청을 분취하여 총단백, albumin, 혈당, 총콜레스테롤, triglyceride, 요소질소, creatinine, 총 bilirubin, AST, ALT, ALP, LDH, sodium, potassium 및 calcium에 대하여 측정하였다.

노검사 - 투여개시전 1 회와 투여종료후에 1 군당 5 마리를 선별하여 신진노를 채뇨한 후(약 4~5 ml), 색조, pH, 당, 단백질, keton체, bilirubin등을 측정하였다.

부검 및 장기중량 - 투여기간종료후 모든 동물을 ether로 마취하여 방혈치사시켜 부검하고 동시에 주요 장기(심장, 간장, 비장, 신장, 췌장, 위, 폐, 부신, 정소, 난소, 뇌)에 대하여 중량을 측정하였다.

병리조직학적검사 - 투여기간종료후 ether 마취하여서 방혈치사하고 모든 동물에 대해서 부검하여 전신의 주요한 장기를 적출하여 10% 중성완충포르말린액에

고정하였다. 먼저 고용량군 및 대조군에 대해 심장, 간장, 비장, 신장, 췌장, 위, 폐, 부신, 정소, 난소, 뇌를 검사하고 고용량에서 유의한 변화가 인정된 장기에 대해 중, 저용량으로 확대검사하였다.

통계학적 분석

체중, 혈액학적검사, 혈액생화학적검사, 노검사 및 장기중량에 대해서는 분석에 따라 검정을 하고 필요한 부분에 대해서는 Student's t-test에 의해 투여군과 대조군간의 유의차를 검정하였다.

결 과

사망동물에 및 임상증상

모든 시험동물에서 전체 시험기간중 사망동물은 수컷 대조군 1 마리와 암컷 고용량군 1 마리가 있었다 (Table II). 이는 약물 투여로 인한 사망으로는 보기 어렵고 투여로 인한 스트레스나 주변환경에 의한 사망으로 사료된다. 시험물질투여 개시후 1 일에 매시간 관찰한 임상증상에서는 용매대조군과 비교할 때 외견상의 임상소견은 발견되지 않았다. 그러나, 수컷 대조군에서 1 마리가 6 일째부터 급격한 체중 감소를 보였고 암컷 고용량군에서 1 마리가 9 일째부터 체중감소의 임상증상이 관찰되었다(Table III).

체중측정결과

시험기간중 측정된 체중의 변화는 모든 농도에서 대조군과 비교할때 체중증가율의 증감이 보이지만 이는 투여약물에 의한것이라고 보기는 어렵고 시험물질 투여시 과도한 스트레스에 의한 체중증감으로 사료된다 (Table IV).

Table II - Mortality of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Weeks					Final Mortality
		0	1	2	3	4	
Male	¹ Control	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9	1/10
	0.2	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	Contro	10/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	0.2	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9	1/10

¹Control : treated with distilled water.

Table III – Clinical signs of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)	Animal numbers with clinical signs							
		(hr)				(weeks)			
		6	12	24	48	1	2	3	4
Male	¹ Control	0/10	0/10	0/10	0/10	**1/10	0/9	0/9	0/9
	0.2	*0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
Female	Control	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	0.2	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	1.0	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
	5.0	0/10	0/10	0/10	0/10	1/10	0/9	0/9	0/9

¹Control : treated with distilled water.

* 0/10 means no clinical signs were observed in 10 animals treated with Sangmosu.

** 1/10 means body weight loss was observed in 1 animal of 10 animals treated with Sangmosu.

Table IV – Body weight changes of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)		Days									
			0	3	6	9	13	16	20	23	27	30
Male	¹ Control	Mean	202.0	225.2	224.4	229.8	254.9	262.3	265.6	275.6	280.3	282.9
		² SD	6.75	10.25	18.30	29.84	14.67	17.43	14.40	17.68	17.39	18.97
	0.2	Mean	216.5	254.0	258.2	265.6	285.9	282.5	297.2	308.3	313.6	325.4
		SD	4.74	8.27	9.35	12.10	13.15	15.31	15.58	16.09	17.95	19.48
	1.0	Mean	229.5	267.2	274.2	282.2	299.4	309.3	317.3	325.2	333.8	342.9
		SD	5.50	11.67	15.56	19.94	20.98	21.47	25.38	28.37	29.25	30.14
	5.0	Mean	243.5	277.0	284.2	298.4	319.4	328.4	334.2	341.1	339.5	350.7
		SD	6.69	14.18	15.13	17.61	20.20	23.15	26.38	28.53	30.89	29.99
Female	Control	Mean	153.2	168.4	169.6	173.0	182.4	184.3	185.9	192.7	193.1	201.3
		SD	4.10	7.99	7.11	9.01	11.84	13.96	12.91	11.39	11.61	12.73
	0.2	Mean	164.5	176.8	175.8	180.0	193.8	196.5	198.9	203.7	203.9	211.0
		SD	2.84	8.34	6.76	8.33	11.05	11.10	10.14	12.27	13.21	13.52
	1.0	Mean	170.0	175.2	178.0	182.2	193.2	195.5	199.0	203.6	204.6	212.2
		SD	0.00	8.95	8.64	9.82	9.72	8.00	11.27	10.91	11.94	12.71
	5.0	Mean	178.5	182.6	183.0	188.6	195.8	196.8	197.3	208.2	211.4	221.1
		SD	5.80	5.66	6.94	10.24	17.27	19.67	22.64	8.09	8.65	8.34

¹ Control : treated with distilled water

² SD : standard deviation.

Table V – Average food consumption of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)		(days)								(g/cage)	
			3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Male	¹ Control	Mean	108.0	110.8	97.6	100.4	109.0	99.0	104.2	99.2	103.6	107.0
		² SD	15.56	24.47	28.37	31.06	31.53	28.98	34.14	27.54	28.38	31.06
	0.2	Mean	136.0*	125.6	122.4	129.2	126.8	127.2	121.8	125.0	123.2	124.8
		SD	7.48	8.17	9.32	8.56	8.29	9.63	7.66	10.32	4.92	11.03
	1.0	Mean	128.4	132.0	119.4	132.4*	128.8	129.0*	122.4	124.0	126.8	127.6
		SD	14.59	11.60	9.48	6.54	5.26	8.15	10.50	10.86	12.91	8.08
	5.0	Mean	142.2*	142.8*	135.2*	143.8	146.6*	136.6*	126.0	125.8	126.6	129.6
		SD	4.49	8.96	17.70	12.58	13.96	12.50	9.92	21.81	10.06	14.22
Female	Control	Mean	78.0	78.4	74.4	79.2	81.4	79.0	81.8	79.2	77.4	81.2
		SD	8.37	9.21	7.80	17.12	7.80	9.03	8.35	5.26	6.58	7.01
	0.2	Mean	79.2	77.6	76.8	84.4	88.2	87.2	88.0	86.4*	88.8*	87.2
		SD	7.01	8.73	9.34	15.65	6.18	3.42	4.90	3.21	8.76	7.56
	1.0	Mean	75.6	85.6	76.4	76.4	86.4	87.2	88.8	85.2	86.8*	87.6
		SD	4.34	7.77	13.30	8.53	8.11	7.36	6.98	6.80	5.22	9.99
	5.0	Mean	84.0	84.0	78.4	70.4	85.0	77.6	75.6	72.6	78.4	81.2
		SD	5.84	8.06	6.99	10.81	8.63	13.52	17.29	20.50	21.58	19.06

¹ Sangmosu : treated with distilled water.

² SD : standard deviation. Statistically different from control (*P<0.05)

평균사료섭취량 및 물섭취량

평균 사료섭취량 및 물섭취량은 시험물질 투여후 모든

용량군에서 체중의 증가율과 유사하게 증감이 관찰되었으

며 투여기간중 사망한 군의 cage를 제외시킨 통계학적인

Table VI – Average water consumption of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dosage (g/kg)		(days)									(ml/cage)	
			3	6	9	12	15	18	21	24	27		30
Male	Control	Mean	183.0	162.0	157.0	172.0	198.0	189.0	164.0	166.0	166.0	205.0	
		² SD	44.10	46.45	46.04	65.06	57.29	67.12	29.03	48.40	42.19	48.35	
	0.2	Mean	205.0	185.0	187.0	198.0	225.0	209.0	207.0*	200.0	181.0	219.0	
		SD	21.51	7.07	11.51	16.43	13.69	15.17	12.04	20.62	14.75	20.12	
	1.0	Mean	208.0	201.0	221.0	224.0	237.0	239.0	240.0*	225.0	209.0	245.0	
		SD	16.81	33.24	31.50	39.12	20.80	32.67	47.30	38.24	44.64	37.91	
	5.0	Mean	224.0	219.0	226.0*	235.0	267.0	241.0	236.0*	237.0	223.0	236.0	
		SD	17.10	21.91	23.82	32.21	49.45	45.47	39.59	42.37	35.46	40.53	
	Female	Control	Mean	141.0	120.0	133.0	139.0	154.0	147.0	151.0	129.0	124.0	156.0
			SD	21.62	17.68	13.51	14.75	32.09	2.80	36.98	24.60	20.43	31.10
0.2		Mean	140.0	121.0	122.0	136.0	164.0	141.0	131.0	137.0	121.0	146.0	
		SD	23.18	21.91	18.91	6.52	27.02	9.62	15.17	12.55	15.57	13.42	
1.0		Mean	132.0	126.0	125.0	144.0	160.0	162.0	160.0	152.0	146.0	163.0	
		SD	21.39	5.48	5.00	11.94	14.58	18.23	38.57	17.54	15.97	34.39	
5.0		Mean	139.0	136.0	141.0	130.0	145.0	137.0	130.0	128.0	126.0	145.0	
		SD	23.82	44.78	24.60	17.34	14.14	19.56	20.92	32.33	12.45	23.45	

¹ Control : treated with distilled water.

² SD : standard deviation. Statistically different from control (*P<0.05)

Table VII – Hematological findings in Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Item	Dosage (g/kg) (Unit)	Control	0.2	1.0	5.0
		9	10	10	10
Male					
WBC	(10 ³ /mm ³)	7.91 ± 2.23	8.69 ± 3.34	9.77 ± 4.15	10.06 ± 2.57
RBC	(10 ⁶ /mm ³)	7.24 ± 0.25	7.25 ± 0.29	7.32 ± 0.35	7.41 ± 0.31
HGB	(g/dl)	13.66 ± 0.66	13.97 ± 0.37	14.44 ± 0.55*	14.56 ± 0.58*
HCT	(%)	37.68 ± 1.79	37.62 ± 0.91	38.96 ± 1.61	39.75 ± 1.64
MCV	(fl)	52.08 ± 1.61	52.11 ± 1.83	53.25 ± 1.15	53.67 ± 1.72
MCH	(pg)	17.98 ± 3.04	19.50 ± 0.96	19.76 ± 0.52	19.66 ± 0.79
MCHC	(g/dl)	36.24 ± 1.09	37.05 ± 0.45	37.10 ± 0.44*	36.65 ± 0.80
PLT	(10 ³ /mm ³)	971.0 ± 153.30	892.4 ± 75.85	925.5 ± 126.79	921.7 ± 163.11
Lymph	(%)	79.89 ± 5.75	75.07 ± 7.46	74.89 ± 7.05	70.77 ± 12.43
Lymph(#)	(10 ³ /mm ³)	6.39 ± 2.05	6.46 ± 1.58	6.37 ± 1.48	6.88 ± 1.86
Female					
WBC	(10 ³ /mm ³)	9.09 ± 2.45	9.20 ± 2.71	10.39 ± 2.12	9.61 ± 1.26
RBC	(10 ⁶ /mm ³)	5.96 ± 1.21	6.45 ± 1.12	6.01 ± 0.66	6.51 ± 0.64
HGB	(g/dl)	12.62 ± 1.84	12.86 ± 2.14	13.22 ± 0.54	13.32 ± 0.85
HCT	(%)	36.27 ± 2.73	35.99 ± 3.79	36.77 ± 1.97	36.83 ± 1.70
MCV	(fl)	59.74 ± 16.75	56.92 ± 7.38	61.95 ± 8.03	56.98 ± 5.56
MCH	(pg)	21.57 ± 2.55	20.05 ± 2.06	22.22 ± 2.28	20.64 ± 2.16
MCHC	(g/dl)	34.73 ± 3.20	35.48 ± 3.30	36.00 ± 1.15	36.19 ± 0.99
PLT	(10 ³ /mm ³)	750.4 ± 158.2	860.9 ± 131.4	804.0 ± 157.7	781.9 ± 153.4
Lymphocyte	(%)	80.45 ± 7.90	83.24 ± 4.46	84.78 ± 4.55	79.91 ± 2.12
Lymph(#)	(10 ³ /mm ³)	7.38 ± 2.43	7.67 ± 2.33	8.83 ± 1.97	7.68 ± 1.08

¹ Control : treated with distilled water.

Each value represents mean ± S.D.

Statistically different from control (*P<0.05)

검사에서 유의성이 나타나지 않았다(Tables V and VI).

수컷의 고용량투여군과 중간용량군에서 대조군보다 유의성있게 감소하였고 MCHC값이 수컷의 중간용량군에서 대조군보다 유의성있게 증가하였다. 그러나, 다른 모든 항목은 수컷의 모든 용량군에서 유의성있는 변화

혈액학적 검사

시험물질투여에 따른 혈액학적 소견에서는 HGB값이

Table VIII – Biochemical serum values of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Item	Dosage (g/kg) (Unit)	¹ Contro 9	0.2 10	1.0 10	5.0 10
Male					
TP	(g/dL)	6.90 ± 0.35	6.87 ± 0.34	6.86 ± 0.18	6.94 ± 0.35
ALB	(g/dL)	2.51 ± 0.1	2.52 ± 0.12	2.63 ± 0.15	2.54 ± 0.16
TBIL	(mg/dL)	0.34 ± 0.1	0.28 ± 0.05	0.31 ± 0.14	0.27 ± 0.05
AST	(IU/l)	105.1 ± 12.45	105.7 ± 8.53	104.6 ± 8.75	107.5 ± 19.74
ALT	(IU/L)	56.3 ± 11.49	61.5 ± 10.33	54.2 ± 9.13	53.7 ± 8.08
ALP	(IU/L)	374.8 ± 69.65	394.7 ± 106.36	259.3 ± 74.30*	220.0 ± 52.86*
CHOL	(mg/dL)	36.8 ± 4.83	34.2 ± 7.17	41.4 ± 9.74	39.6 ± 8.78
GGT	(IU/L)	3.88 ± 1.46	3.17 ± 0.97	3.11 ± 1.05	5.10 ± 3.21
BUN	(mg/dL)	18.5 ± 2.51	16.3 ± 1.42	15.1 ± 1.52*	14.7 ± 1.82*
CREAT	(mg/dL)	0.41 ± 0.04	0.47 ± 0.04*	0.50 ± 0.08*	0.43 ± 0.05
URIC	(mg/dL)	0.98 ± 0.49	1.23 ± 0.65	1.37 ± 0.51	0.83 ± 0.21
Na	(nmol/L)	143.9 ± 2.31	146.5 ± 2.45	146.7 ± 1.28*	145.0 ± 2.34
K	(nmol/L)	3.96 ± 0.31	3.97 ± 0.29	3.82 ± 0.29	3.75 ± 0.39
Cl	(nmol/L)	105.2 ± 2.63	106.1 ± 2.82*	104.8 ± 2.08	103.2 ± 1.39*
GLU	(mg/dL)	148.5 ± 38.38	166.7 ± 35.4	154.6 ± 18.55	141.2 ± 16.37
TG	(mg/dL)	68.4 ± 22.59	65.8 ± 18.10	69.5 ± 21.27	59.4 ± 13.59
AMYL	(IU/L)	370.3 ± 53.94	387.2 ± 51.46	387.9 ± 62.64	368.2 ± 75.88
Ca	(nmol/L)	11.0 ± 0.3	11.0 ± 0.56	11.3 ± 0.36*	10.8 ± 0.30
Phos	(mg/L)	5.71 ± 1.35	5.85 ± 1.38	7.02 ± 0.95*	6.63 ± 1.25
LDH	(IU/L)	235.9 ± 85.58	172.0 ± 35.81	380.5 ± 98.14*	333.8 ± 85.42*
CPKM	(IU/L)	209.9 ± 52.18	167.6 ± 24.59	311.3 ± 65.09*	330.5 ± 98.14*
Item	Dosage (g/kg) (Unit)	Control 10	0.2 10	1.0 10	5.0 9
Female					
TP	(g/dL)	7.29 ± 0.44	7.16 ± 0.32	7.45 ± 0.50	7.28 ± 0.36
ALB	(g/dL)	2.86 ± 0.13	2.78 ± 0.10	2.85 ± 0.08	2.89 ± 0.09
TBIL	(mg/dL)	0.44 ± 0.07	0.42 ± 0.15	0.44 ± 0.14	0.46 ± 0.07
AST	(IU/l)	114.8 ± 16.69	102.4 ± 15.81	93.5 ± 11.09*	88.78 ± 9.86*
ALT	(IU/L)	51.3 ± 8.22	49.51 ± 10.53	44.4 ± 5.56*	45.56 ± 11.80
ALP	(IU/L)	146.3 ± 30.49	146.1 ± 71.75	140.3 ± 68.29	141.67 ± 57.07
CHOL	(mg/dL)	33.6 ± 6.48	37.7 ± 7.75	35.3 ± 6.99	39.78 ± 9.85
GGT	(IU/L)	2.5 ± 1.78	3.0 ± 0.94	2.6 ± 1.17	3.0 ± 1.0
BUN	(mg/dL)	16.3 ± 2.26	17.5 ± 2.99	16.6 ± 1.90	16.89 ± 2.32
CREAT	(mg/dL)	0.51 ± 0.06	0.44 ± 0.07*	0.43 ± 0.08*	0.40 ± 0.07*
URIC	(mg/dL)	1.65 ± 0.54	1.04 ± 0.41*	1.11 ± 0.27*	1.12 ± 0.41*
Na	(nmol/L)	144.66 ± 2.31	142.59 ± 1.47*	142.52 ± 2.78*	140.91 ± 2.01*
K	(nmol/L)	2.90 ± 1.00	3.37 ± 0.28	3.31 ± 0.41	3.96 ± 0.37*
Cl	(nmol/L)	102.33 ± 0.79	102.16 ± 5.12	103.43 ± 2.17	103.52 ± 1.58
GLU	(mg/dL)	115.1 ± 30.63	114.0 ± 15.8	128.9 ± 24.08	145.44 ± 21.81*
TG	(mg/dL)	60.9 ± 13.72	78.0 ± 16.43*	64.2 ± 13.67	70.11 ± 20.51
AMYL	(IU/L)	295.2 ± 48.43	327.3 ± 68.78	329.6 ± 74.12	295.89 ± 63.90
Ca	(nmol/L)	11.50 ± 0.36	11.22 ± 0.40	11.37 ± 0.34	11.43 ± 0.29
Phos	(mg/L)	6.18 ± 1.36	6.01 ± 1.01	6.59 ± 0.81	6.42 ± 1.01
LDH	(IU/L)	371.1 ± 70.97	396.2 ± 164.8	332.4 ± 88.44	411.2 ± 100.07
CPKM	(IU/L)	311.3 ± 162.76	275.6 ± 83.95	224.7 ± 33.14	228.0 ± 63.52

¹Control : treated with distilled water.
 Each value represents mean ± S.D.
 Statistically different from control (*P<0.05)

는 관찰되지 않았다.

암컷에서는 모든 시험물질투여군과 대조군 사이에 유의한 차이를 나타내지는 않았다(Table VII).

혈액생화학적 검사

혈액생화학적 소견에서 총단백질량, albumin 및 총 빌리루빈량은 대조군과 비교할 때 유의성 있는 차이를 나타내지는 않았다. AST값은 암컷의 고용량군과 중간용량군에서 대조군에 비해 유의성있게 감소하였고, ALT값은 암컷의 중간용량군에서 유의성있게 감소하였다. ALP값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다. 그러나, 콜레스테롤과 GGT값은 수컷과 암컷의 모든 용량군에서 대조군과 차이가 발견되지 않았다. BUN값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 유의성있게 감소하였지만 암컷의 모든 용량군에서는 유의성있는 차이가 관찰되지 않았다. Creatinine값은 수컷의 중간용량군과 저용량군에서 유의성 있는 증가를 보였고, 암컷의 모든 용량군에서는 용량의존적으로 유의성있는 감소를 보였다. URIC값은 수컷의 모든 용량군에서는 차이가 관찰되지 않았으며 암컷의 모든 용량군에서는 유의성있는 감소를 보였다. 혈당치는 수컷의 모든 용량군에서는 유의성있는 차이가 없었으나 암컷의 고용량군에서는 유의성있는 증가가 보였다. LDH와 CPKM값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 유의성있는 증가를 보였으나, 암컷에서는 변화가 관찰되지 않았다.

기타 Na, K, Ca 등은 대조군과 시험물질 투여군간에 약간씩의 차이를 보였으나, 모두 정상적인 범주내에 속하였으며 또한 용량에 의존하지 않았으므로 이러한

차이는 독성학적 측면에서 중요성이 없는 것으로 간주되었다(Table VII).

Table X – Microscopic findings of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Dose (g/kg)		¹ Control	0.2	1.0	5.0
Organs		9	10	10	10
Male					
Adrenal Gland	R.	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Kidney	R.	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Heart		0	0	0	0
Liver		0	0	0	0
Lung		0	0	0	0
Spleen		0	0	0	0
Testis R.		0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Stomach		0	0	0	0
Pancreas		0	0	0	0
Thymus		0	0	0	0
Dose (g/kg)		Control	0.2	1.0	5.0
Organs		10	10	10	9
Female					
Adrenal Gland	R.	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Kidney	R.	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Heart		0	0	0	0
Liver		0	0	0	0
Lung		0	0	0	0
Spleen		0	0	0	0
Ovary	R.	0	0	0	0
	L.	0	0	0	0
Stomach		0	0	0	0
Pancreas		0	0	0	0
Thymus		0	0	0	0

¹ Control : treated with distilled water.

Table IX – Urinalysis of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Parameter\Group	¹ Control (n=1)		0.2 g/kg (n=1)		1.0 g/kg (n=1)		5.0 g/kg (n=1)	
	male	female	male	female	male	female	male	female
Blood	-	-	-	-	-	-	-	-
Bilirubin	-	-	-	-	-	-	-	-
Urobilinogen	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm	norm
Ketone (mg/dl)	5	-	10	-	10	-	5	-
Protein (mg/dl)	10	-	100	-	100	-	30	30
Nitrite	+	+	-	-	+	+	+	+
Glucose	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	8.0	8.5	6.5	7.5	8.5	8.5	8.5	8.5
Sediment Gravity	1.010	2<=1.005	1.025	<=1.005	1.010	<=1.005	<=1.005	<=1.005
Leukocyte	-	-	10	-	10	-	10	-

¹ Control : treated with distilled water.

² <=1.005 means sediment gravity was below 1.005.

노검사

노분석은 시험물질 투여후 각 군당 암, 수 1 마리씩 을 측정하였다. 뇨의 pH는 시험물질 투여후 암컷의 대조군, 저용량군, 고용량군과 수컷의 중간용량군, 고용량군에서 1예씩 8.5를 나타내었다. 또한 수컷의 대조군은 8.0, 수컷의 저용량군은 6.5, 암컷의 저용량군은 7.5를 나타내었다. 단백질은 수컷의 저용량군 1 예와 중간용량군 1 예에서 100 mg/dl로 높은 수치를 나타내었으며 대조군에 비해 증가하는 경향을 나타내었다. 또한 고용량군에서는 암, 수 모두가 30 mg/dl으로 약간 증가하는 경향을 보였다. 백혈구 수치는 수컷의 저용량, 중간용량군 및 고용량군에서 10 WBC/ul로 대조군에 비해 증가된 경향을 보였고, 암컷의 모든 용량군에서는

대조군과 차이가 없었다.

이외의 다른 항목들은 모두 대조군과 유사하였다 (Table IX).

육안적 소견 및 장기중량

시험물질을 30일간 투여후 관찰한 육안적 해부소견에서는 대조군을 포함한 모든 실험 동물군에서 폐에 반점이 관찰되었으나 이는 약물 투여에 의한 것으로는 판단되지 않았다(Table X).

장기중량의 변화에서는 수컷의 중간용량군과 고용량군 및 암컷의 고용량군에서 심장의 중량이 대조군에 비해 유의성있게 증가하였다. 또한, 암컷과 수컷의 모든 용량군에서 고환과 난소의 중량이 증가하였다. 위장

Table XI – Organ weights of Sprague-Dawley rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Dose (g/kg)		¹ Control			
Organs	[unit : g]	9	10	10	10
Male					
Adrenal Gland	R.	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01
	L.	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.02 ± 0.01
Kidney	R.	1.02 ± 0.11	1.06 ± 0.10	1.04 ± 0.11	1.11 ± 0.14
	L.	1.03 ± 0.09	1.07 ± 0.11	1.04 ± 0.12	1.14 ± 0.15
Heart		0.91 ± 0.11	0.93 ± 0.10	1.02 ± 0.10*	1.06 ± 0.15*
Liver		9.78 ± 1.43	10.65 ± 1.59	10.81 ± 1.53	10.40 ± 0.39
Lung		1.74 ± 0.28	1.63 ± 0.19	1.81 ± 0.37	2.73 ± 1.82
Spleen		0.58 ± 0.09	0.65 ± 0.16	0.63 ± 0.12	0.75 ± 0.20
Testis	R.	1.47 ± 0.14	1.58 ± 0.15	1.57 ± 0.11	1.59 ± 0.08*
	L.	.45 ± 0.15	1.57 ± 0.14**	1.59 ± 0.08*	1.59 ± 0.07*
Stomach		1.14 ± 0.13	1.21 ± 0.17	1.28 ± 0.16*	1.45 ± 0.19*
Thymus		0.43 ± 0.13	0.48 ± 0.10	0.47 ± 0.08	0.55 ± 0.19
Brain		1.86 ± 0.22	1.95 ± 0.12	1.87 ± 0.18	2.00 ± 0.14*
Pancreas		0.95 ± 0.20	1.10 ± 0.21	1.16 ± 0.29	1.18 ± 0.22*
Female					
Adrenal Gland	R.	0.03 ± 0.01	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
	L.	0.02 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01	0.03 ± 0.01
Kidney	R.	0.67 ± 0.07	0.75 ± 0.11	0.73 ± 0.12	0.70 ± 0.06
	L.	0.65 ± 0.06	0.74 ± 0.09	0.75 ± 0.10	0.71 ± 0.07
Heart		0.63 ± 0.08	0.71 ± 0.09	0.71 ± 0.11	0.72 ± 0.06*
Liver		6.60 ± 0.72	7.09 ± 1.13	7.00 ± 0.80	7.03 ± 0.85
Lung		1.41 ± 0.26	1.32 ± 0.16	1.91 ± 1.34	1.35 ± 0.21
Spleen		0.99 ± 0.65	0.76 ± 0.42	1.05 ± 0.38	0.73 ± 0.32
Ovary	R.	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01**	0.06 ± 0.01*	0.06 ± 0.01*
	L.	0.05 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.02	0.06 ± 0.01
Stomach		0.97 ± 0.13	1.03 ± 0.12	1.11 ± 0.11*	1.13 ± 0.13*
Thymus		0.38 ± 0.11	0.39 ± 0.09	0.42 ± 0.15	0.34 ± 0.06
Brain		1.58 ± 0.23	1.68 ± 0.29	1.65 ± 0.31	0.64 ± 0.26
Pancreas		0.73 ± 0.19	0.84 ± 0.19	0.95 ± 0.24*	1.02 ± 0.10*

¹Control : treated with distilled water.
 Each value represents mean ± S.D.
 Statistically different from control (*P<0.05)

Table XII – Histopathological findings in male rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

sex	Dose (Unit/kg)	Organs	[Unit : g]	Male															
				¹ Control				0.2				1.0				5.0			
				9				10				10				10			
				-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Kidney																			
		Chronic nephritis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Pyelonephritis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Calcification in renal tubuli		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Pyelitis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																			
		Vasculitis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Necrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung																			
		Pneumonia		8	0	1	0	9	1	0	0	9	0	1	0	9	0	1	0
		Foamy cells		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Spleen																			
		Hemosiderosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Extramedullary hematopoiesis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Testis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Stomach		10	0	0	0	10	0	0	0	0	10	0	0	10	10	0	0
		Pancreas		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thymus																			
		Agonal hemorrhage		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	10	10	0	0	0
		Lymphocytic necrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

-- : normal, + : slight, ++ : moderate, +++ : severe

¹ Control : treated with distilled water.

Table XIII – Histopathological findings in female rats dermally treated with Sangmosu for 30 days

Sex	Dose (Unit/kg)	Organs	[Unit : g]	Female															
				¹ Control				0.2				1.0				5.0			
				10				10				10				9			
				-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++	-	+	++	+++
Kidney																			
		Chronic nephritis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Pyelonephritis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Calcification in renal tubuli		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Pyelitis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Tumor (Wilms')		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Liver																			
		Vasculitis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Necrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Lung																			
		Pneumonia		9	0	1	0	8	0	2	0	8	0	2	0	7	0	2	0
		Foamy cells		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Spleen																			
		Hemosiderosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Extramedullary hematopoiesis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Ovary		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Stomach		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Pancreas		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
Thymus																			
		Agonal hemorrhage		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0
		Lymphocytic necrosis		10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0	10	0	0	0

-- : normal, + : slight, ++ : moderate, +++ : severe

¹ Control : treated with distilled water.

의 증량은 수컷의 중간용량군, 고용량군 및 암컷의 중간용량군, 고용량군에서 대조군에 비해 용량의존적으로 유의성있는 증가를 나타내었다. 수컷의 고용량군에서는 뇌와 췌장의 중량이 유의성있는 증가를 보였고 암컷의 중간용량군과 고용량군에서 췌장의 중량이 대조군에 비해 유의성있게 증가하는 경향을 보였다. 기타 다른 장기에서는 대조군과 약간의 차이는 있었으나 모두 정상적인 범위내에 속하였다(Table XI).

병리조직학적검사

폐에서 pneumonia 소견이 일부 관찰되었으며, 이는 대조군 및 투여군에서 별 차이가 없었다. 또한 기타 다른 장기에서도 대조군과 비교할 때 약물투여에 의한 직접적인 결과로 인정되는 소견은 없었다(Tables XII and XIII).

고 찰

시험물질인 생모수를 SD계 흰쥐에 5.0, 1.0 및 0.2 g/kg으로 1일 1회 30일간 경피투여하여 시험한 결과는 다음과 같다.

1. 일반증상, 사료섭취량, 물섭취량 및 체중에는 약간의 유의성 있는 변화가 관찰되었으나 이것은 시험물질의 영향이라고는 인정되지 않았다. 또한 안과학적 검사에서도 전 시험기간을 통해 이상소견은 관찰되지 않았다. 또한 30일간의 투여기간중 수컷의 대조군과 암컷의 고용량군에서 각각 한 마리씩 급격한 체중감소가 관찰되었고 결국 사망한 경우가 발생했으나 이것은 약물 투여에 의한 것으로는 보기 어렵고 시험동물의 털을 깎는 과정에서의 지속적인 스트레스에 의한 것으로 사료된다.

2. 시험물질투여에 따른 혈액학적 소견에서는 HGB값이 수컷의 고용량투여군과 중간용량군에서 대조군보다 유의성있게 감소하였고 MCHC값이 수컷의 중간용량군에서 대조군보다 유의성있게 증가하였다. 그러나, 암컷의 모든 투여 용량군에서는 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다.

3. 혈청생화학적 소견에서는 ALP값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 대조군에 비해 유의성있게 감소하였다. AST 및 ALT값도 암컷의 중간 또는 고용량군에서 유의성 있는 감소를 보였다. BUN값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 감소하였지만 암컷의 모든

용량군에서는 유의성있는 차이가 관찰되지 않았다. CREAT값은 수컷의 중간용량군과 저용량군에서 유의성 있는 증가를 보였지만 암컷의 모든 용량군에서는 농도 의존적으로 유의성있는 감소를 보였다. URIC값은 암컷의 모든 용량군에서는 유의성있는 감소를 보였다. 혈당은 수컷의 모든 용량군에서는 유의성 있는 차이가 없었으며 암컷의 고용량군에서 유의성있는 증가를 보였다. LDH와 CPKM값은 수컷의 고용량군과 중간용량군에서 유의성있는 증가를 보였으나, 암컷에서는 변화가 관찰되지 않았다.

4. 뇨분석에서는 뇨의 pH는 암수의 저용량군에서 대조군보다 낮은 pH를 보였다.

단백질은 수컷의 저용량군 1 예와 중간용량군 1 예에서 100 mg/dl로 높은 수치를 나타내었으며 대조군에 비해 증가하는 경향을 나타내었다. 또한 백혈구값은 수컷의 저용량, 중간용량군 및 고용량군에서 10 WBC/ μ l로 대조군에 비해 증가된 경향을 보였고, 암컷의 모든 용량군에서는 대조군과 차이가 없이 음성으로 나타났다.

5. 장기중량의 변화에서는 모든 시험물질 투여군에서 심장, 고환 및 난소의 중량의 증가가 용량의존적으로 명확하였으며 특히 수컷과 암컷의 고용량투여군과 중간용량군에서 유의성 있는 증가를 나타내었다.

이상의 결과에서 흰쥐에 대한 생모수의 아급성 경피독성시험에서는 일부작용과 관련된 항목들에 대하여 변화를 나타내었으나 임상적으로 유의한 독성효과는 없는 것으로 판단되었다.

감사의 말씀

본 연구는 심명생약 연구원의 지원으로 수행되었으며 이에 감사드립니다.

문 헌

1) Prahalada, S., Tarantal, A. F., Harris, G. S., Ellsworth, K. P., Clarke, A. P., Skiles, G. L., MacKenzie, K. I., Kruk, L. F., Ablin, D. S., Cukierski, M. A., Peter, C. P., vanZwieten, M. J. and Hendrickx, A. G.: Effects of finasteride, a type2 5-alpha reductase inhibitor on fetal development in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Teratology* 55(2), 119 (1997).

- 2) McEvoy, G. K. : American Hospital Formulary Service-Drug Information 93. Bethesda, MD : American Society of Hospital Pharmacists, Inc., 2259 (1993).
- 3) Toriumi, D. M., Konior, R. J. and Berktold, R. E. : Severe hypertrichosis of the external ear canal during minoxidil therapy. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* **114**(8), 918 (1988).
- 4) 국립보건안전연구원 : 독성시험 표준작업지침서, 국립보건안전연구원, Korea (1993).
- 5) Korea Food and Drug Administration : Toxicity test guideline for safety evaluation of drugs for human use, No. 98-56, Korea (1998).