

토끼 및 흰쥐에서 SS-cream(조루증 치료제)의 음경귀두 도포에 따른 조직학적 변화

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 병리학교실*

신종성 · 최영득 · 성도환 · 최형기 · 조남훈*

= Abstract =

The Histopathologic Effects of SS-cream in Local and Systemic Organs after Applying the SS-cream on Glans Penis of Rabbit and Rat

Zhong Cheng Xin, Young Deuk Choi, Do Hwan Seong, Hyung Ki Choi, and Nam Hoon Cho*

From the Departments of Urology and Pathology, Yonsei University College of Medicine
Seoul, Korea

SS-cream is a topical agent containing 9 oriental herbs for treating the premature ejaculation. In pre-clinical trial, SS-cream has been effective in the treatment of premature ejaculation with only mild side effect of local penile burning sense, and other serious complications were not noted, but there were no exact histopathologic effects as for topical applying. Therefore, we investigated the local and systemic histopathologic effects of SS-cream after applying the SS-cream on glans penis with the rabbits(n=38) and white rats(n=10).

SS-cream exhibited no histopathologic changes in the glans penis with temporary application. In long-term application(3-5 months) of the SS-cream on glans penis, there was a transient lymphocytes infiltration and mild congestion at submucous layer of the glans penis, which was subsided spontaneously in a 7 days later after the end of study. But these phenomena were not seen in group which the SS-cream was washed away 30 minutes later with applying on the glans penis. The other systemic histopathologic changes(testes, kidney, liver and spleen) were not seen in any experiments.

With these results, we can conclude that there were no significant local and systemic histopathological changes in the temporary and long-term application of SS-cream on glans penis, and the SS-cream is proven safe for treating the premature ejaculation without untoward local and systemic histopathologic changes if it is respectively washed away 30 minutes later after the application on the glans penis.

Key Words: SS-cream, Histopathology, Rabbit, Rat.

서 론

조루증은 성기능장애를 호소하는 남성에서 가장 많은 질환으로, 일반남성의 40-60%를 차지하

며, 조루증환자와 30-50%는 경한 발기부전을 동반하고 있다^{1,2}. 저자들의 연구에서 조루증환자는 성상 대조군에 비해 유경감각이 예민함을 관찰하였다³. 이러한 조루증의 치료에 사용하기 위하여 저자들은 인삼, 당귀, 산초, 육종용, 세신, 정

* 본 논문은 1994년도 제일제당(주)의 연구비의 보조로 이루어진 것임.
접수일자: 1995년 10월 2일

Table 1. Ingredients and active compositions of SS-cream

Ingredient	Active composition
Ginseng Radix alba	Ginsenoside Rb
Angelicae gigantis Radix	Decursin
Cistanchis herba	Alkaloid
Torolidis semen	Pinene, Camphene
Asiasari Radix	Sanshool, Citronellal
Caryophylli Flos	Methylugenol
Cinnamoni Cortex	Eugenol
Bufonis Venenum	Bufalin, Epinephrine

향, 섬수, 계피, 사상자 등의 생약제에서 각기 약효성분의 물리 화학적 성질에 따라 유효성분을 추출하여 특정한 배율로 혼합하여 "SS-cream"이라는 생약복합 성분의 국소 도포 약물을 개발하였다(Table 1). 이러한 SS-cream은 여러 가지 성분의 복합적 작용기전으로 조루증환자의 음경귀두에 도포시 음경귀두의 감각과민을 낮추었고 토끼의 음경해면체 평활근을 이용한 생체외실험에서 음경해면체 평활근 이완작용이 있었다⁴⁾. 또한 예비임상실험에서 SS-cream은 조루증으로 입상 연구적 치료에 동의한 자원자에서 만족한 효과(28/30명, 93%)가 관찰되었으며 경한 발기부진을 동반한 조루증 환자에서도 음경발기가 증강되는 효과가 관찰되었다⁵⁾. 부작용으로는 국소 도포부위에 착열감과 경한 통증이 일부환자에서 관찰되었을 뿐, 심한 부작용은 없었으나 도포에 따른 조직병리학적 변화에 대해서는 밝혀지지 않았다.

이에 저자들은 이러한 SS-cream에 대해 토끼와 쥐를 이용하여 음경귀두와 피부에 도포시 국소부위 및 생식기계와 전신 주요장기에 미치는 영향을 조직학적 변화를 통하여 관찰하고자 한다.

연구대상 및 방법

1. 실험동물

생후 4-6개월 된 수컷 New Zealand White rabbit 38마리(몸무게 2.6 ± 0.6 Kg)와 생후 6-8주 된 수컷 흰쥐 10마리(몸무게 160 ± 0.5 gm)를 사용하였다.

2. 실험방법

A. SS-cream 도포 후 국소 조직학적 변화

입상 적용의 10배 고농도로 배합한 SS-cream

을 18마리의 토끼 음경귀두에 도포하고 도포 후 30분, 1, 2, 4, 8시간 후에 각기 3마리씩 희생시켜 즉시 음경을 적출하여 조직학적 변화를 관찰하였다. 3마리는 정상 대조 군으로 정하였다.

B. 장기도포에 따른 국소 및 전신 주요장기의 변화

토끼 20마리를 Group A(10 마리), B(5 마리), C(5 마리)로 나누고 Group A와 B는 음경귀두에 SS-cream 0.2g을 매주 2회씩 3개월 동안 도포하였다. Group A는 3개월 계속 장기 도포하였으며, Group B는 도포시마다 30분 후 세척하였다. Group C는 대조 군으로 하였다. 각 Group은 도포 기간 반료 후 희생시켜 음경귀두, 음경체부, 고환, 부고환, 전립선, 정낭 및 수정관과 간장, 신장, 비장을 각기 적출하여 조직학적 변화를 관찰하였다.

C. 흰쥐에서의 국소 및 전신 주요장기의 변화

흰쥐 10마리의 음경귀두에 SS-cream 0.2g을 매주 2회씩 5개월 동안 장기도포하고 도포기간 반료 후 실험방법 2)와 동일하게 조직학적 변화를 관찰하였다.

3. 실험용 의약품

실험 대상약물인 SS-cream은 임상에 적용하고 있는 약제의 원액을 실험에 따른 배율을 조절배합하여 사용하였다.

결 과

1. SS-cream 도포 후 시간에 따른 국소 조직학적 변화

임상 적용의 10배 농도로 배합한 SS-cream을 토끼의 음경귀두에 도포하고 시간에 따라 음경귀두의 조직학적 변화를 관찰한 결과 SS-cream

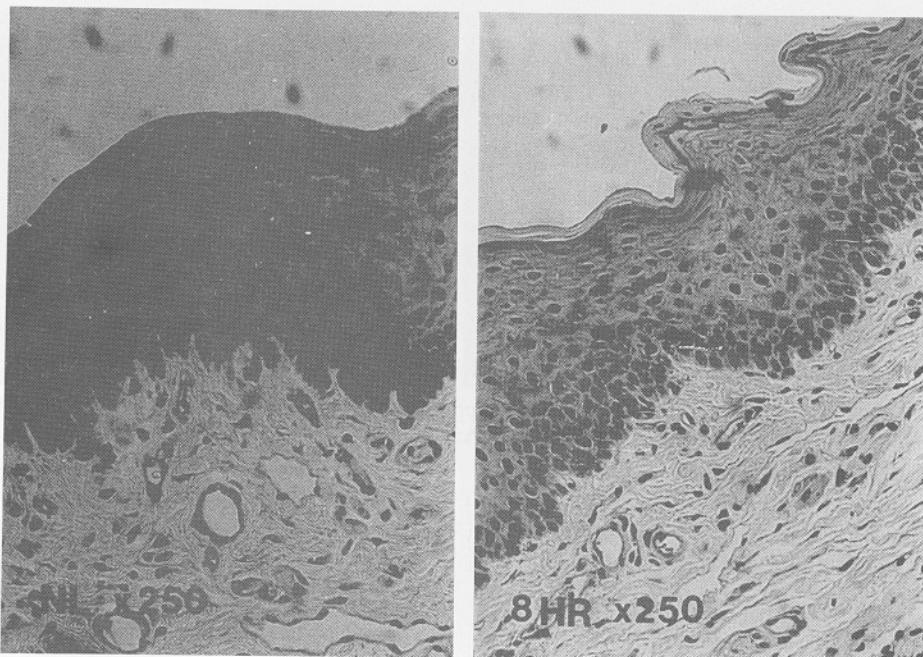


Fig. 1. LM findings of glans penis. A: Control. B: 8 hrs later with the application of SS-cream. No histopathologic changes were seen in glans penis after the application of SS-cream(H & E, $\times 250$).

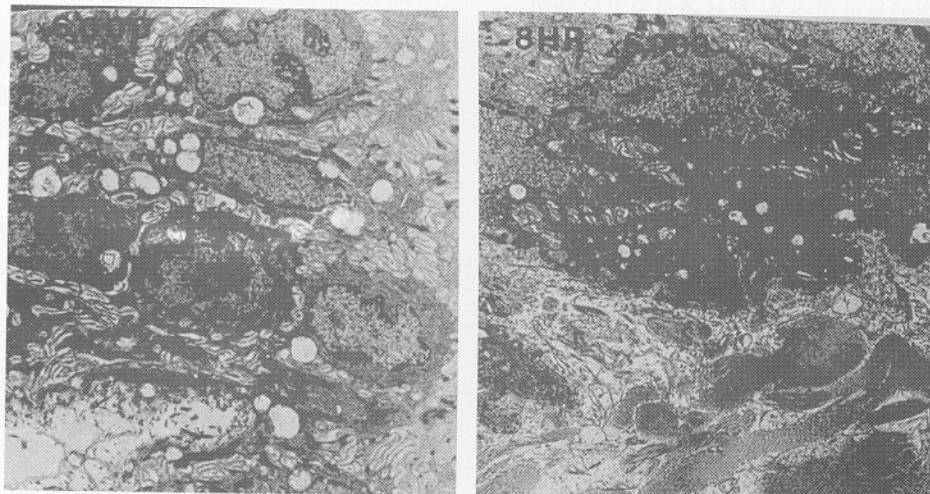


Fig. 2. EM findings of glans penis. Left: Control. Right: 8 hrs later with application of SS-cream. No histopathologic changes were seen and basement membrane was well preserved after the application of SS-cream (H & E, $\times 6000$).

도포 8시간 후에도 음경귀두에 조직변화는 관찰되지 않았으며 전자현미경 소견에서도 특이한 변화는 없었다(Fig. 1, 2).

2. 장기도포에 따른 국소 및 전신 주요장기의 변화

임상적용 농도의 SS-cream을 토끼의 음경귀두

에 장기도포한 결과 Group A의 7마리에서 음경귀두의 점막하 층에 경한 임파세포 침투현상과 경한 충혈상태가 관찰되었고 이러한 현상은 도포 후 1일부터 나타나서 7일 후 자연 소실되었다. 그러나 SS-cream을 도포하고 30분 후 세척한 Group B의 5마리 모두에서는 음경귀두의 특이한 조직변화는 없었다(Fig. 3).

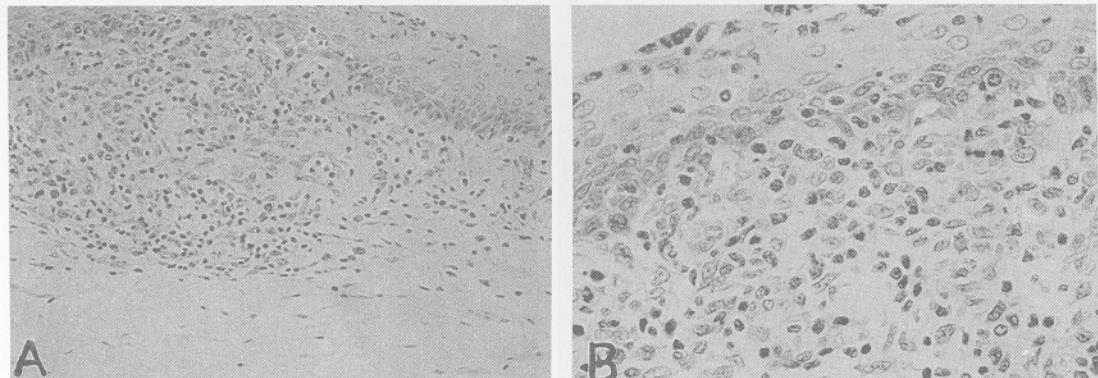


Fig 3. LM findings of glans penis after 3 month-application of SS-cream. Lymphocytes infiltration & mild congestion were seen on the submucous layer(H & E, A: $\times 100$, B: $\times 250$).

Group A, B, C 모두에서 고환 및 부고환에 특이한 조직학적 변화는 관찰되지 않았으며 특히 고환에서의 정자형성은 정상이었고, 음경, 전립선, 정낭 및 수정관에서는 특이한 조직학적 변화는 관찰되지 않았으며 간장, 비장 및 신장에서는 장기 도포 후 특이한 조직학적 변화는 없었다.

3. 흰쥐에서의 국소 및 전신 주요장기의 변화

흰쥐에서 임상적용 농도의 SS-cream을 장기도 포함 결과 고환, 부고환, 음경, 전립선, 정낭, 수정관 등의 생식기 및 간장, 비장, 신장 등에 특이한 조직학적 변화는 관찰되지 않았으나 토끼에서와 마찬가지로 흰쥐 6마리에서 도포부위인 음경귀두의 점막하 층에 경한 임파세포 침투현상과 경한 충혈상태가 일시적으로 관찰되었다.

고 안

조루증은 남성이 사정반사를 자신의 의도대로 조절할 수 없어 사정이 빨리 이루어지는 현상으로서 일반적으로 정신적 요인으로 여기고 있으며, 기질적 원인에 대해서는 밝혀진 바 적다²⁸. 그러나 저자들은 조루증환자의 95% 이상에서 음경귀두의 감각과민이 조루증의 요인으로 작용함을 관찰한 바 있으며³ 이러한 조루증환자는 40-60%에서 경한 발기부전을 동반하였다¹. 이에 저자들은 조루증의 효과적인 치료를 위하여 음경귀두의 감각과민을 낮추며 음경발기에도 효과가 있게 하기 위하여 인삼, 당귀, 산초, 육종용, 세신, 정향, 섬수, 계피 등 여러 생약제의 유효성분을 추출하여 SS-cream을 만들었다.

SS-cream을 구성하는 생약성분들의 작용 중에는 국소마취작용 및 혈관 이완작용, 항염증작용, 항히스타민작용, 면역작용 등이 있으며 또한 세포독성작용과 세포독성에 대한 보호작용 등이 보고되고 있다^{9,11}. 그 중 산초, 섬수, 정향, 사상자 및 세신에는 국소 마취효과가 보고되고 있으며⁹. 또한 섬수에는 마취작용과 더불어 강심작용 및 관상혈관 확장작용으로 협심증 치료에 시도되고 있으며, 세포독성작용으로 암치료에도 시도되고 있다¹²⁻¹⁵. 당귀, 정향, 계피에는 혈액순환 촉진작용이 보고되고 있으며^{10,16}, 인삼, 육종용은 중추 안정작용 및 강장작용이 보고되고 있으며 신경전달물질의 손상에 대한 보호작용, 간세포 손상에 대한 보호작용이 보고되고 있다^{10,17-19}. 생약의 특성을 보면 하나의 생약에서도 그들의 여러 성분 사이에 상승작용이나 증감작용, 반감작용 등의 다양한 약리작용이 나타날 수 있으며 여러 생약의 복합시에는 더욱 다양한 약리작용이 나타날 수 있다^{9,10}. 이에 조루증의 치료에 사용하는 SS-cream은 마취효과가 있는 약제와 마취작용 이외에 평활근 이완작용을 주로 하여 이를 약제들의 부작용을 상호 봉쇄하고 조직의 항상성을 유지할 목적으로 정향 및 인삼과 사상자, 육종용 등 여러 약제를 많은 반복실험의 결과에 따른 배합을 달리하여 그 효과를 극대화하기 위하여 농도배율을 조절하여 복합 조성하였다.

이러한 SS-cream은 조루증환자의 음경귀두에 도포시 음경귀두의 감각과민을 완화시켰으며 이러한 효과는 lidocaine과 비교시 단순한 국소 마취효과가 아닌 음경귀두의 감각을 정상인의 수준에 도달시킴을 관찰되었다⁴. 한편 토끼의 음경

해면체 평활근을 이용한 생체외 실험에서 SS-cream은 음경해면체 평활근을 농도 의존적으로 이완시켰다⁵. 또한 예비임상실험에서 SS-cream은 조루증환자에서 만족할 만한 임상효과(28/30명, 93%)를 보였으며 경한 발기부전을 동반한 조루증 환자에서도 음경발기가 증강되는 효과가 관찰되었다⁶.

그러나 SS-cream을 이루는 여러 가지 생약성분 들에는 특성작용 등이 있을 수 있고 또한 여러 생약제를 배합시에는 다양한 약리현상이 나타날 수 있어 이에 대한 부작용도 다양할 수 있다. 이러한 SS-cream은 실제 예비임상실험의 조루증환자에서도 일부이기는 하나 국소 도포부위의 경한 착열감과 통증이 관찰되었다. 그러나 본 실험에서 SS-cream은 토끼와 흰쥐의 음경귀두와 피부에 도포시 국소적 조직변화를 일으키지 않으며 장기도포시에도 고환, 부고환, 음경, 전립선, 정낭 및 수정관 등의 생식기거나 간장, 비장 및 신장의 주요장기에 특이한 조직학적 변화를 야기시키지 않았다. 그러나 임상적용 농도의 SS-cream을 장기도포한 결과 도포부위인 음경귀두에서 경한 임파세포 침투현상과 경한 충혈상태가 일시적으로 관찰되었다. 이는 SS-cream이 국소 마취효과뿐 아니라 자극효과와 더불어 혈관이완의 현상으로 여겨지나, 한편 SS-cream을 구성하는 생약제들 자체의 면역작용의 현상에 기인한 것으로도 여길 수 있어 이러한 국소 조직변화의 현상은 SS-cream을 구성하는 복합 약제에 의한 작용으로 확실히 결론짓기는 힘들다. 그러나 이러한 조직 변화도 도포 후 세척한 Group에서는 이러한 조직 변화가 관찰되지 않은 것으로 보아 SS-cream의 장시간의 잔류효과로 여겨진다.

결 론

9가지 생약 성분의 복합작용에 의해 국소 감각과민 외화작용과 혈액순환 촉진작용으로 조루증 치료제 SS-cream은 토끼나 흰쥐의 음경귀두와 피부에 도포시 국소 도포부위와 고환, 부고환, 음경, 전립선, 정낭, 수정관 등의 생식기 및 간장, 비장, 신장 등의 주요장기에는 특이한 조직학적 변화를 일으키지 않는다. 그러나 장기도포시 국소 도포부위인 음경귀두에 경한 임파선 침투와 경한 충혈이 일시적으로 일어나나 이는 도포후 일정시간내에 세척함으로서 방지할 수

있다.

따라서 SS-cream은 도포 후 일정시간내에 세척해냄으로서 단순한 조루증의 치료뿐만 아니라 경한 발기장애를 동반한 경우에도 부작용없이 안전하게 사용될 수 있으리라 여겨진다.

참 고 문 헌

1. 성도환, 최형기, 신종성. 조루증 환자의 spectrum. 대한남성과학회지 1994; 12(1): 57-62.
2. Kaplan HS: *How to overcome premature ejaculation*. New York, Brunner/Mazel, 1989, 5-42.
3. 신종성, 최영진, 성도환, 최형기. 조루환자에서 음경귀두 감각의 반응에 관한 연구. 대한 남성과학회초록집 1995; 14.
4. 신종성, 최영진, 최영득, 뮤지간, 성도환, 최형기. 조루증 환자에서 SS-cream의 국소 마취 효과. 대한남성과학회지 1995; 13(1): 31-7.
5. 최영득, 신종성, 정우식, 최형기, 하종식, 박영요. 토끼 음경 해면체 평활근에서 SS-cream의 효과. 대한비뇨회지 1995; 36: 556-61.
6. Xin ZC, Lee WH, Cho IR, Han SW, Choi HK. The effects of "SS-cream" on premature ejaculation. In: Proceeding of the 4th biennial Asia-Pacific meeting on Impotence. Bali, Indonesia: Asia Pacific Society for Impotence Research, 1993;136.
7. 최형기, 신종성, 조인래. 조루증에 대한 생약 연구(SS-cream)의 국소치료 효과. 대한남성과학회지 1993; 11: 99-106.
8. Murphy JB, Lipshultz LI. Abnormalities of ejaculation. Urol Clin North Am 1987; 14: 583-96.
9. 한대석: 생약학. 제5판. 서울, 동명사, 1988, 110-417.
10. 한덕룡, 육창수, 양한석, 김태희, 정시련, 이인란, 등: 현대생약학. 서울, 학창사, 1992, 154-490.
11. Kumazawa Y, Mizunoe K, Otsuka Y. Immunostimulating polysaccharide separated from hot water extract of *Angelica acutiloba* Kitagawa (Yamato Tohki). Immunology 1982; 47: 75-83.
12. Yoshida S, Kamano Y, Sakai T. Studies on the

- surface anesthetic activity of Bufadienolides isolated from Ch'an Su. *Chem Pharmacol Bull* 1976; 24(8): 1714-7.
13. 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.
14. Wang JD, Narui T, Takatsuk S, Hashimoto T, Kobayashi F, Ekimoto H, et al. Hematological studies on naturally occurring substances. VI. Effects of an animal crude drug "Chan su" (*Bufo nis Venenum*) on blood coagulation, platelet aggregation, fibrinolysis system and cytotoxicity. *Chem Pharmacol Bull* 1991; 39: 2135-7.
15. Zhang L, Yoshida T, Kuroiwa Y. Stimulation of melanin synthesis of B16-F10 mouse melanoma cells by bufalin. *Life Sci* 1992; 51: 17-24.
16. 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(Japan)* 1971; 91(10): 1098-104.
17. Lee DW, Sohn HO, Lim HB, Lee YG, Aprikian AG, Aprikian GV. Antioxidant action of Ginseng: An hypothesis. *Korean J Ginseng Sci* 1995; 19: 31-8.
18. 장성강, 김주현, 정윤신, 안동춘, 강병재, 이동근, 등. 한국 홍삼의 면역활성 및 항암효과에 관한 실험적 연구. 고려인삼학회지 1994; 18: 151-9.
19. 정기택, 고지훈, 김영숙, 김혜영, 나기창, 도재호, 등: 고려인삼. 대전, 한국인삼연초연구원, 1994, 138-278.