

토끼 음경 해면체 평활근에서 SS-cream의 효과

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 이화여자대학교 의과대학 비뇨기과학교실, 생리학교실*

최영득 · 신종성 · 정우식 · 최형기 · 하종식** · 박영오*

=Abstract=

The Effect of SS-cream on the Isolated Rabbit Corpus Cavernosum

Young Deuk Choi, Zhong Cheng Xin, Woo Sik Chung*, Hyung Ki Choi,
Jong Sik Ha** and Young Yo Park*

From the Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, and Department of Urology* and Physiology**, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

SS-cream is a complex mixture containing 9 oriental herbs for treating the premature ejaculation, which is based on the traditional chinese royal herb remedy. Clinically SS-cream has been effective in the treatment of premature ejaculation and in some patients, potentiating effect of their erectile capacity was noted probably due to its combined activity of several vasoactive principles. Therefore, we investigated the pharmacological action of SS-cream in the isolated rabbit corporal smooth muscle.

Strips of rabbit corpus cavernosum were isolated and mounted in 10ml organ chambers to measure isometric tension. Muscle strips treated with increasing concentrations of SS-cream(0.05mg/ml to 0.3mg/ml) showed initial rapid contraction followed by slow gradual relaxation. Muscle strips submaximally precontracted with phenylephrine(PHE:5x10⁻⁶M) and treated with increasing concentrations of SS-cream(from 0.05mg/ml to 0.2mg/ml) showed also initial rapid contraction above the precontracted level and thereafter, relaxed to the basal level at the dose larger than 2mg/ml of SS-cream. Relaxations of muscle strips to SS-cream were not inhibited even partially by endothelial disruption or by pretreatment with pyrogallol or methylene blue. Pretreatment of muscle strips with SS-cream caused concentration dependent inhibition of PHE(5x10⁻⁶M) induced contraction

With these results we can conclude that SS-cream has dual action, initial rapid contractile effect which is mediated by adrenergic alpha receptor stimulation, and delayed nonspecific relaxing effect which is not mediated by EDRF or nitric oxide.

Key Words: SS-cream, Corporal smooth muscle, Rabbit.

서 론

SS-cream은 중국 황실처방에서 사용되던 여러 생약제에서 물리화학적 방법에 의하여 추출하여 만든 복합 성분의 약물로서 이미 임상실험에서 조루증에 사용되어 그 효과가 입증된 바 있다.^{1,2} 그러나 일부 환자에서는 조루증의 치료효과뿐 아니라 이 약제의 국소 혈액순환 촉진작용으로

접수일자: 1995년 3월 13일

인하여 음경발기가 증강되는 효과를 보였기에 이에 대한 실험적 근거를 마련하고자 토끼의 음경 해면체 평활근을 분리하여 시험관내에서 SS-cream에 대한 반응을 조사하였다.

재료 및 방법

1. 실험동물

생후 4-6개월 된 New Zealand White rabbit 20마리를 사용하였으며 이들 몸무게는 2.3 - 3.1Kg

(평균 $2.6 \pm 0.8\text{Kg}$)이었다.

2. 실험방법

A. 해면체 평활근 절편 준비

토끼 이각정맥으로 공기를 주입하여 희생시켜 즉시 음경을 절제하여 산소혼합기체(95% 산소와 5% 이산화탄소)가 공급되는 저온의 Tyrode-용액내에서 백막으로 부터 해면체 평활근을 분리하여 2x2x6mm크기의 절편을 만들고 Tyrode-용액이 들어있는 10ml organ bath에 고정하였다. 모든 과정에서 내피세포가 파괴되지 않도록 주의하였다. 해면체 평활근의 운동상태는 force displacement transducer(Narco F-60)에 연결하여 polygraph(Narco Physiograph MK-IV. ph.)에 기록하였다. Organ bath내의 Tyrode-용액은 37℃로 유지하고, 산소혼합기체를 계속 공급하며 pH 7.4로 유지하였다.

내피세포 제거는 해면체 평활근을 비비 문질렀으며, phenylephrine($5 \times 10^{-6}\text{M}$, 이하 PHE)으로 수축을 유발시키고 acetylcholine(이하 Ach)에 의한 이완효과의 유무로 내피세포의 존재여부를 확인하였다. 탈내피 조작 후 Ach에 대한 이완반응이 없거나 Ach에 대한 이완반응이 탈내피 조작전의 15%이내의 이완반응을 보이는 표본만을 골라 탈내피 평활근 절편으로 사용하였다.

B. 등장력 수축을 위한 이상적 장력 결정

초기장력을 2gm 정도로 유지시키고 Tyrode-용액을 갈아주면서 안정상태에 도달하도록 유지한 후 안정상태에서 PHE를 투여하여 수축정도를 관찰하였다. 이후 Tyrode-용액으로 절편을 3회 이상 씻어 안정상태로 회복시키고 장력을 0.5gm씩 올리거나 내려 안정상태에서 다시 같은 농도의 PHE에 의한 수축정도를 관찰하였다. 이와 같은 조작을 반복하여 최대수축을 유도하고 수축정도의 차이가 2회 연속으로 이전 수축의 10% 이내 일 때를 이상적 장력으로 정하고 이러한 이상적 장력 조건의 안정상태에서 약물 반응 실험을 시작하였다.

C. 해면체 평활근에 대한 SS-cream의 효과

약물 반응의 실험 시작 전에 PHE와 Ach의 투여에 의한 수축과 이완효과를 보이는 절편만을 실험에 사용하였고 각 실험 후 다음 실험까지는 3회 이상 Tyrode-용액으로 씻고 20분 이상 안정상태를 유지한 후 진행하였다.

안정상태에 도달된 해면체 평활근에 SS-

cream의 용액을 0.05mg/ml에서부터 축적용량으로 투여하여 해면체 평활근의 긴장도 변화를 관찰하였다. 또한 이미 PHE으로 수축된 해면체 평활근에서도 같은 실험을 시행하였다.

SS-cream의 작용 기전을 알아보고자 guanylate cyclase 억제제인 methylene blue(10^{-4}M) 및 산소유리기 발생제로써 nitric oxide 비활성화제인 pyrogallol(10^{-4}M), atropine($5 \times 10^{-6}\text{M}$), indomethacin(10^{-4}M)를 각각 전처치하고 SS-cream에 의한 이완상태를 관찰하였다. 또한 SS-cream의 이완작용에 있어 내피세포와의 관계를 알아보기 위하여 탈내피 해면체 평활근을 PHE로 수축시키고 SS-cream을 투여하여 이완상태를 관찰하였다. SS-cream과 아드레날린성 alpha 수용체와의 관련성도 알아보기 위해 SS-cream을 전처치하고 PHE를 투여하여 수축반응의 변화를 관찰하였다. 이완 정도는 PHE 수축에 대한 백분율(%)로 나타내었다.

3. 사용 약물과 용액

Phenylephrine hydrochloride, Acetylcholine chloride, Atropine sulfate, Pyrogallol은 Sigma Chemical Co.(St. Louis, MO, U.S.A.)의 제품을, Methylene blue는 Mallinckrodt Chemical Co.(St. Louis, MO, U.S.A.)의 제품을 사용하였다. SS-cream은 임상에서 사용하고 있는 약제의 원액을 배율 그대로 배합하여 용액으로 사용하였다.

Tyrode액의 조성은 $\text{Na}^+(153.6)$, $\text{K}^+(5.3)$, $\text{Ca}^{++}(3.0)$, $\text{Mg}^{++}(1.2)$, $\text{Cl}^-(157.2)$, $\text{H}_2\text{PO}_4(0.6)$, $\text{SO}_4^{--}(1.2)$, $\text{HCO}_3(7.1)$, glucose(11.4)이었다(mEq/L).

4. 자료분석

개인용 컴퓨터의 Stat Works 프로그램에서 평균과 표준오차를 구하였고 각 측정군간의 의의

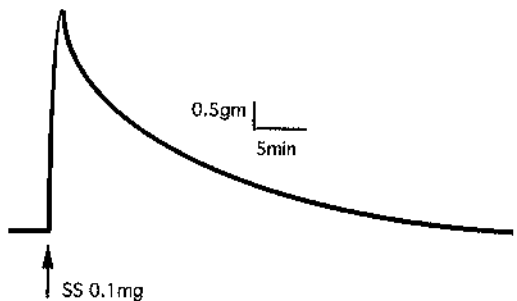


Fig. 1. Representative tracing of SS-cream effect on the isolated rabbit corpus cavernosum. Note that rapid contractile and slow relaxing responses.

판정은 Mann-Whitney U test을 이용하여 $p < 0.05$ 일때 의의있는 것으로 판정하였다.

결 과

1. 안정상태의 해면체 평활근에 대한 SS-cream의 효과

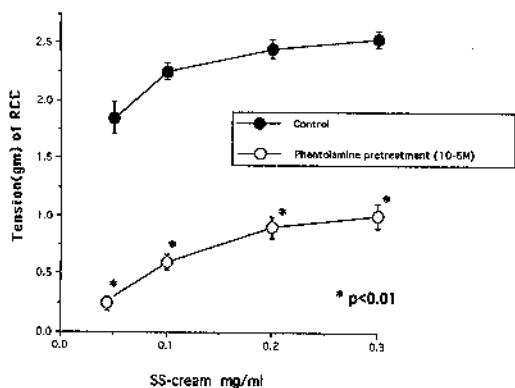


Fig. 2. Effect of phenolamine pretreatment on contractile response by SS-cream. Pretreatment of phenolamine inhibits the contractile response of corporal smooth muscle to SS-cream (n=6).

SS-cream은 해면체 평활근을 급작히 수축시킨 후 서서히 이완되는 효과를 보였다(Fig. 1). 이러한 수축반응은 농도의존적으로 증가되었고 phentolamine($10^{-6}M$)에 의해 그 수축력이 억제되

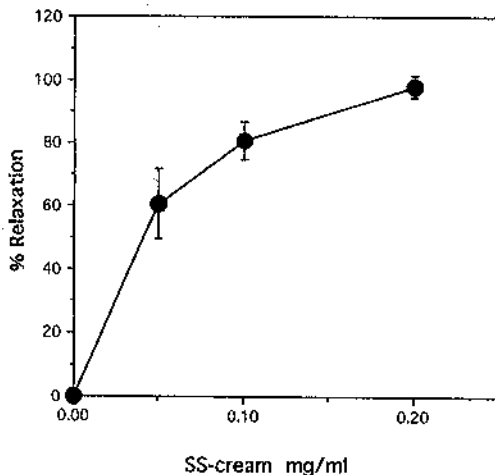


Fig. 4. Delayed relaxation effect of SS-cream on corporal smooth muscle. SS-cream causes concentration dependent relaxation of precontracted corporal muscle strip by phenylephrine ($5 \times 10^{-6}M$) (n=5).

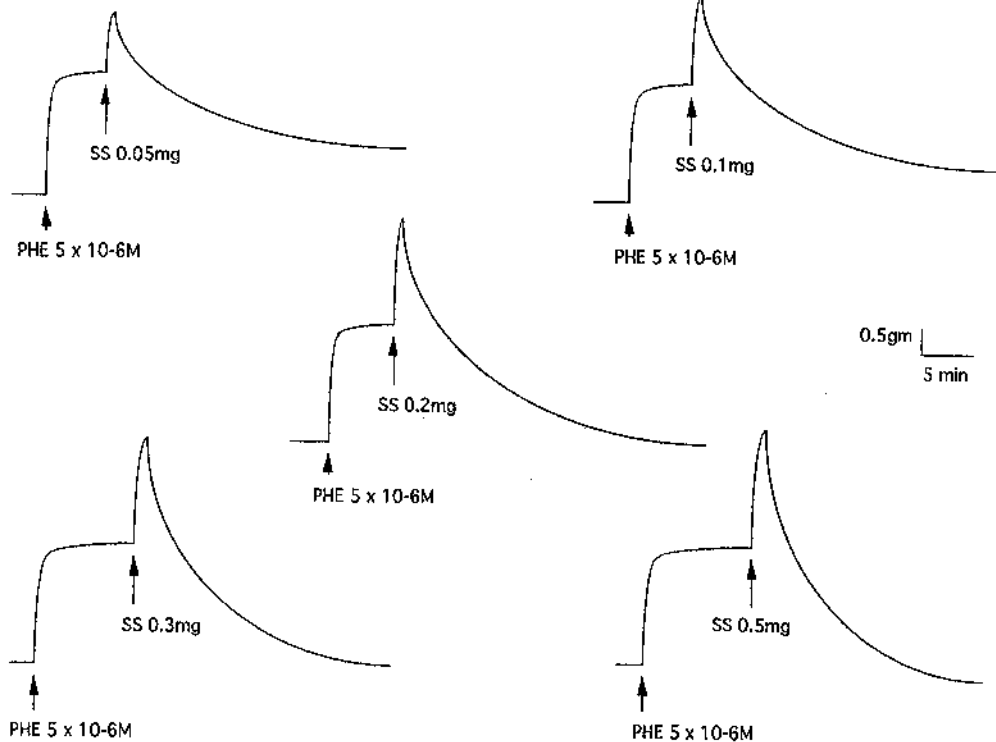


Fig. 3. Representative recordings of the responses of corporal smooth muscle to various doses of SS-cream. Note that initial potting contractile and delayed relaxation response is getting steeper as the dose increases at the dose of more than 0.2mg.

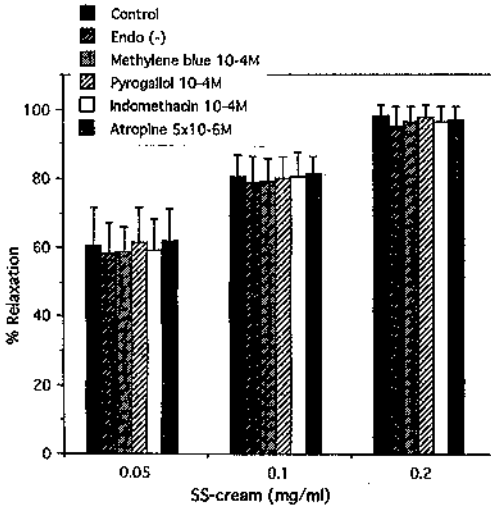


Fig. 5. Effect of various treatments on relaxation response of corporal smooth muscle to SS-cream. Treatments by rubbing, methylene blue, pyrogallol, indomethacin or atropine do not inhibit the relaxation of muscle strip by SS-cream(n=5).

었다($p < 0.01$)(Fig. 2).

2. PHE으로 수축된 질관에서 SS-cream의 효과

PHE으로 수축된 질관에서 SS-cream은 초기에는 수축을 더욱 증가시킨 후 서서히 이완시켰으며 이러한 이완작용은 0.2mg/ml 용량까지 농도의존적으로 증가하였다(Fig. 3, 4). 또한 0.2mg/ml 이상의 농도에서는 모두 기저부위까지 이완시켰으나 이에 도달하는 시간이 농도가 증가할수록 단축되는 소견을 보였다(Fig. 3). 기저부위까지 이완시키는데 도달하는 시간은 0.2mg/ml에서 40분, 0.3mg/ml에서 30분, 0.4mg/ml에서 25분, 0.5mg/ml에서 20분이었다.

3. SS-cream의 이완작용 기전

SS-cream의 이완효과는 내피세포를 제거한 경우나 methylene blue($10^{-4}M$)를 전처치한 경우 pyrogallol($10^{-4}M$)를 병용투여한 경우, 등에 영향을 받지 않았다. 또한 atropine($5 \times 10^{-6}M$)과 indomethacin($10^{-4}M$)의 전처치에도 영향을 받지 않았다(Fig. 5).

4. SS-cream이 PHE 수축에 미치는 영향

SS-cream은 농도의존적으로 PHE($5 \times 10^{-6}M$)의 수축력을 억제시켰다. SS-cream 0.05mg/ml을 전

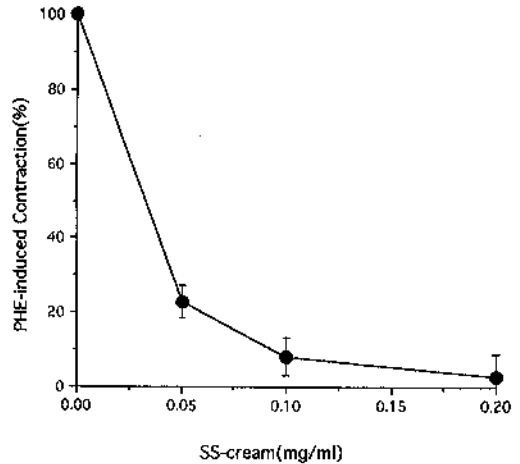


Fig. 6. Effect of SS-cream on phenylephrine induced contraction of corporal smooth muscle. Pre-treatment with SS-cream inhibits the contraction of muscle strip by phenylephrine($5 \times 10^{-6}M$) (n=6).

처치시 PHE의 수축력은 $21.50 \pm 4.42\%$ 이었으며 SS-cream 0.1mg/ml, 0.2mg/ml에서 PHE의 수축력은 각각 $9.00 \pm 1.41\%$, $2.00 \pm 1.79\%$ 로 대조군에 비하여 현저히 감소하였다(Fig. 6).

고 안

생약제는 약제내에 고유의 여러 성분을 함유하고 있다. 그러므로 용량에 따라 서로 다른 작용이 나타날 수 있으며 일정용량에서도 조건에 따라 각 성분이 서로 다른 부위에 작용하여 약물 반응의 증강 및 길항 작용이 다양하게 나타날 수 있다. 또한 여러 약제를 복합하여 약제를 만들때는 이와 같은 작용뿐 아니라 약물 상호간의 생화학적 변화도 초래되어 더욱 다양한 효과가 나타날 수 있다.

조루증의 치료에 사용하는 SS-cream의 주성분은 국소 마취효과가 강한 설파수이다. 설파수는 강한 마취작용 이외에 강심작용과 여러 독성작용이 있어⁴⁶ 이들 부작용을 봉쇄할 목적으로 정향 및 인삼과 사상자, 육종용 등 여러 약제를 복합하여 조성한 것이 SS-cream이다. 이러한 SS-cream은 조루증에 사용되어 이미 임상실험에서 그 효과가 밝혀졌으나¹³ 일부 환자에서는 조루증의 치료뿐 아니라 음경탈기를 증강시키는 효과가 보여 SS-cream이 음경해면체 평활근에 작용하여 국소 혈액 순환 촉진 작용이 있음을 시사하고 있다.

SS-cream은 안정상태의 해면체 평활근을 농도

의존적으로 수축시켰다. 이러한 수축반응은 phentolamine에 의해 억제되는 것으로 보아 아드레날린성 alpha 수용체에 작용하여 수축반응이 나타남을 알 수 있다. 이러한 효과는 SS-cream을 이루는 섬수의 bufotalis라는 물질에 다량의 catecholamine을 함유하고 있으므로 나타난다고 생각된다⁴. 또한 SS-cream은 PHE으로 수축된 절편에서 PHE에 의한 수축을 더욱 증가시켰는데 이러한 작용은 자체의 catecholamine에 의한 가압효과뿐 아니라 아드레날린성 전달체의 대사에 관여하는 효소인 monoamine oxidase(MAO)나 catechol-O-methyltransferase(COMT)를 억제하거나, cocaine과 같이 아드레날린성 전달체의 섭취(uptake)를 억제함으로써 교감신경 자극의 반응을 더욱 증강(potential)시켜 나타나는 것으로 생각된다^{2,8}. 즉 SS-cream의 수축 효과는 직접 alpha 수용체에 작용하는 아드레날린성 작용과 함께 한편으로 MAO나 COMT를 억제하거나, 전달체의 섭취(uptake)를 억제하여 더욱 아드레날린성 효과를 증가시키는 것으로 설명할 수 있겠다.

또한 SS-cream은 PHE으로 수축된 절편에서 초기 수축 후 이완효과를 보인 바, 이러한 이완반응은 기존의 이완 약제인 Ach이나 prostaglandin E1, papaverine, phentolamine 등의 약물에 의해 나타나는 일반적인 이완반응의 현상과는 다르게 나타났다. 이는 아마도 복합 약제에 의한 약리작용의 길항작용에 의해 최종 효과가 나타나는 것으로 여겨진다. 길항작용에는 Ach과 atropine의 관계와 같이 약물이 서로 같은 부위에 작용함으로써 그 효과가 약하게 나타나는 약리적 길항 작용과 약물이 서로 다른 부위에 작용하나 그 작용부위의 고유작용이 서로 반대이므로 길항작용이 나타나는 생리적 길항 작용, 한 약물에 의해 다른 약물의 유효 능도가 낮아지므로 작용이 약화되는 생화학적 길항작용 및 약물의 화학적 성질의 상호작용으로 효과가 약해지는 화학적 길항작용 등이 있다⁹. SS-cream은 아마도 복합성분으로 수축물질과 이완물질을 모두 함유하고 있으나 초기에는 신속히 반응하는 수축물질에 의해 수축작용이 일시적으로 일어나고 이후 수축물질이 대사됨에 따라 이완물질에 의한 이완작용과 초기의 수축작용과의 생리적 길항 작용에 의하여 시간이 지남에 따라 SS-cream의 이완반응이 서서히 나타나는 것으로 여겨진다.

음경 해면체 평활근 이완에는 내피세포의존

인자(EDRF)가 관여하는 것으로 알려져 있다^{10,11}. 본 연구에서는 SS-cream의 이완효과가 내피세포를 제거한 경우나 methylene blue를 전처치한 경우, pyrogallol를 병용투여한 경우 등에서 억제되지 않았다. 또한 Ach과 prostaglandin과의 관계를 알기 위하여 atropine과 indomethacin을 전처치하였으나 이 또한 영향을 받지 않았다. 그러나 SS-cream을 전처치하고 PHE수축을 유발시킨 결과 농도의존적으로 PHE의 수축력을 억제시킨 점으로 미루어 SS-cream의 이완효과는 아드레날린성 alpha 수용체 봉쇄효과와 함께 내피세포의존성 이완이 아닌 다른 작용 기전에 의한 것으로 생각된다.

이상의 결과로 SS-cream은 여러 성분의 복합 작용에 의해 초기 평활근 수축작용과 지연성 이완작용이 함께 나타나며, 수축작용은 아드레날린성 alpha 수용체 자극효과로 생각되고, 이완작용은 내피세포나 EDRF와는 관계없이 지연된 alpha 수용체 봉쇄효과와 함께 비특이적으로 일어나는 것으로 사료된다. 향후 이들 복합 성분을 분리하여 각 성분에 대한 약리작용 및 기전을 밝히는 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

토끼 음경 해면체 평활근에서 SS-cream의 효과는 여러 성분의 복합작용에 의해 초기 수축작용과 지연성 이완작용이 함께 나타났으며 임상에서의 발기력 증강 효과는 이 지연성 이완효과에 기인한 것으로 사료된다. 따라서 향후 각 성분별 약리작용이 규명된다면 SS-cream의 복합조성시 적절한 성분의 배합을 통해 단순한 조루증의 치료뿐만 아니라 발기장애의 치료에도 사용될 수 있으리라 여겨진다.

참고 문헌

1. 최형기, 신종성, 조인래. 조루증에 대한 생약연고(SS-cream)의 국소치료 효과. 대한남성과 학지 1993; 11: 99-106.
2. 신종성, 성도환, 민영기, 최형기. SS-cream의 조루증 치료효과에 대한 이중맹검 결과. 대한비뇨회지 1994; 35: 533-7.
3. Xin ZC, Lee WH, Cho IR, Han SW, Choi HK. The effect of SS-cream on premature ejaculation.

- ulation. In: Proceeding of the 4th biennial Asia-Pacific Meeting on impotence. Bali, Indonesia: Asia Pacific Society for Impotence Research, 1993; 136
4. Chen KK, Kovaricova A. Pharmacology and toxicology of Toad Venom. *J Pharmaceutical Sciences* 1967; 56: 1535-41.
 5. Wang J-D, Narui T, Takatsuk S, Hashimoto T, Kobayashi F, Ekimoto H, Abuki H, Nijima K, Okuyama T. Hematological studies on naturally occurring substances. VI. Effects of an animal crude drug "Chan su" (*Bufonis Venenum*) on blood coagulation, platelet aggregation, fibrinolysis system and cytotoxicity. *Chem Pharm Bull* 1991; 39: 2135-7.
 6. 한대석. 생약학. 제5판. 서울: 동명사, 1988; 110-417.
 7. Lefkowitz RJ, Hoffman BB, Taylor P. Neurohumoral transmission: The autonomic and somatic motor nervous systems. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon press, Inc, 1991; 84-121.
 8. Ritchie JM, Greene NM. Local anesthetics. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon press, Inc, 1991; 311-331.
 9. Klaassen CD. Principles of toxicology. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon press, Inc, 1991; 49-61.
 10. Tejada IS, Goldstein I, Azadzo K, Morenas A, Krane RJ, et al. Cholinergic neurotransmission in human corpus cavernosum, I, Responses of isolated tissue. *Am J Physiol* 1988; 254: H459-67.
 11. Tejada IS, Goldstein I, Azadzo K, Krane RJ, Cohen RA. Impaired neurogenic and endothelium-mediated relaxation of penile smooth muscle from diabetic men with impotence. *New Engl J Med* 1989; 320: 1025-30.
 12. Kim N, Azadzo KM, Saenze de Goldstein I, Tejada I. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *J Clin Invest* 1991; 88: 112-8.
 13. Rajfer J, Aronson WJ, Bush PA, Dorey FJ, Iganarro LJ. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *New Engl J Med* 1992; 326(2): 90-4.