

토끼의 皮膚真菌症에 대한 除蟲菊花煮沸液의 塗布治療效果

배춘식 · 조용성 · 장경진¹
건국대학교 축산대학 수의학과

Effects of Boiled Solution from *Chrysanthemum Cinerariaefolium* Visiani Inunction Therapy on Dermatophytosis in Rabbits

Chun-sik Bae, Yong-seong Cho and Kyung-jin Chang¹
Department of Veterinary Medicine, College of Animal Husbandry,
Kon-Kuk University, Seoul, 143-701, Korea

ABSTRACT : This study was carried out to investigate the anti-fungal effect of Pyrethri Flos Boiled Solution (PFBS) from *Chrysanthemum Cinerariaefolium* Visiani on *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum* and *Trichophyton mentagrophytes* with 0.5 ml, 1 ml, 2 ml, respectively. The anti-fungal actions of benzylbenzoate, salicylic acid and boric acid, in comparative drugs, on Sabouraud's glucose agar medium to 2 ml respectively and PFBS on the rabbit skin lesions, *in vivo* experiments, were observed. The results obtained were as follows : PFBS slightly suppressed the growth of the fungi in 0.5 ml and markedly it in 1 ml and 2 ml. In comparative drugs, benzylbenzoate represented similar anti-fungal action in 2 ml compared with PFBS. While, salicylic acid and boric acid represented less suppression of growth of the fungi than PFBS in 0.5 ml. The effects of PFBS on the rabbit skin lesions inoculation with dermatophytes was almost normally recoved about *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* except *Microsporum canis* after 8 days.

Key words : anti-fungal effect, pyrethri flos boiled solution, drug

서 론

피부 진균은 표피, 피모, 발톱 등의 각질층에 감염되며 살아있는 세포에는 감염되지 않으며 진균의 감염은 표피에서는 내부측으로 균사를 내고 감염이 계속되어 확대되는 특징을 갖고 있다. 피모에서는 모간의 각질층에 감염되며 모근부내로 침입된다. 특히 어린 동물이나 환우기의 동물등 활발히 발육하는 피모에 감염이 용이하다. 특이한 증상으로서 탈모 또는 피모의 단열이 원형 내지는 유원형으로 보이며 점차 확대되면서 다발하게 되면 상호 융합한다. 미세한 비듬이 생기며 때로는 가피가 뚜렷이 형성된다. 가려움증은 2차 감염이 없을 때에는 일어나지 않으며 국소적인 탈모나 구진이 속발되어 血痂樣의 小痂皮에서 부터 전신의 피부까지 탈모가 일어나고 피부의 비후가 뚜렷해진다⁶.

개와 고양이와 진균증에 있어서 주요 원인균은 *Mi-*

crosporum canis, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*의 3종으로 이들은 약, 70%, 20%, 10%를 점유하고 있다^{1,6}.

진균에 기인한 피부의 표재성 진균 감염증은 이 진균들이 젤라틴화된 상피세포와 피모섬유를 침입함으로써 일어나며 부분적 탈모와 더불어 노출된 피부에 얇은 비늘과 같은 물질로 덮여져 있는 비듬형으로부터 두꺼운 딱지로 피복되어 있는 結痂형에 이르기까지 여러층으로 나타나며 때로 가피에 놓이 형성되기도 하며 각질화된 조직에 매몰되어 진균들이 조직 내에서 균사 및 유절포자를 형성하고 진균 종류에 따라 특이한 집락과 포자를 이루게 된다⁴.

현재 표재성 피부 진균의 살균을 위한 약제가 많이 나와 있으나 대부분 살진균 작용보다는 정진균 작용을 나타내며 때로는 만성화를 초래하기도 하고 진균의 내성을 유발하기도 한다². 항진균적 목적으로 사용되는 수많은 약물 가운데 현재 임상에서 많이 사용되고 있는 제제로는 살균제로서 요오드제를 도포하여

¹Corresponding author.

주는 것을 표준요법으로 하는 수은화합물과 유황화합물, 각질 용해제인 salicylic acid류와 undecylenic acid 화합물, thiabendazol 연고, 맥주효모 추출액 등으로서 이들을 단독 또는 다른 약제와 복합하여 사용하고 있다. 이들 중에서 약효가 탁월한 것들은 고가인 것이 결점이다.^{3,9,10}

제충국은 *Chrysanthemum Cinerariae* Boccone(국화과 compositae)의 개화기의 두상화를 건조한 것으로, 살충효과로 인해 농업용 살충제, 방역용, 모기향으로 쓰이며 내·외부 기생충 구제에도 효과를 나타내는 생약이다.^{12,13} 주성분은 pyrethrin($C_{21}H_{28}O_3$)으로 곤충의 혈액내에 acetylcholin을 유리시켜 신경근 기능을 억제하는 작용을 한다.¹⁴

저자는 우리 나라 전역에 널리 분포하며 채집하기 쉬운 식물 중에서 제충국으로 부터 자비액을 제조하여 표재성 진균증 치료와 항진균 작용을 기존의 약물과 비교 관찰하여 그 결과를 보고하는 바이다.

재료 및 방법

실험재료

실험동물: 생후 12주령의 건강상태가 양호한 백색 가토(2.0 ± 0.3 kg) 10마리를 1주일간의 예비사육을 거친 후 실험에 공하였으며 실험기간동안 펠렛형 육성 토끼사료(신촌사료(주))와 물을 자유급식 시켰다.

배지: Pepton 1%, glucose 4% 및 agar 1.8%로 조성된 Sabouraud's glucose agar(Difco Co.)를 사용하였다.

제충국화 자비액: 제충국을 노란꽃이 만개하였을 때에 채취하여 건조한 것을 사용하였다. 건조한 제충국 1 kg에 물 5,000 ml를 가하여 500 ml가 되도록 열을 가하여 농축하여 얻은 용액(Pyrethri Flos Boiled Solution, PFBS)을 원액으로 하여 각각 0.5 ml, 1 ml, 2 ml씩 Sabouraud's glucose agar에 용해하여 실험에 사용하였다.

약물: 비교대조 약물로서 25% benzylbenzoate, 15% salicylic acid(Mallinckrode chemical Co. U.S.A.) 및 5% boric acid(Sigma chemical Co. U.S.A.)를 사용하였다.

사용한 진균증: 실험에 사용한 3종의 표재성 피부진균은 국립보건원에서 분양 받은 *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* 을 사용하였다.

실험방법

In vivo 실험

검체의 제조와 약제의 도포: 토끼의 등 부위 중앙을 중심으로 하여 좌우 각각 직경이 4 cm 정도 되도록 원형으로 탈모한 후 사포로 문질러서 피부 모세혈관이 약간의 출혈이 있을 정도로 찰과면을 만들고 여기에 3종의 표재성 진균의 부유액을 각각 0.2 ml씩 도포한 다음 48시간 후 좌측에는 vaseline base만을 바르고, 우측에는 PFBS를 각각 1일 1회씩 3일간 도포 하였다.

치료효과의 판정: 8일 동안 피부 감염상태 및 경과를 육안적으로 비교 관찰하였으며 PFBS의 치료효과 여부를 관찰하고자 피부 찰과면의 일부를 절취하여 Sabouraud's glucose agar 평면 배지에 이식한 후 진균들의 발육상태를 관찰하였다.

In vitro 실험

배지의 제조: Sabouraud's glucose agar를 pH 6.6으로 하여 121°C에서 20분간 멸균한 후, 45°C에서 penicillin G crystal(2,000,000IU, pfizer) 20^U/ml 1 ml와 streptomycin(pfizer) 40^U/mg 1 ml를 추가한 다음 PFBS는 각각 0.5 ml, 1 ml, 2 ml씩 그리고 비교약물은 배지 10 ml에 각각 2 ml씩 첨가하였다.

진균의 배양: Sabouraud's glucose agar에 3주일 이상 정상 발육된 3종의 피부진균을 한 백금이씩 식균하여 3주일간 25°C에서 배양하였다.

효과 판정: 정상 사면 배지에 배양된 진균의 직경이 1/2이하로 뚜렷이 억제된 것을 기준으로 하여 항진균 작용의 유무를 판정하였다.

결 과

토끼 피부 진균증에 대한 제충국화 자비액의 진균 억제작용

집중된 진균으로 감염된 토끼의 등부위 피부에 제충국화 자비액을 도포한 결과는 Table 1과 같았다.

PFBS는 *Microsporum canis*를 제외한 2종의 표재성 피부진균에 대하여 우수한 치료 효과를 보였다. 실험동물의 등부위 피부에 사포로 문질러 생긴 찰과면에 PFBS를 바른 오른쪽 부위는 8일 후에 거의 완전하게 치유되었다. Vaseline base만을 도포한 왼쪽 대조 찰과상면에서는 8일이 경과해도 별다른 치유경향을 보이지 않았다.

또한 PFBS를 피부 찰과면에 발라서 증상을 관찰하는 동안에 피부에서는 특기할만한 국소자극 증상이 나타나지 않았으며, PFBS의 치료효과 여부를 관찰하고자 피부 찰과면의 일부를 절취하여 Sabouraud's glucose agar 평면배지에 이식한 후 진균들의 발육상태를

Table 1. The effects of PFBS on the rabbit skin lesion inoculation with dermatophytes

Dermatophytes	Day after inoculation							
	2	3	5	8	2	3	5	8
	Vaseline as control				PFBS			
<i>Microsporum canis</i>	-	-	-	-	-	+	++	+++
<i>Microsporum gypseum</i>	-	-	-	-	+	++	+++	+++
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	-	-	-	-	+	++	+++	+++

PFBS: Pyrethri Flos Boiled Solution, +++: significant healing, ++: apparent healing +: slightly recogniably healing, -: equivocal or no healing

Table 2. The fungistatic effect of pyrethri flos boiled solution and other drugs for 3wks

Dermatophytes	Drugs						
	Control	PFBS			Benzyl benzoate	Salicylic acid	Boric acid
		A	B	C			
<i>Microsporum canis</i>	-	-	++	+++	++	-	-
<i>Microsporum gypseum</i>	-	+	++	+++	+++	-	-
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	-	+	+++	+++	+++	-	-

PFBS: Pyrethri Flos Boiled Solution, A: PFBS 0.5 ml, B: PFBS 1 ml, C: PFBS 2 ml, +++: significant inhibition, ++: moderate inhibition, +: slight inhibition, -: no effect

관찰하였는바 3주일이 지난후에도 별다른 곰팡이의 발육 성장을 관찰할 수 없었으나 대조군으로 vaseline base만을 바른 피부 찰과면이 이식된 Sabouraud's glucose agar 평면배지에서는 진균 집락의 발육 유무를 3주일 동안 관찰한 결과 진균이 성장했음을 관찰할 수 있었다.

培地內에서의 진균 억제작용

제충국화 자비액을 3종류 즉 0.5 ml, 1 ml, 2 ml씩 함유한 Sabouraud's glucose agar와 대조약물인 benzylbenzoate, salicylic acid 및 boric acid를 각각 2 ml 함유한 Sabouraud's glucose agar에서 배양된 3종류의 피부 표재성 진균의 발육상태는 Table 2와 같았다.

PFBS는 0.5 ml 농도에서 *Microsporum gypseum*과 *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여 미약한 진균억제 작용을 보였고, 1 ml 농도에서는 보다 강한 진균억제 작용을 나타냈으며, 2 ml에서는 1 ml에서 보다 뚜렷한 진균억제 작용을 보여 *Microsporum canis*를 제외한 나머지 2종의 표재성 피부진균들은 이식한 흔적만 보일 정도였다.

대조 약물군과의 비교에 있어서 benzylbenzoate는 *Microsporum canis*에 대하여 경도의 발육억제를 나타냈으며, *Microsporum gypseum*과 *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여는 뚜렷한 억제제를 보였다. Salicylic

acid는 *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여만 약간의 발육억제를 나타내고 boric acid는 발육억제를 나타내지 않았다.

고 찰

진균은 접촉 등에 의한 기계적 원인이나 표피의 신진대사에 의해서 탈락된다. 또한 피부에 침입되어도 동물의 감염 저항성에 의해서 배제시킨다. 그러나 온도와 습도, 피부의 오염이나 손상 등 진균감염에 적합한 조건이 되던가, 노령 동물이나 쇠약한 동물 혹은 장기간에 걸친 스테로이드제 적용과 면역 억제제 그리고 화학요법제를 투여하고 있는 동물들은 감염 저항성의 저하로 감염이 용이해진다¹⁰.

진균의 감염에 의해서 피부가 잘려지고 쉽게 탈모된다. 증식된 균이 생산하는 대사물의 자극성 독소작용과 allergen 작용에 의한 비알레르기성 염증이 증가된다. 염증의 확대에 의해서 모낭염, 농포가 생기며 농포성 모낭염에서 때로는 염증성 종류가 형성되기도 한다¹¹.

이와 같은 표재성 피부진균 감염증은 오래 전부터 국소적으로 치료되어 왔으나 수십 종에 이르는 제제들이 뚜렷한 약효를 나타내는 것이 드물다. 일반적으로 환부에는 이 피부 세척 살균제나 약욕제를 빈번히

사용한다. 항진균제로는 salicylic acid 또는 10-20% salicylic acid ointment도 유효하기는 하지만 일반적으로 피부외용제 특히 스테로이드 함유제는 부적당하다. 2차 감염을 수반할 때에는 스테로이드제를 함유하지 않은 외용제를 쓰게된다.

전신요법으로는 항진균성 항생물질의 glycofurabin이 유효하다고 알려져 있으나 위장장애와 간기능 장애, 백혈구 감소 그리고 알레르기반응 등의 부작용이 있는 것으로 되어있다^{5,11}.

Keeney⁷에 의하면 표재성 피부 진균증에 이상적인 치료약제는 진균에 대한 항진균 작용이 있어야 하고, 약물의 침투력이 강하여 각질층 속에 스며들어야 하며, 혼합감염을 일으키는 세균에 대해서는 살균작용이 강해야 하며, 약물의 국소자극이나 과민성 유발이 없어야 한다고 하였다.

각질 용해제로 salicylic acid 유도체인 Salicylanilide (Ansadol)는 백선증에서만 유효한 것이 걸점이다⁸.

Mccullch⁹는 formaldehyde가 고농도에서 단백질과 결합하여 조직의 고정작용을 나타내나 저농도에서는 각질을 투과하여 균체에 작용, 균체 단백질과 강하게 결합하고 진균, 세균에 의한 피부 감염증에 대하여 항균 작용을 나타낸다고 보고 하였으나 심한 부작용 및 국소자극 통증 등을 유발시키고 피부 점막에 대한 고정 작용 등으로 인해 치료 약물로는 부적당할 때가 많다.

그 밖에 boric acid도 다른 제제와 혼합으로만 사용되고⁴ 최근 활발하게 합성되고 있는 계면 활성제로 benalkonium chloride, acetyltrimethyl ammonium bromide 등이 사용되었으나 그 효과는 잘 알려져 있지 않다.

특히 집단발생시는 경제적이고 효과적이면서 간편한 방법이 기대되는 것이나 만족할만한 약제가 없으며, 병소의 파급도가 빠른 중증 예에서는 무증상 감염 부까지 전신에 약제를 지속적으로 작용시켜야 하는 어려움이 뒤따른다⁸.

진균 작용의 유무 및 정도를 참고로 하여 제충국의 항진균작용을 관찰할 때 그 효과를 인정할 수가 있으며, 유효 성분 pyrethrin(C₂₁H₂₈O₃)의 화학구조가 5환핵과 측쇄에 불포화 지방산 화합물을 함유하고 있어 자체 성분이 유성 물질로서 점도도가 높아 진균 조직과 친화력이 강할 것이 예상되어 진균막의 지질, steroid 결합하여 항진균 작용이 강하게 나타나는 것으로 고찰되었다.

결 론

제충국화로 부터 얻은 PFBS를 원액으로 하여 각각

0.5 ml, 1 ml, 2 ml로 3종의 표재성 피부진균 *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*에 대하여 항진균 작용을 관찰하고, 비교대조 약물로 benzylbenzoate, salicylic acid, boric acid를 각각 2 ml의 농도로 Sabouraud's glucose agar 배지에 넣어 항진균 작용을 관찰하였다. 아울러 토끼의 피부 표면에 대한 항진균 작용을 실험한 결과는 다음과 같다.

1. 제충국화 자비액(PFBS)은 0.5 ml에서는 경미하게 진균의 발육을 억제하였으며, 1 ml 및 2 ml에서는 현저하게 항진균 작용을 나타내어 모든 진균은 그 발육이 억제되었다.

2. 비교대조 약물중 benzylbenzoate는 2 ml에서 항진균 작용이 강력하여 PFBS와 비슷한 정도의 항진균 작용을 나타냈으며 salicylic acid, boric acid 등은 2 ml에서 PFBS의 0.5 ml 농도에서 보인 것보다 훨씬 미약하게 진균의 발육억제 작용을 나타내었다.

3. 생체실험으로 토끼 피부의 찰과면에 접촉한 표재성 피부진균에 대한 PFBS의 효과는 *Microsporum canis*를 제외한 2종의 진균 *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*에 대해 8일 후에는 거의 정상으로 회복될 만큼 치유되었다.

참고문헌

1. Ainsworth GC, Austwick K. Fungal Disease of Animals Common Health Agricultural Bureau. Franhams Royal England 1973: 256-270.
2. Bevan JA. Drugs used in the treatment of superficial and deep mycoses in essentials of pharmacology. New York: Harper & Row, 1969: 566-577.
3. Blank H, Smith JG, Zaias N. Griseofulvin for the systemic treatment of dermatomycoses. J A M A 1959; 171: 2168-2173.
4. Divalpa JR. Chemotherapy of fungus infections. In Drill' Pharmacology in medicine. 3rd ed. New York: McGraw Hill, 1965: 1363-1375.
5. Helton KA, Nesbitt GH. Griseofulvin toxicity in cats: Literature review and report of seven cases. J Am Anim Hosp Assoc 1986; 22: 453.
6. Jawetz E, Melnick JK, Adelberg DA. Superficial mycoses(Dermatophytoses). In Review of Medical Microbiology. 7th ed. 1966: 244-248.
7. Keeney EL, Ajello L, Broyles EN, Lankford E. Propionate and undecylenate ointments in the treatment of tinea pedis *in vitro* comparison of their fungistatic and antibacteria effects with other ointments. Bull Johns Hosp 1944; 75: 417-425.
8. Krant JC, Carr CJ. The pharmacologic principles medical practice. 7th ed. Baltimore: Williams & Wilkins,

- 1969: 782.
9. McCulloch EC. Disinfection sterilization. Philadelphia: Lea & Febiger, 1945: 203-204, 321-325.
10. 長谷川 篤彦. 日獸會誌 1978; 31: 699-701.
11. 友田 勇. 獸醫診療指針 1988: 469.
12. 이선주. Pyrethri Flose(除蟲菊花). 生藥學. 1963: 206-208.
13. 임기홍. 除蟲菊 *Chrysanthemum Cinerariaefolium Visiani*. 藥用植物學(各論). 1961: 190.
14. 全國藥學大學藥物學教授. Pyrethri Flose(除蟲菊). 藥物學. 1974: 521-522.