

수포독성 처치용 외용제 제제설계를 위한 약물의 검색

김동욱 · 박은석 · 지상철*
성균관대학교 약학부

Drug Screening for the Formulation of Topical Antiblister Preparations

Dong-Wook KIM, Eun-Seok PARK and Sang-Cheol CHI*
College of Pharmacy, Sungkyunkwan University, Suwon, Korea

(Received May 31, 1999; accepted July 6, 1999)

Abstract – The effects of various drugs on the alleviation of the symptoms of chemical burns were evaluated in mice to formulate topical antiblister preparations. After a chemical burn was induced on the mouse dorsal skin with 2-chloroethylethyl sulfide, the drug was applied on the disease site. The effectiveness of the drug was evaluated by determining blister size, necrosis score of skin and appearance of the chemical burns induced. It showed that steroids and aminoglycoside antibiotics had a tendency to protect skin cell, and antihistamines decreased the size of chemical burns. While oleaginous base resulted in deleterious effect, hydrophilic base didn't show a significant difference on the alleviation of the chemical burn symptoms compared to the control.

Keywords □ Chemical burns; Blister; Topical preparations; Necrosis; 2-chloroethylethyl sulfide

Chemical burn은 산, 소독제 및 알칼리 등의 여러 가지 화학물질에 의하여 유발된 자극성 피부염을 말하며 주 증상으로는 홍반(erythema), 수종(edema), 수포(blister) 등이 있다(Taylor *et al.* 1988). 이러한 chemical burn을 유발하는 알킬화제인 2,2'-dichlorodiethyl sulfide는 화학무기의 성분으로 사용되어 왔고 근래 이란, 이라크전에서 사용된 것으로 보고된 이후 이에 대한 관심이 고조되고 있다. 알킬화제 물질은 여러 장기 특히 면역세포가 함유된 비장 또는 피부조직에 문제를 일으키는데 특히 피부는 일차적인 흡수가 일어나는 부위인 동시에 심각한 독성증상을 나타내기 때문에 이 성분들의 주 표적기관으로 간주되고 있다(Coutelier *et al.*, 1990; Papirmeister *et al.*, 1991; Williams, 1991; Wormser, 1991; Grahm *et al.*, 1994). 알킬화제 접촉에 의한 피부증상으로는 수포형성이 주 증상이고 홍반, 수종, 괴사 및 소양과 동통이 수반되는 것으로 보고되었다(Requena *et al.*, 1988; Barranco, 1991; Petrali *et al.*, 1993). 수포형성제는 피부 외에 면역계, 호흡기계, 소화기계 등 여러 장기에 걸친 전신적인 독성을 나타내므로 이에 대한 예방 및 치료방법이 강구되고 있다. 하지만 수포형성제는 작용기전이 DNA/단백질의 알킬화 등 비가역적 반응성을 나타내므로 많은 연구에도 불구하고 효과적인

해독방안은 없는 상태이다. 이에 대비한 처치법으로는 과거에 활성염소를 함유한 피부제독용 연고제가 사용된 바가 있으나 현재로서는 뚜렷한 치료제가 없이 수포증상을 경감시켜주는 대증요법(격렬한 소제, 이차감염 예방을 위한 항생제 투여 및 동통 경감을 위한 국소마취제 투여 등)이 주로 강구되고 있는 상황이다.

대표적인 수포형성 유발물질인 2,2'-dichlorodiethyl sulfide는 생체 내 여러 장기에 독성을 유발하며 특히 피부에 강한 독성을 나타낸다(Eisenmenger *et al.* 1991). 물에는 약간만 용해되지만 기름, 지방 및 유기용매들에는 매우 잘 녹아 피부투과율이 매우 높고 피부에 수분이 미량 존재할 때는 피부를 쉽게 투과하며 작용도 훨씬 강하지만 과량의 수분이 존재할 때는 분해되는 것으로 보고되고 있다(Eisenmenger *et al.* 1991; Somani and Babu, 1989; Wormser, 1991). 이 액은 피부에 노출되면 접촉 후 수분 내에 피부에 고정되지만 대부분은 체온과 실온에서 10분 이내에 완전히 휘발되며 증발되지 않은 미량의 부분만이 체내에 흡수되어 작용을 나타내기 때문에 피부에 잔류하는 2,2'-dichlorodiethyl sulfide의 흡수억제가 증상의 악화를 방지하는데 대단히 중요하다. 또한 이러한 알킬화제에 의하여 발생하는 수포는 실제 넓은 체표면에 걸쳐 발생하므로 최종의 수포치료제는 수포부위에 적용이 용이하며 빠른 약효발현을 가진 국소외용제의 형태로 설계되는 것이 바람직하다.

*To whom correspondence should be addressed.

우수한 수포선택성 외용제제의 개발을 위해서는 먼저 수포의 증상을 효과적으로 경감시키는 약물을 검색하여 도출하고 이들 약물을 적용하기에 적합한 연고기제를 설정하여 연고제 조성을 선정하는 제제설계 작업이 필요하다.

본 연구에서는 수포증상 치료용 외용제제의 설계를 위하여 2,2'-dichlorodiethyl sulfide와 구조가 유사한 2-chloroethylethyl sulfide로 유발된 수포독성에 경감효과를 나타내는 약물을 검색하고자 하였다. 이를 위하여 수포증상의 경감에 효과가 있다고 보고된 약물들을 작용 기전별로 분류하고 이들 중 선택한 약물들의 수포증상 경감 효과를 마우스를 이용한 동물실험을 통하여 평가하고자 하였다.

실험방법

시약

다음의 시약들은 구입한 후 더 이상 정제하지 않고 사용하였다: 백색바세린(Duksan Pharm. Co.), 함수라놀린(Hayashi Pure Chemical, Japan), light mineral oil, 치오펜탈나트륨, 케토프로펜, 플루르비프로펜, 이부프로펜, 말레인산클로르페니라민, 염산프로메타진, 염산디펜히드라민, 황산가나마이신, 황산겐타마이신, 황산토브라마이신, 황산네오마이신, 황산아미카신, 아목시실린, *o*-phenanthroline, 메실산테페록사민, 염화마그네슘, 염화아연, 염산페닐레프린(Sigma Chemical Co., U.S.A.), 폴리에칠렌글리콜 300(이하 PEG 300), PEG 1500(Shinyo Pure Chemicals Co., Japan), 2-chloroethylethyl sulfide, 프레드니솔론, 텍사메타손, 낙산히드로코르티손, 리도카인, 벤조카인, 디부카인, 설파디아진, 설파메톡사졸(Aldrich Chemical Co., U.S.A.). 그 외 시약은 모두 시약급을 사용하였으며 물은 실험실에서 역삼투수를 탈이온화하고 여과하여 사용하였다.

수포형성 유발

수포형성은 본 실험실에서 정립한 다음의 방법으로 유발시켰다. 먼저 체중 약 20 g의 웅성 ICR계 마우스를 에틸로 가볍게 마취한 후 전기제모기(Daito Electric Co., Japan)를 사용하여 등부위 피부의 털을 제거하였다. 이때 전기제모기로 제거되지 않는 털은 제모제(니트크림, 일동제약)를 이용하여 완전히 제거하였고 피부에 잔존하는 제모제는 에탄올로 닦아 제거하였다. 에틸 마취에서 완전히 회복된 마우스의 복강 내로 치오펜탈나트륨 6.6 mg/kg을 주사하여 마취시키고 제모한 마우스의 등피에 직경 5 mm의 구멍을 낸 Magic tape(3M, U.S.A.)를 붙였다. 이 구멍 낸 부위에 2-chloroethylethyl sulfide 0.5~0.7 μ l를 떨어뜨리고 1분 후 모발건조기를 5분간 쬐어 blot dry 하였다. 2-chloroethylethyl sulfide가 완전히 증발된 후 부착한 테이프를 제거하고 수포형성 억제 효과의 평가에 사용하였다. 마우스는 마취 중 체온유지를 위하여 마취가 깰 때까지 백

Table I. Arbitrary Necrosis Scores after Treatment of 2-Chloroethylethyl Sulfide and Various Drugs

Necrosis score	Criteria
0	Normal skin
1	Slight petechiae
2	Considerable petechiae
3	Moderate purpura
4	Severe purpura without ulcer
5	Severe purpura with ulcer
6	Maximally Severe purpura with ulcer

열등을 조사하였으며 실험기간동안 먹이와 물은 제한하지 않고 공급하였다.

수포형성 억제효과 평가

기제 및 약물의 수포형성 억제효과는 수포증가율, necrosis score 및 수포의 성상을 관찰하여 평가하였다. 수포증가율은 수포형성제(2-chloroethylethyl sulfide)를 피부에 적용하고 5분 및 4시간 후에 생성된 수포의 면적을 측정하여 다음의 공식으로 계산하였다. 이때 수포의 면적은 그 직경(mm)을 caliper(Mitutoyo Co., Japan)로 측정하여 계산하였으며 수포형성 억제 약물은 직경을 측정한 직후에 각각 투여하였다. 이후 24시간째에 Table I과 같은 scale로 scab의 정도를 측정하여 necrosis score를 평가하였다.

$$\text{수포의 면적} = \frac{\pi}{4} \times \text{수포의 장축 길이(a)} \times \text{수포의 단축 길이(b)}$$

$$\text{수포증가율(Ratio)(\%)} = \frac{\text{4시간째의 수포 면적}}{\text{5분째의 수포 면적}} \times 100$$

기제의 효과

기제 중의 수분 함량의 차이가 수포증가 억제에 미치는 영향을 평가하기 위하여 유성기제와 수성기제를 제조하여 각 기제의 수포형성 억제효과를 비교하였다. 유성기제는 백색바세린, 함수라놀린 및 light mineral oil을 64:16:20의 비율로 칭량하여 60~70 °C로 가온하면서 용융시켜 혼합한 후 실온에서 방치하여 건조시켜 제조하였으며 수성기제는 PEG 300과 PEG 1500을 70:30의 비율로 칭량하여 65 °C에서 가온하여 용융하고 혼합한 후 실온에서 방치하여 건조시켜 제조하였다. 각 기제의 수포증가율과 necrosis score를 평가하여 아무 처치도 해주지 않은 대조군과 비교하였다.

수포형성 억제 약물의 검색

검색 후보 약물들은 chemical burn에 의한 세포독성의 경감에 효과가 있다고 보고된 약물들 중에서(Demling and Lalonde, 1987; Somani and Babu, 1989; Munro et al., 1990; Radivar and Adams, 1991) 작용기전의 차이를 고려하여 스테로이드성 및 비스테로이드성 소염진통제, 항히스타민제, scavenger, 항생제, 국소마취제, 설파제, 무기염, 말초혈관수축제들을 선정하여 사용하였다(Table II). 약물들은

Table II. Dose Levels of Various Drugs to be Tested as Candidates for the Treatment of Chemical Burns

Drugs	Level			Common Dose*	
	(-)	(0)	(+)		
NSAIDs	Ketoprofen	60	300	1500	30
	Flurbiprofen	10	50	250	5
	Ibuprofen	100	500	2500	50
Steroids	Prednisolone	5	25	125	2.5
	Dexamethasone	2	10	50	1
	Hydrocortisone butyrate	2	10	50	3
Antihistamines	Chlorpheniramine maleate	8	40	200	4
	Prometazine HCl	40	200	1000	20
	Diphenhydramine HCl	20	100	500	10
Antibiotics	Kanamycin sulfate	40	200	400*	20
	Gentamicin sulfate	2	10	50	1
	Tobramycin sulfate	6	30	150	3
	Neomycin sulfate	7	35	175	3.5
	Amikacin sulfate	6	30	150	3
	Amoxicillin	10	50	250	5
Scavenger	o-Phenanthroline	50	-	500	-
	Deferoxamine mesylate	1	-	10	-
Topical anesthesia	Lidocaine	50	-	500	50
	Benzocaine	200	-	2000	200
	Dibucaine	5	-	50	5
Sulfa drugs	Sulfadiazine	40	200	1000	20
	Sulfamethoxazole	40	200	1000	20
Inorganic salts	Magnesium chloride	50	-	500	-
	Zinc chloride	50	-	500	-
Other	Phenylephrine HCl	10	50	250	5

*Topical common dose in human. **The dose was reduced to 400 mg/g from 1000 mg/g due to the limited solubility of the drug.

PEG 300과 PEG 1500으로 제조한 수성기체에 혼합하여 동물실험에 적용하였다. 각 약물은 사용량에 따른 효과의 차이를 알아보기 위해 저용량(-), 보통용량(0), 고용량(+)으로 구분하여 투여하였는데 보통용량은 각 약물이 인체에 사용되는 피부연고제 사용량의 10배를 기준으로 하였으며 저용량은 보통용량의 1/5배, 고용량은 보통용량의 5배로 하여 투여하고 수포증가와 necrosis score를 측정하였다. 실험은 각 용량당 5-10 마리씩의 마우스를 사용하여 수행하였다.

통계처리

PEG300과 PEG 1500으로 제조한 수성기체를 대조군으로 하여 이에 대한 각 약물의 수포증상 경감 효과의 차이의 유의성을 검토하기 위하여 유의수준 0.1에서 unpaired Student's *t*-test를 실시하였다.

결과 및 고찰

수포형성 유발

실험 대상 약물들의 수포형성 및 피부괴사에 대한 효과를 정확히 평가하기 위해서는 먼저 실험동물에서의 수포형

성을 유발하는 과정이 잘 정립되어야 한다. 이를 위하여 제모한 마우스의 등피부를 수포형성제에 노출시켰을 때 발생하는 수포의 형성과 회복과정을 관찰하였다. 수포의 크기는 수포형성제에 노출된 직후부터 4시간 정도까지 지속적으로 증가하였으며 4시간 이후에는 거의 증가하지 않았다. 생성된 수포 내에 들어있는 체액들은 4시간에서 8시간 사이에서 없어지기 시작하였으며, 체액이 거의 없어진 후에는 체액에 의해 분리된 외피와 내피가 접착되었다. 수포형성제에 노출된 부위에는 갈색의 크고 작은 점들이 생성되었으며 이 점들 사이에 피부괴사가 발생하였는데 이 피부의 괴사는 수포형성제에 최초로 노출된 부분에서만 나타났다. 수포형성제에 노출 후 24시간이 경과하면 갈색의 가피가 형성되었으며 이 가피는 약 2주정도 지속되었는데 동시에 가피 아래에서는 피부의 재생이 진행되었다. 2주 후에는 가피가 떨어지고 등부위의 털까지 재생되어 다른 피부와 구별할 수 없었다. 그러나 일단 수포형성제에 직접적으로 노출된 피부부위는 회복이 거의 불가능한 것으로 판단되었으며 증상의 악화 방지를 위해서는 특히 초기 4시간까지의 수포형성의 증기를 억제하는 것이 효율적이었다. 이

Table III. Effect of Topical Bases on the Alleviation of the Symptom of Chemical Burns

Vehicle	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
	5 min	4 hrs		
Control	29.8±5.3	84.0±14.8	287.5±69.3	0.90±0.45
Hydrophilic base	35.1±7.8	92.7±7.8	271.1±37.0	0.75±0.26
Oleaginous base	35.3±2.7*	108.1±26.5*	309.7±88.8*	1.4±0.61*

Data represent Mean ± S.D. (n=10) *Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (untreated group).

는 피부의 외부환경에 대한 보호작용(외부 미생물에 대한 방어작용, 체온의 유지 등)을 최대한 유지시킬 수 있고 체액의 손실로 인한 쇼크를 방지할 수 있기 때문에 사료된다. 수포의 크기는 특히 수포형성제 투여 후 1시간까지의 증가가 매우 활발하여 그 크기에 편차가 심하였으며 4시간까지는 꾸준한 증가를 나타냈다. 때문에 수포증가를 계산에 있어서 1시간째의 수포크기를 분모로 하면 그 값의 재현성이 떨어졌으며 수포증가를 값의 재현성은 수포형성제 노출 5분 후 즉 수포형성제를 휘발시킨 직후의 수포크기를 분모로 하여 계산하는 경우에 가장 좋았다. 피부의 괴사 정도를 효과적으로 판단하기 위하여 피부의 노출 면적과 수포형성제의 적용량을 변화시키며 24시간, 48시간, 72시간 동안 관찰하였을 때 48시간 이후로는 가피의 형성으로 인해 피부의 괴사 정도를 관찰하기가 거의 불가능하여 necrosis score의 평가는 수포형성제 노출 후 24시간 후에 실시하는 것이 효율적이었다. 이를 근거로 본 실험에서는 수포증가를 수

포형성제 투여 후 5분 및 4시간째의 수포의 크기로부터 계산하였으며 necrosis score의 평가는 24시간 후에 실시하였다.

기제의 효과

약물을 함유하고 있는 연고의 기제는 자체의 수분함유 능력에 따라 수포형성 억제 효과에 서로 다른 영향을 미칠 수 있다. Table III은 아무런 처치를 하지 않은 대조군과 수성기제 및 유성기제의 수포형성 및 괴사억제 효과를 평가한 결과이다. 수성기제는 대조군에 비하여 수포증가를 및 necrosis score 모두에 통계적으로 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나 유성기제는 두 평가항목 모두가 대조군에 비해 유의성 있는 차이로 부정적인 효과를 보였다. 이는 수성기제의 경우는 피부에 따르면 피부에서 발산되는 수분을 흡수하여 보유함으로써 상대적으로 피부세포의 수화를 억제하여 피부 위에 잔존하는 수포형성 유발제의 피부투과를 억제하고 이때 투과하지 못한 수포형성 유발제는 외부

Table IV. Effect of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Steroids on the Size of Blister and Necrosis Score of Chemical Burns at Three Different Dose Levels

Drug	Level	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
		5 min	4 hrs		
Ketoprofen	-	41.2±1.3	110.6±13.1	268.5±39.5	0.63±0.25
	0	34.2±4.2	88.3±7.7	261.8±43.8	0.70±0.27
	+	34.6±6.9	76.0±18.0	215.3±32.4*	0.50±0.00*
Flurbiprofen	-	40.7±4.5	113.6±15.4	268.1±40.7	0.88±0.25
	0	36.3±4.0	97.9±20.6	272.9±66.2	0.63±0.25
	+	34.8±2.4	83.5±16.9	242.6±57.0	0.60±0.22
Ibuprofen	-	31.8±1.5	88.3±20.4	278.5±66.3	1.17±0.41*
	0	39.1±4.4	105.4±8.1	271.5±26.8	1.33±0.26*
	+	34.6±5.5	86.9±9.1	257.0±52.9	1.42±0.20*
Prednisolone	-	38.1±5.6	101.4±12.0	272.3±61.9	0.80±0.27
	0	31.7±3.6	84.4±4.0	269.1±35.4	0.70±0.27
	+	34.5±4.7	96.8±12.7	281.1±20.4	0.70±0.27
Dexamethasone	-	38.7±6.6	108.6±9.4	285.6±39.5	0.80±0.27
	0	36.8±4.7	99.9±10.9	275.8±51.2	0.70±0.27
	+	36.0±2.2	93.7±9.7	261.2±29.5	0.60±0.22
Hydrocortisone	-	41.1±5.7	102.4±9.6	252.7±41.6	0.60±0.22
	0	38.5±4.4	98.0±13.4	260.0±59.9	0.50±0.00*
	+	37.3±3.2	89.5±5.3	241.5±28.0*	0.50±0.00*

*Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (hydrophilic base). Data represent Mean ± S.D. (n=5)

인자에 의하여 분해되기 때문에 더 이상의 수포 형성을 억제하는 것으로 사료된다. 그러나 유성기제의 경우는 피부에 바르면 불투명한 막을 형성하여 피부로부터 수분의 발산을 막아 피부를 수화시켜 주기 때문에 피부에 미량으로 남아있는 수포형성 유발제의 피부투과를 유발하여 수포형성을 촉진하는 것으로 사료된다. 따라서 약물의 검색시험에는 이러한 유성기제의 영향을 배제하고자 물을 함유하지 않은 수성기제(PEG 300 : PEG 1500=70 : 30)에 약물을 혼합 제조하여 동물실험의 시료로 사용하였다.

검색약물의 수포형성 억제 효과

기전별 약물들의 수포증상 치료 및 경감효과를 수성기제

만으로 처리한 실험군을 대조군으로 하여 수포증가율과 necrosis score를 비교하여 평가하였다.

Table IV는 소염진통제들의 수포증가율과 necrosis score 인데 수포증가율의 경우 고용량(+의 케토프로펜 및 고용량(+의 히드로코르티손의 투여가 수성기제만을 사용한 대조군에 대하여 각각 유의성 있는 차이를 나타내어 수포증상의 악화 방지에 효과를 보였으며 necrosis score도 대조군에 대하여 고용량(+의 케토프로펜 및 보통(0) 및 고용량(+의 히드로코르티손의 투여가 유의성 있는 차이를 나타내어 두 약물 모두 일정 정도의 피부세포 보호효과가 있는 것으로 나타났다. 한편 이부프로펜은 모든 용량(-, (0),

Table V. Effect of Antihistamines on the Alleviation of the Size of Blister and Necrosis Score of Chemical Burns at Three Different Dose Levels

Drug	Level	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
		5 min	4 hrs		
Chlorpheniramine	-	39.7 ± 2.7	86.9 ± 11.4	219.7 ± 30.9*	1.4 ± 0.22*
	0	40.8 ± 3.3	82.3 ± 2.9	202.4 ± 12.1*	1.5 ± 0.35*
	+	38.7 ± 8.7	72.9 ± 15.4	190.4 ± 30.0*	2.0 ± 0.35*
Promethazine	-	40.2 ± 3.1	90.6 ± 9.2	225.6 ± 21.4*	1.4 ± 0.22*
	0	34.6 ± 6.9	77.5 ± 4.2	230.8 ± 43.7*	1.5 ± 0.35*
	+	38.5 ± 2.0	80.8 ± 9.7	210.0 ± 25.3*	1.5 ± 0.00*
Diphenhydramine	-	39.9 ± 3.8	81.1 ± 5.8	205.2 ± 28.1*	2.0 ± 0.79*
	0	39.8 ± 4.5	84.1 ± 6.6	213.7 ± 35.0*	1.8 ± 0.27*
	+	38.5 ± 3.0	83.3 ± 13.7	215.9 ± 26.8*	2.2 ± 0.27*

*Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (hydrophilic base). Data represent Mean ± S.D. (n=5)

Table VI. Effect of Antibiotics on the Size of Blister and Necrosis Score of Chemical Burns at Three Different Dose Levels

Drug	Level	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
		5 min	4 hrs		
Kanamycin	-	40.2 ± 6.7	101.3 ± 11.4	254.6 ± 32.7	0.4 ± 0.22*
	0	37.9 ± 4.8	96.3 ± 3.9	257.4 ± 37.0	0.3 ± 0.27*
	+	38.0 ± 2.5	91.6 ± 9.3	241.0 ± 21.5*	0.3 ± 0.27*
Gentamicin	-	40.5 ± 5.7	97.8 ± 9.8	242.8 ± 21.5*	0.3 ± 0.45*
	0	40.9 ± 1.9	94.5 ± 12.2	232.2 ± 40.6*	0.4 ± 0.22*
	+	38.1 ± 5.8	89.7 ± 6.1	240.4 ± 42.8*	0.3 ± 0.45*
Tobramycin	-	41.3 ± 4.9	105.1 ± 13.4	255.8 ± 34.7	0.5 ± 0.35*
	0	38.3 ± 6.3	93.7 ± 3.5	250.0 ± 41.5	0.5 ± 0.35*
	+	38.8 ± 7.6	92.7 ± 8.9	249.3 ± 72.8	0.5 ± 0.00*
Neomycin	-	42.2 ± 6.1	110.6 ± 17.7	262.3 ± 27.6	0.5 ± 0.35*
	0	40.0 ± 3.8	102.4 ± 11.1	259.6 ± 50.8	0.5 ± 0.35*
	+	42.4 ± 5.0	109.7 ± 14.9	260.7 ± 38.9	0.5 ± 0.35*
Amikacin	-	42.6 ± 2.7	113.2 ± 14.2	265.4 ± 22.7	0.5 ± 0.50*
	0	41.0 ± 3.1	105.8 ± 10.8	260.5 ± 42.9	0.5 ± 0.35*
	+	41.2 ± 3.6	103.8 ± 12.3	252.1 ± 25.7	0.5 ± 0.35*
Amoxicillin	-	42.5 ± 4.4	114.5 ± 18.6	272.1 ± 54.7	1.0 ± 0.35*
	0	41.9 ± 4.7	111.8 ± 14.1	269.4 ± 44.8	0.9 ± 0.22*
	+	41.7 ± 7.6	108.4 ± 9.6	266.3 ± 50.9	1.1 ± 0.41*

*Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (hydrophilic base). Data represent Mean ± S.D. (n=5).

(+)에서 necrosis score를 증가시켜 피부세포 보호에 부정적인 효과를 나타냈으며 그 외의 약물들은 통계적으로 대조군에 대해 유의성 있는 효과의 차이를 보여주지 못했다.

수포형성 및 괴사에 대한 항히스타민제의 효과를 Table V에 나타내었다. 항히스타민제의 경우는 클로르페니라민, 프로메타진, 디펜히드라민 모두 각 용량에서 대조군에 대하여 유의성 있는 차이를 보여 수포형성 억제에 탁월한 효과가 있는 것으로 나타났다. 그러나 necrosis score는 대조군에 비하며 통계적으로 유의성 있게 증가하였으며 피부보호 작용에는 부정적인 영향을 미침을 알 수 있었다. 이는 항히스타민제가 피부의 H_1 수용체에 히스타민과 결합하여 피부의 말초혈관을 수축시키기 때문에 수포형성의 진행은 억제하지만 동시에 혈액의 공급감소로 인하여 피부세포의 파괴는 증가시키는 것으로 사료된다.

수포형성 및 괴사에 대한 항생제의 효과는 Table VI에 나타내었다. 고용량(+)의 가나마이신, 각 용량의 겐타마이신의 투여가 수포형성의 증가를 현저하게 억제하였으며 necrosis score는 아목시실린을 제외한 aminoglycoside류 항생제 모두가 각 용량에서 대조군에 대하여 유의성 있는 차이를 보이며 감소하여 피부보호 효과가 있는 것으로 판정되었다. 이는 수포 내의 체액이 제거되어 가피가 형성되기 시작하는 것이 대조군의 경우는 24시간부터 관찰되었으나 항생제 투여군에서는 4시간부터 나타나 항생제 투여군의 피부세포 재생이 빨리 일어나는 현상과 잘 부합되었다. 그러나 아목시실린은 necrosis score를 증가시켜 피부의 재생을 지연시키는 것으로 나타났다.

Table VII은 scavengers, 국소마취제 및 설파제의 수포형성 및 피부의 괴사 억제에 대한 효과를 나타내고 있다.

Table VII. Effect of Scavengers, Topical Anesthetics and Sulfa Drugs on the Size of Blister and Necrosis Score of Chemical Burns at Different Dose Levels

	Drug	Level	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
			5 min	4 hrs		
Scavengers	<i>o</i> -Phenanthroline	-	40.1 ± 5.2	107.2 ± 12.8	270.1 ± 39.0	0.9 ± 0.22
		+	37.6 ± 4.1	97.4 ± 4.3	262.4 ± 37.7	0.9 ± 0.22
	Deferoxamine	-	36.4 ± 4.3	97.8 ± 13.7	271.8 ± 53.3	0.7 ± 0.27
		+	36.3 ± 3.9	97.6 ± 10.2	270.0 ± 25.2	0.6 ± 0.41
Topical anesthetics	Lidocaine	-	38.5 ± 5.7	102.2 ± 6.3	270.7 ± 47.6	0.8 ± 0.27
		+	42.2 ± 2.9	112.7 ± 23.9	268.9 ± 62.4	0.8 ± 0.57
	Benzocaine	-	43.1 ± 11.6	109.7 ± 12.2	268.5 ± 75.2	1.0 ± 0.35*
		+	40.5 ± 4.7	110.5 ± 23.8	273.4 ± 50.6	0.9 ± 0.42
	Dibucaine	-	39.6 ± 3.2	108.6 ± 6.6	275.4 ± 25.0	1.0 ± 0.35*
		+	42.8 ± 3.2	116.0 ± 25.1	270.6 ± 52.5	1.1 ± 0.42*
Sulfa drugs	Sulfadiazine	-	33.5 ± 6.1	89.0 ± 10.1	275.2 ± 72.2	1.2 ± 0.27*
		0	33.0 ± 1.7	89.8 ± 5.7	272.3 ± 12.0	1.1 ± 0.74
		+	38.3 ± 5.1	102.5 ± 11.5	270.4 ± 38.9	1.1 ± 0.42*
		-	39.4 ± 5.4	108.2 ± 9.9	280.6 ± 56.5	1.2 ± 0.57*
	Sulfamethoxazole	0	37.2 ± 3.2	102.0 ± 8.8	275.4 ± 24.7	1.4 ± 0.42*
		+	37.3 ± 2.6	102.9 ± 9.6	273.3 ± 38.0	1.3 ± 0.84*

*Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (hydrophilic base). Data represent Mean ± S.D. (n=5).

Table VIII. Effect of Inorganic Salts and Phenylephrine on the Size of Blister and Necrosis Score of Chemical Burns at Different Dose Levels

	Drug	Level	Size of blister (mm ²)		Ratio (%)	Necrosis score
			5 min	4 hrs		
Inorganic salts	Magnesium Chloride	-	36.1 ± 4.7	95.9 ± 10.2	270.7 ± 57.2	1.2 ± 0.57*
		+	36.8 ± 5.7	96.4 ± 8.4	265.6 ± 35.4	1.1 ± 0.82
	Zinc chloride	-	33.2 ± 4.6	85.7 ± 6.2	262.4 ± 42.2	0.9 ± 0.65*
		+	37.0 ± 6.0	96.3 ± 21.8	264.1 ± 64.7	1.5 ± 0.50
Others	Phenylephrine	-	36.3 ± 7.7	79.4 ± 6.2	230.2 ± 70.3	1.1 ± 0.22*
		0	34.5 ± 5.7	78.4 ± 7.9	231.4 ± 32.6*	1.1 ± 0.65*
		+	37.4 ± 6.9	81.5 ± 6.7	225.3 ± 54.7*	1.2 ± 0.45*

*Significantly different at $\alpha=0.1$ compared to the control (hydrophilic base). Data represent Mean ± S.D. (n=5).

Scavenger는 수포형성제에 존재하는 강력한 전하를 띤 R_2S^+ 이온들을 제거하여 이 이온들이 DNA, RNA에 결합하여 나타내는 지연형 세포 파괴작용을 억제할 것으로 기대하였으나 o-phenanthroline과 메실산데페톡사민 모두 수포형성 증가 및 괴사 억제 효과에 있어 대조군과 비교하여 유의성 있는 차이를 나타내지 못하였다. 극소마취제는 모두 수포형성 억제효과에서 대조군과 유의성 있는 차이를 보이지 않았으나 저용량(-)의 벤조카인 및 저용량(-), 고용량(+),의 디부카인 투여는 오히려 피부 괴사를 악화시켰다. 설파제 및 무기염류는 수포증상 경감에는 모두 효과를 보이지 않았으나 저용량(-) 및 고용량(+),의 설파디아진과 각용량의 설파메톡사졸 투여는 피부 괴사를 악화시켰다.

Table VIII는 무기염류 및 혈관수축제인 페닐레프린의 수포형성 및 피부의 괴사 억제에 대한 효과를 나타내고 있다. 무기염류의 경우는 저용량(-)의 염화마그네슘과 고용량(+),의 염화이연의 투여가 necrosis score를 증가시켰다. 한편 말초혈관수축제인 페닐레프린은 보통(0) 및 고용량(+),을 투여하면 수포형성 증가에 대해서 현저한 억제효과가 관찰되었으나 모든 용량의 페닐레프린의 투여는 피부의 괴사를 악화시켰다.

결 론

Chemical burn 유발제인 2-chloroethylethyl sulfide를 마우스의 등피에 적용하여 유발시킨 수포증상에 대하여 수포증가 억제 및 necrosis score 항목에 대한 여러 약물들의 효과를 평가하여 다음의 결론을 얻었다:

1. 케토프로펜, 히드로코르티손, 가나마이신 및 겐타마이신의 경우는 단독 적용에 의해서도 수포형성도 억제하고 동시에 현저한 피부세포 보호 효과도 나타났다.
2. 항히스타민제들과 말초혈관수축제인 페닐레프린은 수포의 크기 감소에 효과가 있었으나 모두 피부의 괴사를 악화시켰으며 aminoglycoside류 항생물질의 경우는 피부세포 보호효과가 우수하였다.
3. 아무 것도 처치하지 않은 것에 비하여 수성기제의 경우는 피부에 대한 작용에 유의성 있는 차이가 없었으나 유성기제의 경우는 부정적인 영향을 미쳤다.
4. Chemical burn 증상 경감을 위한 외용제제의 설계에는 수성기제에 적절한 농도의 약물을 상호 배합 또는 혼합하여 제조하는 것이 바람직할 것으로 사료된다.

감사의 말씀

이 연구는 국방과학연구소의 연구비 지원에 의하여 수행

되었으며 이에 감사드립니다.

참고문헌

- Barranco, V. P. (1991). Mustard gas and the dermatologist. *Int. J. Dermatol.* **30**, 685-686.
- Coutelier, J.-P., Lison, D., Simon, O. and Willems, J. (1991). Effect of sulfur mustard on murine lymphocytes. *Toxicol. Letters* **58**, 143-148.
- Demling, R. H. and Lalonde, C. (1987). Topical ibuprofen decreases early postburn edema. *Surgery* **102**(5), 857-861.
- Eisenmenger, W., Drasch, G. and von Clarmann, M., Kretschmer, E., Roider, G. (1991). Clinical and morphological findings on mustard gas [bis (2-chloroethyl) sulfide] poisoning. *J. Forensic Sci.* **36**, 1688-1698.
- Graham, J. S., Bryant, M. A. and Braue, E. H. (1994). Effect of sulfur mustard on mast cells in hairless guinea pig skin. *J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol.* **13**(1), 47-54.
- Munro, N. B., Watson, A. P., Ambrose, K. R. and Griffin, G. D. (1990). Treating exposure to chemical warfare agents : implications for health care providers and community emergency planning. *Environ. Health Perspect* **89**, 205-215.
- Papirmeister, B., Feistier, A. J., Robinson, S. I. and Ford, R. D. (1991). *Medical Defense against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications*. CRC Press.
- Petrali, J. P., Oglesby, S. B., Hamilton, T. A. and Mills, K. R. (1993). Comparative morphology of sulfur mustard effects in the hairless guinea pig and a human skin equivalent. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.* **25**(1), 113-118.
- Radivar, H. and Adams, S. C. (1991). Treatment of chemical and biological warfare injuries : insights derived from the 1984 attack on Majnoon Island. *Milit. Med.* **156**, 171-177.
- Requena, L., Requena, C. and Sanchez, M. (1988). Chemical warfare : cutaneous lesions from mustard gas. *J. Am. Acad. Dermatol.* **19**, 529-536.
- Somani, S. M. and Babu, S. R. (1989). Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int. J. Clin Pharmacol.* **27**, 419-435.
- Taylor, E. J. (1988). *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 27th edn. W.B. Saunders Co.
- Willems, J. L. (1991). Management of chemical warfare injuries. *Lancet* **337**, 212-222.
- Wormser, U. (1991). Toxicology of mustard gas. *Trends Pharmacol. Sci.* **12**, 164-167.
- Wormser, U. and Nyska, A. (1991). Protective effect of o-phenanthroline against mechlorethamine toxicity in the rat liver slice system and in the guinea pig skin. *Arch. Toxicol.* **65**, 666-670.