

토끼 각막을 이용한 SS-cream의 표면 감각감수성에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실
신종성 · 최영득 · 하헌구 · 최형기

=Abstract=

Studies for the Surface Desensitizing Activity of SS-cream on the Rabbit Cornea

Zhong Cheng Xin, Young Deuk Choi, Hun Gu Hah and Hyung Ki Choi

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

SS-cream is a topical agent for treating the premature ejaculation (PE) which was made up with extracts of 9 oriental herbs (Ginseng Radix alba, Angelicae gigantic Radix, Cistanchis Herba, Zanthoxylli Fructus, Torilidis Semen, Asiasari Radix, Caryophylli Flos, Cinnamoni Cortex and Bufonis Veneum). According to the active compositions, the main mechanism of SS-cream on PE was thought to be the local desensitizing effect. In order to realize the pharmacological action of SS-cream on PE, we performed the corneal sensitivity test with SS-cream and lidocaine in the rabbit (n=80).

Both SS-cream and lidocaine inhibited the pin-prick induced corneal reflex dose-dependently ($p<0.001$). The anesthetic effect of lidocaine was appeared 5 minutes after the application and the duration of action persisted for 10 minutes. The intensities of desensitizing effect of SS-cream were almost same with those of 2% lidocaine, but the time of onset and duration of action was longer than 2% lidocaine. The time of onset was 10 minutes and the duration of action was persisted for more than 30 minutes. There were no local histopathologic changes after the application of SS-cream and lidocaine.

With these result, we can conclude that SS-cream has a desensitizing effect on the cornea of rabbit. The believed main pharmacologic mechanism of SS-cream on PE is the desensitization of the local surface sensitivity.

Key Words: Corneal sensitivity, Rabbit, SS-cream, Lidocaine, Premature ejaculation.

서 론

조루증은 사정이 수의적으로 조절되지 않아 자신의 의도와 관계없이 조기에 이루어지는 것으로, 그 원인은 일반적으로 심인성으로 여겨 치료에서도 행동요법이나 항우울제를 복용하는 방법 등이 사용되고 있으나 효과는 만족스럽지 못

하다^{1,5}.

조루증의 기질적 병인에 대하여 밝혀진 바는 적으나 저자들은 120명의 조루증환자를 대상으로 penile biothesiometry를 이용하여 음경감각에 대한 연구를 시행한 결과 조루증환자에서 음경 진동감지도가 정상인보다 예민하였다⁶. 이로 보아 음경 감각과민이 조루증의 한 기질적 원인으로 여겨지며 따라서 조루증은 이러한 음경 감각과민에 따른 과도한 신경충동이 사정중추의 과

도한 흥분 상태를 일으킴으로써 사정반사가 수 의적 조절과 관계없이 쉽게 이루어지는 것으로 여기고 있다.

SS-cream은 인삼 등 9가지 생약제에서 유효성분을 추출하여 복합하여 만든 국소도포제로서 각기 다른 생약성분에 따라 그 작용은 다양하나 조루증 치료에서의 주요한 작용기전으로는 국소 감각둔화작용이 있을 것으로 여겨진다.

이에 저자들은 조루증치료제인 SS-cream의 주요한 약리작용으로 생각되는 국소 감각둔화작용을 확인하기 위하여, 각종 국소마취제의 국소 마취효과를 관찰하는데 흔히 이용되는 토끼의 각막반사⁷⁾를 이용하여 SS-cream이 각막각각에 미치는 영향을 관찰하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

New Zealand White rabbit (몸무게: $2.0 \pm 0.8\text{Kg}$)으로 안구의 질환이 없고, 정상적인 각막반사가 나타나는 토끼 80마리를 암수 구별없이 사용하였다.

2. 실험방법

80마리 토끼를 무작위로 A와 B 두 군으로 나누어 A군은 lidocaine을, B군은 SS-cream을 사용하였다. A군은 10마리씩을 분류하여 2%, 1%, 0.5%, 0.25% lidocaine을 각막에 도포하였다. B군도 역시 10마리씩을 분류하여 100%, 50%, 25%, 12.5% SS-cream을 각막에 도포하였다. 약물도포는 24 gauge needle을 이용하여 실험약물을 0.1ml (3 방울)씩 각막낭에 투여하고 1분간 눈을 감게 하여 약물이 유출되지 않게 하였다.

각막 지각검사는 직사광을 피한 실내에서 토끼를 안정시키고 Mandarin을 삽입한 24 gauge needle을 이용하여 prick에 의한 각막자극으로 각막반사를 유도하였으며, 이러한 각막 지각검사는 약물 도포후 5분 간격으로 30분간 시행하였다. 5분마다 시행한 검사에서는 각막 지각검사를 6차례씩 반복 시행하였으며 한번의 pin-prick 자극에 각막반사가 나타나지 않는 경우를 감각둔화로 여겨 평점 1점으로 정하고 6차례 시행한 결과에서 6점을 만점으로 하여 완전 국소 감각둔화로 여겼다.

3. 실험 약물

SS-cream은 약제에 사용되는 원액을 100%로 하였으며 50%, 25%, 12.5%는 증류수로 희석하였고, lidocaine은 Sigma chemical Co. (St. Louis, MO, U.S.A.)의 제품을 사용하였다.

4. 자료분석

5분마다 시행한 pin-prick 각막 지각검사에서 각막반사가 억제된 국소 감각둔화효과 평점을 종합하여 평균을 내어 약효강도를 시간에 따라 비교하였다. 결과분석은 paired t test를 이용하였으며 p값이 0.05이하일 때 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

Lidocaine 도포후 각막 지각검사 결과 도포 5분에서부터 각막반사 억제가 나타났으며, pin-prick에 의한 각막반사 억제강도는 0.25% lidocaine에서 1.30 ± 0.48 점, 0.5%, 1%, 2% lidocaine에서 각각 2.30 ± 0.48 점, 4.70 ± 0.68 점, 5.80 ± 0.42 점으로 lidocaine의 농도에 따라 의의있게 증가되었다 ($p < 0.001$). 각막반사는 2% lidocaine에서 완전억제에 도달하였고, 약 10분간 유지되다가 감소되었으며, 억제강도와 작용시간은 농도의존적으로 증가하였다 (Fig. 1).

SS-cream에 의한 각막반사 억제는 도포 10분부터 나타났으며, 그 강도는 12.5% SS-cream에서

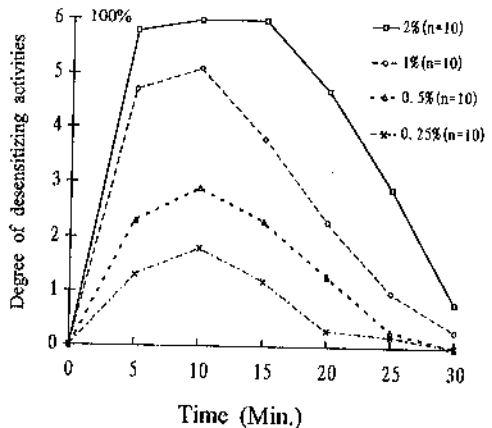


Fig. 1. Dose response of the desensitizing activity of lidocaine. It shows a dose-dependent desensitizing response at different times on the rabbit cornea ($p < 0.001$).

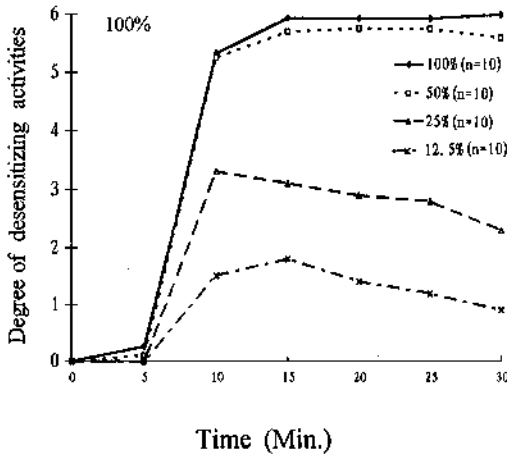


Fig. 2. Dose response of the desensitizing activity of SS-cream. It shows a dose-dependent desensitizing response at different times on the rabbit cornea ($p < 0.001$).

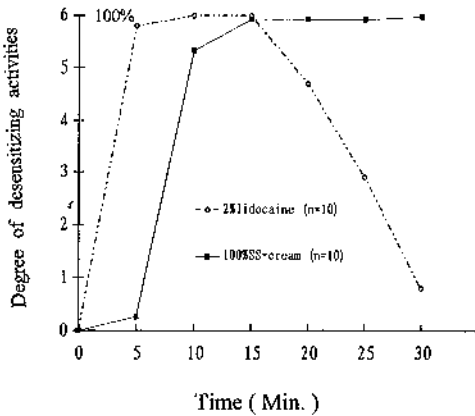


Fig. 3. Dose response curves of the desensitizing activity of 2% lidocaine and 100% SS-cream. The intensities of SS-cream is same with those of 2% lidocaine on rabbit cornea.

1.50±0.53점, 25%, 50%, 100% SS-cream에서 각각 3.30±0.68점, 5.07±0.71점, 5.33±0.46점으로 토끼의 각막반사는 SS-cream의 농도에 따라 의의있게 억제되었다 ($p < 0.001$). 이러한 효과는 30분 이상 유지되었고 각막반사 억제강도와 작용시간은 농도 의존적으로 증가되는 양상을 보였다 (Fig. 2). 각막반사는 SS-cream 50%에서 85%에 도달되었으며, SS-cream 100%에서 89%의 각막반사억제의 강도가 나타났고, 이러한 억제강도는 2% lidocaine의 효과와 비슷하였으나, lidocaine에 비해 발현시기가 5분이 길었고 지속시간이 30분 이상 유지되었다 (Fig. 3).

모든 농도의 lidocaine과 SS-cream은 도포한 모든 토끼에서 안구각막, 홍채, 결막 등에 48시간까지 충혈, 홍반, 부종 및 특이한 병변을 야기시키지 않았다.

고 안

조루증의 치료제로 개발하고 있는 SS-cream은 음경의 감각과민을 낮추며 음경발기에도 그 효과를 증강시키기 위하여 인삼 등의 9가지 생약제에서 각기 유효 성분을 추출하여 복합하여 만든 국소도포제이다. 이러한 SS-cream을 구성하는 각 성분들은 각기 국소 마취작용 및 혈관 이완작용, 항염증작용, 항히스타민작용, 면역작용 등이 보고되고 있으며 또한 세포독성작용과 세포독성에 대한 보호작용 등이 보고되고 있다^{9,15}. 이 중 산초, 심수, 정향, 사상자 및 세신은 국소 마취효과가 보고되고 있으며, 심수는 마취작용과 더불어 강심작용 및 관상혈관 확장작용이 있어 협심증 치료에도 사용이 시도되고 있으며, 최근에는 암치료에도 시도되고 있다. 당귀, 정향, 계피는 혈액순환 촉진작용이 보고되며, 인삼, 육종용은 중추 안정작용 및 강장작용이 보고되며 신경전달물질의 손상에 대한 보호작용, 간세포 손상에 대한 보호작용이 보고되고 있다. 이러한 생약제들은 하나의 생약제내에도 여러 가지 유효성분이 함유되어 있어 그 자체만으로도 다양한 효과가 나타날 수 있으며, 또한 여러 생약제들을 복합시에는 여러 생약제들의 유효성분들의 상호간에 상승작용이나 증감작용, 길항작용 등의 다양한 약리작용이 나타날 수 있으나 대부분 조직의 항상성을 유지시키는 방면으로 약리작용이 나타난다. 복합제인 SS-cream의 경우 저자들의 연구에 의하면 조루증의 치료에서 국소 감각둔화효과가 주요한 작용기전으로 생각되며 이외에 토끼의 음경 해면체평활근의 이완작용 등이 관찰되었다¹⁶. 실제 예비인상에서도 SS-cream은 조루증환자의 치료에 좋은 효과를 보이고 있으며, 일부 경한 발기부전을 동반한 환자에서도 음경발기를 증강시키는 효과가 나타났다. 이러한 SS-cream은 독성 ($LD_{50}=9.6g/kg$)과 국소 자극성이 낮으며, SS-cream의 국소도포에 따른 조직학적 변화에 대한 연구에서도 국소 및 전신 주요 장기에 특이한 변화를 일으키지 않았다¹⁷.

각막의 지각은 인체의 체성감각 중에 제일 민

감하며, 각막반사는 각막에 분포되어 있는 감각 신경수용체에서 삼차신경을 통하여 일어나는 보호적 신경반사이다. 따라서 각막반사는 각종 국소마취제의 국소 마취효과를 관찰하는데 흔히 이용되고 있어, lidocaine이나 fentanyl 등의 국소마취제의 국소 마취효과나 신경전도에 미치는 효과를 관찰할 경우에 주로 사용된다²⁸.

본 연구에서는 SS-cream의 국소 감각둔화작용을 확인하기 위하여 토끼에서 각막지각반사를 이용하여 기존의 국소마취제로 사용되는 lidocaine과 비교하여 시행하였다. 이 결과 SS-cream이나 lidocaine 모두 농도 의존적으로 각막반사를 억제하여 SS-cream이나 lidocaine 모두 국소 감각둔화작용이 있음이 나타났다. 그러나 lidocaine은 도포 5분 후부터 그 작용이 나타나 10분 가량 유지하다가 서서히 감소하였으며 이러한 lidocaine의 효과는 2%이상의 농도에서도 마찬가지로의 결과가 나타나 lidocaine의 경우 2%가 최소농도로 최대효과를 보이는 것으로 나타났다. SS-cream의 경우 50% 농도에서 국소 둔화작용의 강도는 최대효과에 가깝게 나타났으며 작용시간이 도포 10분 후부터 나타나 30분 이상 유지되는 양상을 보였다. 이러한 사실은 조루증 환자에서의 임상결과와 미루어 살펴보면 lidocaine 2%의 경우 마취효과는 있으나 효과가 빨리 나타나고 지속시간이 짧으며, 2%이상의 경우에는 국소 마취효과는 확실하나 오히려 부작용이 나타나는 결과를 관찰할 수 있다. 따라서 조루증 환자의 치료에는 lidocaine이 약간의 효과는 있으나 사용에 어려움이 있다. 그러나 SS-cream의 경우 이는 lidocaine의 경우에서처럼 약효가 단시간 나타나는 것과는 달리 SS-cream을 구성하는 여러 생약제들의 복합적인 효과에 의하여 30분 이상 장시간 지속되며 그 강도는 오히려 2% lidocaine과 유사하여 임상적으로 사용하기에 더욱 좋은 것으로 여겨진다.

이러한 SS-cream은 lidocaine과 마찬가지로 토끼의 각막이나 홍채, 결막 등에 특이한 자극이나 합병증을 유발하지 않았는데 이는 SS-cream을 구성하는 여러 가지 생약 성분들의 복합적인 혹은 연속적인 작용으로 생각되며 임상에서 안전하게 사용할 수 있다고 생각한다.

즉 SS-cream의 유효 감각둔화작용은 조루증 치료에서의 주요한 작용기전으로 생각되며 조루증 치료에서 SS-cream은 음경귀두의 국소도포시에

음경귀두의 감각과민을 낮추어 음경귀두로부터의 사정 중추의 과도한 흥분상태를 낮추어 사정반사가 수의적으로 조절되도록 하는 것으로 생각되며 그 효과가 장시간 지속되어 조루증 치료에 적합한 것으로 생각한다.

결 론

SS-cream은 농도 의존적으로 토끼의 각막반사를 억제하여 국소 감각둔화작용을 나타내었다. 토끼 각막에서의 이러한 SS-cream의 효과는 2% lidocaine과 작용강도는 유사하였으나 약효지속시간이 30분 이상으로 장기간 유지되었으며 국소 도포부위인 각막에 특별한 조직반응은 야기시키지 않았다.

REFERENCE

1. Kaplan HS: How to overcome premature ejaculation. New York: Brunner/Mazel, p. 1-98, 1989.
2. Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. Urol Clin North Am 1987; 14: 583-96.
3. Bush JP. Disorders of ejaculation. In: Bennett AH editors. Impotence: Diagnosis and Management of erectile dysfunction. 1st ed. Philadelphia: Saunders, 1994; 186-96.
4. Colpi GM, Fanciullacci F, Beretta G, Negri L, Zanollo A. Evoked sacral potentials in subjects with true premature ejaculation. Andrologia 1986; 18: 583-6.
5. 성도환, 최형기, 신종성. 조루증 환자의 임상 Spectrum. 대한남성과학지 1994; 12: 57-62.
6. Xin ZC, Chung WS, Choi YD, Seong DH, Choi YJ, Choi HK. Penile biothesiometry in patients with primary premature ejaculation. J Urol 1996; 156: 979-81.
7. Yoshida S, Kamano Y, Sakai T. Studies on the surface anesthetic activity of Bufadienolides isolated from Ch'an Su. Chem Pharmacol Bull 1976; 24: 1714-7.
8. 고영호, 고성은, 정순열, 정진상. Lidocaine과 fentanyl이 신경전도에 미치는 영향. 대한제활의학회지 1994; 18: 823-7.

9. Okamura N, Kobayashi K, Akaike A, Yagi A. Protective effect of ginseng saponins against impaired brain growth in neonatal rats exposed to ethanol. *Biol Pharmacol Bull* 1994; 17: 270-4.
 10. Bagrov AY, Roukoyatkina NI, Fedorova OV, Pinaev AG, Ukhanova MV. Digitalis-like and Vasoconstrictor effects of endogenous digoxin-like factor (s) from the venom of *Bufo marinus* toad. *Eur J Pharmacol* 1993; 234: 165-72.
 11. Sun XB, Matsumoto T, Kiyohara H, Hirano M, Yamada H. Cytoprotective activity of pectic polysaccharides from the root of panax ginseng. *J Ethnopharmacol* 1991; 31: 101-7.
 12. Lichtstein D, Gati I, Ovadia H. Digitalis-like compounds in the toad *Bufo viridis*: Interactions with plasma proteins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22: 102-5.
 13. 장성강, 김주현, 정윤신, 안동춘, 강명재, 이동근, 등. 한국 홍삼의 면역활성 및 항암 효과에 관한 실험적 연구. *고려인삼학회지* 1994; 18: 151-9.
 14. Zhang L, Yoshida T, Kuroiwa Y. Stimulation of melanin synthesis of B16-F10 mouse melanoma cells by bufalin. *Life Sci* 1992; 51: 17-24.
 15. Tanaka S, Kano Y, Tabata M, Konoshima M. Effects of "Toki" (*angelica acutiloba* Kitagawa) Extracts on Writhing and Capillary permeability in Mice (Analgesic and Antiinflammatory effects). *Yakugaku Zasshi* 1971; 91: 1098-104.
 16. 최영득, 신종성, 정우식, 최형기, 하중식, 박영요. 토끼 음경 해면체 평활근에서 SS-cream의 효과. *대한비뇨회지* 1995; 36: 556-61.
 17. 신종성, 최영득, 성도환, 최형기, 조남훈. 토끼 및 흰쥐에서 SS-cream (조루증 치료제)의 음경귀두 도포에 따른 조직학적 변화. *대한비뇨회지* 1995; 36: 1339-44.
-