대한수의사회지 제22권 제5호
J. Korean Vet. Med. Assoc.
Vol. 22, No. 5. May, 1986

DMSO(Dimethyl sulfoxide)의 臨床的 應用

韓 弘 栗*

디메칠설폭사이드(DMSO)는 학술 및 일반문헌에서 많은 논쟁을 일으키고 있는 매우 간단한 화합물이다.

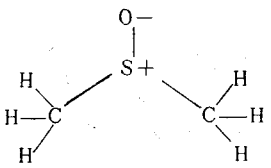

그림 1. DMSO의 극성구조[83]

이는 반양자성(aprotic)용매이며 물에 잘 용해되지 않는 여러 치료제 및 독성물질들에 대해 뛰어난 용매로 작용한다. 또한 물에 대한 친화력이 강해서 공기 중에 노출될 때 순수한 DMSO는 쉽게 회석된다.

DMSO의 생리 및 약리학적 성상과 효과는 아직 확실하게 밝혀지지 않았으나 아래와 같은 특성들은 DMSO의 치료작용 및 독성에 관여하는 중요한 성질들이다. 즉, DMSO는 생체내로 신속하게 투과해 들어갈 뿐만 아니라 다른 물질들의 생체막 투과성을 강화시켜 주는 성질을 가지며 체내에서의 자유원자단 제거, 응고억제, 콜린에스터라제 억제(anticholinesterase activity) 및 비만세포의 히스타민 분비를 촉진하는 특성을 지닌다.

DMSO의 생체에 대한 전반적인 독성은 약한 것으로 여겨지나 다른 독성 물질과 함께 사용할 때는 이들의 독성을 최대화시키는 것으로 알려졌다. 따라서 DMSO에 관한 문헌을 검토할 때는 그 문헌에서 밝히고자 하는 치료효과 및 독성에 대한 기전에 특별한 주의를 기울여야 한다.

아직까지 수의학에서 공인된 DMSO 적용은 제한되어 있다.

이 글에서는 DMSO의 학술적 가치와 공인 및 비공인된 수의학적 적응에 대하여 설명하기로 하겠다.

아울러 이 글은 Dr. C. F. Brayton의 논문을 의역한 것이며 원문은 DMSO(Dimethyl sulfoxide); A Review, in the Cornell Veterinarian. Jan. 1986, 61~90이다.

서 론

DMSO는 치료 적용 및 이의 독성에 대하여 많은 논란이 되고 있다.

수의학 분야에서 FDA의 공인을 얻은 치료용 DMSO 제제로는 DOMOSO®와 SYNOTIC®이 있는데 DOMOSO는 90% DMSO를 사용하기에 편리하도록 겔 또는 액체상으로 만든 것으로 말의 외상으로 인한 급성 부종에 국소적으로만 사용하도록 되어 있다.[38] SYNOTIC은 60% DMSO와 0.01% fluocinolone acetonide을 혼합하여 만든 것으로 개의 급·만성 耳炎의 통증 및 염증을 제거할 목적으로 오로지 귀에만 투여할 수 있도록 되어 있다.[39] 인체용으로 FDA의 공인을 받은 제품으로는 RIMSO-50®이 있는데 이는 50% DMSO 용액으로 간질성 방광염(interstitial cystitis)에 직접 방광내로 주입하도록 되어 있다.[1] 공업용 DMSO는 상품화되어 일반 약국에서 판매되고 있는데 미국의 일부 주에서는 이러한 제품의 자유로운 판매를 통제하고 있다. 공업용 DMSO는 농도가 높게 농축되어 있지만

*서울大學校 獸醫科大學

불순물을 함유하고 있기 때문에 이러한 제품을 사용했을 때 불순물들이 피부를 통과하여 위험을 초래할 수가 있다. 그럼에도 불구하고 공업용 DMSO가 무지한 사람들에 의해 사람 및 동물에 대해 국소용으로 오용되어지고 있으며 DMSO를 기적의 약으로 소개한 보고서가 너무 쉽게 실용화되고 있다. FDA가 DMSO의 보다 광범위한 적용을 허용할 것인가 불허할 것인가를 결정하는데 근거가 될 만한 정보를 찾으려는 DMSO의 치료 및 의학적 효과에 대한 임상연구가 절실히 요구된다. 그러나 임상 수의사들이 신개발동물약품심사(INAD trials)에서 공인을 얻기 위한 실험을 한다는 것은 많은 시간과 어려움이 따르기 때문에 별 가치가 없는 것 같다. 이러한 실험을 하는 데는 실험 및 치료의 대상을 선정하는데 도덕 및 법적 딜레마가 따르고 더우기 DMSO의 독특하고 불쾌한 냄새로 인해 정확한 통제하에 이중 폐쇠 실험(double-blind studies)이 어렵다는 것은 잘 알려진 사실이다. 일부 연구자들은 국소투여에 대한 대조 치료에 10% DMSO를 사용함으로써 이러한 어려움을 극복할 수 있었다.[10,26] 그러나 10% DMSO를 국소투여했을 때 뚜렷한 치료효과는 나타내지 않으면서 口臭 및 피부 자극과 같은 부작용은 여전히 나타났다. 현재 이러한 DMSO의 유해한 부작용을 완화시키기 위해 요소를 첨가한 DMSO 제제의 치료효과 및 안정성에 관한 연구가 진행되고 있다.[76]

순수 DMSO는 투명, 무색 내지는 황색의 액체로 18.5℃에서 동결한다. 또 양극성이며 반양자성의 흡습성이 강한 용매이다.[31,83,104,39,189] 이러한 DMSO의 양극성 및 求核的 성질은 황(S—) 및 산소(O—)기의 유효 자유전자쌍에 기인한다.[31,83,104,139]

DMSO는 수소 결합을 이룰 때 양전자의 수용체로 작용하기 때문에 Lewis염기의 성질을 띈다.[104,139,179] DMSO는 이러한 수소 결합으로 인해 물에 대한 강한 친화성을 나타낸다. DMSO와 물 분자와의 결합력은 물분자 사이의 결합력의 1.5배 정도이다. 따라서 순수한 DMSO가 실내 공기에 노출되면 공기중의 수분에 의해 급속히 희석되어 그 농도가 66~67% 정도로 떨어진다.[83,104,179] DMSO에 의한 탈수는 熱遊離的 反應이다. 따라서 DMSO를 피부에 접촉시키거나 또는 DMSO가 공기중의 수분이나 피하의 수분과 결합할 때 열의 발생을 쉽게 확인할 수 있다. DMSO는 여러 물질들에 대해 물보다 뛰어난 용매이기 때문에 여러종의 단백질과 스테로이드가 용해된다. DMSO는 다양한 lipoprotein membrane들을 쉽게 통과하지만 이로인한 생체막의 뚜렷한 변화나 손상을 일으키지는 않는다.[31,76,83,104] DMSO의 동결온도는 18.5℃이기 때문에, 농도가 높은 DMSO나 순수한 DMSO는 냉장고에서 쉽게 언다. 따라서 규정온도의 냉장고에서 얼지 않는 것은 순수한 것이 아니거나 희석된 것이다.[44] 20%(5 M)농도 또는 그 이하의 DMSO는 부동액으로 이용되는데 이는 물 분자와 수소 결합을 하여 물 분자가 결정격자를 형성하려는 성질을 방해하기 때문이다.[95,191]

소량의 DMSO는 샘물, 바닷물, 빗물 등의 일반적인 水源에도 정상적으로 존재한다. 또한 소량의 DMS나 dimethyl sulfone($DMSO_2$)과 같은 DMSO 대사산물도 대부분 척추동물의 먹이, 소의 혈액 및 부신 등에 정상적으로 존재하며 맥주나 우유 등이 풍미를 띠는 원인이 되기도 한다.[14,76] 또 DMSO 의 안정한 대사산물인 methylsulfonyl methane(MSM 또는 factor N)은 포유동물에서 정상적인 건강, 구조 및 기능 등을 유지하는데 약간은 필요한 것으로 여겨진다.[76] 미국에서는 DMSO를 제지공의 부산물인 木質素(lignin)로부터 상업적으로 저렴한 가격에 대량 생산하고 있으며 유럽에서는 석탄이나 석유로부터 추출해내고 있다.[14,76]

DMSO에 대한 역사적 기록은 러시아의 화학자 Alexander Saytzeff에 의해 DMS의 산화물이라고 명명된 것이 최초이며 그 후 DMSO가 확인되고 "DMSO의 탁월한 용매성"이라는 제목에서 그 기원을 찾아볼 수 있다. 그러나 1940년에서 50년 사이 DMSO의 용매성이 여러 공업과정에 활용되기 전까지는 이렇다할 주목을 받지 못하였다. 이 당시 공업연구원들은 제초제, 진균제, 항생제 및 식물 호르몬제와 같은 여러 약제들의 용매를 찾고 있었는데 식물의 성장을 15~20% 증가시킴을 발견했다.[56,84,95,98,164,170] 또 DMSO에 대해 연구한 과학자들은 다른 특이한 성질들을 발견했다. 즉 DMSO가 피부에 두드러진 손상을 입히지 않으면서 피부를 쉽게 투과하며 국소투여시 신체의 어느 부위에 투여해도 입으로부터 마늘냄새 혹은 굴냄새와 같은 독특하고 불쾌한 구취를 일으키는데, 이는 DMSO의 대사물질인 DMS에 기인한다는 사실과[25,41] DMSO는 여러 물질들을 피부 안으로 신속히 통과시키기 때문에 강한 독성물질을 함유한 용액을 취급할 때는 극

도의 주의가 요구된다는 사실 및 DMSO가 경미한 화상을 완화시켜 주며 치유속도를 단축시키고 기타 상처의 통증과 부종을 제거해 주는 등, 여러가지 특성이 밝혀짐으로 인해 DMSO의 생리학적 및 약리학적 적용에 관한 연구가 촉진되었다. Crown Zellerbach제지회사의 Robert Herschler와 Oregon의과대학의 Stanley Jacob은 DMSO를 치료제로 연구한 초기 개척자들이다.[14,44,95,96] 그후 1959년 최초로 포유동물에 대한 DMSO 효과의 실험실 연구 결과가 보고되었다. Lovelock과 Bishop은 소나 사람의 적혈구를 동결보존하는데 있어 DMSO가 glycerol 보다 우수하며 소의 정액을 냉동보관하는데 있어서도 glycerol과 필적할만한 효과가 있는 것으로 밝혀냈다.[103] 그들은 또한 DMSO용액 중에서 정자의 운동성이 실온하에서 수시간 동안 유지된다는 사실을 알아냈는데 이는 DMSO의 세포에 대한 독성이 비교적 약하기 때문인 것으로 추측된다.[103] 1964년에는 최초로 DMSO를 약제로 사용한 연구 결과가 보고되었으며 곧이어 FDA에 의해 신개발약품(IND)으로 인정을 받게 되었다.[70] 그러나 1965년 11월 Rubin에 의해 DMSO가 일부 실험동물에 대해 수정체에 변화를 유발시킨다는 사실이 밝혀짐으로서 FDA는 DMSO에 관한 임상실험을 중단시켰다.[152] 일년 뒤인 1966년 FDA는 정책을 완화시켜서 달리 만족할 만한 치료법이 없는 공피증(scleroderma), 지속성 허피스 조스터(persistent Herpes Zoster), 심한 류마티스 관절염과 같은 중증 질환의 치료에 DMSO가 임상적으로 가치가 있음을 인정했다.[70] 그리고 1968년에는 Kligman에 의해 실험대상으로 자원한 사람들을 대상으로 실시한 단기간의 인체실험에서 안구독성의 뚜렷한 증거가 나타나지 않음으로서 보다 가벼운 증세의 질환에 대해서도 14일 이내에서 국소투여가 허용되도록 정책이 한층 완화되었다.[86,87] 1970년에는 FDA가 말의 근육 골격계 질환에 대한 DMSO의 수의학적 사용을 허용하였다. 또한 1972년에는 개에 대한 사용이 허용되었고 1978년에는 사람의 간질성 방광염의 치료에 50% DMSO 제제(RIMSO-50®)의 사용이 허용되기에 이르렀다.[4,70,95] 1980년에는 DMSO의 임상실험에 대한 규제가 더 이상 필요없다는 논의가 일어났고 마침내 안구에 대한 독성의 근거가 희박하다는 이유로 폐지되고 말았다.

DMSO의 생리 및 약리학적 성상

DMSO에 의한 대부분의 생리 및 약리학적 성상과 작용은 특정한 범주에 분류시키기가 어려운 데 이는 특히 DMSO의 근본적인 생화학 또는 생물리적 성상이 매우 유사하거나 동일하기 때문이다. 대부분의 DMSO의 성질은 다음의 네가지와 관련된 것으로 여겨진다.

1. 흡수 / 침투 (absorption/penetration)
2. 轉座 / 浸透劑 운반작용 (translocation/penetrant carrier activity)
3. 원자단 제거작용 (radical scavenging activity)
4. 여러 효소들에 대한 억제 또는 활성화 작용

이러한 특성은 대개 DMSO의 수소 결합 습성에 기인하는데 그 결과 유기분자의 분자식이나 구조에 근본적인 변화를 일으키지 않고 유기분자들과 상호반응을 하게 된다. 또한 물분자에 대한 강한 친화력을 갖게 되며 이로인해 물분자의 결정격자 형성을 파괴시켜 생체내에서 물분자와 대체되는 능력을 갖게 된다.

1. 흡수 및 침투

DMSO는 쉽게 피부를 투과한다. 경피 투여후 5분 이내에 방사선 동위원소 처리를 한 DMSO 분자가 혈액 중에서 검출되며[92] DMSO의 환원대사산물인 DMS에 기인하는 독특한 마늘취가 나타난다. 또 20분 후면 DMSO가 신체의 모든 장기에서 검출된다. 그리고 1시간 후면 뼈와 치아에서도 확인된다.[92] 눈에서는 대부분의 DMSO가 각막에 축적되고 수정체에 소량만이 축적된다.[92] 침투력은 농도에 따라 다른데 80~100%일 때가 70%이하일 때보다 침투효과가 좋다. 농도가 67%이하일 때는 DMSO 분자가 이미 가수화되어 있는 것이기 때문에 침투가 되지 않을 것으로 예상된다. 왜냐하면 DMSO의 침투력은 생체막에서의 물분자와의 상호교환에 기인하기 때문이다.[31,83,117,119] DMSO는 또한 점막, blood-brain barrier, 세균막, 세포 및 장기막 그리고 인공 지방소구체(artificial lipid spherules)[188] 등을 잘 투과하는데 이때 대부분의 다른 투과성 용매와는 달리 막에 치명적인 손상을 일으키지 않는다.[86,87,137]

2. 전좌 / 침투제 운반작용

DMSO는 많은 물질들의 막투과를 촉진한다. 이러한 성질은 유용하게 이용될 수도 있으나 오용되거나 남용될 때는 환자에게 손해를 끼칠 수도 있다.

1967년 Franz는 DMSO가 개구리의 피부를 통한 분자들의 유입을 증가시킴을 알아냈다.[53] 즉 피부를 통한 색소의 침투가 증가하고[81,86,87,121,191] 여러가지 스테로이드의 침투가 현저히 증가되었다.[39,42,105,191] 또한 DMSO는 세포내에서 스테로이드에 대해 상승작용을 한다.[16] DMSO용액은 인슐린, 헤파린, 썰파다이아진[137] 및 페닐부타존[38,79] 등의 피부투과를 현저히 증가시킨다. 따라서 처방에 DMSO가 가해졌을 때는 치료제의 독성효과가 나타날 수가 있다. 마취제, 강심제, anticholinesterase 및 기타 독성을 지닌 치료제의 침투력을 증가시키거나 활력을 조절하는데 DMSO가 이용될 수가 있다.[13,20,41,153,172,175,193] 또한 인슐린의 비경구적 투여시 DMSO를 국소적으로 동시 투여해주면 인슐린의 효과가 증가하기 때문에 당뇨병 치료를 위한 인슐린의 일일 투여량을 현저히 감소시킬 수 있다.[129,175] 그러나 당뇨병 환자의 치료를 위하여 DMSO를 같이 쓸 때는 세심한 관찰 및 통제를 해야만 한다.

만약 그렇지 못할 때는 치료법에서 DMSO를 제외시켜야 한다. 보조제 혹은 항균제,[48,116,137,184] 항원충제, 항진균제[8,65,136] 항바이러스제,[165,175,196] 및 화학요법제[57,167,187]에 대한 효력 강화제로서의 DMSO의 임상적 가치에 대해서는 의견이 다양하다.

3. 원자단 제거작용

DMSO는 자유수산기(−OH)를 포착하고[9,51,89,117,145,150] DMSO의 환원대사산물인 DMS는 유리산소기를 포착한다.[73] 병원성세균, 방사선조사[9,51] 및 기타 기전들에 의해 생성되는 산소기를 갖는 자유 원자단은 세균 감염, 내독소 생성[22], 국소빈혈,[150,145,146] 염증 및 방사선조사[9,51] 등에 의한 조직손상을 일으키는 원인이다. 따라서 DMSO를 생체에 국소적 혹은 비경구적으로 투여했을 때, 소염, 냉동보존성(cryopreservative) 및 냉상방지(cryoprotective) 효과, 방사선 손상방지 및 항국소빈혈성 효과 등을 갖게 되는 것은 DMSO 및 DMS가 유리 원자단을 제거하기 때문인 것으로 여겨진다.

4. 효소에 대한 효과

DMSO는 생체 및 시험관내에서 효소의 활성을 억제하기도 하고 촉진시키기도 한다.[106,118,131,139,156,157] DMSO는 시험관내에서 자신의 농도나 수소 이온의 농도에 따라 효소의 활성에 대해 상반된 효과를 일으킨다.[106,118,138] 이러한 효소에 대한 DMSO의 주된 효과는 효소의 단백질 배열에 가역성의 변화를 일으키기 때문으로 여겨진다.[139] 1966년 Sams는 DMSO가 아세틸콜린 분해효소(acethylcholin esterase)를 억제한다는 사실을 알아냈다.[156] 그는 또한 DMSO가 시험관 내에서 아래와 같은 작용을 한다는 것도 밝혔다.

1) 근육 및 신경자극에 대한 횡격막의 반응을 억제하고 자발적인 근섬유속의 연축(spontaneous fasciculations)을 일으킨다.

2) 위장의 평활근 장력을 증가시킨다.

3) 동맥근의 수축력을 증가시킨다.

4) 심장의 미주신경 자극에 대한 반응역치를 감소시킨다. 효소 검출 시험결과 단지 4%의 DMSO가 cholinesterase의 활력을 45%나 감소시키는 것으로 나타났다. 1966년 Rubin은 tropicamide에 의해 치유가 되지않는 散瞳症(mydriasis) 환견에 대해 DMSO의 치료를 한 것으로 보고했으나 이에대한 자세한 설명을 가하지는 않았다.[152] DMSO에 의한 cholinesterase의 억제작용은 포유동물이 아닌 동물들에서도 확인되었다.[157] 생체내에서 DMSO는 심맥관 및 혈관에 대한 활성작용을 나타내는데 이 과정에 부분적으로 DMSO의 cholinesterase 억제작용이 관여하는 것으로 여겨진다.[69,168] 또한 DMSO는 생체내 및 시험관내에서 알콜 탈수소효소(alcohol dehydrogenase)의 활성을 억제하며[106,131] 마우스에 대한 실험결과 DMSO의 상대적인 투여량과 투여 시간에 따라 에탄올의 치사량을 증가시키기도 하고 감소시키기도 하는 것으로 나타났다.[106] 사람에서 DMSO와 알콜을 동시에 투여했을 때 지각기능손상(psychomotor impairment) 및 신경전달속도의 완화 가 알콜만 투여했을 때보다 약 2배정도 증가하는 것으로 나타났다.[106] 따라서 알콜중독환자의 치료에 약간의 효과가 있을 것으로 여겨진다.[116] 또한 알콜과 DMSO를 동시에 투여했을 때 호흡을 통한 DMS의 배출 및 口臭가 현저히 감소하며 대부분의 알콜냄새도 사라진다.[106] 농도가 높은 DMSO는 실험관내에서 기타 여러가지 효소의 활성을 자극 또는 억제한다.[118] 그러나 요구되는 DMSO의 농도가 너무 높을 때는 임상적인 적정선을 취하기가 불가능하다.

5. 냉동보존 및 냉상방지 효과

DMSO는 정자[103,194], 수정란,[52,181] 혈소판,[12,162] 기타 혈액성분,[103] 종양세포[64] 및 조직배양세포[9,43,135] 등의 냉동보존에 이용되고 있는데 어떤 면에 있어서는 glycerol보다 효과가 우수한 것으로 알려졌다.[43,103,135]

혈소판을 DMSO 용액중에서 냉동보존하면 수 개월 후에도 자가면역증 환자에게 사용할 수 있으며,[12,162] -120℃의 DMSO 용액에 냉동보존한 포유 동물의 세포는 1개월 후에도 정상적인 증식이 가능하다.[43,85] 또한 1.0~2.0M DMSO 용액중에 냉동보존된 포유 동물의 수정란도 정상적인 발육이 가능하다.[52,181] DMSO에 의해 냉동보존이 가능한 것은 일차적으로 물분자의 결정격자 형성을 파괴하기 때문이고 이차적으로는 해빙 과정에서 유리되어 세포에 손상을 일으키는 원자단 제거작용에 기인하는 것으로 여겨진다.

6. 방사선 손상방어 작용

조직이 이온화된 방사선에 노출될 때 자유 원자단이 유리되어 세포에 손상을 일으키게 된다.[9,150] 시험관내에서 DMSO 또는 보다 적은 양의 DMS는 이온화 방사선으로부터 세포 및 장기를 보호한다. 마우스에 방사선을 조사하기 5분전에 DMSO를 국부도포한 결과 치사량을 조사시켜도 죽지 않았다.[9]

7. 국소빈혈에 의한 손상 방지효과

국소빈혈로 인한 조직의 손상은 빈혈발생시 세포로부터 자유원자단이 유리되기 때문에 일어난다.[150,169] 생체내 및 시험관내에서 DMSO는 세포, 조직 및 전 장기까지도 빈혈로 인한 손상으로부터 보호할 수 있는데[3,49,77,82,140,150,169] 이는 방사선 손상시와 마찬가지로 일차적으로 DMSO가 원자단을 제거시키기 때문이다. 이러한 보호효과를 얻기 위해서는 DMSO를 원자단이 유리되기 이전이나 또는 동시에 투여해야만 한다. 생체내에서의 DMSO에 의한 혈관, 심맥관장기, 중추신경 및 기타 장기에 대한 보호효과는 모두 빈혈손상 방지작용에 기인한다.[150,169]

8. 항균작용

시험관내에서 5~50% DMSO는 *M. tuberculois, Staphylococcus spp. Streptococcus spp, Salmonella spp., E. coli, Proteus spp.* 등의 병원성 세균과 백혈성 환자로부터 분리한 균주에 대하여 정균작용(bacteriostatic) 및 살균작용을 갖는다.[86,137,166,192] 또한 DMSO는 구강 및 액와의 정상적인 미생물 층의 세균수를 감소시킨다.[87,93] 그러나 실제 임상에서 DMSO는 단지 약한 항균작용을 나타내는 것으로 여겨진다.[137,192] DMSO에 의하여 세균의 저항성이 변화될 수 있는 것으로 알려져 왔으나 확실히 밝혀지지 않았다.[137,192] 시험관내에서의 실험결과 DMSO가 항생제의 작용에 대해 뚜렷하게 유익한가 아니면 유해한가는 아직 확실히 밝혀지지 않았다.[137] 생체내에서 1% DMSO는 抗眞菌力을 갖지 못하나[61] 5~45% DMSO는 *Candida albicans*에 효과적이다.[93] 抗眞菌劑와 DMSO를 같이 사용할 때 곰팡이성 무좀(tinea pedis),[86] 말의 피코마이코시스(phycomycosis)[114] 및 기니픽의 인위적으로 유발시킨 ring worm[136] 등에 임상적인 효과가 있는 것으로 나타났다. DMSO는 또한 바이러스성 질환의 화학치료제로 이용되는데 Herpes Zoster(Shingles)의 치료에 사용되는 여러 바이러스치료 제제의 부형제로 쓰여진다.[25,165,134] 그러나 이러한 항균 기전은 밝혀지지 않았다. 생체내에서의 DMSO의 효과는 아마도 면역반응계에 대한 작용[5,14,133]과 내독소에 의한 조직손상을 억제시키는 작용 등과 관련이 있는 것으로 여겨진다.[22,196]

9. 소염효과

DMSO는 실험대상에 대해 염증이나 부종을 감소시키기도 하고[182,186] 그렇지 않을 수도 있는 것[8]으로 나타났다. 임상에서 급성 근-골격계 손상,[10,25,26,37,45,60,65,80,88,142,148,175] 외상 및 염증으로 인한 급성 중추신경계 부상,[97,110,142,143] 수술 후 심한 통증 및 부종이 예상될 때[45,78,88,130,145,147,139] 또는 감염 및 오염 상황에 대해[2,8,22,28,45,99,107,113,114,115,116,120,141,165] DMSO 치료가 소염효과를 나타내는 것으로 보고되었다. 만성 염증에 대해 지속적인 효과를 얻기는 어렵지만 류마티스성 질환,[79,108,158,183] 관절의 만성적 염증[17,25,37,63,80,129] 및 간질성 방광염[1,132] 등에서는 몇몇 성공 사례가 보고되어 있다. 급성 염증에 대해 DMSO가 효과를 나타내는 기전은 아마도 유리 원자단의 제거 작용에 기인하는 것으로 여겨진다.[34,63,150,186] 또한 면역계에 대한 DMSO의 중재효과도 소염 작용에 기여하는 것으로 여겨진다. 연구 결과에 따르면 염증 세포의 유주억제[5], 세포면역 반응의 조절(modulation)[14] 항체생성 억제[133] 및 섬유아세포의 증식을 억제하는 것은 만성질환에서 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다.[16,182]

10. 진통 효과

DMSO에 의한 진통작용은 프로케인 유도체에 의한 국소마취제 보다 마취성 진통효과가 우수한 것으로 여겨진다. 쥐에서는 쥐를 뜨거운 열판위에 올려 놓고(hot plate test) 꼬리를 때려서 통증을 가하는 실험법(tail flick test)이 마취성 진통효과를 측정하는 표준 시험법으로 이용된다. 이러한 방법으

로 DMSO의 진통 효과를 연구한 Haigler에 의해 naloxone은 길항되지 않는 몰핀에 필적하는 효과를 일으키는 것으로 보고되었다. 수 많은 임상실험과 임상보고에서 급·만성 근골격계 질환에 대한 통증제거[17, 25, 26, 37, 44, 45, 60, 8, 108, 127, 129, 148] 및 수술 후의 절개통과[44, 130] 기타 여러 원인에 의한 통증을 제거[7, 17, 44, 45, 60, 81, 116, 126, 149, 161]하는데 대한 DMSO의 효과가 입증되었다. 사람 및 동물에 대한 실험에서 DMSO를 독자적으로 국소에 투여했을 때 나타나는 마취효과는 프로케인 유도체의 국소침윤 마취에 의한 것보다 약한 것으로 나타났다.[21, 86] Brecher는 9% tetracaine 염기와 100% DMSO제를 국소투여 했을 때 탁월한 국소마취효과가 나타난다고 보고했다.[21]이때 tetracaine 염기는 염 상태일 때보다 활성이 좋아지고 또 용해도도 증가한다(물에서 보다 DMSO에서 용해도가 크다). 순수한 DMSO는 국소 자극으로 인한 합병증을 일으키기 때문에 임상적용이 금지되어 있다.

시험관내에서 25% 이상의 DMSO는 신경전달속도를 떨어뜨리고 때로는 완전히 차단하기도 하는데 이러한 신경의 기능상실은 실험장치를 세척하여 DMSO를 제거해 주면 다시 회복된다.[21, 156] DMSO의 진통효과는 이러한 신경차단 기전에 의한 것으로 여겨진다. 그러나 생체내에서의 유효한 농도를 얻기가 매우 어려운 실정이다. DMSO는 마취시 중추신경계에 커다란 영향을 주는 것으로 여겨지지만 아편수용체(opiate-receptor)에는 관여하지 않는 것으로 나타났다.[21] 부가적으로 급성질환시에 원자단 제거 작용에 의해 조직손상 및 국소신경자극을 방지하는 것도 마취효과를 일으키는 요인으로 작용한다.

11. 응고에 대한 효과

DMSO는 혈소판 응집을 억제하거나 응집 속도를 감소시키며 또 혈관 내피세포를 보호하는 작용을 한다. 따라서 작은 혈관의 분지 부위에서 섬유소성 혈소판혈전(platelet fibirin thrombi) 형성을 억제한다.[46] 이러한 antithrombogenic effects는 barbiturates나 methylpredmisolone에 의한 것보다 우수한 것으로 여겨진다.[46] 반대로 DMSO에 의해 응혈속도가 빨라지고 과잉응혈이 일어났다는 보고도 있다.[33, 68] Davis 등에 의해 DMSO는 시험관 내에서 1% 또는 그 이하의 농도에서는 응혈 촉진효과가 있으며 5%나 그 이상의 농도에게는 응고를 지연시키거나 방지한다고 보고하였다.[33] de la Torre는 DMSO의 혈전형성억제 작용 및 이로 인한 국소 빈혈 손상의 방지효과가 탁월한 것은 DMSO의 prostaglandin-thromboxane과 혈소판 계통에 대한 작용에 기인하는 것으로 이로인해 빈혈성 조직손상을 일으키는 병리화학적 연쇄반응계(pathochemical cascade)에서 생화학적 반응, 혈관반응 및 항체형성과정 등을 억제하게 되는 때문인 것으로 추측했다.[34] 그의 이러한 주장은 설명이 잘 되어져 있고 다양한 작용을 일으키는 DMSO의 여러 성질들을 충분히 강조한 것이다.

12. 기타의 여러성질

포유동물의 심근에 대한 DMSO의 효과에 관한 실험에는 논의의 여지가 많고 상반되기도 하는 결과들이 얻어졌다. 즉, 투여량이나 대상동물의 종류에 따라 심근수축의 變力性(inotropic)이나 變時性(chronotropic)에 음성반응 또는 양성 반응이 다르게 나타날 수가 있다. 또한 시험관 내에서는 심근의 표본 상태(예를 들면 심근의 표본을 띠 모양으로 채취하여 설치하거나 혹은 심장 전체를 표본으로 설치하는 등)에 따라 그리고 생체내에서는 실시한 마취형태에 따라 결과가 다르게 나타났다.[30, 37, 134, 168, 169] DMSO는 사람과 고양이에 대해 digitalis류의 작용을 강화시키며[175] 특히 고양이에서는 이 약제의 中毒量을 현저히 감소시킨다.[168]

그리고 개,[30, 67, 134] 토끼, rhesus monkey[168]에 대량 투여했을 때 호흡의 속도와 깊이를 증가시킨다.

DMSO를 국부, 경구 및 비경구적으로 투여 했을 때 이뇨작용이 일어나는데 이러한 효과를 일으키는 기전은 DMSO가 강한 吸濕性을 가지며 또한 신장을 통하여 신속히 배달되는 것으로 DMSO가 수분을 끌어들여 뇨로 배출되는 수분의 양을 증가시키는 것으로 여겨진다.[134, 168]

DMSO의 배출은 주로 오줌을 통해서 이루어 지며[92] 일부(2%이하)는 변으로 배출되고 약 3%이하는 DMS 형태로 호흡시에 배출된다.[72] DMSO 의 배설반감기는 사람에서 약 4일 정도이고 쥐에서는 6~8시간 정도인데 피하로 투여할 때는 약 $\frac{1}{2}$가량 연장된다.[92] DMSO는 mast cell로부터 히스타민 분비를 일으키기[86, 178] 때문에 DMSO 투여 후에 국소 혈관의 확장 및 피부의 과민반응이 흔히 관찰된다. 사람을 포함하는 몇 종류의 동물에서 DMSO를 국소, 경구 및 비경구적으로 투여할 때 정신 안정

및 진정효과가 나타난다.[20,25,91] 이러한 작용에 의해 개에게 DMSO를 정맥 주사하면 마취를 지속시키기 위한 chloralose나 metohexital의 유지량을 감소시킬 수 있다.[134] 또한 마우스에서 hexobarbital 수면시간을 연장시킨다.[89] DMSO에 의한 치료과정에서 trisomy-21의 중독 등으로 인한 지진아의 정신상태와 심리발육 촉진 등의 효과가 나타났다.

DMSO의 독성

DMSO는 독성이 매우 약하기 때문에 실험 동물에 국소, 경구, 비경구, 투여시 LD-50은 상당히 높다.[29,153,172] 마우스, 쥐, 고양이, 개, 원숭이에 대한 정맥 주사시의 치료 투여량은 10~45% 용액 상태로 1.0g/kg 정도인데 이때는 주의깊게 관찰 하면서 서서히 주입해야 한다. 실험동물에게 치사량에 가까운 양의 DMSO를 정맥으로 주사한 결과 진정, 이뇨, 혈관내 용혈 및 혈뇨증 등이 나타났다.[29,172] 그리고 치사량을 투여했을 때는 의기소침, 경련, 호흡곤란, 호흡촉박, 저혈압, 폐수종 및 호흡정지 등을 일으키며 죽어갔다.[29,172] 실험동물에게 치사량 이하의 DMSO를 매일 정맥주사한 결과 靜脈炎 및 정맥폐쇄를 일으켜서 2~4주 후에 죽었다. 이 과정에서 개에게서는 口臭, 빈혈, 혈색소뇨, transaminase, creatine치의 증가 등이 일어났고 원숭이에서는 투여량에 따라 회복이 가능한 혈액의 희석 및 transaminase치, 혈당량, 혈소판 및 백혈구 수 등의 급작스런 변동이 수반되었다.[29,172]

마우스에 2.5g/kg, 쥐에 1.0~4.0g/kg의 DMSO를 매일 경구 투여했을 때 6주후에 치사를 일으켰는데 간변성 및 신장염의 조직학적 소견이 확인되었다.[29,172] 다른 한 실험에서는 쥐에게 매일 1.0~10g/kg의 DMSO를 59일간 경구 투여했으나 중요한 변화를 일으키지 않은 것으로 보고되었다. 개에서는 2.5~10g/kg을 매일 투여했을 때 口臭, 구토(수일 경과 후 또는 투여량을 줄였을 때 자동 회복됨), 안구의 변화 등이 나타났고[85,171] 폐사된 개에게서는 간변성 및 위장관의 출혈성병변 등의 소견이 나타났다.[171]

또한 토끼와 개에게 장기적으로 매일 국부 투여했을 때도 안구의 변화가 나타났다. 사람에 대해서 자발적인 피실험지원자(죄수, 의과대학생 및 연구가 자신들 등)를 대상으로 국소 투여에 대한 기록할 만한 임상실험이 실시되었는데 그 결과 사람에서 직접적으로 DMSO에 기인하는 치명적인 독작용은 확인되지 않았다.[24,25,153]

반면 모든 동물에서 DMSO에 의한 피부 반응은 흔하게 나타난다.[24,26,61,86,87,153,165,172,178] 특히 DMSO는 대기와 접촉하는 조직에 있는 수분과의 반응으로 인해 열의 발생이 나타난다.[19] 이때 히스타민 분비에 의한 국소혈관의 확장도 열의 발생에 기여한다.[86] 이로인한 온도의 상승은 열탐자를 피부 및 피하조직이나 인접 근육속에 넣어서 측정할 수 있다.[19] 이와같은 열의 발생은 사람에게서도 일어나나 이로 인한 심각한 손상은 일어나지 않는다. DMSO를 국부적으로 반복 투여할 때 피부의 경화, 건조 및 박리 현상이 일어나는데[86,87,172] 이는 흡수성이 강한 DMSO분자가 좌우의 외층으로부터 물분자를 제거하기 때문이다. 10~100% DMSO 용액을 국소투여한 후에 흔히 다양한 정도의 발진(erythema) 및 소양증(pruritis)이 관찰된다.[24,26,153,172] 또한 실험적으로 80~90% DMSO를 투여했을 때 드레싱으로 인한 폐쇄부위, 搔爬(scratch test)부위 및 정맥주사부위에서 膨疹(wheal) 및 發赤擴張 등이 계속적으로 발생했다.[86,178] 이러한 알러지성 반응은 그 부위에서의 비만세포의 탈과립(degranulation)에 기인한다.[86,178] 따라서 이러한 반응은 반복적 투여에 의해 감소된다.[24,86]

DMSO의 국부 투여에 의한 피부 과민반응은 대개 DMSO의 농도가 높을 수록(70~100%) 강하지만 10%에서도 자극은 일어난다.[26,86,153,178] 때때로 개인적인 경험으로 볼 때 DMSO의 투여시에 아무런 반응이나 부작용도 일어나지 않을 수도 있다.[24,26,86,87,178]

알러지 반응은 사람이나 동물에게 실험적으로 유발시키기 어려운 것으로 DMSO에 대한 특이한 感作에 기인하는 것이다.[86] 어떤 개체에서는 수포형성 및 蕁麻疹 등을 수반하는 심한 피부염을 일으키기도 한다.[61,86,87,178] 연구 보고에 따르면 이와 같은 피부 반응으로 인해 치료 계획이나 연구를 중단해야 하는 경우가 발생하기도 한다.[24,61,80] 이러한 심한 알러지 반응은 사전에 항히스타민제를 경구적으로 투여하거나[61] 또는 피부에 국소적으로[86] 침투시킴으로써 감소시킬 수 있다. 그러나 항히스타민제를 DMSO와 함께 투여할 때는 효과가 없다.[61] 과민성 개체에서는 DMSO의 투여로 인해 심한 반응을 일으킬 수 있다.[61] DMSO는 페니실린이나 중금속 등과

같은 일부 알러지인자의 침투력 및 반응력을 증가시키지만 다른 인자들에 대해서는 반응력을 감소시킬 수도 있다.[86,178] DMSO투여시에 나타나는 심한 과민 반응이 DMSO 자신에 의한 것인지아니면 면역계에 대한 알러지 인자의 운반 결과에 의한 것인지는 확실치 않다.

DMSO의 안구에 대한 독성은 1965년 Rubin에 의해 보고되었다.[70,152] 그는 어린 토끼에게 매일 다량의 DMSO를 경구 또는 경피투여했을 때 안구의 변화가 일어난다고 보고[152] 했는데 그의 이러한 보고는 FDA로 하여금 DMSO에 대한 임상 연구를 주춤하게 했다.[70] 그리고 계속된 조사에서 개에게 매일 5～20g/kg의 DMSO를 9주 동안 경구 투여한 결과 유사한 수정체의 변화를 일으킴이 입증되었다.[85,152,171] 또한 토끼에게 매일 50% DMSO를 8㎎/kg씩 90일간 경피 투여했을 때도 수정체의 변화를 일으켰다.[152] Rubin은 또한 DMSO 투여를 중단한 개에서 안구의 퇴행변화가 불완전하게 나타나는 사실도 보고했다.[152] 이러한 안구의 변화는 어린동물일수록 빈발하며 또 신속히 발생한다.[152,190] 토끼에게 10～100%의 DMSO를 하루에 3회씩 6개월간 안구에 투여한 결과 검안경, 생체현미경 및 안구경(lentinoscope)에 의한 검사와 안구내압 측정 결과 처치를 한 군과 처치를 하지 않은 반대편의 대조군 사이에 아무런 차이점도 나타나지 않았다.[190] 토끼, 개, 돼지 등에서 나타나는 안구의 특징적인 변화는 수정체의 광선투과 조절기능에 변화를 일으켜서 근시나[85,152] 복시[190] 현상을 초래한다.

수정체의 변화는 가수나 탈수에 기인되는 것으로 여겨지지는 않는데 이는 수정체에 축적되어지는 DMSO의 양은 심각한 정도가 아니기 때문이다.[92,152] 기니픽에 대해 DMSO를 경피 또는 피하로 투여한 결과 白內障(위에서 언급한 수정체 변화와는 다름)이 발생되었고 토끼에서도 발생되었다는 보고가 있다.[152,153] rhesus monkey에 대한 한 연구에서 매일 9 g/kg의 DMSO를 14주 동안 투여한 결과 안구의 변화가 일어났는가 하면 다른 한 연구에서는 18개월 동안이나 투여해도 안구 변화를 일으키지 않는 것으로 보고되었다.[153] 말에게 매일 0.6g/kg을 피하로 2개월간 투여한 결과 근시 성향을 띄는 경미한 定位굴절(static refraction)을 일으켰다.[153]

사람에 대한 다음의 임상조사 결과 아무런 유해한 안구의 변화도 일어나지 않은 것으로 나타났다.

1. 157명을 대상으로 7.5～66% DMSO를 1～5개월간 안구에 투여한 실험[62]

2. 독일에서 실시한 5가지 DMSO 제제에 대한 임상실험[94]

3. 50% 용액의 형태로 매일 125㎎의 DMSO를 1～7년간 안구에 투여한 실험[55] 위의 사실들을 요약해 볼 때 안구에 독성을 일으키기 위한 DMSO의 투여량은 치료량 보다 훨씬 큰 것으로 여겨진다. 즉; 사람 및 동물에 대한 장기간의 독성실험 결과 치료량의 DMSO를 硝子體內(intravitreal) 또는 안구내로 투여할 때 나타나는 특성은 매우 약한 것으로 보고되었다. 동물 및 사람에 적용했던 결과에 따르면 개에 대한 안구변화가 잘 기록되어 있고 말 및 영장류(인간을 제외한)에서는 안구변화가 의심되나 확실한 발생 예가 없는 것으로 보고되었다. 따라서 보다 많은 인구가 요구된다.

DMSO는 생체 및 시험관 내에서 똑같이 용혈작용이 있다.[29,41,58,172,185] 생체내에서의 용혈 정도는 DMSO의 농도, 투여속도 그리고 용액의 삼투압에 따라 다르다. 비록 1.0g/kg의 양을 정맥내로 투여한다해도 농도가 40% 이하일 때는 가벼운 정도의 일시적인 혈색소뇨 현상은 나타나지만 PCV에는 커다란 영향을 일으키지 않는다.[185] 시험관내에서 2～7% DMSO(V/V)는 사람 적혈구의 삼투압 변화에 대한 저항력을 떨어뜨린다.[58] 이때 적혈구의 파괴 정도는 동물의 종류에 따라 다르며 DMSO에 대한 적혈구의 감수성은 좀 특이적인 것으로 여겨진다. 따라서 정맥투여가 보편화되기 위해서는 종의 차이에 대한 보다 많은 연구가 있어야 한다.

마우스, 쥐, 개, 고양이 등에서 경구 및 정맥투여시 신장에 대한 독성이 보고되어 있다. 즉, 혈뇨, 혈색소뇨 등이 나타나며 부검시 경미한 細尿管性腎臟症(tubularnephrosis)과 신장염이 확인되었다.[29,172] 그러나 이러한 증상은 DMSO에 의한 혈관내 용혈의 속발증으로 나타나는 hemoglobin nephrosis의 결과로 보이며 DMSO의 신장에 대한 특이적인 독성에 기인하는 것은 아니다. 사람 및 쥐에 대한 실험에서 10～4.% DMSO를 일일 1.0g/kg의 비율로 5% 포도당 용액에 혼합하여 정맥내로 3일간 투여했을 때 혈색소뇨는 나타나지만 신장기능에는 별다른 이상이 발견되지 않았다. 또한 DMSO는 쥐에서 $K_2Cr_2O_4$에 의한 신장손상의 유발에도 관여하지 않았다.[15] 사람 및 동물에 대한 또 다른 조사 결과 DM

SO를 경구 및 비경구적으로 투여했을 때 이뇨작용은 관찰되었으나 뇨중의 BUN이나 크레아치닌에는 큰 변화가 없는 것으로 나타났다.[15,87,172,185] 개와 쥐를 대상으로 실시한 최근의 조사에서 20% DMSO 용액을 3.0g/kg의 비율로 주입할 때 신장의 국소빈혈성 손상(ischemic insult)에 대한 보호효과가 있음이 입증되었다.[8,2] 또한 이러한 DMSO의 치료에 의해 신장의 기능 및 생존력이 극적으로 증가되었다.[82]

실험동물에 대한 만성 독성 실험결과 간장에 대한 독성이 있는 것으로 보고되었다.[29,153,172] 사람에서는 DMSO의 투여와 때를 같이하여 일시적인 transaminase치의 증가를 보이는 것으로 보고되어 있으나 그다지 중요시되고 있지 않다. Yellowless는 2명의 DMSO에 의한 간독성증상 환자를 진단했으나 이는 다른 약물 치료와 중복되어 일어나는 합병증으로 판명되었다.[184,193]

DMSO는 체내에서 microsomal enzyme에 의해 대사되는데 동물에게 바비튜레이트를 투여하면 microsome이 유도되어 DMS-O_2의 형성이 증가한다.[58] DMSO 용액에 녹아있는 여러 독소들은 고무 장갑이나 피부를 쉽게 투과한다.[13] 따라서 방향족 탄수화물과 같은 간에 대한 독성을 지닌 화합물들이 DMSO 용액에 녹아있을 때는 매우 위험한 중독증을 일으킬 수 있다.[90,91] DMSO는 일부 발암 인자들에 대한 간의 대사 및 결합력을 증가시킨다.[100] DMSO의 간에 대한 독성은 그것이 일차적으로 DMSO 자신에 기인하는지 아니면 이차적으로 독성물질을 간으로 운반한 결과인지는 분명치가 않다.

DMSO는 조류 및 포유류에 대해 畸形胎兒의 유발효과가 있는 것으로 보고되어 있다. 부란을 시작한 지 72시간 및 96시간에 50%의 DMSO를 1~305㎎씩 닭의 卵胚에 주사한 결과 胚의 발육단계에 따라 높은 기형 병아리의 발생율을 보였다.[39] 또 임신 중의 마우스, 쥐, 토끼 등에 다량(4~10g/kg)의 DMSO를 반복투여(경구 및 복강내로)한 결과 유산 및 기형태아의 분만이 나타났다.[39] 포유류에서 DMSO에 의한 기형발생 효과는 약한 것으로 여겨지지만 FDA는 임신동물에 대한 투여를 금하고 있다. DMSO는 포유동물의 정액[103,194] 및 수정란[52,181]의 냉동 보존에 유용하게 사용되고 있다.

DMSO는 다른 독성 화합물과 혼합하여 사용할 때 최대의 독성을 나타내는 것으로 여겨진다. 한 예로 사람에서 DMSO를 페노다이아진 유도체와 혼합하여 사용한 결과 심한 저혈압 증세를 일으켰다는 임상보고가 있다.[184,193] 또한 바비튜레이트로 마취된 고양이에 대한 DMSO의 치사량은 $\frac{1}{10}$로 감소하는데 이는 반대로 DMSO가 고양이에 대한 바비튜레이트의 치사량도 현저히 감소시킨다는 것도 의미한다.[172] DMSO는 고양이에 대한 디지탈리스의 유효투여량 및 중독량을 크게 감소시킨다.[172]

위에서 언급한대로 간장독성물질 및 발암물질 들은 DMSO에 의하여 간으로 운반되고 또 독성도 강화된다. 개의 모낭충증 치료를 위하여 염화탄수화물(benzine hexachloride)용액을 DMSO와 같이 국소적으로 투여한 결과 benzine hexachloride 중독증상을 보이며 폐사했다.[78,85] 또한 말에게 DMSO와 수은을 주성분으로 하는 red blister를 다리 말단부위에 같이 투여한 결과 수은중독을 일으키며 폐사했다.[151] M-99는 야생동물의 포획용으로 널리 사용되고 있는 혼합 마취제인데 사람에 대해서는 치명적인 약제이다. 이러한 M-99분말은 물에는 잘 녹지 않으나 DMSO에는 매우 잘 용해된다. 따라서 아프리카 등지에서 이러한 용액이 많이 사용되고 있는데 사람에게 중독증을 일으킨 사례가 보고되어 있다.[180]

DMSO는 아세틸콜린 분해효소 억제효과[156,157] 가 있을 뿐만 아니라 유기인제와 같은 기타 아세틸콜린 분해효소 억제물질의 침투력 및 독성을 강화시킨다.[75,153] 따라서 비록 Kocsis의 보고[88] (DMSO 가 일부 불가역적인 아세틸콜린 분해효소 억제 물질의 독성을 감소시킨다)가 있기는 하지만 DMSO를 유기인제 및 기타 아세틸콜린 분해효소억제 물질과 같이 사용할 때는 극도의 주의가 요구된다.[75,153]

DMSO는 알콜탈수소효소를 억제하여 에탄올로 인한 정신억제 및 신경전달완화를 가중시킨다. 그러나 이러한 작용의 임상적 중요성에 대해서 확실히 밝혀져 있지 않기 때문에 보다 깊은 연구가 요구된다.[106]

DMSO는 morphine, chloropromazine, ouabain, reserpine, d-tubocurarine, aspirin, insulin, vincristine, nitrosurea, 등의 LD-50치에 대해서는 별다른 영향을 일으키지 않는 것으로 나타났다.[153]

수의사 및 의사들은 DMSO의 치료를 계획하거나 또는 처방을 내리기 전에 환자의 투약경력 및 환자가 화학물질에 노출되었을 가능성과 DMSO와 다른 약제의 상호작용에 의한 독성상승 이러한 작용이

이미 밝혀져 있건 밝혀지지 않았건 간에) 등에 대해 잘 숙지하고 있어야만 한다.

또한 DMSO의 투여를 시작하기 전에 이미 투여되어진 약제에 대해서도 고려해야만 한다. 비만세포종양에 걸려있거나 의심이 되는 동물에게 DMSO를 투여하면 비만세포의 脫顆粒을 일으켜서 돌발적으로 생명이 위태롭게 될 수도 있으나 아직까지 이러한 사례에 대한 보고는 없다. 탈수된 동물에게 DMSO를 투여하면 이뇨작용으로 인해 적절한 수액공급을 해주지 않는 한 탈수상태가 매우 심화된다. 또한 shock에 빠져있는 동물에 대해서는 DMSO의 혈관 확장 작용에 의해 代償不全을 초래한다.

DMSO의 發癌性에 대해서는 아직 완전한 연구가 되어있지 않다. 이제까지 밝혀진 자료에 따르면 DMSO 자신에 의한 발암성은 인정되지 않으며 오히려 종양의 치료에 효과가 있을 것으로 여겨진다. 그러나 DMSO는 여러 발암물질에 탁월한 용매로 작용하며[100] 특히 방향족 탄수화물이나 아조화합물(azocompounds; −N=N을 갖는 화합물)과 같은 것은 DMSO에 용해되어 쉽게 고무장갑을 투과한다.[13] 따라서 발암성 물질이나 발암 가능성이 있는 물질을 함유한 DMSO 용액을 취급할 때는 각별한 주의를 기울여야 한다.

DMSO의 치료적 적용

1. FDA의 공인을 받은 DMSO의 적용증.

말의 외상으로 인한 급성 부종은 DOMOSO® 의 적용이 추천되어지며, FDA의 공인을 얻은 유일한 질환이다.[38] 그리고 FDA가 허락하는 유일한 투여경로는 국소투여 뿐이다.[38] DMSO는 급성 捻挫, 挫傷, 활액낭의 염증 및 이들과 관련된 연조직의 부종과 혈종에 대하여 통증 및 부종을 제거하고 기능을 회복시키는 효과가 이제까지의 전통적인 치료법에 비해 훨씬 빠르다는 것이 사람[17,25,26,37,45,60,80,148,175]및 개[10,75,88] 와 말[38,65,99,182] 을 대상으로 실시한 임상실험의 결과와 수의사 및 의사들의 임상조사에서 얻어진 수 많은 일화들을 통해 입증되었다. 수술 직후의 절개창에 의한 부종에도 DOMOSO®의 적용이 고려될 수 있다. 많은 연구자 및 임상가들에 의해 수술 직후 절개부 주위에 DMSO를 투여했을 때 통증 및 부종을 제거하고 상처를 치유하는데 효과가 있음이 입증되었다.[6,85,130,147]

가축의 급·만성 耳炎은 일반적인 전신 및 국소치료법에 의해 치유가 잘 되지 않았다. 이러한 질환의 염증 및 화농의 치유에 SYNOTIC®의 적용이 추천된다.[39] 그러나 DMSO는 개에서 耳道를 통한 스테로이드, fluocinolone acetonide의 침투를 촉진하기 때문에 스테로이드와 함께 지속적으로 투여하게 되면 부신피질의 변화를 초래한다.[39] Asen이 사람에서 임상조사한 결과에 따르면 DMSO를 항생제와 함께 쓸 때는 물론이고 독자적으로도 耳炎의 치료에 효과가 있는 것으로 여겨진다.[7] SYNOTIC®을 사용할 때는 그 질환의 원인을 제거하기 위해 적절한 항균요법을 병행하는 것이 바람직하다.[39]

사람에서 FDA로부터 DMSO의 투여가 허용된 질환은 간질성 방광염이 유일한 질병이다.[3] 나이든 여성에게 빈발하며 통증이 심한 질환으로 방광고유막의 염증 및 천정부 근육의 섬유화로 특징지어지는 Hunner's ulcer는 원인이 분명하지 않기 때문에 일반적인 치료법에 의해서는 잘 낫지 않는 병이다.[132] RIMSO-50®은 치료가 잘 되지 않는 간질성 방광염에 대해 방광내로 직접 주입하도록 허용되었다.[1] DMSO는 가축에 방광내로 직접 투여하는 것은 특히 고양이에게 어떠한 방법으로도 투여할 수 없도록 FDA의 제한을 받고 있다. 그러나 최근 Veterinary Forum[59,107] 에서는 "plagged tomcats"의 치료를 위해 방광내 주입을 권장하고 있다.

2. DMSO 투여로 효과가 있는 적응증

DMSO의 국소적용으로 구강궤양,[93] 당뇨병 으로 인한 피부궤양,[116] 靜脈瘤에 의한 피부궤양,[116,165] 기타 다른 원인에 의한 만성 피부궤양,[81,112,116,120,160,161,163,165] 화상,[60,80,116,165] 개방창,[45,99] 피부이식[66,165] 의 치유속도가 빨라진다. 말의 尉骨이나 腕骨 하단부의 상처에 DMSO를 투여하면 과도한 결재조직의 증식이 억제되어 2～3회 투여로 치유된다.[99]

또한 DMSO를 항생제나 스테로이드와 같이 사용하면 일반적인 치료법에 의해 치유가 되지 않는 만성의 고질적 궤양에 치료효과가 증가한다. 말의 하브로네마 선충 감염증(summer sore)은 habronema 유충의 감염에 의해 개방창이 생기는데,[47,112,115,120] DMSO를 trichlorfom, dexamethasone, nitrofurazone 연고와 함께 국소적으로 투여할 때 효과가 있다.[112,115,120] 그러나 이러한 특수한 치료에 대한 치유반응을 평가할 때는 신중을 기해야만 한다. 말의 phycomycosis[114] 및 발의 습진(scratches)[113] 에 대해 DMSO, 항진균제 및 스테로이드 혼합치료가 효과

가 있는 것으로 보고되었다. 새장에서 기르는 새에게 잘 발생하는 지속적인 포도상구균의 감염으로 인한 심한 궤양성 질병인 발가락염증(bumble foot)은 치료반응이 좋지 않기로 유명한 질병이다. 그러나 Dr. T. R. Redig은 이러한 질병에 걸린 발가락을 외과적으로 잘 정리하고 세척한 후에 DMSO, carbenicillin 및 dexamethasone을 혼합(Azium®)하여 국소 투여한 결과 만족할 만한 치료효과를 얻을 수 있었다.[68, 141] 개에서 자신이 물어 뜯어서 발생하는 四肢末端의 궤양성 질환인 acral lick dermasitis 또는 lick granuloma에 대해서도 SYNOTIC®과 flunixin meglumine의 혼합치료시 효과가 있을 것으로 기대된다.[163]

한 보고에서 DMSO를 수술부위에 도포해 줄 때 수술 후의 섬유소성 유착이 감소하는 것으로 나타났다.[109] 쥐를 개복하여 위장관의 장막을 깨끗이 변연절제한 다음 수술 직후와 수술후 2일째에 DMSO를 복강내로 주입한 결과 섬유소성 유착이 현저히 감소했고 일부에서는 전혀 나타나지 않은 경우도 있었다.[109] 이러한 작용의 기전은 DMSO의 antithrombogenic effect와 섬유아세포 증식 억제 효과에 의한 것으로 여겨진다. 사람과 말에서는 복강수술 후의 유착에 의해 종종 심각한 합병증이 유발되는 경우가 있는데, 말에서도 DMSO의 위와 같은 효과가 인정된다면 말의 疝痛에 대한 외과적 치료시 보조제로서 상당한 가치가 있을 것이다.

중추신경계의 급성 외상, 염증, 부종 및 국소빈혈이 인위적인 실험[3, 27, 35, 36, 73, 77, 78, 111, 54, 155] 및 임상증례[97, 142, 143, 185]에서 DMSO의 정맥투여로 치료되었다. 사람, 영장류, 말, 토끼, 쥐 및 저어빌에서 외상이나 혈류장애로 인한 뇌[3, 37, 38, 111, 142, 185] 또는 척수[35, 36, 73, 97, 143, 154, 155]의 손상시 DMSO를 다른 치료제와 혼합하여 투여할 때 동물의 생존력을 증가시키고 신경의 구조 및 기타 여러가지 생리척도(뇌의 관류, 뇌압, 부종 및 산소분압) 그리고 조직학적 형태 등을 강화시킨다는 보고가 있다. 또 다른 실험에서 1.0g/kg에서 25g/kg까지의 DMSO를 중추신경계의 손상 발생 즉시와 손상 당일 및 손상 후로 분류하여 투여한 결과 몇몇의 상황에서는 효과가 거의 없거나 전혀 없는 것으로 나타났다.[74, 77, 101, 126] 그러나 이때 나타난 결과가 바람직하건 않건간에 주의깊게 분석되어져야 한다. 왜냐하면 그 결과가 원래부터 부적절한 수의 실험대상으로부터 얻어졌을 수도 있기 때문이다. 또한 증상의 호전이 어떻게 이루어지든간에 DMSO 치료의 결과는 조사된 척도나 조사기간 등에 따라 다르게 나타날 수 있기 때문이다. 어떤 조사자들은 DMSO와 dexamethasone의 혼합치료[35] 또는 DMSO와 척수절제술에 의한 치료를 병행[154, 155]할 때 다른 치료법(mannitol과 포도당주입, 체온강하, barbiturates, reserpine, epsilon ammino caproic acid, hyperbaric oxygen, methyl prednisolone, dexamethasone 투여나 척수절제술만을 독자적으로 적용한 경우)에 비하여 월등한 효과가 있다고 보고했다.

DMSO가 중추신경계 손상에 효과를 나타내는 기전은 아래와 같은 작용들에 의한 것으로 여겨진다.

1) 자유원자단의 제거작용[3, 34]

2) 혈소판응집 억제 및 혈전형성 감소 작용에 의해 혈관의 내막을 보호하는 효과.[34, 36]

3) 조직의 관류 및 가스확산을 증진시키는 작용[34, 35, 37]

4) 위의 기전들의 복합작용에 기인하는 것으로 추측된다. 이들 모든 기전은 DMSO가 유리한 효과를 발휘할 수 있기 위해서는 조직손상이 생기기 전에 DMSO가 존재해야 된다는 것을 암시한다.

동물에서 아래의 중추신경계 손상에 대해 DMSO가 효과가 있을 것으로 여겨진다.

1) 개의 디스크성(intervertebral disc) 질환[97]

2) 말 및 기타 가축에서의 뇌 및 척수의 외상[110, 142, 143]

3) 말에서 뇌의 일시적인 산소결핍 혹은 dummy foals를 일으키는 원충성 척수염(equine protozoal myelitis)이나 equine herpes virus에 의한 중추신경계 염증.[144]

4) 고양이에서의 뇌혈관 경색

5) 기타 공간을 점유하여 신경계를 압박하는 병변(경막외 또는 경막내의 종양 등)을 완화시키기 위한 치료

6) 개에서의 섬유소 연골성 血栓栓塞(fibrocartilagenous thromboemboli)

이들에 대해 권장되는 치료법은 40~45% 농도의 DMSO를 일일 1.0g/kg의 비율로 5% 포도당 용액이나 기타 정맥주사가 가능한 생리용액에 혼합하여 3일간 투여한다.[142, 143, 185] 실험실 연구결과를 토대로 가장 적절한 투여량이나 치료법을 추정하기는 어렵다. 왜냐하면 이러한 결과들은 투여량이나 방법 및

대상 모델 등에 따라 큰 차이를 보이기 때문이다.

DMSO는 삼차신경통(trigeminal neuralgia), Herpes Zoster "shingles," 실험적으로 유발시킨 근무력증 등과 같은 일부 말초신경계 장애에도 치료 효과가 있는 것으로 알려졌다.

또한 실험 및 실제 임상증례에서 심근, 신장, 위장관 및 골격근 등의 국소빈혈성 손상에 대해 DMSO의 정맥투여 또는 DMSO 세척(lavage)에 의한 치료법이 적용되고 있다. 실험적으로 유발시킨 심장의 심근경색에 대한 치료에서 병변부위에 DMSO 용액 혹은 DMSO와 과산화수소 혼합용액을 관류시키거나 정맥으로 투여한 결과 기능 및 조직학적 소견의 향상이 확인되었다.[49,124,169] 심근표본을 채취하여 심근의 기능 유지 효과를 조사한 결과 DMSO를 처리한 것이 다른 약품을 처리한 생리액보다 효과가 우수한 것으로 나타났다.[49] 이러한 사실들의 발견으로 인해 개에서 외상성 심근염의 치료 및 방지, 심근경색과 위의 확장 및 염전의 속발증으로 나타나는 不整脈의 치료에 DMSO를 투여하는 것이 효과가 있을 것으로 추측된다. 또한 심장에 수술적조작을 가함으로써 발생되는 심근의 일시적인 산소결핍증에도 효과가 있을 것으로 기대된다. 그러나 심장질환에 DMSO를 투여할 때는 DMSO가 다른 심장치료제들과 강한 반응을 일으킬 수 있다는 사실을 항상 염두에 두어야 한다.

쥐와 개에서 실험적으로 유발시킨 신장의 국소빈혈증에 손상을 입기 전이나 손상 직후에 DMSO를 정맥으로 주입시킨 생존력과 신장의 기능이 극적으로 증가하는 것으로 나타났다.[82] 이러한 사실로 미루어 腎盂切石術(pyelolithotomy)이나 신장의 부분적인 절단술(partial nephrectomy) 등과 같이 일시적으로 신장의 혈류를 차단해야만 하는 수술이나 신장 이식수술 등에 DMSO의 사용이 효과가 있을 것으로 추측된다. 또한 신장으로의 혈액관류가 심한 손상을 입음으로서 일어나는 저혈압정의 發症(crisis-shock유발)이나 신장실질조직의 심한 국소빈혈성 손상시에도 DMSO 투여에 의해 효과가 있을 것으로 여겨진다. 그러나 이러한 유효한 작용에도 불구하고 저혈압 상태에 대해서는 DMSO의 이뇨작용 및 체액경감 효과 때문에 투여를 금지해야 할 경우도 있다. 실험 모델에서 쥐의 장간막동맥을 폐쇄시켜 회장에 부분적인 빈혈상태를 유발시킬 수가 있다.[40] 이때 사전에 DMSO를 복강내로 투여하거나 정맥내로 관류시켜준 결과 동물의 생존력 및 위장관의 기능과 손상부위의 육안적 및 현미경적 소견이 극적으로 향상되었다. 위의 사실들로 미루어 보아 가축의 腸 嵌頓(strangulation) 및 기타 위장관 폐쇄성 질환의 수술적 치료시 보조요법제로서 DMSO의 투여를 고려해 볼 수가 있다. 또한 쥐에 대한 실험적 개복수술에서 얻어진 결과로서 DMSO가 유착형성을 억제한다는 사실로 미루어 말의 疝痛 수술시 특수한 효과가 있을 것으로 여겨진다. 또한 아세틸콜린분해효소 억제효과에 의해 위장관의 긴장력 및 운동성을 증가시킨다는 사실이 DMSO의 이러한 적용의 근거를 더욱 뒷받침해 준다.

말과 같은 대동물이 마취상태에서 오랫동안 누워있게 되면 장시간의 압박과 혈류장애 및 이로 인한 근육의 광범위한 국소빈혈로 인해 수술후 筋炎이나 筋痛이 빈발하는 수가 있다. 뉴욕주립 수의과 대학에서 실시한 연구에서 위와 같은 상태의 말들에게 DMSO를 정맥주사한 결과 이러한 임상증상들을 모두 해결할 수 있었다. 그러나 위의 연구에서 대상으로 삼은 동물들은 단지 경미한 손상만을 입었기 때문에 일반적인 치료법에 의해서도 모두 치유 가능한 것이었다.[125] 야외에서 말의 결박상(tying up syndrome)에 대해 DMSO를 국소적으로 투여하는 치료법이 축주 및 수의사들에 의해 널리 적용되고 있다.

위에서 언급한 대로 DMSO가 조직 및 장기의 국소빈혈손상에 대해 유익한 효과를 나타내는 기전은 1) 원자단 제거작용[34,39,169] 2) 혈소판 응집을 감소시킴과 동시에 조직의 관류와 산소공급을 증가시키는 기능[34,49,124,169] 3) 억제작용에 의한 것으로 여겨진다. 또한 위의 기전들에 의해 DMSO가 더 이상의 조직손상을 방지하는데 있어 탁월한 효과를 지니며 그 효과를 최대로 얻기 위해서는 병증의 초기단계에 투여해야 한다는 것을 알 수 있다.

사람에서 류마티스 관절염,[63,79,108,148,195] 신장의 아밀로이드증[67,79,158,183] 및 공피증(scleroderma)[50,79,159,160,161] 을 포함하는 류마티스성 질환에 대한 DMSO 치료의 연구가 실시되었다. 이러한 질환에 대한 DMSO의 치료효과에는 논의의 여지가 많지마는 진통 및 소염작용, 면역동기화(immunomodulatory effects) 및 콜라젠효과 등에 기인하는 것으로 여겨진다.

공피증은 사람에서 전신적인 피부경화(sclerosis)를 나타내는 질병으로 종래의 치료법에 의해 확실히 치료가 되지 않기 때문에 FDA가 DMSO의 국소투여에 의한 치료의 임상연구를 허용하고 있는질환이다. 이러한 질환에 대해 DMSO를 국소적으로 투여하는 것이 전신적인 경화의 진행을 막지는 못하지만 통증제거 및 피부의 비후, 경화, 拘縮(contracture)을 억제시키는 효과가 있는 것으로 여겨진다.[44, 50, 159, 160] 또한 DMSO는 collagen의 구조나 합성과정에 변화를 일으켜 공피화, 피부에 대해서 반흔조직 및 해족종(keloid)을 감소시키는 것으로 알려졌다.[99, 116, 165]

근무력증(myasthenia gravis)은 신경-근육 작용부의 아세틸콜린 수용체에 면역학적 이상이 가해짐으로서 나타나는 자가면역성 질환이다. 마우스의 myasthenia gravis에 대한 실험에서 DMSO가 아세틸콜린 수용체의 순환 항체의 역가를 감소시킴으로서 수용체가 기능을 유지하여 아세틸콜린에 대해 정상적인 반응을 일으킬 수 있도록 하는 것으로 나타났다.[133] 이러한 임상소견이 나타나는 것은 또한 DMSO의 아세틸콜린 분해효소 억제작용에 의해 아세틸콜린이 분해되지 않은 채로 좀 더 오랜 시간동안 신경-근 작용부에 남아있게 되는 것도 한 원인이다.

사람의 만성 골관절염(osteoarthritis) 및 퇴행성 디스크 질환(degenerative disc disease)[37, 80, 129, 175]이나 말의 腱角化症 및 만곡증[172]과 같은 만성 근-골격계 질환에 대해 실험적인 임상치료로서 DMSO의 투여가 시도되어 왔고 현재는 이러한 실험적인 치료단계를 넘어 빈번히 사용되어지고 있다. 그러나 급성 질환에 비교하여 만성의 경우에는 만족스런 성과가 얻어지지 못한 것으로 나타났다. 이러한 질환에 대한 DMSO 치료의 효과로는 통증의 제거를 들 수 있으나 연부 조직의 광물질 축적(mineralization)억제, 골증식체(osteophytes)의 생성억제및 단단한 부종이 생기는 것은 문제점으로 지적되고 있다.[37, 80, 127, 182]

DMSO는 극심한 통증에 대해서도 종종 효과를 나타내는 경우가 있다. 즉 사지절단수술 후에 사지가 남아있는 것과 같은 신경착각과 함께 나타나는 환상상태의 심한 통증(postamputation phantom pain)[149], 흉곽수술로 인한 절개통,[130] 두통[17] 및 기타 여러 요인에 의한 각종 통증(다른 치료법에 의해 잘 치유되지 않고 마취성 진통제에 의해서만 제어가 되는)과 같은 극심한 통증에 대해 DMSO를 국소적으로 적용한 결과 진통효과가 있는 것으로 나타났다. 위의 사실들을 근거로 하여 기계적인 손상없이 통증만 수반하는 파행(lameness)이나 기타 기능감퇴를 일으키는 만성 근-골격계 질환에 대해 DMSO치료가 실시되고 있다.

영국에서는 사람의 Herpes Zoster 또는 shin gles(帶狀疱疹)이나 이와 관련된 신경통의 치료제로 DMSO와 iodode oxyuridine의 혼합제제의 사용이 허용되어 있다.[25, 44] 실험적으로 DMSO를 보조제로서 사용한 결과 acyclovir의 침투가 현저히 증가하는 것으로 밝혀졌다.[174] 또한 임상증례에 대한 보고에서 Herpes Zoster, simplex 및 genitalia에 DMSO의치료가 어느 정도 효과가 있는 것으로 나타났다.[25, 44, 132, 165]

암치료제로서의 DMSO에 대한 연구가 많은 연구자들의 주목을 끌고 있다. DMSO는 일부 암세포에 대한 성숙인자(maturational agent)로 간주되는데[18, 54, 128, 173, 176] 이는 시험관내에서 DMSO가 anaplastic leukemic cells의 분화를 일으켜서 더 성숙한 세포를 형성시키기 때문이다.[11, 18, 54, 126, 173, 176] 그러나 이러한 과정에서 DMSO 투여를 중단하게 되면 세포들은 다시 미성숙한 상태로 환원된다. 생체시험에서 DMSO와 dexamethasone을 암 발생부위에 투여하여 경관의 암종이 퇴행한 보고[11]가 있었지만 자연발생적인 solid tumor에는 효과가 매우 낮은 것으로 나타났다. DMSO를 화학요법에 보조제로 이용한 생체내의 연구에서 매우 바람직한 결과가 얻어졌다. 즉 DMSO가 cyclophosphamide의 효과를 강화시키고[57, 187] vinblastin과 함께 사용하면 cytostatic complex에 효과적인 것으로 보고되었다.[167] DMSO는 암의 화학요법시 vincristine이나 기타 국소조직의 심한 손상을 일으키는 세포독성 약품의 혈관주사 과정에서 과실로 인해 혈관주위에 누출된 약제를 흡수시킬 목적으로 투여되기도 한다. DMSO가 암환자의 통증 및 염증을 억제하고 치료효과를 증진시킨다는 많은 일화들을 바탕으로 vincristine을 피하로 투여하고 그 부위에 DMSO를 국부 투여한 실험이 실시되었으나 그 결과 효과가 매우 의심스러운 것으로 나타났다.[122]

개와 고양이에서 부동액의 섭취로 인한 ethylene glycol 중독증을 일으키는 경우가 있는데 이에 대한

일반적인 치료법으로는 에탄올을 정맥 주사하고 보조요법을 실시하는 것이 고작이었다. 그러나 이러한 중독증은 대개 신장에 치명적인 손상이 일어난 다음에야 진단이 가능하기 때문에 위와 같은 치료에 의해 성공적인 효과를 기대하기는 힘들다.[123] ethylene glycol 중독시에는 oxalate 결정체가 신장에 침착되어 돌이킬 수 없는 손상을 일으키게 되는데 이때 정맥으로 주사된 ethanol이 polyethylone glycol을 oxalic acid로 전환시키는 알콜탈수소 효소를 경쟁적으로 억제하게 된다.[123,177] 이때 DMSO 도 역시 알콜탈수소효소를 억제하는 기능이 있는데 유효량의 DMSO를 투여하면 같은 효과를 얻을 수 있는 에탄올을 투여할 때 보다 독성이 약하고 때로는 다른 유리한 효과를 얻을 수도 있다. 수의학에서 이러한 용도의 DMSO 적용에 대한 연구는 아직 보고된 것이 없으나 매우 가치가 있을 것으로 기대된다.

결 론

DMSO는 많은 추측과 상상을 불러 일으키고 있으나 이에 대한 실용적이고 확실한 정보는 극히 일부만이 알려져 있다. 즉 DMSO의 물에 대한 강한 친화력, 탁월한 용매성 및 자유원자단과 관련된 산소의 포획능력에 대해서 확실히 밝혀져 있으며 침투체, 침투매체, 냉동보존제, 방사선보호제, 항국소빈혈제, 소염제 및 진통제로서의 DMSO의 효과에 대해서도 잘 알려져 있으나 그 기전에 대해서는 불확실한 상태이다. DMSO의 전신적인 독성 및 기형유발 효과는 약한 것으로 여겨지나 국소독성은 투여량, 투여경로, 동물의 종류 및 개체의 특성 등에 따라 심하게 나타날 수도 있다. 또한 다른 약제와 혼용에 의해서 위험한 결과를 초래할 수도 있기 때문에 항상 합병증의 가능성을 염두에 두고 관찰하여 이를 방지할 수 있도록 유의하여야 한다. 그리고 DMSO의 투여로 인한 비만세포의 탈과립, 이뇨 작용 및 탈수환자의 상태를 악화시키는 등의 부작용에 대해서도 사전에 충분히 고려하고 있어야 한다. 어떠한 경우에도 DMSO의 과용은 금지되어 있다. 따라서 어떠한 상황일지라도 공인되지 않은 적용증에 대해 DMSO를 투여하거나 조제해 줄 때에는 수의사는 반드시 축주로부터 서약서를 받아두어야 한다. 또한 FDA의 인정을 받지 않은 적용증에 DMSO를 투여했을 경우에는 그 결과를 발표하여 그에 대한 정보 및 암시성을 동료 수의사들에게 상기시켜 주어야 한다. 수의사가 축주에게 DMSO를 조제해 줄 때는 가장 안전하고 효과적으로 사용할 수 있도록 다음 사실들을 충분히 알려주어야 한다.

1) 반드시 수의용 DMSO 제제로 사용하여야 하며 공업용 DMSO 용액은 불순물을 함유하여 위험을 초래할 수 있다는 사실.

2) DMSO는 반드시 공기로부터 밀폐된 용기에 보관해야 하며 사용하지 않을 때는 반드시 뚜껑을 확실하게 막아 둘 것.

3) DMSO를 투여할 때는 청결건조하고 다른 약제를 바르지 않은 피부에만 적용하도록 할 것.

4) DMSO를 투여할 때는 깨끗하고 멸균된 솜에 묻혀서 투여함으로서 유독성 물질의 오염과 사람에게 노출되는 것을 방지할 것. 고무장갑을 착용하면 취급자에 대한 오염물질 및 DMSO자체의 노출을 감소시킬 수는 있으나 DMSO 용액에 녹아 있는 일부 화합물들은 고무장갑을 통과할 수도 있다.

유효한 효과가 있는 약품이 충분한 정보를 알지 못하여 사용허가를 받지 못한다는 것은 안타까운 일이다. 마찬가지로 효과가 없거나 유해한 약품이 투여된 경우도 임상보고서 및 연구기록에 실려 있는 경우도 있다. 환자 및 약품에 관계하는 모든 의료전문가들에 의해 DMSO의 치료적 가치와DMSO와 다른 약제 또는 질병과의 상관관계 등에 대한 보다 철저한 연구가 이루어질 것이 요망된다. 시험관내 및 동물실험에서 얻어진 자료들에 따르면 DMSO가 장관수술 후의 회복을 증진시키는데 특별한 가치가 있는 것으로 여겨지며 또한 각종 장기 및 기관의 일시적인 국소빈혈증상의 치유에 좋은 반응을 나타내는 것으로 생각된다. 그 외에도 기타 영역에서의 수의사들에 의한 또 수의사들을 위한 연구가 요망된다. 즉 수술 후의 환자의 안전한 상처회복, 궤양의 치료, 말 이외의 동물에 대한 외상성 급성부종의 치료, ethylene glycol 중독시 DMSO의 알콜탈수소효소 억제에 의한 ethylene glycol 대사억제 및 이로 인한 손상 경감효과, DMSO와 기타 약제(항균제, 스테로이드, 암의 화학요법시 치료제로 이용되는 각종 세포독성 약제)와의 혼합치료, 기타 약제와의 혼용에 의해 초래되는 제반 위험성 및 특수질환(mastocytoma와 같음)에 대한 DMSO의 유해작용 등 광범위한 분야의 연구가 절실히 요구된다.

참 고 문 헌

1. A. M. A. Department of Drugs. 1980. Agents used to treat interstitial cystitis in A. M. A. Drug evaluations. 4th ed. Chicago, Ill.: American Medical Association. p. 617-618.
2. Afanas'ev, I., G. Preinberg, L. Emely'amov and R. Katsars. 1978. Trudy Latviiskaya Sel'skokhozyaistvannaya Akademiya 145:238-33 (Rus.) (abstract).
3. Albin, M. S., L. Bunegin and P. Helsel. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:261-268.
4. Alsup, E. M. 1984. J. Amer. vet. med. Assoc. 185:1011-1014.
5. Antony, V. B., S. A. Sahn and J. E. Repine. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:321-323.
6. Arno, I. C., P. M. Wapner and I. E. Brownstein. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:403-405.
7. Asen, H. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:451-456.
8. Ashley, L. F., A. N. Johnson, D. V. McConnell, D. V. Galloway, R. C. Machida and H. E. Sterling. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:463-464.
9. Ashwood-Smith, M. J. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:45-62.
10. Averkin, E., J. Kilian, T. O'Brien and J. Sickles. 1975. Veti. Med. Sm. An. Clin. 70:177-179.
11. Ayre, J. E. and J. LeGuerriere. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:414-422.
12. Baldini, M. J. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:306-307.
13. Banthorpe, D. V. and D. M. Lamont. 1967. Nature 215: 1296-1297.
14. Bartfeld, H. and A. Goldstein. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:81-90.
15. Bennett, W. M., T. Bristol, W. J. Weaver and R. S. Muther. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:43-47.
16. Berliner, D. L. and A. G. Ruhman. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:159-164.
17. Blumenthal, L. S. and M. Fuchs, 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:572-585.
18. Borenfreund, E., M. Steinglass, G. Korngold and A. Bendich. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:164-171.
19. Bradham, G. B. and J. J. Sample. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:225-230.
20. Braude, M. C. and R. R. Monroe. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:248-253.
21. Brechngr, V. L., D. D. Cohen and I. Pretsky. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:524-531.
22. Breen, R. E., R. S. Connell and M. W. Harrison. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:342-327.
23. Broadwell, R. D., M. Salcman and R. S. Kaplan. 1982. Science. 217:169-176.
24. Brobyn. R. D. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:497-506.
25. Brown, H. J. 1982. Aviat. Space Environ. Med. 53: 82-88.
26. Brown, J. H. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:496-505.
27. Brown, F. D., L. M. Johns and S. Mullan. 1980. J. Neurosurg. 53:58-62.
28. Carroll, E. J., J. Lasmanis, N. C. Jain and O. W. Schalm. 1974. Amer. J. Vet. Res. 35:781-785.
29. Caujolle, F. M. E., D. H. Caujolle, S. B. Cros and M. M. J. Calvet. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:110-125.
30. Clifford, D. H., D. C. Lee and M. O. Lee. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:84-93.
31. David, N. A. 1972. Ann. Rev. Pharm. 12:353-374.
32. Cavis, L. E. 1984. J. Amer. Vet. Med. Assoc. 186: 1011-1014.
33. Davis, H. L., N. L. Davis and A. L. Clemons. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 14:310-325.
34. de la Torre, J. C. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411: 293-308.
35. de la Torre, J. C., C. M. Johnson, D. J. Goode and S. Mullan. 1975. Neurology. 25:506-514.
36. de la Torre, J. C., H. M. Kawanaga, D. W. Rowed, C. M. Johnson, D. J. Goode, K. Kajihara and S. Mullan. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:362-389.
37. Demos, C. H., G. L. Beckloff, M. N. Donin and P. M. Oliver. 1967. Lnn. N. Y. Acad. Sci. 141:517-523.
38. Diamond Laboratories. Package insert, for DOMOSO® Diamond Laboratories, Des Moines, Iowa.
39. Diamond Laboratories. Package insert, for SYNOTIC® Diamond Laboratories, Des Moines, Iowa.
40. Distefano, V. and J. J. Klahn. 1965. Toxicol. Appl. Pharmacol. 7:660-666.
42. Djkan, T. I. and D. L. Gunberg. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:406-413.
43. Dougherty, R. M. 1962. Nature. 193:550-552.
44. Douglass, W. C. and Walker, M. 1983. Devin Adair. 1983.
45. Dubinsky, M. B. and A. A. Skager. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:497-499.
46. Dujovny, M., R. Rozario, N. Kossovsky, F. G. Diaz and R. Segal. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:234-244.
47. Faddock, V. A. and P. C. Mullowney. 1983. Comp. Cont. Educ. in Vet. Med. 5:s615-s621.
48. Feldman, W. E., J. D. Punch and P. C. Holden. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:269-277.
49. Finney, J. W., H. C. Urschel, G. A. Balla, J. G. Race, B. E. Jay, H. P. Pingree, H. L. Dorman and J. T. Mallams. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:231-241.
50. Fleischmajer, R. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243: 393-394.
51. Fox, R. B. and W. K. Fox. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:14-18.

52. Franks, B. C., S. L. Coley, Betterbeel and R. D. Page. 1985. Theriogenology 23:194. Abstract.
53. Franz, T. J. and J. T. Van Bruggen. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:302-309.
54. Friend, C. and W. Scher. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:155-163.
55. Garcia, C. A. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:48-51.
56. Garren, R. Jr. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141-127-130.
57. Garrido, J. C. and R. E. Lagos. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:412-420.
58. Gerhards, E. and H. Gibian. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:65-76.
59. Glasofer, S. and L. Mandelker. 1980. Veterinarians Treasury of Practice Tips. Bonner Springs, Kansas: Veterinary Medicine Publishing Co. p. 83.
60. Goldman, J. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:653-654.
61. Goldman, L., J. I. Igelman and K. Kitzmiller. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1):428-436.
62. Gordon, D. M. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1): 392-401.
63. Gorog, P. and I. B. Kovacs. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:91-97.
64. Graham, W. P., III. 1975. A pilot study. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:317-319.
65. Grant, B. D. 1982. The skeletal system, in Equine Medicine and Surgery. ed. 3., vol. 2. Santa Barbara, Calif.: American Veterinary Publications. p. 1029.
66. Grossman, J. A. I., B. A. McGonagle, R. V. Dowden, and M. I. Dinner. 1983. Ann. Plast. Surg. 11:223-226.
67. Gruys, E., R. J. Siijens and W. J. Biewenga. 1981Vet. Res. Commun. 5:21-32.
68. Halliwell, W. H. 1975. J. Zoo An. Med. 6:8-10.
69. Hameroff, S. R., C. W. Otto, J. Kanel, P. R.Weinstein and C. D. Blitt. 1983. Acad. Sci. 411:94-99.
70. Harter, J. G. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:11-13.
71. Haigler, H. J. and D. D. Spring. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:19-27.
72. Hill, R. V. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:485-493.
73. Hiil, P. K., J. C. de la Torre, S. M. Thompson, S. Rosenfield Wessels and M. L. Beckett. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:200-217.
74. Hoerlein, B. F., R. W. Redding, E. J. Hoff and J. A. Macguire. 1983. J. Amer. An. Hosp. Assoc. 19:216-226.
75. Jacob, S. W., R. Herschler and R. Knowles. 1982. Vet. Med. Sm. An. Clin. 77:365-376.
76. Jacob, S. W. and R. Herschler. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:xiii-xvii.
77. James, H. E., W. Cornell, M. del Bigio and R. Werner. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:253-260.
78. James, H. E., P. E. Camp, R. D. Herbaugh, L. F. Marshal, and R. Werner. 1983. Acta Neurochir. 60:245-255.
79. Jimenez, R. H. and R. F. Wilkens. 1982. J. Lab. Clin. Med. 100:489-500.
80. John, H. and G. Laudahn. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:506-516.
81. Kappert, A. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:403-407.
82. Kedar, I., E. T. Jacob, N. Bar-Natan and M. Ravid. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:131-134.
83. Kharasch, N. and B. S. Thyagarajan. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:391-402.
84. Kiehl, H. L. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1):131-138.
85. Kleberger, K. E. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141: 381-385.
86. Kligman, A. M. 1965. Part 1. J. Amer. Med. Assoc. 193:140-148.
87. Kligman, A. M. 1965. J. Amer. Med. Assoc. 193: 151-156.
88. Knowles, R. P. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:478-483.
89. Kocsis, J. J., S. Harkaway and W. H. Vogel. 1968. Science 160:1472-1473.
90. Kocsis, J. J., S. Harkaway, M. C. Santoyo and R. Snyder. 1968. Science 160:427.
91. Kocsis, J. J., S. Harkaway and R. Snyder. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:104-109.
92. Kolb, K. H., G. Jaenicke, M. Kramer and P. E. Shulze. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1):85-95.
93. Kutscher, A. H., E. V. Zegarelli and F. Everett. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:465-470.
94. Laudahn, G. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:402.
96. Leake, C. D. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:1-2.
96. Leake, C. D. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:5-6.
97. Lee, S. W. 1983. Vet. Med./Sm. An. Clin. 78:520.
98. Leonard, C. D. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:148-157.
99. Levesque, F. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:491-492.
100. Levine, W. G. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:185-193.
101. Little, J. R., R. F. Spetzler, R. A. Roski, W. R. Selman, J. Zabramski and R. P. Lesser. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:269-277.
102. Lorda, J. and J. Grimaldi. 1979. Graceta Veterinaria 41:430-434 (Esp.) (Eng. abstract).
103. Lovelock, J. E. and M. W. H. Bishop. 1959. Nature 183: 1394-1395.
104. MacGregor, W. S. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141 (1):1-2.

105. Maibach, H. I. and R. J. Feldman. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:423-427.
106. Mallach, H. J. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:471-477.
107. Mandelker, L. and S. Glassofer. 1984. Practice tips. Veterinary Forum Dec. 1984. 12:14.
108. Matsumoto, J. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:560-568.
109. Mayer, J. H., III, H. Anido, C. H. Almond and A. Seaber. 1965. Arch. Surg. 91:920-923.
110. Mayhew, I. G. and R. J. Mackay. 1982. Neurologic disease. In Equine Medicine and Surgery. ed. 3., vol. 2. Santa Barbara, Calif.: American Veterinary Publications. p. 1201.
111. McGraw, C. P. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411: 278-285.
112. Mcmullan, W. C. 1982. The skin. In Equine Medicine and Surgery. 3rd ed., vol. 2. Santa Barbara, Calif.: American Veterinary Publications. p. 801.
113. Mcmullan, W. C. 1982. Scratches. In Current Therapy in Equine Medicine. Robinson, N. E. (ed.). Philadelphia, Penn.: W. B. Saunders. p. 549.
114. Mcmullan, W. C. 1983. Phycomycosis. In Current Therapy in Equine Medicine. Robinson, N. E. (ed.). Philadelphia, Penn.: W. B. Saunders. p. 550.
115. Mcmullan, W. C. 1982. Habronemiasis. In Current Therapy in Equine Medicine. Robinson, N. E. (ed.). Philadelphia, Penn.: W. B. Saunders. p. 551.
116. Miranda-Tirado, R. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243: 408-411.
117. Misch, D. W. and M. S. Misch. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:54-59.
118. Monder, C. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:300-301.
119. Monder, C. and M. Takayanagi. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:165-174.
120. Moore, C. P., R. D. Sarazan, R. D. Whitley and W. F. Jackson. 1983. Eq. Vet. J. Sup. 2. November 1983. p. 76-85.
121. Narula, P. N. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1): 277-278.
122. Nobbs, P. and R. D. Barr. 1983. Br. J. Cancer 48: 873-876.
123. Oehme, F. W. 1983. Ethylene glycol (antifreeze) poisoning. In Current Veterinary Therapy VIII Small Animal Practice. Philadelphia, Penn.: W. B. Sauders Co. p. 114-116.
124. Pace, D. G., J. L. Kovacs and L. R. Klevans. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:352-356.
126. Parker, A. J. and C. W. Smith. 1979. Res. Vet. Sci. 27:253-255.
127. Parson, J. L., W. L. Shepard and W. M. Fosdick. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:569-571.
128. Patel, V. P. and H. F. Lodish. 1984. Science 224:996-998.
129. Paul, M. M. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 143:586-598.
130. Penrod, D. S., B. Bacharach and J. Y. Templeton III. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:493-495.
131. Perlman, R. L. and J. Wolff. 1968. Science 160:317-319.
132. Persky, L. and B. H. Stewart. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:551-554.
133. Pestronk, A. and D. B. Drachman. 1980. Nature 288: 733-734.
134. Peterson, C. G. and R. G. Robertson. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:273-276.
135. Porterfield, J. S. and M. J. Ashwood-Smith. 1962. Nature 193:548-550.
136. Post, K. and J. R. Saunders. 1979. Can. Vet. J. 20: 45-48.
137. Potts, G. E., J. H. Rampey and F. Benjamin. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:261-272.
138. Rammleer, D. H. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141: 291-300.
139. Rammler, D. H. and A. Zaffaroni. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:13-23.
140. Ravid, M., D. VanDyk, J. Bernheim and I. Kedar, 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:100-104.
142. Reed, S. M. 1983. Head trauma. In Current Therapy in Equine Medicine. Robinson, N. E. (ed.). Philadelphia, Penn.: W. B. Saunders. p. 342.
143. Reed, S. M. 1983. Spinal cord trauma. *In Current* Therapy in Equine Medicine Robinson, N. E. (ed.). Philadelphia, Penn.: W. B. Saunders. p. 358.
145. Repine, J. E., J. W. Eaton, M. W. Anders, J. R. Hoidal and R. B. Fox. 1979. clin. Invest. 64:1642-1651.
146. Repine, J. E., R. B. Fox and E. M. Berger, 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:11-14.
147. Riis, R. C. 1984. Proceedings of the 76th Annual Conference for Veterinarians. New York State College of Veterinary Medicine, Ithaca, New York.
148. Rosenbaum, E. E., R. J. Herschler and S. W. Jacob. 1965. J. Amer. Med. Associ. 192:109113.
149. Rosenbaum, W. M., E. E. Rosenbaum and S. W. Jacob. 1965. Surgery 28:258-266.
150. Rosenblum, W. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411: 110-119.
151. Ross, C. and J. M. King. 1985. N. Y. S. Vet. Med. Soc. 49:4.
152. Rubin, L. F. and K. C. Barnett. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:333-345.
153. Rubin, L. F. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:98-103.
154. Rucker, N. C., W. V. Lumb and R. J. Scott. 1981. Amer. J. Vet. Res. 42:1138-1142.
155. Rucker, N. C., W. V. Lumb and R. J. Scott. 1983. Ann. N. Y. Acad. Rci. 411:191-199. Sci.

156. Sams, W. M. Jr. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141: 242-247.
157. Sawada, M. and M. Saito. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:337-357.
158. Scheinberg, M. A., J. Pernambuco and M. D. Benson.19 84. Ann. Rheum. Dis. 43:419-423.
159. Scherbel, A. L., L. J. McCormack and J. K. Layle. 19 67. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:603-612.
160. Scherbel, A. L. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411: 120-130.
161. Scherbel, A. L., L. J. McCormack and J. K. Layle. 19 67. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:613-129.
162. Schiffer, C. A., J. Aisner and J. P. Dutcher. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:161-169.
163. Scott, D. W. and D. K. Walton. 1983. J. Amer. An. Hosp. Assoc. 20:565-570.
164. Scuchetti, L. A. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1): 139-147.
165. Sehtman, L 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:395-402.
166. Seibert, F. B., F. K. Farrely and C. C. Shepherd. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1):175-201.
167. Setala, K. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:372-374.
168. Shlafer, M. and A. M. Karow, Jr. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:110-121.
169. Shlafer, M. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:170-179.
170. Smale, B. C., N. J. Lassater and B. T. Hunter. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:228-236.
172. Smith, E. R., M. M. Mason and E. Epstien. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:386-391.
172. Smith, E. R., Z. Hadidiian and M. M. Mason. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:96-109.
173. Spremulli, D. N. and D. L. Dexter. 1984. J. Clin. Onc. 2:227-241.
174. Spruance, S. L., M. B. McKeough and J. R. Caddinal. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:28-33.
175. Steinberg, A. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:532-550.
176. Stewart, S. E., G. Kasnic, Jr., C. Urbanski, M. Myers and T. Sreevalsan. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:172-184.
177. Stryer, L. 1981. Introduction to enzymes. In Biochemistry. 2nd ed. San Francisco, Calif.: W. H. Freeman and Co. p. 119-120.
178. Sulzberger, M. B., T. A. Cortese, Jr., L. Fishman, H. S. Wiley and P. S. Peyakovitch. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:437-450.
179. Szmant, H. H. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141(1):21-3, 1967.
181. Tervill, H. R. and P. G. Goold. 1984. Theriogenology 21(1):268. Abstract.
182. Tiegland, M. B. and V. R. Saurino. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:471-477.
183. Van Risjwick, M. H., Ab. J. M. Donker and L. Ruinen. 1979. Lancet 41:207-208.
184. Van Risjwijk, M. H. 1981. Lancet 1(8210):41.
185. Waller, F. T., C. T. Tanabe and H. D. Paxton. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:286-292.
186. Ward, J. R., M. L. Miller and S. Marcus. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:280-290.
187. Warren, J., M. R. Sacksteder, H. Jarosz, B. Wasserman and P. E. Andreotti. 1983. Ann. N. Y. Acad. Sci. 411:184-208. 9
188. Weissman, G., S. Grazia and V. Bevans. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:326-332.
189. Windholz, M. (ed.). 1983. The Merck Index: An Encyclopaedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. ed. 10. Rahway), N. J.: Merck & Co., Inc. p. 475.
190. Wood, D. C., D. Sweet, J. Van Dolah, J. C. Smith, II and I. Contaxis. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141: 346-380.
191. Wood, D. C. and J. Wood. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:7-19.
192. Wooley, R. E., J. P. Gilbert and E. B. Shotts. 1982. Am. J. Vet. Res. 43:130-133.
193. Yellowlees, P., C. Greenfield and N. McIntyre. 1980. Lancet 2(8207):1044-1046.
194. Zimmerman, S. J., M. B. Maude and M. Moldauer. 1964. Fert. Steril. 15:505-510.
195. Zuckner, J., J. Uddin and G. E. Gantner, Jr. 1967. Ann. N. Y. Acad. Sci. 141:555-559.
196. Zuniga, A., R. Burdach and S. Rubio. 1975. Ann. N. Y. Acad. Sci. 243:460-467.