

# 동의보감의 한약재에 대한 항질편모충 효능에 대한 연구

박정운 · 이건목 · 김윤철<sup>1</sup> · 류재숙<sup>2</sup> · 김태균<sup>3</sup> · 김종호<sup>4</sup> · 김민경<sup>4</sup> · 송호철<sup>5</sup> · 박 현<sup>4\*</sup>

원광대학교 한의학전문대학원 제3의학과, 1: 원광대학교 약학대학, 2: 한양대학교 의과대학 기생충학교실, 3: 원광대학교 의과대학 정형외과학교실, 4: 원광대학교 의과대학 감염생물학교실, 5: 경희대학교 동서의학대학원

## Antitrichomonas Activity of Herb-medicine Generally Used in Dong-Eui-Bo-Kham

Chung Un Park, Geon Mok Lee, Youn Chul Kim<sup>1</sup>, Jae Sook Ryu<sup>2</sup>, Tae Kyun Kim<sup>3</sup>, Jong Ho Kim<sup>4</sup>, Min Kyeoung Kim<sup>4</sup>, Ho Cheol Song<sup>5</sup>, Hyun Park<sup>4\*</sup>

Department of the Third Medicine, Professional Graduate School of Oriental Medicine, Wonkwang University.

1: College of Pharmacy, Wonkwang University, 2: Department of Parasitology, College of Medicine, Hanyang University,

3: Department of Orthopedic Surgery, College of Medicine, Wonkwang University.

4: Department of Infection Biology, College of Medicine, Wonkwang University.

5: Department of Oncology, Graduate School of East-West Medical Science, KyungHee University

Eighteen aqueous and two ethanol extracts of herb-medicine used for trichomoniasis therapies in Korea were assessed for their antitrichomonas activities. Two extracts (*Sophorae radix*, *Phellodendri cortex*) showed evident antitrichomonas activity at 8mg/ml. Two mixture of *Sophorae radix* and *Phellodendri cortex* showed low antitrichomonas activity at 15mg/ml. Ethylacetate fraction of *Sophorae radix* showed the antitrichomonas activity of 400 mg/ml. This indicated that *Sophorae radix* is potent for a new effective and safe antitrichomonas agent.

Key words : *Trichomonas vaginalis*, traditional medicine, antitrichomonas drug, drug-resistant trichomonas, *Sophorae radix*, *Phellodendri cortex*

### 서 론

질염(vaginitis)을 일으키는 주요 원인 병원체로는 기생원충인 질편모충(*Trichomonas vaginalis*), 진균인 *Candida albicans*, 세균 중에는 *Gardnerella vaginalis*가 많다고 한다<sup>1)</sup>. 일례로 Ferris 는 부인과적 증상이 있는 500명 여성의 20%가 *Candida albicans*를, 7.4%가 질편모충(*Trichomonas vaginalis*)에 의한 질염을, 52.1%가 세균성 질염을 앓고 있다고 보고하였다<sup>2)</sup>.

Metronidazole은 질염을 일으키는 질편모충(*Trichomonas vaginalis*), *Gardnerella vaginalis* 등에 사용되고 있으며 이외에 람블편모충, 이질아메바 등의 혐기성 원충(anaerobic protozoa) 및 세균(anaerobic bacteria)에 의한 감염의 치료에 30년간 사용되어 왔으며 현재도 널리 사용되고 있다. 그러나 이 약제의

mutagenic 또는 carcinogenic activity는 여러 사람에게 의해 보고되었고, Reitz<sup>4)</sup>은 metronidazole투여 후 림프구에 DNA single strand에 끊어짐(breaks)이 유발된다고 하였으며 Cavaliere<sup>5)</sup>은 실험동물 백서에서 폐암과 림프종을 유발하는 것으로 보고하였다. Metronidazole은 이외에도 약제를 사용할 때 부작용으로 오심, 구토, 금속성의 쓴맛, 두통, 어지러움, 백혈구감소증, 말초신경증을 가져오며 드물게 myopia, 취장염, 피부발진도 유발한다고 한다<sup>3)</sup>.

또한 질편모충에 사용할 때 metronidazole 내성주가 여러 나라에서 보고 되었으며 국내에서는 문헌으로 보고 된 바는 없으나 metronidazole에 치료가 잘 되지 않는 군주가 분리된바 있다<sup>6)</sup>. 따라서 현재 질염의 치료제로 metronidazole이 다른 약제에 비해 그 우수성으로 각광받고 있으나 그 유해성 및 약제내성으로 다른 약제의 개발이 시급하다.

이에 본 연구에서는 韓醫學으로 여성의 陰, 帶下, 陰部 癢感을 호소하는 환자에서 사용되어 오던 韓藥材中 許浚의 [東醫寶鑑] 「湯液篇」의 문헌연구를 통해 실제 임상에서 사용하는

\* 교신저자 : 박 현, 전북 익산시 신용동 원광대학교 의과대학 감염생물학과

· E-mail : hyunpk@wonkwang.ac.kr, · Tel : 063-850-6769

· 접수 : 2004/11/19 · 수정 : 2004/12/24 · 채택 : 2005/01/20

梔子, 淡竹葉, 乾地黃, 赤芍藥, 白頭翁, 黃柏, 苦參, 樺皮, 白鮮皮, 金銀花, 蒲公英, 山慈姑, 山豆根, 白花蛇, 白蘞, 紫花地丁, 艾葉, 枸杞子の 18종의 韓藥材를 질염을 일으키는 질편모충에 적용하여 그 살충효과를 알아보고자 하였다.

## 재료 및 방법

### 1. 재료

#### 1) 한약재의 준비

##### (1) 물추출물로부터 얻은 한방 제제

전통적으로 사용되어오던, 동의보감의 살충효과에 대한 정보는 1613년 집필된 許浚의 [東醫寶鑑] 「湯液篇」의 문헌연구와 실제 임상에서 적용하는 韓醫學의 치료방법을 근거로 하였으며, 이에 적용하는 18종의 韓藥材를 선정하였다<sup>7)</sup>. *Gardeniae fructus*(梔子), *Lophatheri herba*(淡竹葉), *Rehmanniae radix*(乾地黃), *Paeoniae radix rubra*(赤芍藥), *Pulsatillae radix*(白頭翁), *Phellodendri cortex*(黃柏), *Sophorae radix*(苦參), *Betulae cortex*(樺皮), *Dictamni radice Cortex*(白鮮皮), *Lonicerae flos*(金銀花), *Taraxaci herba*(蒲公英), *Cremastrae tuber*(山慈姑), *Sophorae subprostratae radix*(山豆根), *Agkistrodon*(白花蛇), *Ampelopsis radix*(白蘞), *Violae herba*(紫花地丁), *Artemisiae asiaticae herba*(艾葉), *Lycii fructus*(枸杞子)는 원광대학교 익산한방병원에서 사용하는 것으로 실험에 이용하였다(Table 1.).

Table 1. Herbal medicines used in this study.

| 번호 | 本草名        | 生藥名(라틴명)                            |
|----|------------|-------------------------------------|
| 1  | 치자(梔子)     | <i>Gardeniae fructus</i>            |
| 2  | 담죽엽(淡竹葉)   | <i>Lophatheri herba</i>             |
| 3  | 건지황(乾地黃)   | <i>Rehmanniae radix</i>             |
| 4  | 적작약(赤芍藥)   | <i>Paeoniae radix rubra</i>         |
| 5  | 백두옹(白頭翁)   | <i>Pulsatillae radix</i>            |
| 6  | 황백(黃柏)     | <i>Phellodendri cortex</i>          |
| 7  | 고삼(苦參)     | <i>Sophorae radix</i>               |
| 8  | 화피(樺皮)     | <i>Betulae cortex</i>               |
| 9  | 백선피(白鮮皮)   | <i>Dictamni Radicis cortex</i>      |
| 10 | 금은화(金銀花)   | <i>Lonicerae flos</i>               |
| 11 | 포공영(蒲公英)   | <i>Taraxaci herba</i>               |
| 12 | 산자고(山慈姑)   | <i>Cremastrae tuber</i>             |
| 13 | 산두근(山豆根)   | <i>Sophorae subprostratae radix</i> |
| 14 | 백화사(白花蛇)   | <i>Agkistrodon</i>                  |
| 15 | 백림(白蘞)     | <i>Ampelopsis radix</i>             |
| 16 | 자화지정(紫花地丁) | <i>Violae herba</i>                 |
| 17 | 애엽(艾葉)     | <i>Artemisiae asiaticae herba</i>   |
| 18 | 구기자(枸杞子)   | <i>Lycii fructus</i>                |

#### (2) 한방 복합 처방제제의 준비

한방 복합 처방제제의 준비는 苦參, 黃柏, 梔子, 淡竹葉, 乾地黃, 赤芍藥, 白頭翁, 樺皮, 白鮮皮, 金銀花, 蒲公英, 山慈姑, 山

豆根, 白花蛇, 白蘞, 紫花地丁, 艾葉, 枸杞子の 18종의 韓藥材 15g에 1000ml 증류수를 넣고 가열하여 15ml가 될 때까지 끓인다. 끓인 액을 거즈 두 겹으로 걸러서 동결 건조 시킨다. 동결건조 시킨 한약재를 녹여서 여러 농도로 만든 후 질편모충을 넣고 5분, 15분, 30분, 1시간, 2시간, 24시간 등 여러 시간 후에 생존율을 측정하였다.

#### (3) 약재의 각종 유기용매 분획의 실시

苦參은 크로마토그래피를 이용하여 苦參 에탄올 추출물에서 클로로포름에 용해되는 분획, 에칠아세테이트 분획, 부탄올에 녹는 분획, 부탄올에 녹지 않는 분획 등을 분리한 후 위와 같은 방법으로 효능을 측정하였다. 黃柏에 대해서는 黃柏 클로로포름/메탄올(1:1) 추출물의 부탄올 분획물, 클로로포름 분획물을 얻어서 효능을 측정하였다.

#### 2) 질편모충의 배양

질편모충의 배양은 질염 환자의 질후개로부터 질분비물을 채취하여 TYM 배지에 넣는다. 하루에 한번씩 질편모충 상태를 확인하면서 항생제, amphotericin B 등을 사용하여 질편모충 이외에 다른 병원체를 없애고 질편모충만 무균 배양하였다.

### 2. 실험방법

#### 1) 질편모충의 배양

질편모충의 배양은 질염 환자의 질후개로부터 질분비물을 채취하여 TYM배지에 넣었다. 하루에 한번씩 질편모충 상태를 확인하면서 항생제, amphotericin B 등을 사용하여 질편모충 이외에 다른 병원체를 없애고 질편모충만 무균 배양하였다.

#### 2) 질편모충에 대한 여러 한방제제의 MIC

##### (1) 시험관에서의 MIC

질편모충은 log stage의 질편모충 영양형을, TYM 배지 5ml에  $100 \times 10^4$ 이 되도록 분주하고 여러 농도의 약제를 질편모충의 배양 배지인 TYM 배지에 넣었다. 일반 질정제가 인체에서 충분히 적용될 수 있는 시간인 24시간 후에 살아있는 질편모충의 수를 세기위해 0.4% trypan blue로 염색하였다. 염색액에 염색되지 않는 살아있는 질편모충 수를 세고 약제를 넣지않는 대조군과 비교하였다. 질편모충의 경우 원충이 완전히 사멸하는 농도를 minimum inhibitory concentration(MIC)으로 하여 측정 하였다<sup>8)</sup>.

##### (2) Microdilution test에 의한 MIC 또는 MLC

질편모충의 microdilution test는 metronidazole sensitivity test를 할 때 적용한 multiwell method를 수정하여 시행하였다<sup>9)</sup>. Flat-bottom 96 well plate에 각 well당 50 $\mu$ l의 TYM 배지를 넣고 각 줄의 첫 번째 well에 50 $\mu$ l의 약제 농축액을 넣고 multipipette으로 serial dual dilution을 하고 각 well당 early stationary phase의 질편모충  $1 \times 10^4$ 을 포함하는 150 $\mu$ l의 배지를 넣었다. 각 주의 원충을 4개의 줄에 넣는데 이중 한 개의 줄에는 약제대신 TYM 배지를 넣었다. 24시간 후에 도립현미경으로 운동성을 확인하고 MLC(minimal lethal concentration)는 운동성 있는 원충이 관찰되지 않는 최소의 농도로 정하였다. 또는 각 well에서 배지를 제거하고 영양형을 꺼내 trypan blue로 염색하여 생사여부를 판정하고 MIC를 관찰하였다.

## 실험결과 및 고찰

### 1. 물 추출물로부터 얻은 한방제제의 효과

18종의 한약재중 苦蓼(*Sophora flavescens*)과 黃柏(*Cortex kalopanic*)은 *T. vaginalis*에 대해 다른 한약재에 비해 효과가 좋아 8mg/ml에서 생존율이 각각 27%와 30%를 나타내었다.

Table 2. In vitro antitrichomonas activity of the extracts against *T. vaginalis*

| 약제명        | 약제농도       | Survival (%) |            |            |        |
|------------|------------|--------------|------------|------------|--------|
|            |            | 8mg/ml       | 4mg/ml     | 2mg/ml     | 1mg/ml |
| 치자(梔子)     | 77.1±6.363 | 90.5±3.464   | 94.6±4.596 | 100        |        |
| 담죽엽(淡竹葉)   | 92.6±6.363 | 100          | 100        | 100        |        |
| 건지황(乾地黃)   | 70.9±3.464 | 73.4±4.596   | 83.2±2.262 | 83.6±2.899 |        |
| 적작약(赤芍藥)   | 43.2±1.131 | 52.6±1.167   | 66.5±1.167 | 79.5±2.899 |        |
| 백두옹(白頭翁)   | 40±0.565   | 54.7±1.060   | 100        | 100        |        |
| 황백(黃柏)     | 30.2±2.121 | 82.7±2.050   | 100        | 100        |        |
| 고삼(苦蓼)     | 27±4.171   | 86±1.834     | 100        | 100        |        |
| 화피(樺皮)     | 48.4±1.167 | 60.0±2.969   | 80.4±1.272 | 85.6±1.767 |        |
| 백선피(白鮮皮)   | 92.6±2.050 | 98.5±2.121   | 100        | 100        |        |
| 금은화(金銀花)   | 73.8±0.979 | 87.8±1.979   | 96.7±4.666 | 100        |        |
| 포공영(蒲公英)   | 62.7±1.979 | 87.8±1.979   | 95.4±4.879 | 100        |        |
| 산자고(山慈姑)   | 71.1±1.979 | 79.4±1.979   | 87.1±0.989 | 93.4±1.979 |        |
| 산두근(山豆根)   | 41.8±1.979 | 64.7±2.899   | 79.0±5.444 | 98.7±0.848 |        |
| 백화서(白花蛇)   | 100        | 100          | 100        | 100        |        |
| 백령(白蘘)     | 85.9±2.192 | 99.6±0.494   | 100        | 100        |        |
| 자화지정(紫花地丁) | 53.3±1.767 | 66.4±2.687   | 78.2±1.767 | 90.6±1.767 |        |
| 애엽(艾葉)     | 69.5±3.535 | 97.2±3.959   | 100        | 100        |        |
| 구기자(枸杞子)   | 34.7±3.535 | 65.7±1.767   | 100        | 100        |        |

### 2. 苦蓼과 黃柏 복합물의 효과

苦蓼(*Sophora flavescens*)의 경우 *T. vaginalis*의 생존율은 30분에 27%, 2시간에 0%으로 나타났으며, 黃柏(*Cortex kalopanic*)의 경우 30분에 40%, 2시간에 30%으로 나타났으나 苦蓼(*Sophora flavescens*)과 黃柏(*Cortex kalopanic*)의 복합물에서는 오히려 *T. vaginalis*의 생존율이 30분에 80%, 2시간에 50%로 오히려 증가하였다.

Table 3. In vitro antitrichomonas activity of the extracts(*Sophorae radix, Phellodendri cortex*) against *T. vaginalis*.

| 약제 농도(8mg/ml) | 시간  | 생존율(%) |
|---------------|-----|--------|
| 苦蓼            | 30분 | 27     |
|               | 2시간 | 0      |
| 黃柏            | 30분 | 40     |
|               | 2시간 | 30     |
| 苦蓼 + 黃柏       | 30분 | 80     |
|               | 2시간 | 50     |

### 3. 苦蓼 에탄올 추출물의 각각의 분획물의 효과

苦蓼과 黃柏을 유기용매에서 분리하여 이들의 활성을 측정하였다. 이중 고삼의 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물이 400µg/ml에서 생존율 0%를 나타낼 만큼 큰 효과를 보였다.

Table 4. In vitro antitrichomonas activity of the extracts(Ethylacetate fraction of *Sophorae radix*) against *T. vaginalis*.

|     | 400µg/ml | 200µg/ml | 100µg/ml | 50µg/ml |
|-----|----------|----------|----------|---------|
| WK1 | Not done | 60.20%   | 83.30%   | 99.70%  |
| WK2 | 0%       | 12.40%   | 73.60%   | 86.00%  |
| WK3 | Not done | 56.50%   | 78.10%   | 93.70%  |
| WK4 | Not done | 74.00%   | 83.00%   | 90.70%  |
| WK5 | Not done | 83.50%   | 86.50%   | 92.00%  |
| WK6 | Not done | 80.50%   | 82.20%   | 83.00%  |

\* WK1 : 苦蓼 에탄올 추출물의 클로로포름 분획물, WK2 : 苦蓼 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물, WK3 : 苦蓼 에탄올 추출물의 부탄올 분획물, WK4 : 苦蓼 에탄올 추출물의 부탄올 분획물을 제거한 수층, WK5 : 黃柏 클로로포름/메탄올(1:1) 추출물의 부탄올 분획물, WK6 : 黃柏 클로로포름/메탄올(1:1) 추출물의 클로로포름 분획물

## 고찰

트리코모나스 질염은 편모가 있는 기생충, *T. vaginalis*에 의한 성병이다. 전염률은 매우 높아 질염을 가진 여성과 성교 후 남성 감염률은 70% 정도이며 남성에서 여성으로 감염률은 더 높을 것으로 예상된다. 이 기생충은 비호기성으로 산소를 결합하는 수소를 생성하는 능력을 가지고 있다. 트리코모나스 질염은 가끔 세균성 질증을 동반하는 경우가 있으며 약 60%에 달하는 것으로 알려져 있다<sup>10)</sup>.

국외의 많은 연구자가 여러 약제를 기생충 감염에 적용시켰는데 세균에 대해서는 Benzidiamine 크림, chlorhexidine 질정제, 여러 항생제 (clindamycin질정제, amoxicillin, nimorazole, cefadroxil등) 등이 적용되었으며<sup>11,12,13)</sup> 질편모충에 대해서는 2,4-dinitro-phenylhydrazones and phenylosazones of sugar, Dequalinium (quaternary ammonium salt), spiroarsoranes, purpuromycin and its semi-synthetic derivatives, AVC(sulfanilamide+ amiacrine hydrochloride+allantoin)질정제, secnidazole, nitroprazole derivatives<sup>14-19)</sup> 등 많은 약제가 질편모충 감염에 시도되고 있으나 아직까지 뚜렷하게 효과가 있는 약제는 많지 않다.

이와 같은 화합물 및 여러 약제의 내성 및 질내 정상 세균총인 *Lactobacillus*의 손상이 없는 약제의 개발 필요성이 증대되고 있다고 생각된다. 따라서 이러한 단점을 극복하고 효과가 있으면서 안정성이 있다고 생각되는 한약제제에서 이러한 것을 찾고자 하였다. 이 연구에서는 질염을 일으키는 병원체인 질편모충에 대하여 복합한방제제 및 각각의 분획물들의 살해효과가 있는지 알아보려고 하였다. 본 실험에서는 韓醫學의 女 性 的 冷 帶 下, 陰 部 癢 痺 感을 호소하는 환자에서 사용되어 오던 韓藥材중 許 澆의 [東醫寶鑑] 「湯液篇」의 문헌연구를 통해 실제 임상에서 다루는 梔子, 淡竹葉, 乾地黃, 赤芍藥, 白頭翁, 黃柏, 苦蓼, 樺

皮, 白鮮皮, 金銀花, 蒲公英, 山慈姑, 山豆根, 白花蛇, 白蘘, 紫花地丁, 艾葉, 枸杞子の 18종의 韓藥材의 물추출물과 이들 중 효능이 큰 苦蔘과 黃柏의 추출물 분획들의 항질편모충 효능에 관련하여 분석 평가하였다.

《東醫寶鑑》에 의하면 고삼은 콩과의 다년생 초본으로 넓은잎너삼, 산두근, 지삼, 도둑놈의 지팡이라고도 하는데 뿌리는 건위, 구충제, 신경통에 사용되었다. 苦蔘의 맛은 쓰고 독이 없으며 성질은 차다. 또한, 이뇨작용, 항부정맥작용, 항병원체의 작용의 약리학적 작용이 있다<sup>20)</sup>.

黃柏은 황백나무의 코르크층을 제거한 나무껍질을 말린 것을 이르며 한방에서는 열매와 더불어 소염, 이뇨, 지사, 간염, 구내염, 폐결핵의 약제로 써 오던 것이다. 黃柏의 맛은 쓰고 매우며 성질은 차다. 風邪를 몰아내고 濕邪를 없애며 경락을 통하게 하고 기생충을 구제하는 효능이 있고, 風濕痺痛, 이질, 치통, 疥癬을 치료 한다. 항균작용, 강압작용의 약리학적 효능이 있다<sup>20)</sup>.

韓醫學적으로 여성의 冷, 帶下, 陰部 瘙癢感을 호소하는 환자에서 사용되어 오던 韓藥材중 許浚의 [東醫寶鑑] 「湯液篇」의 문헌연구를 통해 실제 임상에서 다용하는 梔子, 淡竹葉, 乾地黃, 赤芍藥, 白頭翁, 黃柏, 苦蔘, 樺皮, 白鮮皮, 金銀花, 蒲公英, 山慈姑, 山豆根, 白花蛇, 白蘘, 紫花地丁, 艾葉, 枸杞子の 전통적으로 사용해오던 한약재 18종의 물 추출물 중 그중 苦蔘과 黃柏이 가장 강력한 항질편모충 효과를 보여주었다. 이의 복합 처방 시 상승되는 효과를 살펴보기위하여 물 추출물에서 가장 효과가 좋았던 苦蔘과 黃柏의 복합처방을 통하여 질편모충에 대한 억제 효과를 살펴보았으나, 단일 추출물보다 효과가 낮았다.

이에 이들 苦蔘과 黃柏의 항질편모충 효과 중 물 추출물과 다른 유기용매와의 효과를 비교하고 검증하기위해 에탄올 추출물로부터 여러 가지 분획을 얻어 효과를 측정하였다.

본 연구에서 한국에서 살충효과에 대해 전통적으로 사용되어 온 한약재의 항 질편모충 효능에 대하여 종합적으로 분석하였으며, 그 결과 고삼 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물에서 가장 큰 효능이 있음을 알아낸 최초의 보고서이다. 따라서 이 분획물로부터 새로운 화합물을 찾아내어 효과적이고 안전한 새로운 항 질편모충 치료제를 개발할 수 있는 가능성을 나타내는 것이다.

## 결 론

본 논문은 한약제중 고삼 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물이 사람의 질에 감염되는 원충인 질편모충에 있어서 항 질편모충 작용이 강력하다는 것을 증명하는 최초의 보고서이다. 한국에서 질염 치료에 사용되는 18종의 한약추출물로 *T. vaginalis*에 대한 시험관 내 항 질편모충 활동을 측정하였다.

고삼(*Sophorae radix*)과 황백(*Phellodendri cortex*)은 8mg/ml에서 항 질편모충 활동을 보여주었다. 특히 고삼 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물은 400 $\mu$ g/ml에서 생존율 0%의 높은 효능을 보여주었다. 이것은 고삼 에탄올 추출물의 에칠아세테이트 분획물이 효과적이고 안전한 약재의 가능성을 나타내

는 것이다.

## 감사의 글

이 논문은 2003년도 원광대학교 교비지원에 의해 연구됨.

## 참고문헌

1. Faure M, Drapier-Faure E. Vulvovaginitis. Rev Prat. 47(15): 1655-1660, 1997.
2. Ferris DG, Hendrich J, Payne PM et al. Office laboratory diagnosis of vaginitis. Clinician-performed tests compared with rapid nucleic acid hybridization test. Fam Prac 41(6): 575-581, 1995.
3. Moldwin RM. Sexually transmitted protozoal infections. *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, and *Giardia lamblia*. Urologic Clinics of North America 19(1): 93-101, 1992.
4. Reitz M, Rumpf M, Knitza R. DNA single strand-breaks in lymphocytes after metronidazole therapy. Arzneimittelforschung 41(2): 155-156, 1991.
5. Cavaliere A, Bacci M, Amorosi A et al. Induction of lung tumors and lymphomas in BALB/c mice by metronidazole. Tumori. 69(5): 379-382, 1983.
6. Dunne RL, Dunn LA, Upcroft P, O'Donoghue PJ, Upcroft JA. Drug resistance in the sexually transmitted protozoan *Trichomonas vaginalis*. Cell Res. Aug;13(4): 239-49, 2003.
7. 許浚. 東醫寶鑑. 서울 대성문화사. 1992.
8. Ryu JS, Choi HK, Min DY, Ha SE, Ahn MH, Effect of iron on the virulence of *Trichomonas vaginalis*. J Parasitol. Apr;87(2): 457-460, 2001.
9. Josef G. Meingassner, Josefine Thurner. Strain of *Trichomonas vaginalis* Resistant to Metronidazole and Other 5-Nitroimidazoles, 15(2): 254-257, 1979.
10. 부인과학 교재편집위원회. 韓醫婦人科學(上). 서울. 정담출판사. 259, 263-265, 2001.
11. Bracco PL, Bracco GL, Vassallo AM (1992) Benzidiamine in the tropical treatment of vaginitis caused by *Gardnerella vaginalis*. Minerva Ginecol 44(11): 573-584, 1992.
12. Ison Ca, Taylor RFH, Link C et al. (1987) Local treatment for bacterial vaginosis. Br Med J 295: 886, 1987.
13. Neri A, Rabinerson D, Kaplan B. Bacterial vaginosis. Obstet Gynecol Surv. 49(12): 809-813, 1994.
14. Macickova T, Kettner M, Benes L The effect of nitrofurantoin and asymmetrically substituted urea on *Trichomonas vaginalis* and *Tritrichomonas foetus* in vitro and in vivo. Bratisl Lek Listy 91(1): 30-37, 1990.
15. D'Auria FD, Simonetti G, Strippoli V Antimicrobial

- characteristics of a tincture of dequalinium chloride. *Ann Ig* 1(5): 1227-1241, 1989.
16. Goldstein BP, King A, Ripamonti F et al. In-vitro activity of purpuromycin and MDL 63,604 against microorganisms that cause vaginitis and vaginosis. *J Antimicrob Chemother* 36(6): 1061-1065, 1995.
17. DeBouchet L, Spence MR, Rein MF et al. Multicenter comparison of clotrimazole vaginal tablets, oral metronidazole, and vaginal suppositories containing sulfanilamide, aminacine hydrochloride, and allation in the treatment of symptomatic trichomoniasis. *Sex Transm Dis* 24(3): 156-160, 1997.
18. Escario JA, Igea AM, Contreras M et al. Antiparasitic activity of nine pyrazole derivatives against *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba invadens* and *Plasmodium berghei*. *Ann Trop Med Parasitol* 82(3): 257-262, 1988.
19. Ryu, JS, Min DY, Kim MC, Kim NS, Shin MH . In Vitro Activities of 2,2'-Dipyridyl Against *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans*, and *Gardnerella vaginalis*. *J. Microbiol. Biotechnol.* 11(1): 124-130, 2001.
20. 김창민, 신민교, 이경순, 안덕균. *중약대사전*. 도서출판 정담. 4101-4105, 341-346, 4509-4516, 1998.