

Guinea pig를 이용한 Glycolic acid 및 UVB의 피부 자극성 평가

홍진태 · 김성훈 · 박기숙 · 류승렬 · 김혜진 · 김형수 · 이종권 · 남기택 · 장동덕
이선화 · 김부영 · 조대현*

식품의약품안전청, 국립독성연구소

Skin Irritation Effect of Glycolic Acid and UVB in Guinea Pig

Jin Tae Hong, Sung Hoon Kim, Ki Sook Park, Seung Rel Ryu, Hye Jin Kim
Hyung Su Kim, Jong Kwon Lee, Ki Taek Nam, Dong Deuk Jang
Sun Hee Lee, Pu Young Kim and Dae Hyun Cho*

National Institute of Toxicological Research, Korea Food and Drug Administration,
5 Nokbun-Dong, Eunpyung-Gu, Seoul 122-704, Korea
(Received February 16, 2000)
(Accepted March 28, 2000)

ABSTRACT : Alpha-hydroxy acid (AHA) are used in cosmetic products as a pH adjuster, mild exfoliant and humectant-skin conditioner. Cosmetics containing higher concentration (30%) and lower pH (3.0) of AHA can cause side effects if it is applied without the prescription. For providing information on the safety of AHA and on human risk assessment, we studied skin irritation effect of glycolic acid, one of the most commonly used AHA in guinea pigs. The skin irritation by glycolic acid was increased in a dose (10% to 70%), acidity (pH 2.5 to 5.5) and length of exposure dependent manner (for up to 14 days), respectively. The combination treatment with UVB (0.4 or 3.0 J/cm²) increased glycolic acid-induced skin irritation. Histological examination showed that hyperplasia of non-inflammatory cells in the epidermis of skin treated with high dose of glycolic acid (pH 3.0). These results show that glycolic acid increased skin irritation in a dose, length of exposure and pH dependent manner, respectively, in guinea pig, and the combination with UVB increased glycolic acid-induced skin irritation. The cell proliferation of non-inflammatory cell may be involved in high doses of glycolic acid-induced skin irritation. Long-term application of more than 30% of glycolic acid (pH 3.0) may cause skin irritation.

Key Words : Glycolic acid, UVB, Skin irritation, Guinea pig

I. 서 론

Alpha-hydroxy acid(AHA)는 glycolic acid, lactic acid, citric acid, malic acid 및 tartaric acid 등을 총칭하는 용어로 포도, 사과, 레몬, 오렌지 등 과즙과 식품 등에 많이 존재하여 일명 과일산(fruit acid)이라고 불려지고 있는 물질이다(Brody *et al.*, 1996). 이들 AHA는 pH 조절작용 및 피부박리작용과 피부보습작용과 같은 기능이 있으므로 화장품 원료로 사용되고 있는데 세포 재생속도를 증가시켜 세포형성을 촉진하므로 피부노화를 막고 기미나 주근깨를 막아주는 기능이 있다고 알려져 있다(Moy *et al.*, 1993; Wang *et al.*, 1997; Newman *et al.*, 1996). 그러나, AHA

는 산의 일종으로 농도가 높으면 피부 침투력이 증가하고 피부가 산성으로 변하여 피부의 균형을 파괴시키는 등 부작용이 나타날 수 있다(Vanscott *et al.*, 1996; Clark *et al.*, 1996; Becker *et al.*, 1996). 미국 FDA에서 높은 농도의 AHA 함유 화장품에 의한 부작용 유발사례를 연구한 결과 얼굴에 홍반, 통증, 수포형성, 부종, 약한 피부자극 등을 일으키는 것이 밝혀졌다. 또한 자외선에 대한 민감성을 높여 광노화 및 피부암 같은 위해 요소를 증가시킬 수 있는 것으로 알려지고 있다(Ditre *et al.*, 1996; Simon *et al.*, 1992). 이에 따라 미국 화장품 원료 안전성 평가위원회에서는 지난 1996년에 AHA의 농도가 10% 이하일 경우는 pH 3.5 이상, 30% 이하일 경우는 pH 3.0 이상으로 할 것을 권고하였다. 그러나, 미국의 경우도 사용기준보다 높은 30% 이상의 AHA 함유 화장품이 생산, 판매, 소비되고 있

*To whom correspondence should be addressed

는 것으로 밝혀져, 이들 화장품의 인체 유해성에 대한 논란이 일고 있다. 따라서 미국 FDA는 AHA 함유 화장품의 유해성 평가를 위하여 National Institute of Environmental Health Sciences(NIEHS)에 AHA 함유 화장품의 주요성분인 glycolic acid 및 lactic acid에 대한 발암성 및 독성연구 실사를 의뢰하여 1999년에 National Toxicology Program(NTP)으로 연구가 진행중인 상태이다.

국내의 경우 지난 2~3년 사이 AHA 함유 화장품 사용이 크게 증가하고 있으며 특히 30% 이상 pH 3.0 이하의 AHA 함유 화장품 판매가 문제화되어 대한화장품공업협회에서는 AHA 함유 화장품의 함량 및 표시 기재사항 자율규약(안)을 제정하여 AHA 함유농도는 10% 이하, pH 규정에는 pH 3.5 이상이 되도록 제조하기로 하고, 또한 제품설명서에 "본 처방은 피부에 대한 광 과민반응을 증가시킬 수 있다." 또는 "자외선차단제품을 같이 사용하십시오."라는 권고 문구를 표시하도록 하고 있으나 부작용 사례 연구와 적절한 한도설정 등을 위한 AHA에 대한 유해 정도와 유해성 평가 등이 이루어지지 않고 있다.

따라서, 본 연구는 AHA 함유 화장품 성분 중 가장 널리 사용되며, 분자량이 가장 작아 침투력이 높은 glycolic acid의 농도와 pH의 변화에 따른 피부자극 및 UVB에 의한 피부자극의 증가 정도를 인체 유해성 평가의 기초자료로 사용하고자 구조 및 자극에 의한 민감성이 사람 피부와 유사한 guinea pig를 이용하여 평가하였다.

II. 재료 및 방법

1. 재료 및 실험동물

Glycolic acid, 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA), hematoxylin-eosin 등의 시약은 Sigma(St. Louis, MO, USA)에서 구입하여 사용하였다. 실험동물은 식품의약품안전청 국립독성연구소로부터 공급받은 암컷 Hartley계 guinea pig를 사용하였고, 물과 사료는 자유롭게 섭취하도록 하였으며, 온도 23±2°C, 습도 55±10%, 12시간 명암주기의 사육조건을 유지하였다.

2. 실험 방법

1) 피부 자극성 평가

Glycolic acid의 농도와 pH 변화 및 UVB와의 병용 투여에 의한 피부자극은 guinea pig를 대상으로 2주간 투여하면서 피부자극성을 평가하였다. 도포 24시간 전에 clipper와 일반 전기 면도기를 이용하여 제모를 하여 제모에 의한 피부자극을 안정화시킨 후에 사용하였다. 실험기간 동안 매일 오후 일정 시간에 도포하고, 다음날 오전에

피부자극 정도를 관찰한 뒤 제모하였다. 농도의 변화에 따른 영향을 알아보기 위하여 각각 수용액에 10, 30, 50, 70% 농도의 glycolic acid(pH 3.0)를 동물 등 부위 일정면적(2.5 cm×2.5 cm)에 500 μl씩 도포하였다. 대조군으로는 증류수를 같은 방식으로 도포해 주었다. Glycolic acid의 pH에 따른 피부자극은 glycolic acid의 농도를 30%로 고정하고 pH를 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.5로 조절하여 guinea pig에 500 μl씩 도포하였다. UVB조사는 RMX 3W 광조사기(Dong Sung Lab. Tech., Seoul, Korea)를 이용하여 312 nm로 30 cm 거리에서 자외선을 조사하였다. Glycolic acid와 UVB의 병용노출 실험에서는 glycolic acid(pH 3.0) 10 및 30%를 500 μl씩 guinea pig에 도포한 후에 UVB를 실내의 작업자의 연평균 UV 조사량을 참조하여 0.4 또는 3.0 J/cm²로 조사하였다(Diffey., 1996; Holman *et al.*, 1996). Skin irritation의 정도는 새로운 화장품 원료의 안전성 검토지침 및 독성시험 표준작업지침서(1999)를 참조로 Table 1을 기준으로 홍반 및 가피, 부종을 관찰하여 기록하였다(Table 1).

2) 조직 병리학적 관찰

Guinea pig에 glycolic acid 10, 30, 50, 70%(pH 3.0)를 500 μl씩 14일간 반복 도포하였고 양성대조군으로 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA, 10 nM in acetone)를 도포하였다. Guinea pig의 등 피부를 피하조직까지 박리한 후 두꺼운 여과지에 펼쳐 10% 중성 완충 포르말린 용액에서 고정하였다. 고정된 피부를 육안적으로 이상 병변을 보이는 부위를 중심으로 식정한 후 각각의 조직은 70% 알코올로부터 무수알코올까지 각 단계별로 탈수 과정을 거쳤으며 xylene으로 청명한 후 파라핀(paraffin)침투를 거쳐 포매(embedding)하여 자르기에 편리하도록 하였다. 파라핀 포매한 조직을 박절기(Reichert-Jung, Reichert-Jung Co., Wien, Austria)에 장착한 후 3~5 μm 두께로 조

Table 1. Scoring criteria for skin irritation

Scoring criteria for skin reaction	score
1) Erythema and eschar formation	
None	0
Very slight erythema	1
Slight erythema	2
Moderate to sever erythema	3
Severe erythema to slight eschar formation	4
2) Edema formation	
None	0
Very slight edema	1
Slight edema (edges of area well-defined by definition raising)	2
Moderate edema (raised approximately 1 mm)	3
Severe edema (raised more than 1 mm and extending beyond area of exposure)	4

직표본을 만든 다음 hematoxylin-eosin염색하여 현미경 (Kahl-Zeiss, Oberkochen, Germany)으로 두 종류 배율 (×100 및 400)하에서 관찰하였다.

III. 결 과

1. Glycolic acid 농도 변화에 의한 피부자극

Guinea pig의 등 부위에 glycolic acid를 도포하여 24시간 후에 피부자극을 관찰한 결과, glycolic acid 10% 농도에서는 피부자극이 나타나지 않았고, 30%와 50% 농도에서는 0.5 이하, 70% 농도에서는 피부자극지수 1.0 이하의 가벼운 홍반만이 관찰되어 비자극성 또는 약한 자극성인 것을 확인하였다. 반복 투여에 의한 자극을 guinea pig에 14일간 반복 도포하고 형성되는 홍반, 가피 및 부종을 관찰하여 피부자극지수가 최대 8.0이 되도록 판정하였다. 피부자극성을 관찰한 결과, glycolic acid 10% 실험군의 경우 1주 동안은 홍반 및 가피가 증가하다가 이후로는 오히려 감소되며 피부자극지수는 최고 1.0 이하였고 glycolic acid 30% 실험군은 피부자극이 점차 증가하여 10일~12일 사이에 피부자극지수 3.3~3.5 정도를 나타내었다가 이후에는 더 이상 진행되지 않고 최종일에는 피부자극지수 3.3을 나타내었다. Glycolic acid 50% 실험군은 9일까지 홍반과 주로 심한 가피가 증가하여 각각 3.0, 4.5의 중등도 정도의 자극을 나타냈고 특히 실험말기로 갈수록 도포부위의 전체가 홍반보다는 심한 가피가 관찰되었으며 9일 이후 주로 피부궤양 현상이 증가하였다. 70% 실험군의 경우는 도포부위가 거의 손상될 정도로 심한 피부괴사를 9일째부터 나타내었다(Fig. 1).

조직병리학적 관찰을 위해 guinea pig에 glycolic acid

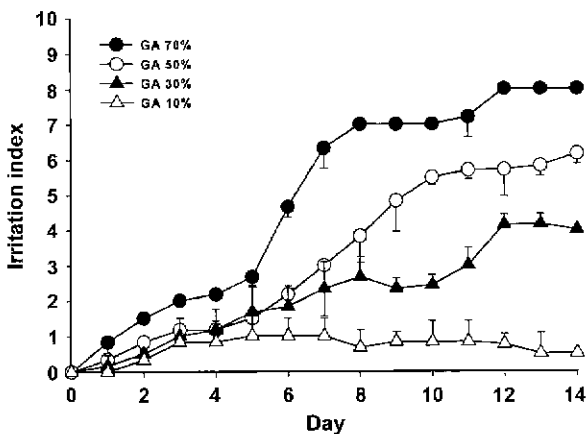


Fig. 1. Skin irritation in guinea pig treated with different concentration of glycolic acid (pH 3.0) for 14 days. The backs of guinea pigs were shaved and treated with glycolic acid daily, and then the skin irritation was determined in every next day morning. Data represent means±S.D. of 3 animals.

10, 30, 50, 70%(pH 3.0)를 14일간 반복 도포하고 도포 부위의 피하조직까지 박리하여 관찰하였다. Glycolic acid 10% 투여군 대부분의 표피와 진피는 정상적인 소견을 보였다. 극히 일부분에서 가시(유극)세포층의 세포수가 증가되어 있었고, 각질층에는 변성 괴사된 각질세포와 염증세포들이 혼합된 상태로 각질층에 부착되어 있었다. 이러한 병변부위의 진피층에 있는 결합조직의 세포수는 증가된 상태로 관찰되었다. Glycolic acid 30% 투여군은 10% 군에 비해 넓은 부위에 걸쳐 영향을 받고 있으며 영향을 받은 부위의 표피내 가시(유극)세포층의 수적 증가가 현저하며 각질층에는 변성 괴사된 각질세포와 염증세포들이 혼합된 상태로 각질층에 부착되어 있었다. 이 부위의 진피층내의 세포수 증가가 10% 투여군에 비해 현저하게 증가되어 있었다. Glycolic acid 50% 투여군은 보다 넓어진 부위에 걸쳐 표피층의 과형성(hyperplasia)이 넓은 부위에 걸쳐 관찰되며 그 중심부의 표피는 심하게 변성 괴사되어 있으며 변성 괴사된 세포 잔존물(cell debris)과 함께 염증세포들이 혼재되어 있었다. 진피층까지 괴사되어 있어 표피의 정상구조를 완전히 상실하고 있으며 모낭도 변성, 괴사되어 그 구조를 상실하고 있다. 이 병변부위의 진피는 다른 부위에 비해 섬유아세포의 현저한 증식으로 세포밀도

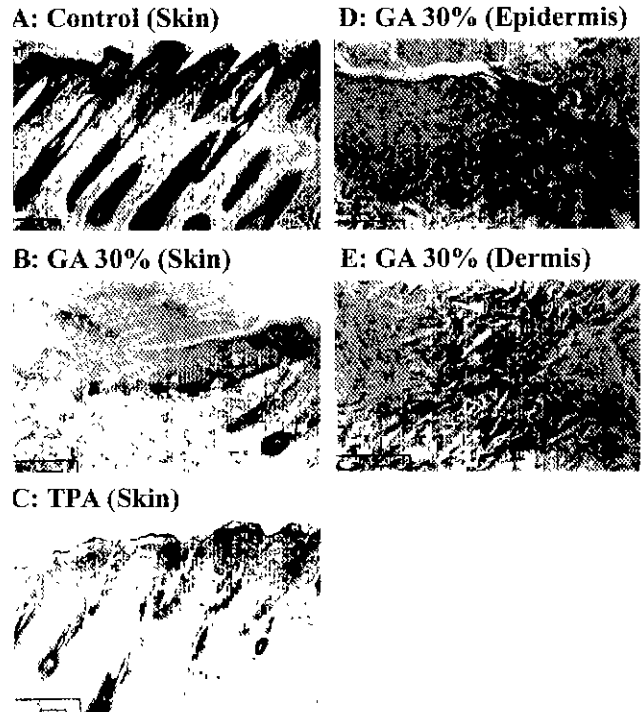


Fig. 2. Histopathological examination of guinea pig skin after exposure to 30% glycolic acid (pH 3.0) or 10 nM 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) for 14 days. The backs of guinea pigs were shaved and treated with glycolic acid daily. The skins were fixed in 10% neutral formalin and stained with hematoxylin and eosin. Magnifications are ×5 (A, B and C) and ×20 (D and E).

(cellularity)가 증가되어 있었다. Glycolic acid 70% 투여군은 넓은 부위에 걸쳐 표피, 진피층까지 괴사되어 있으며 괴사된 부위에는 표피의 구조를 완전히 상실했고 괴사세포 잔존물(cell debris)과 염증세포가 혼재하고 있는데 염증세포는 주로 중호성 백혈구와 림프구로 이루어져 있다. 괴사된 주변부를 중심으로 표피 유극세포층의 증식이 현저하여 표피층의 과형성(hyperplasia)이 관찰되며 일부에는 세포분열상도 관찰된다. 진피층 내에는 다른 투여군에 비해 현저한 섬유아세포의 증식을 관찰할 수 있었다(Fig. 2).

2. Glycolic acid의 pH 변화에 따른 피부자극성

Guinea pig에 pH의 변화에 따른 피부자극을 평가하기 위하여 중등도 정도의 피부자극을 나타내는 30% glycolic acid를 이용하여 pH 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 5.5로 변화시켜 피부자극성을 관찰한 결과, pH 4.0 이상의 실험군에서는 피부자극이 관찰되지 않았으며 pH 3.5 실험군은 6일 이후 피부자극지수 0.5이하의 비자극성을 나타내었으나 거의 회복되었고, pH 3.0 실험군은 2일째 이후로 피부자극이 증가되었으며 주로 심한 가피 형성을 나타내었고 14일째까지 계속 증가하여 4.0 정도의 피부자극을 유발시켰다. 또한, pH 2.5 실험군은 5일째에 이미 도포 부위가 거의 손상될 정도로 부종, 가피를 나타내었으며 pH 2.5 실험군에서는 심한 궤양 및 부식을 나타내었고 7일째 이후로는 상피층이 거의 손상될 정도로 심한 피부괴사·부식이 일어났다(Fig. 3).

3. UVB에 대한 피부자극성

Guinea pig에 UVB를 0.4 및 3.0 J/cm²로 조사하고 피부

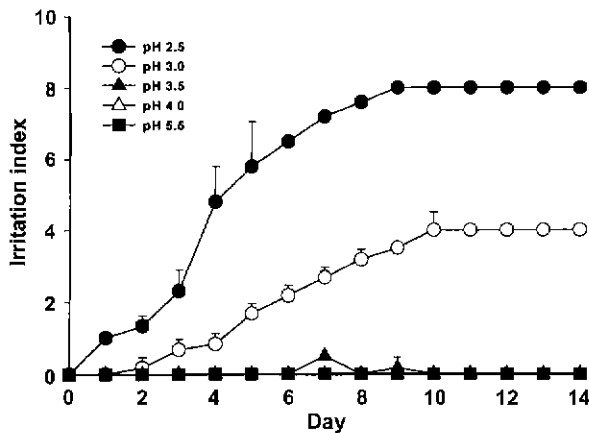


Fig. 3. Skin irritation in guinea pig treated with different pH of 30% glycolic acid for 14 days. The backs of guinea pigs were shaved and treated with glycolic acid daily, and then the skin irritation was determined in every next day morning. Data represent means±S.D. of 3 animals.

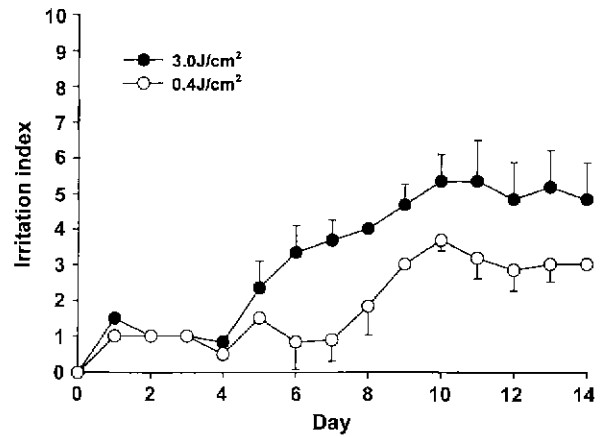


Fig. 4. Skin irritation in guinea pig irradiated with UVB for 14 days. The backs of guinea pigs were shaved and irradiated with UVB daily, and then the skin irritation was determined in every next day morning. Data represent means±S.D. of 3 animals

자극을 관찰하였다. UVB를 조사하고 24시간 후에 피부자극을 확인한 결과, UVB 0.4, 3.0 J/cm² 조사군의 경우 모두 약한 홍반만을 나타내었고 피부자극지수 1.5이하로 약한 자극성이 관찰되었다. 같은 조사량으로 14일간 반복 조사한 결과는 UVB 0.4 J/cm² 조사군은 8일째까지 2.0 이하의 피부자극지수를 나타내다가 10일째는 최고 3.67 이었으나 그 이상 진행되지는 않았다. UVB 3.0 J/cm² 조사군은 4일째부터 계속 증가하여 10, 11일째 5.3 정도의 강한 자극성을 보였고 심한 가피와 부종의 증상을 보였으며 이후로는 큰 변화가 없었다(Fig. 4).

4. Glycolic acid와 UVB의 병용노출 의한 피부자극성

UVB 조사량을 0.4, 3.0 J/cm²으로 설정하고 glycolic

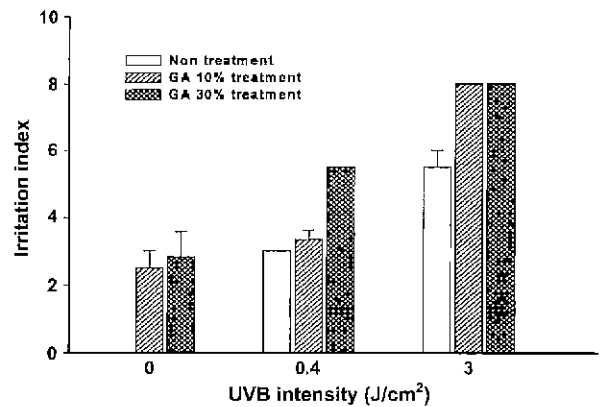


Fig. 5. Skin irritation in guinea pig treated with the combination of glycolic acid and UVB irradiation for 14 days. The backs of guinea pigs were shaved and treated with glycolic acid daily followed by UVB irradiation. The skin irritation index was determined in every next day morning. Data represent means±S.D. of 3 animals.

acid 10, 30%(pH 3.0) 와 병용 노출 후 14일째 피부자극성을 관찰하였다. 모든 실험군의 피부자극지수는 1.5 이하의 약한 자극성을 나타내었으며 UVB 0.4, 3.0 J/cm² 조사하고 glycolic acid 10, 30%를 도포하여 24시간 이후에 확인한 결과 glycolic acid 30%가 UVB 0.4 J/cm²에 대해 피부자극을 감소시켰다. 14일간 병용노출에 의한 피부자극을 관찰한 결과, 14일째 피부자극지수는 UVB 0.4 J/cm² 및 10% glycolic acid 투여군은 3.3, UVB 0.4 J/cm² 및 30% glycolic acid 투여군은 5.5의 피부자극을 나타내었고 UVB 3.0 J/cm²과의 병용 투여군의 실험군은 모두 8.0의 심한 피부자극성이 관찰되었다(Fig. 5).

IV. 고 찰

α -Hydroxy acid의 일종인 glycolic acid의 피부자극성 및 인체 피부에 대한 위해성 평가를 위하여 glycolic acid (pH 3.0) 10, 30, 50, 70% 농도별, pH 변화별(2.5~5.5)로 2주간 매일 guinea pig의 등 부위에 도포하고 홍반·가피 및 부종을 관찰한 결과 용량과 산도 그리고 투여기간에 의존적으로 피부자극지수가 증가하였다. UVB 조사 24시간 후에 피부자극을 관찰한 결과, 피부자극지수 1.5 이하로 약한 자극성을 나타냈으나, 14일간 반복조사실험결과 guinea pig에서는 UVB 조사 8일째 이후 심한 피부자극성이 나타났다. Glycolic acid 와 UVB의 병용노출에 의한 피부자극성은 glycolic acid나 UVB 단독투여에 비해 피부자극성이 더욱 증가하였고 표피층에서 비염증성 세포의 증식이 관찰되었다.

단회투여에 의한 glycolic acid의 피부자극성은 없는 것으로 본 실험 결과 확인되었는데, FDA(1996)에서 발표한 토끼를 이용한 실험 결과 glycolic acid에 의하여 강한 홍반 및 약한 염증 등의 피부자극이 나타났다는 보고(Anderson, 1998)와는 달랐다. 이는 실험에 사용한 동물차이에 기인한 것으로 추정되는데, 실제로 glycolic acid의 피부자극성은 마우스와 Guinea pig에서 다름이 관찰되었다. pH 영향에 의한 피부자극을 평가한 결과 glycolic acid의 경우 pH의 변화가 피부 자극에 주요한 요소임을 확인할 수 있었는데 pH가 3.5 이상의 경우는 피부자극성이 누적투여(14일까지)에 의해서도 전혀 나타나지 않았다. 반면, pH 2.5에서는 강한 피부자극성이 4일 이후 나타났으며, pH 3.0에서는 투여 횟수가 증가함에 따라 피부자극이 증가하였다. 따라서 인체에 glycolic acid(pH 3.0)의 반복 사용이 증가할수록 피부 자극이 증가할 것으로 예견된다. UVB 조사에 의한 피부자극성은 용량 의존적으로 투여기간에 따라 증가하는 현상이 확인되었고 glycolic acid와 UVB 병용노출에 의하여 더욱 증가하였다. 10% 이하의 glycolic acid와 UVB와의 병용노출에 대하여는 본 연구에서는 확인하지

않았지만, 자외선으로 인해 손상 받은 피부에 8% glycolic acid를 처리시 피부 개선효과가 나타내지만 홍반이 유발된다는 보고가 있다(Stiller *et al.*, 1996). 따라서 비록 낮은 농도(10%, 30% glycolic acid)의 AHA 성분 화장품이라 하더라도 기 손상된 피부의 손상회복을 위한 목적이 아닌 정상피부의 미백 등을 목적으로 도포하는 경우 장기간 햇빛에 노출되었을 때 피부자극성이 나타날 수 있어 유용성과 위해성의 적절한 판단에 의한 사용이 요구된다고 볼 수 있다.

Glycolic acid에 의한 피부 자극성과과정에서의 조직의 변화를 관찰해본 결과 glycolic acid 투여에 의하여 표피내 세포의 수적 증가가 관찰되고 glycolic acid 농도가 높아질수록 hyperplasia가 광범위하게 형성되며 세포의 변성괴사가 발견되었다. 또한 50% 이상 투여군에서 진피층에까지 세포(fibroblast)의 증식과 괴사가 발견되며, 70% 농도군에서 미약한 세포분열과 괴사진피 부위에서 염증세포가 관찰되기도 하였다. 이는 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate(TPA) 투여에 의한 피부 층 변화와는 양상이 다른데 TPA는 각질세포의 변성을 일으키며 이 과정에서 염증세포가 혼입되고 농포를 크게 형성하였다. 하지만 TPA를 암컷 SENCAR mice와 CD-1 mice에 대해서 장기간 처리한 경우에는 표피층 hyperplasia도 유도한다는 결과보고(Walborg *et al.*, 1998; Skarin *et al.*, 1999)가 있어 TPA는 염증유발세포 뿐만 아니라 비염증세포의 증식을 증가시키거나 glycolic acid는 염증세포의 침투가 일어나지 않은 것으로 보아 일차적 피부자극이 염증반응과 관련이 있지 않은 것으로 판단된다. 따라서 염증반응을 동반하지 않고 표피층세포의 turnover를 변화시키는 낮은 농도의 glycolic acid의 피부노화 방지 등을 표방하는 화장품원료로 사용되고 있는 작용기전이라고도 볼 수 있다. 실제 낮은 농도(15%)의 glycolic acid를 10주간 처치한 마우스에서 비 처치군에 비하여 collagen 합성이 50%정도 증가하였고 이는 피부개선의 원인이 된다고 보고되었다(Moon *et al.*, 1999). 또한 in vitro에서 glycolic acid가 fibroblast cell의 증식을 일으켜 collagen 형성을 촉진시킨다는 연구결과(Clark, 1996)와 50% 이상의 고농도 처치군에서 진피층의 세포(fibroblast)증식이 관찰된 본 연구결과를 통해볼 때 고농도의 glycolic acid는 fibroblast에도 영향을 주고 있음을 알 수 있었다. 하지만 고농도의 연속투여에 의하여 세포의 괴사현상이 발견되고 이 현상은 농도가 높아질수록 심화됨으로 고농도의 glycolic acid는 피부층의 파괴를 초래한다고 볼 수 있다. 높은 농도의 glycolic acid를 처치한 군에서 낮은 농도에서는 볼 수 없는 염증세포의 침윤이 괴사진피 부위에서 일어나기 시작함이 관찰되었는데 이는 염증세포의 침윤이 발견되지 않는다는 다른 여러 연구보고(Moon *et al.*, 1999; Moy *et al.*, 1996)와 상이한 결과로

이는 물론 고농도의 glycolic acid에 의한 것으로 판단되나, 고 농도의 glycolic acid가 피부독성물질인 TPA와 유사한 반응을 나타낼 수 있다는 점에서 고농도 사용시 부작용에 대한 주의가 요망되는 부분이다.

현재 일회 투여 조직에서 염증반응에 관여하는 관련물질의 생성도 glycolic acid에 의해 큰 변화가 없는지를 알아보기 위하여 염증반응 매개체의 하나인 prostaglandin E₂(PGE₂)의 형성과 이 과정에 관여하는 주요효소의 하나인 cyclooxygenase-2(COX-2)의 발현을 연구한 결과 PGE₂ 생성과 COX-2 발현은 변화가 없었으나(data not shown) 연속투여에 의한 이들 염증관련물질의 분석을 진행하고 있어 이를 통하여 보다 구체적으로 glycolic acid에 의한 피부자극 또는 독성과 염증과의 관련성을 밝힐 수 있으리라 보여지며, 또한 glycolic acid에 의한 표피층 hyperplasia는 표피 및 진피층에서의 세포증식(염증세포 및 비염증세포) 또는 세포사멸과 관련성이 있는 것으로 사료되는데 이들의 상호관련성 및 작용기전 규명에 대하여도 보다 구체적인 연구가 진행되고 있어 이를 토대로 glycolic acid의 유해한 농도에 대한 적절성 판단에도 도움이 될 것으로 판단하고 있다. 또한 위에서 얻은 피부자극성 시험 결과치 및 작용기전연구결과들을 이용하여 인체에 사용 할 수 있는 적절한 한도 설정 등을 위한 인체 위해성 평가도 함께 이루어져야 하는데 이 부분에 대하여는 관련자료 수집 등을 통해 실시하고자 한다.

감사의 말씀

본 연구는 식품의약품안전청 조사연구사업(1999년도) 연구비로 수행된 과제로 지원에 감사드립니다.

참고문헌

- Anderson, F.A. (1998): Report of the cosmetic ingredient review expert panel. *Intern. J. Toxicol.*, **17** (supp 1), 1-243.
- Becker, F.F., Langford, F.P., Rubin, M.G. and Speelman, P. (1996): A histological comparison of 50% and 70% glycolic acid peels using solution with various pH. *Dermatol. Surg.*, **22**, 463-465.
- Brody, H., Coleman III, W.P., Piacquadio, D., Perricon, N.V., Elson, M.L. and Harris, D. (1996): Round table discussion of alpha hydroxy acid. *Dermatol. Surg.*, **22**, 475-477.
- Clark III, C.P. (1996): Alpha hydroxy acids in skin care. *Clin. Plas. Surg.*, **23**, 49-56.
- Diffey, B. (1996): Population exposure to solar UVA radiation. *Eur. J. Dermatol.*, **6**, 221-222.
- Ditre, C.M., Griffin, T.D., Murphy, G.F., Sueki, H., Telegan, B., Johnson, W.C., Yu, R.T. and Van scott, E.J. (1996): Effects of α -hydroxy acids on photoaged skin: A pilot clinical, histologic, and ultrastructural study. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **34**, 187-195.
- Holman, C.D.J., Gibson, I.M., Stephenson, M. and Armstrong, B.K. (1996): Ultraviolet radiation of human body sites in relation to occupation and outdoor activity. *Clin. Exp. Dermatol.*, **8**, 869-871.
- Moon, S.E., Park, S.B., Ahn, H.T. and Youn, J.I. (1999): The effect of glycolic acid on photoaged albino hairless mouse skin. A double-blind vehicle-controlled clinical trial. *Dermatol. Surg.*, **25**, 179-182.
- Moy, L.S., Murad, H. and Moy, R.L. (1993): Glycolic acid normal human keratinocyte peels for the treatment of wrinkles and photoaging. *J. Dermatol. Surg. Oncol.*, **19**, 243.
- Moy, L.S., Peace, S. and Moy, R.L. (1996): Comparison of the effect of various chemical peeling agents in amini-pig model. *J. Dermatol.*, **22**, 429-432.
- Newman, N., Newman, A., Moy, L.S., Bahapour, R., Harris, A.G. and Moy, R.L. (1996): Clinical improvement of photoaged skin with 50% glycolic acid. A double-blind vehicle-controlled study. *Dermatol. Surg.*, **22**, 455-460.
- Simon, J.C., Elments, C.A., Krutmann, J., Bergstresser, P.R. and Cruz, P.D. Jr (1992): Ultraviolet B-irradiated antigen-presenting cells display altered accessory signaling for T-cell activation. *J. Invest. Dermatol.*, **98**, 66-69.
- Skarin, T., Rozell, B.L., Bergman, J., Toftgard, R. and Moller, L. (1999): Protection against 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate induced skin hyperplasia and tumor promotion, in a two-stage carcinogenesis mouse model, by the 2,3-dimethyl-6(2-dimethylaminoethyl)-6H-indole-[2,3-b] quinoxaline analogue of ellipticine. *Chem. Biol. Interact.*, **122**, 89-106.
- Stillier, M.J., Bartolone, J., Stern, R., Smith, S., Kollias, N., Gillies, R. and Drake, L.A. (1996): Topical 8% glycolic acid and 8% L-lactic acid cream for the treatment of photodamaged skin. *Arch. Dermatol.*, **132**, 631-636.
- Vanscott, E.J., Ditre, C.M. and Yu, R.T. (1996): Alpha-hydroxy acids in the treatment of signs of photoaging. *Clin. Dermatol.*, **14**, 217-226.
- Walborg, E.F., Conti, C.J., Slaga, T.J., DiGionanni, J., Freeman, J.J., Steup, D.R. and Skisak, C.M. (1998): Short-term biomarker of tumor promotion in mouse skin treated with petroleum middle distillates. *Toxicol. Sci.*, **45**, 137-145.
- Wang, C.M., Huang, C.L., Hu, C.T. and Chan, H.L. (1997): The effects of glycolic acid on the treatment of acne in Asian skin. *Dermatol. Surg.*, **23**, 23-29.
- 새로운 화장품원료 안전성 검토지침 및 독성시험 표준작업지침서 (1999). 식품의약품안전청.