

비글개와 랫드에서 SDK시제품(가칭)의 4주간 피부도포 반복투여 독성시험에 관한 연구

이원우 · 임종희 · 정지윤 · 남정석 · 제정환 · 이광훈 · 강병철 · 이학모 · 이병희 · 박재학* · 이영순**
서울대학교 수의과대학 공중보건학교실, *실험동물의학교실

Four-Week Topical Toxicity Studies of SDK in Beagle Dogs and Sprague-Dawley Rats

Won-Woo Lee, Jong-Hee Ihm, Ji-Yun Jung, Jeong-Seok Nam, Jeong-Hwan Che,
Guang-Xun Li, Byeong-Cheol Kang, Hak-Mo Lee, Byoung-Hee Lee,
Jae-Hak Park* and Yong-Soon Lee**

Department of Public Health and *Laboratory Animal Science, College of Veterinary
Medicine, Seoul National University
(Received February 5, 1998)
(Accepted February 14, 1998)

ABSTRACT : SDK (skin decontamination kit) is new skin decontaminant which is developed by ADD (Agency for defence development). In this study, four-week toxicity of SDK was investigated using beagle dogs and Sprague-Dawley rats. The beagle dogs and Sprague-Dawley rats were dressed topically seven days per week for 28 days, with dosage of 0, 0.25, 0.8 and 1 g/kg/day, respectively. Animals treated with SDK did not cause any death and show any clinical signs. They did not show any significant changes of body weight, feed uptake and water consumption. They were not significantly different from the control group in urinalysis, ocular examination and histopathological examination. In hematological and serum biochemical assay, there were no-dose-dependent changes. Therefore, SDK was not indicated to have any toxic effect in the beagle dogs and Sprague-Dawley rats when it was dressed topically below the dosage 1 g/kg/day for four weeks.

Key Words : SDK, Beagle dogs, Sprague-Dawley rats

I. 서 론

독성물질에 노출되어 오염된 피부를 제독하기 위한 약물은 분해형 액상제독제로부터 흡착형 분말제독제에 이르기까지 다양한 형태로 발전되어 왔으며, 각 나라마다 그들의 상황에 맞는 여러 가지 제독제를 개발하여 사용해오고 있으나 각기 장단점을 가지고 있다 (Sawyer *et al.*, 1991; Yang *et al.*, 1992). 국내에서 지금까지 사용되어 온 제독제인 KM258A1과 KM13은 각각 심한 독성 (Hammond *et al.*, 1985; Hur *et al.*, 1995)과 제독효능이 떨어지는 (Hammond *et al.*, 1985; Kim *et al.*, 1995) 문제점을 나타내어 오고 있어 만족스러운 제독효능과 함께 안전성을 확보할 수 있는 새로운 제독제의 개발이 요구되었다.

현재 세계 각국에서 사용되어 오고 있는 제독제 중 미국의 M291이 운용성, 제독효능 및 안정성 면에서 우수한 것으로 평가되어 오고 있는데 (Hammond *et al.*, 1985), 이것은 다공성 탄화수지와 양이온 및 음이온 교환수지를 미세 분말화하여 혼합한 흡착/분해형 제독제이다 (Neeley, 1981; Maroldo, 1989). 따라서 국방과학연구소에서는 M291 형태의 피부제독제인 SDK시제품(가칭)을 개발하게 되었으며 이 SDK시제품(가칭)은 흡착능이 뛰어나고 탈착율이 낮으면서 안전성면에서는 우수한 것으로 나타났고, 다양한 독성물질의 제독에 효과적인 것으로 평가가 되었다 (Hur *et al.*, 1996; Kim *et al.*, 1996a, 1996b). 이 SDK시제품(가칭)은 높은 흡착효율, 광범위한 대상 독성물질 및 피부/장비 동시 제독, 높은 안전성, 사용 및 휴대 간편, 동계 운용성 증대, 그리고 2차 오염배제 등의 장점을 지닌 것으로 기대되고 있다.

따라서, 본 연구에서는 새로운 제독제로 주목받고

**To whom correspondence should be addressed

있는 SDK시제품(가칭)의 인체적용시의 안전성확보를 위한 전반적인 평가의 일환으로 국방과학연구소에서 개발한 SDK시제품(가칭)에 대하여 비글개 및 랫드에 서 4주간 피부도포에 의한 반복투여 독성시험을 수행 하게 되었다.

II. 재료 및 방법

1. 시험물질

국방과학연구소에서 제공한 SDK시제품(가칭)을 시험에 사용하였다.

2. 실험동물

실험동물로는 비글개의 경우 6개월령의 암·수 각각 16마리씩을 Marshall Farm USA, Inc에서 구입하여 약 1주간 순화시킨 후 그 기간중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물 암·수 각각 12마리씩을 실험에 사용하였다. 또 SD rat의 경우 4주령의 암·수 각각 50마리씩을 서울대학교 실험동물사육장에서 구입하여 동물실에서 1주간 순화시키면서 일반증상을 관찰하여 건강한 동물만을 40마리씩 선정한 후 사용하였다. 실험기간 중 사육실 환경조건은 실내온도 $24 \pm 3^{\circ}\text{C}$, 상대습도 $55 \pm 10\%$, 환기회수 10~12회/hr로 하였으며, 조명시간은 오전 7시부터 오후 7시까지, 조도는 150~200 Lux로 하였다. 비글개는 개용 철망케이지(60×42×53 cm, 명진기계제작)에서, 랫드는 랫드용 polycarbonate 상자(26×42×18 cm, 명진기계제작)에서 사육하였다. 모든 동물은 공히 사료(랫드용 고품사료 : 삼양사료 주식회사, 개용 고품사료 : PEDIGREE(주) PUPPY)와 음수를 자유급여하였다.

3. 시험군의 구성, 투여농도 및 용량

임상용량, 기존자료와 예비실험 등의 자료를 근거로 0.25, 0.8, 1 g/kg/day를 각각 저용량군, 중간용량군, 고용량군으로 하고 시험물질을 투여 시마다 주사용 생리 식염수((주)중외제약)에 1 : 4(w/v)의 비율로 희석·혼합하여 도포하였으며, 음성대조군으로는 주사용 생리 식염수만을 4 ml/kg/day로 도포하였다. 임상에서의 적용경로와 동일한 피부도포로 투여하기 위하여 시험개체의 배측면을 제모한 후 시험물질을 정배측면을 중심으로 일정한 두께가 되는 넓이에 1일 1회, 주 7회, 4주간 도포하였다.

4. 관찰 및 검사항목

1) 일반증상 관찰

시험기간중 1일 1회 실시하였고, 일반 임상증상 항목으로서 anorexia, salivation, diarrhea, vomiting, polyuria, anuria, fecal change의 정도를 기록하였다.

2) 체중측정

모든 동물에 대하여 시험개시일로부터 시험종료일까지 매주 2회 측정하였다.

3) 사료섭취량 및 음수량 측정

사육상자별로 당일 급여 및 급수총량과 익일 잔량의 차를 시험개시 후 매주 2회 측정하여 일일 사료섭취량 및 음수섭취량으로 하였다.

4) 뇨검사

비글개의 경우 모든 동물에 대하여 시험개시전과 시험기간 중 각각 1회 채뇨하였으며, 랫드인 경우는 시험기간 중 무작위로 각 군당 5마리씩의 동물에 대하여 1회 채뇨하였다. 채뇨한 뇨에 대하여 외관과 뇨량 및 색을 관찰한 다음, 즉시 뇨검사용 시험지(N-multistix, Ames)를 사용하여 nitrite, urobilinogen, 단백(protein), pH, 잠혈(blood urea), 비중, ketone body, bilirubin, 포도당(glucose) 등을 측정하였다.

5) 안과학적 검사

비글개에서는 시험개시전 및 시험기간중 모든 시험동물에 대하여, 랫드에서는 투여기간 중 무작위로 각 군당 5마리씩의 동물에 대하여 육안 및 검안경을 이용한 안과학적 검사를 실시하였다.

6) 혈액학적 및 혈청생화학적 검사

비글개에서는 시험개시전 및 부검전 모든 시험동물에 대하여, 랫드에서는 부검 전에 모든 시험동물에 대하여 채혈을 실시하였다. 일반 혈액학적 검사는 혈액자동분석기(Coulter S880과 H1, technicon, USA)를 이용하여 적혈구수(RBC), 총백혈구수(WBC), 헤모글로빈(hemoglobin), hematocrit, MCV, MCH, MCHC, platelet, 호산구(eosinophil), 호중구(neutrophil), 임파구(lymphocyte), monocyte, 호염구(basophil)수를 측정하였으며, 혈액응고시간[Prothrombin time(PT), Partial thromboplastin time(PTT)]은 APTT, PT reagent(國際試藥, Japan)를 이용하여 직접 검사하였다. 혈청 생화학 적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치

하여 응고 후 원심분리(3,000 rpm, 30 min)하여 얻은 혈청에 대해서 혈청자동분석기(Express 550과 SPO-CHEM™ SP-440, ARKRAY, Japan)를 이용하여 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), 총 콜레스테롤(total cholesterol), 혈당(blood glucose), 총단백(total protein), 총 빌리루빈 (total bilirubin), 혈액요소질소(BUN), creatinine, albumin, triglyceride, chloride 및 Ca를 측정하였다.

7) 장기중량 및 크기 측정

모든 시험동물에 대하여 간장, 신장(좌·우), 폐, 비장, 심장, 부신(좌·우), 뇌, 흉선, 난소(좌·우), 고환(좌·우), 타액선(좌·우), 자궁 등의 체중에 대한 상대 장기 중량 및 크기를 측정하였다.

8) 병리조직검사

비글개에서는 ketamine(1 mg/kg)으로 마취시킨 다음, 목동맥에 카테터를 삽입하여 충분한 방혈을 시켰고, 랫드에서는 ether로 마취한 다음 복대동맥을 절단하여 충분한 방혈을 시켰다. 장기중량 측정이 끝난 모든 장기를 10% 중성 포르말린액에 고정시켰고 2주간 이상의 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기(SAKURA, Tissue-Tek VIP)에 포매하여 마이크로톰(MICROM, Rotary Microtome, HM340E)으로 3 μm 절편을 만들어 Hematoxylin & Eosin 염색을 하여 관찰하였다. 대퇴골은 buffered formic acid를 이용하여 탈회시킨 다음 포매하여 절편을 만들고 염색하여 관찰하며, 관찰 부위는 연골판 하부의 골수를 관찰하였다.

9) 통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여 등분산 검정후 one-way ANOVA에서 유의한 F값이 관찰되는 항목에 대하여 대조군과 각 용량군 사이에 유의수준 p<0.05로 Dunnett's t-test를 이용하여 비교하였고, 비모수인 경우는 분산에 대하여 Kruskal-Wallis nonparametric analysis 후 유의한 경우 Wilcoxon-Mann-Whitney rank-sum test, Nemenye-Kruskal-Wallis multiple comparisons을 실시하였다. 또한, 병리조직학적으로 관찰된 병변의 발생빈도는 χ^2 (Chi-square)검정을 하였다.

III. 결 과

1. 임상증상

비글개와 랫드에서 저용량(0.25 g/kg/day), 중간용량(0.8 g/kg/day), 고용량(1 g/kg/day) 및 대조군에서 투여 전 기간동안 시험물질 투여 때문으로 여겨지는 임상증상을 관찰하지 못하였다.

2. 폐사율

비글개와 랫드에서 저용량, 중간용량, 고용량에서 시험기간 중 사망 동물을 관찰할 수 없었으며, 대조군에서도 사망 동물은 없었다.

3. 체중변화

비글개와 랫드의 대조군 및 투여군 모두에서 유의할

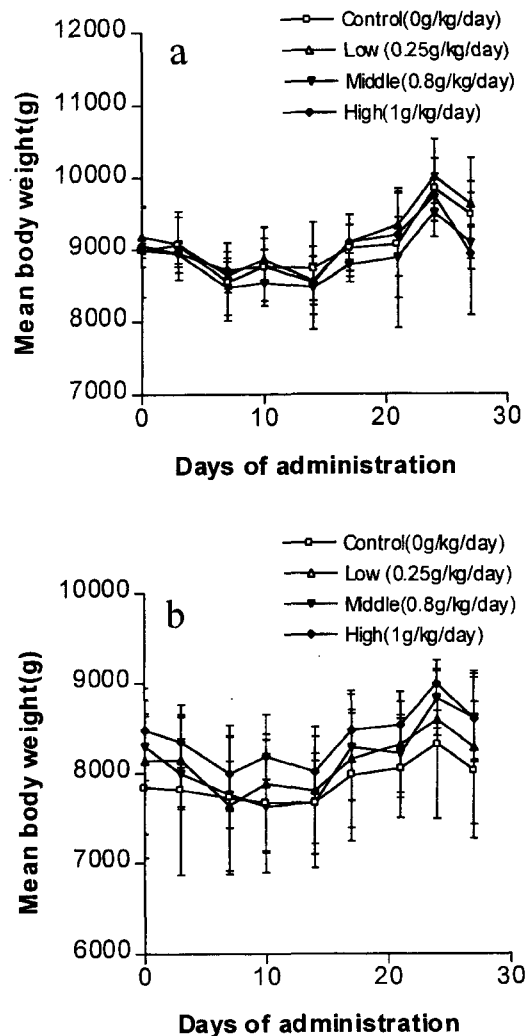


Fig. 1. Daily mean body weights in male(a) and female(b) beagle dogs dressed with SDK. Each value represents the mean ± S.D. of 3 beagle dogs.

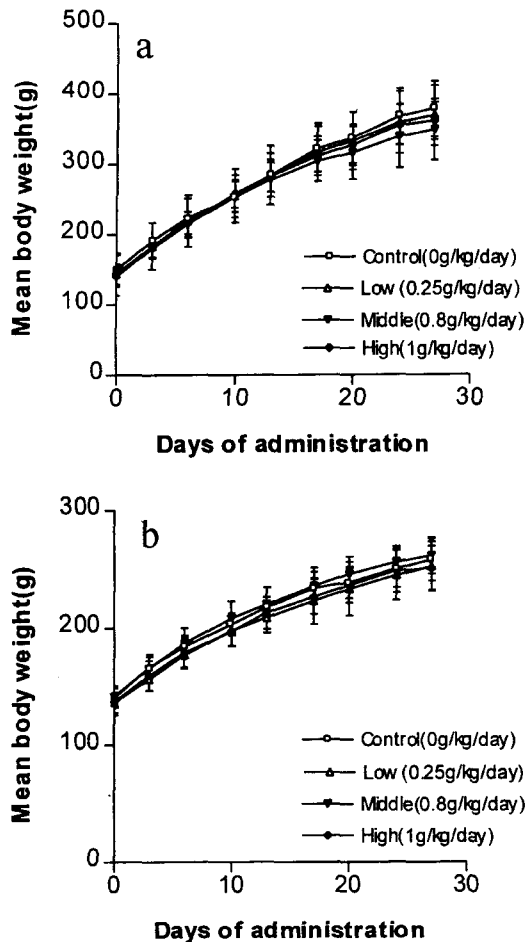


Fig. 2. Daily mean body weights in male(a) and female(b) rats dressed with SDK. Each value represents the mean \pm S.D. of 10 rats.

만한 체중 변화를 관찰할 수 없었다(Fig. 1 and 2).

4. 사료 및 음수섭취량 변화

비글개와 랫드의 대조군 및 투여군 모두에서 유의할 만한 사료 및 음수섭취량 변화를 관찰할 수 없었다.

5. 뇨검사 소견

비글개와 랫드의 대조군 및 투여군 모두에서 유의할 만한 이상을 나타내지 않았다(Tables 1 and 2).

6. 안과학적 검사소견

비글개와 랫드의 대조군 및 투여군 모두에서 유의할 만한 이상을 나타내지 않았다.

7. 혈액학적 및 혈청생화학적 검사소견

부검시의 혈액학적 검사소견으로는 비글개의 수컷에서는 RBC치가 대조군($6.94 \pm 0.14 \times 10^6/\mu\text{l}$)에 비하여 중간용량군($5.41 \pm 0.17 \times 10^6/\mu\text{l}$)과 고용량군($5.71 \pm 0.37 \times 10^6/\mu\text{l}$)에서 유의적인 감소를 나타내었으며 이에 따라 hematocrit치도 대조군($45.00 \pm 1.00\%$)에 비하여 중간용량군($40.66 \pm 1.52\%$)과 고용량군($40.33 \pm 1.52\%$)에서 유의성있게 감소하였다. 그러나 중간용량군의 MCV치는 $75.00 \pm 1.00\text{fL}$ 으로 대조군($65.00 \pm 1.00\text{fL}$)에 비하여 유의적인 증가를 나타내었다. 비글개의 암컷에서는 WBC중 eosinophil이 대조군($0.66 \pm 0.57\%$)에 비하여 고용량군($2.33 \pm 0.57\%$)에서 유의성 있는 증가를 나타내었다. 또 랫드의 수컷에서는 basophil이 중간용량과 고용량 투여군에서 각각 $0.02 \pm 0.02 \times 10^3/\mu\text{l}$ 와 $0.03 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 대조군($0.06 \pm 0.02 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 비하여 감소하였으며, 랫드의 암컷에서는 basophil이 저용량 투여군에서 $0.05 \pm 0.03 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 대조군($0.03 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 비하여 유의성 있게 증가하였다(Tables 3 and 4).

부검시의 혈청생화학적 검사소견으로는 비글개의 암컷의 경우, Total cholesterol치는 대조군($139.00 \pm 16.09\text{mg/dl}$)에 비하여 고용량군($188.66 \pm 7.63\text{mg/dl}$)에서 유의성 있는 증가를 나타내었고 glucose치는 대조군($86.00 \pm 15.16\text{mg/dl}$)에 비하여 고용량군($126.66 \pm 13.01\text{mg/dl}$)에서 유의성 있는 증가를 나타내었으며, Ca치와 Albumin치는 중간용량군에서 각각 $13.53 \pm 0.30\text{mg/dl}$ 과 $3.60 \pm 0.50\text{g/dl}$ 으로 대조군($10.43 \pm 1.91\text{mg/dl}$ 과 $2.50 \pm 0.55\text{g/dl}$)에 비하여 유의성 있는 증가를 나타내었다. 또 랫드의 수컷 저용량 투여군에서 creatinine치가 $0.52 \pm 0.10\text{mg/dl}$ 으로 대조군($0.35 \pm 0.07\text{mg/dl}$)에 비하여 증가하였으며 랫드의 암컷에서는 중간용량 투여군에서 total protein치와 triglyceride치가 각각 $6.78 \pm 0.73\text{g/dl}$ 와 $36.70 \pm 7.45\text{mg/dl}$ 로 대조군(각각 $6.01 \pm 0.53\text{g/dl}$ 와 $24.40 \pm 8.77\text{mg/dl}$)에 비하여 유의성 있는 증가가 인정되었다(Tables 5 and 6).

Prothrombin time(PT) 및 partial thromboplastin time(PTT) 검사소견에서는 비글개와 랫드의 대조군 및 투여군 모두에서 유의할 만한 이상을 나타내지 않았다(Tables 7 and 8).

8. 체중에 대한 각 장기의 상대 및 절대중량비

상대 중량비에 있어 비글개에서는 대조군을 포함한 모든 투여군에서 유의할 만한 이상을 나타내지 않았으며, 랫드에서는 암컷 중간용량 투여군의 좌측 및 우측 타액선이 각각 $0.10 \pm 0.02\%$ 와 $0.11 \pm 0.02\%$ 로 대조군

Table 3. Hematological values of beagle dogs dressed topically with SDK

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
Neutrophil (%)		70.33±14.84	68.66±13.31	66.00±6.24	57.33±3.78
Lymphocyte (%)		29.00±14.73	31.00±13.74	31.66±7.37	40.00±6.24
Monocyte (%)		0.33±0.57	0.33±0.57	1.00±1.73	2.33±2.33
Eosinophil (%)		0.33±0.57	0.00±0.00	1.33±1.52	0.00±0.00
Basophil (%)		0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		13.50±3.79	14.66±2.90	10.70±2.40	10.86±3.69
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		6.94±0.14	6.30±0.69	5.41±0.17*	5.71±0.37*
HGB (g/dl)		15.53±0.51	15.06±1.15	13.70±0.45	14.10±0.75
HCT (%)		45.00±1.00	43.00±2.64	40.66±1.52*	40.33±1.52*
MCV (fL)		65.00±1.00	69.00±5.29	75.00±1.00*	71.00±3.60
MCH (pg)		22.00±0.00	23.33±1.52	25.00±0.00	24.33±0.57
MCHC (g/dl)		34.00±0.00	34.00±1.00	33.00±0.00	34.00±1.73
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		348.66±110.40	283.66±57.50	330.00±42.14	353.33±27.20

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
Neutrophil (%)		73.00±7.81	62.33±7.09	66.33±8.62	59.66±11.50
Lymphocyte (%)		25.66±7.23	36.66±8.08	31.33±9.29	36.33±10.69
Monocyte (%)		0.66±0.57	0.33±0.57	1.33±2.30	1.00±1.73
Eosinophil (%)		0.66±0.57	0.33±0.57	0.66±0.57	2.33±0.57*
Basophil (%)		0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		11.26±1.87	13.00±2.68	14.20±2.89	12.93±4.22
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		6.84±0.59	6.87±0.09	7.21±0.15	6.60±0.64
HGB (g/dl)		15.46±1.09	15.70±0.72	16.56±0.41	15.33±1.72
HCT (%)		45.00±3.00	45.33±2.08	48.00±1.00	44.66±4.72
MCV (fL)		65.66±1.52	66.00±3.00	66.33±0.57	67.33±0.57
MCH (pg)		22.33±0.57	22.33±1.52	22.33±0.57	22.66±0.57
MCHC (g/dl)		33.66±0.57	34.00±0.00	34.00±0.00	34.00±0.00
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		385.00±72.79	379.66±84.59	341.00±73.547	322.33±71.44

Each value was expressed as mean±S.D. of 3 dogs. *, significantly different from control group ($p<0.05$). WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet.

Table 4. Hematological values of rats dressed topically with SDK

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
Neutrophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		1.30±0.28	1.48±0.43	1.83±1.58	1.89±0.94
Lymphocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		8.68±3.04	7.28±2.65	6.06±2.80	7.87±1.50
Monocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.27±0.09	0.21±0.12	0.23±0.15	0.21±0.07
Eosinophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.08±0.04	0.09±0.05	0.08±0.04	0.09±0.06
Basophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.06±0.02	0.04±0.02	0.02±0.02*	0.03±0.01*
Leukocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.19±0.08	0.14±0.12	0.15±0.20	0.14±0.04
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		10.57±3.31	9.23±3.17	8.38±4.46	10.24±2.26
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		7.30±0.30	7.25±0.35	7.71±0.82	7.13±0.33
HGB (g/dl)		14.08±0.39	14.25±0.69	14.42±0.70	13.72±0.54
HCT (%)		44.52±1.55	45.64±2.29	47.23±4.32	44.16±1.83
MCV (fL)		61.05±1.34	62.97±1.95	61.39±1.64	62.01±1.44
MCH (pg)		19.30±0.57	19.67±0.72	18.83±1.44	19.27±0.73
MCHC (g/dl)		31.66±0.86	31.24±0.63	30.70±2.09	31.10±0.54
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		1014.90±97.65	1022.40±110.33	1115.00±177.19	982.90±281.06

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
Neutrophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		1.07±0.33	1.15±0.25	1.37±0.87	1.43±0.89
Lymphocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		5.35±1.74	5.78±1.90	5.87±2.09	5.06±1.79
Monocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.16±0.06	0.28±0.28	0.23±0.23	0.15±0.15
Eosinophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.12±0.09	0.21±0.23	0.11±0.09	0.10±0.05
Basophil ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.03±0.01	0.05±0.03*	0.02±0.02	0.02±0.01
Leukocyte ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		0.09±0.03	0.20±0.13	0.13±0.10	0.09±0.04
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		6.82±1.93	7.67±2.24	7.73±3.10	6.85±2.71
RBC ($\times 10^6/\mu\text{l}$)		7.14±0.45	7.14±0.62	7.29±0.31	7.17±0.40
HGB (g/dl)		13.69±0.61	13.61±1.18	14.03±0.55	14.11±0.58
HCT (%)		41.96±2.09	42.31±3.85	43.04±1.62	43.14±2.21
MCV (fL)		58.83±1.17	59.30±1.38	59.04±0.86	60.19±1.41
MCH (pg)		19.20±0.42	19.08±0.42	19.24±0.39	19.69±0.71
MCHC (g/dl)		32.65±0.40	32.19±0.69	32.57±0.41	32.72±0.59
PLT ($\times 10^3/\mu\text{l}$)		1013.30±155.83	837.10±235.39	1099.00±159.93	906.20±302.24

Each value was expressed as mean±S.D. of 10 rats. *, significantly different from control group ($p<0.05$). WBC, white blood cell; RBC, red blood cell; HGB, hemoglobin; HCT, hematocrit; MCV, mean corpuscular volume; MCH, mean corpuscular hemoglobin; MCHC, mean corpuscular hemoglobin concentration; PLT, platelet.

Table 5. Serum biochemical values of beagle dogs dressed topically with SDK

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
ALT (IU/L)		10.00±0.00	11.33±2.30	10.00±0.00	10.00±0.00
AST (IU/L)		10.66±1.15	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00
CHOL (mg/dl)		199.00±26.15	153.66±22.18	173.00±43.30	178.66±31.37
GLU (mg/dl)		116.33±17.92	131.00±25.51	100.66±4.72	105.33±10.50
TB (mg/dl)		0.40±0.17	0.26±0.11	0.26±0.05	0.26±0.26
TP (g/dl)		6.93±0.45	6.13±0.64	6.43±0.41	6.30±0.65
TG (mg/dl)		29.00±4.58	25.33±0.57	25.00±0.00	30.00±7.00
ALP (IU/L)		186.33±34.53	166.00±91.80	196.66±55.19	152.33±16.28
LDH (IU/L)		375.66±169.97	282.66±147.45	233.33±25.38	308.66±218.77
CREAT (mg/dl)		0.86±0.05	0.76±0.05	0.73±0.15	0.76±0.15
BUN (mg/dl)		18.33±0.57	16.66±1.15	14.33±4.04	18.00±6.24
Ca (mg/dl)		13.16±0.75	12.16±1.44	12.16±0.94	12.00±0.40
Albumin (g/dl)		3.40±0.20	3.06±0.20	3.03±0.25	3.00±0.51

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
ALT (IU/L)		10.00±0.00	10.00±0.00	10.66±1.15	12.66±3.78
AST (IU/L)		10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00	10.00±0.00
CHOL (mg/dl)		139.00±16.09	140.66±23.50	166.00±6.55	188.66±7.63*
GLU (mg/dl)		86.00±15.16	86.66±10.01	101.00±8.18	126.66±13.01*
TB (mg/dl)		0.23±0.05	0.30±0.10	0.26±0.11	0.23±0.05
TP (g/dl)		5.03±0.89	5.30±0.70	6.73±0.66	6.26±0.64
TG (mg/dl)		25.00±0.00	29.66±8.08	32.00±2.64	31.00±2.00
ALP (IU/L)		197.00±85.24	105.00±24.87	222.66±138.86	241.33±99.11
LDH (IU/L)		242.33±58.82	198.00±23.57	217.00±78.84	271.00±38.22
CREAT (mg/dl)		0.73±0.15	0.76±0.11	0.93±0.15	0.80±0.80
BUN (mg/dl)		14.33±3.51	17.33±2.08	22.66±5.50	17.33±3.78
Ca (mg/dl)		10.43±1.91	11.16±0.98	13.53±0.30*	13.00±1.05
Albumin (g/dl)		2.50±0.55	2.70±0.26	3.60±0.50*	3.16±0.11

Each value was expressed as mean±S.D. of 3 dogs. *, Significantly different from control group (p<0.05). ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CHOL, Total cholesterol; GLU, glucose; TB, total bilirubin; TP, total protein; TG, triglyceride; ALP, alkaline phosphatase; LDH, lactate dehydrogenase; CREAT, creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

Table 6. Serum biochemical values of rats dressed topically with SDK

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1.0
ALT (u/l)		47.54±7.98	57.11±10.02	53.36±9.05	55.86±5.97
AST (u/l)		213.54±20.75	244.70±54.62	258.10±42.92	243.63±43.59
CHOL (mg/dl)		46.60±12.07	52.30±8.78	48.60±8.97	52.90±9.18
GLU (mg/dl)		120.90±26.46	131.50±18.92	103.20±22.38	108.70±19.54
TB (mg/dl)		0.13±0.03	0.16±0.03	0.13±0.01	0.13±0.01
TP (g/dl)		7.06±0.72	7.67±0.56	7.20±0.59	7.08±0.56
TG (mg/dl)		67.10±20.51	62.10±25.55	53.00±18.73	72.80±25.45
ALP (u/l)		171.70±51.77	201.20±57.35	201.20±55.47	194.90±49.64
Ca (meq/dl)		9.62±0.63	10.17±1.70	10.04±0.91 ^{a)}	10.41±10.41
CREAT (mg/dl)		0.35±0.07	0.52±0.10*	0.36±0.08	0.31±0.09
BUN (mg/dl)		17.13±4.32	17.68±2.28	14.99±3.15	15.22±2.02
Cl (meq/l)		103.70±13.79	113.50±8.00	109.10±7.55	107.90±5.65
Alb (g/dl)		3.83±0.29	4.21±0.48	3.51±0.40	3.58±0.31

Parameter	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control 0	Low ^{b)} 0.25	Middle 0.8	High 1.0
ALT (u/l)		45.91±7.71	46.78±7.48	52.12±6.96	53.64±15.06
AST (u/l)		184.67±43.13	187.23±44.05	195.31±34.17	181.01±34.16
CHOL (mg/dl)		34.90±7.65	42.25±4.89	43.90±8.09	43.20±12.62
GLU (mg/dl)		114.10±22.08	102.38±18.94	116.11±15.62	108.60±28.03
TB (mg/dl)		0.15±0.03	0.17±0.02	0.17±0.04	0.14±0.04
TP (g/dl)		6.01±0.53	6.56±0.32	6.78±0.73*	6.25±0.51
TG (mg/dl)		24.40±8.77	32.75±6.84	36.70±7.45*	31.40±8.42
ALP (u/l)		108.30±27.28	106.63±25.25	110.70±27.77	86.10±23.28
Ca (meq/dl)		8.24±0.69	9.03±0.45	9.25±1.12	8.94±0.69
CREAT (mg/dl)		0.34±0.10	0.35±0.12	0.31±0.07	0.29±0.06
BUN (mg/dl)		14.02±2.37	15.49±2.26	13.72±2.99	13.26±1.74
Cl (meq/l)		92.20±3.68	94.13±14.15	100.80±8.05	96.20±6.51
Alb (g/dl)		3.65±0.36	3.79±0.32	4.02±0.36	3.77±0.25

Each value was expressed as mean±S.D. of 10 rats. ^{a)} Value was expressed as mean±S.D. of 9 rats. ^{b)} Values of low treated group were expressed as mean±S.D. of 8 rats. *, Significantly different from control group (p<0.05). ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; CHOL, cholesterol; GLU, glucose; TB, total bilirubin; TP, total protein; TG, triglyceride; ALP, alkaline phosphatase; Ca, calcium; CREAT, creatinine; BUN, blood urea nitrogen; Cl, chloride; Alb, albumin. LDH, lactate dehydrogenase; CREAT, creatinine; BUN, blood urea nitrogen.

Table 7. Prothrombin time and thromboplastin time of beagle dogs dressed topically with SDK (unit: second)

Sex	\Group \Dose (g/kg/day)		Control	Low	Middle	High
			0	0.25	0.8	1.0
Male	PT	Mean	10.66	10.00	10.66	10.00
		S.D.	±0.57	±2.00	±0.57	±1.00
	PTT	Mean	18.00	16.66	20.66	19.33
		S.D.	±1.00	±0.57	±2.08	±1.15
Female	PT	Mean	11.66	11.33	11.00	10.33
		S.D.	±1.52	±1.52	±1.00	±2.08
	PTT	Mean	21.66	24.00	27.00	19.00
		S.D.	±3.05	±1.00	±5.19	±2.64

Each value was expressed as mean ± S.D. of 3 dogs. PT, Prothrombin time; PTT, Partial thromboplastin time.

Table 8. Prothrombin time and thromboplastin time of rats dressed topically with SDK (unit: second)

Sex	\Group \Dose (g/kg/day)		Control	Low	Middle	High
			0	0.25	0.8	1.0
Male	PT	Mean	20.89	24.50	25.00	25.56
		S.D.	±6.07	±1.93	±7.93	±3.84
	PTT	Mean	34.63	36.13	36.00	37.78
		S.D.	±6.70	±7.94	±6.69	±6.80
Female	PT	Mean	23.50	21.86	23.10	21.30
		S.D.	±6.45	±3.44	±3.67	±2.21
	PTT	Mean	30.10	31.00	32.33	33.13
		S.D.	±4.28	±4.73	±6.53	±5.67

Each value was expressed as mean ± S.D. of 10 rats. PT, Prothrombin time; PTT, Partial thromboplastin time.

Table 9. Relative organ weights of beagle dogs dressed topically with SDK

(unit: %)

Variable	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control	Low	Middle	High
		0	0.25	0.8	1.0
Heart		0.73±0.05	0.69±0.04	0.70±0.04	0.73±0.03
Liver		3.22±0.08	3.07±0.15	3.08±0.26	3.44±0.36
Spleen		0.25±0.08	0.25±0.04	0.22±0.01	0.29±0.08
Brain		0.71±0.05	0.82±0.03	0.80±0.04	0.72±0.06
Adrenal gland	Left	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
	Right	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Thymus gland		0.10±0.02	0.11±0.02	0.10±0.01	0.12±0.01
Salivary gland	Left	0.05±0.01	0.06±0.02	0.05±0.00	0.05±0.00
	Right	0.04±0.01	0.06±0.01	0.05±0.00	0.05±0.00
Lung		0.86±0.13	0.78±0.06	0.64±0.29	0.76±0.10
Kidney	Left	0.23±0.03	0.26±0.04	0.24±0.01	0.25±0.02
	Right	0.24±0.04	0.25±0.03	0.23±0.01	0.25±0.02
Testis	Left	0.04±0.01	0.04±0.02	0.05±0.01	0.05±0.02
	Right	0.04±0.01	0.05±0.00	0.05±0.01	0.05±0.02
Variable	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control	Low	Middle	High
		0	0.25	0.8	1.0
Heart		0.70±0.11	0.73±0.05	0.69±0.08	0.73±0.09
Liver		3.01±0.39	2.92±0.32	2.76±0.11	2.86±0.06
Spleen		0.28±0.08	0.31±0.03	0.33±0.08	0.30±0.06
Brain		0.87±0.08	0.80±0.10	0.83±0.08	0.80±0.01
Adrenal gland	Left	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
	Right	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00	0.01±0.00
Thymus gland		0.13±0.00	0.14±0.03	0.10±0.02	0.12±0.22
Salivary gland	Left	0.04±0.01	0.04±0.00	0.05±0.01	0.04±0.01
	Right	0.04±0.02	0.05±0.01	0.05±0.01	0.04±0.01
Lung		0.72±0.08	0.78±0.12	0.73±0.10	0.77±0.15
Kidney	Left	0.22±0.02	0.26±0.09	0.22±0.01	0.23±0.01
	Right	0.20±0.02	0.14±0.12	0.19±0.05	0.22±0.02
Ovary	Left	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
	Right	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

Each value was expressed as mean ± S.D. of 3 dogs.

(각각 $0.08 \pm 0.03\%$ 과 $0.09 \pm 0.02\%$)에 비하여 유의성 있는 증가를 보였다. (Tables 9 and 10).

9. 병리조직검사 소견

병리조직학적 검사 결과, 비글개에서 고용량 투여군에서는 암·수 공통적으로 위의 유문선 상피에 rod형의 세균 증식이 나타났으나, 이에 따르는 조직 반응은 나타나지 않았으며 대조군에서도 같은 양상을 나타내었다. 십이지장의 경우, 암·수 모든 투여군에서 정도의 차이는 있었으나 대체로 lamina propria 부위에 정도의 eosinophil이 증가하였다. 단 암컷 한 개체에서 중증도의 증가를 나타내었지만 그 외의 특이적인 병변은 나타나지 않았다. 고용량 투여군의 모든 개체에서 간장의 소엽중심부에 granulocytes가 증가하였고 대조군에서도 중심부 간세포에 granulocyte의 증가가 관찰되었다. 비장의 경우, 대조군을 포함한 모든 투여군에서 공통적으로 extramedullary hemopoiesis 반응으로 megakaryocytes가 증가하였고, 고용량 투여군의 일부 개체에서는 이와 함께 erythroblast도 나타났으나, 대조군에서도 erythroblast와 megakaryocytes가 관찰되어 유의

Table 10. Relative organ weights of rats dressed topically with SDK

(unit: %)

Variable	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Male			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1
Liver		2.96±0.17	3.00±0.19	2.79±0.26	2.88±0.10
Spleen		0.23±0.03	0.22±0.03	0.24±0.13	0.22±0.05
Kidney	Left	0.38±0.01	0.39±0.04	0.39±0.08	0.38±0.02
	Right	0.40±0.02	0.39±0.03	0.40±0.09	0.40±0.04
Adrenal gland	Left	0.010±0.003	0.011±0.003	0.013±0.003	0.011±0.004
	Right	0.010±0.004	0.009±0.003	0.012±0.005	0.010±0.003
Heart		0.40±0.03	0.40±0.05	0.42±0.21	0.38±0.03
Lung		0.60±0.07	0.65±0.12	0.90±0.95	0.56±0.15
Thymus		0.23±0.04	0.18±0.03	0.19±0.03	0.27±0.09
Brain		0.58±0.04	0.61±0.06	0.62±0.07	0.61±0.04
Hypophysis		0.004±0.002	0.004±0.002	0.003±0.001	0.005±0.002
Salivary gland	Left	0.09±0.02	0.10±0.03	0.12±0.04	0.10±0.02
	Right	0.09±0.01	0.10±0.02	0.11±0.04	0.10±0.03
Testis	Left	0.44±0.04	0.44±0.05	0.44±0.05	0.44±0.09
	Right	0.43±0.04	0.43±0.05	0.45±0.05	0.47±0.06

Variable	\Sex \Group \Dose (g/kg/day)	Female			
		Control 0	Low 0.25	Middle 0.8	High 1
Liver		3.06±0.12	3.14±0.36	3.09±0.15	3.28±0.31
Spleen		0.22±0.03	0.28±0.07	0.24±0.03	0.23±0.03
Kidney	Left	0.35±0.02	0.38±0.02	0.38±0.02	0.38±0.05
	Right	0.36±0.02	0.38±0.02	0.37±0.02	0.37±0.03
Adrenal gland	Left	0.018±0.003	0.017±0.003	0.020±0.004	0.019±0.004
	Right	0.017±0.004	0.019±0.004	0.017±0.002	0.019±0.004
Heart		0.43±0.12	0.39±0.05	0.41±0.04	0.41±0.04
Lung		0.67±0.09	0.71±0.32	0.74±0.10	0.66±0.06
Thymus		0.21±0.04	0.23±0.05	0.22±0.04	0.23±0.04
Brain		0.79±0.06	0.80±0.06	0.76±0.04	0.81±0.05
Hypophysis		0.006±0.002	0.007±0.002	0.005±0.002	0.006±0.002
Salivary gland	Left	0.08±0.03	0.10±0.02*	0.10±0.01	0.10±0.01
	Right	0.09±0.02	0.11±0.02*	0.09±0.01	0.10±0.01
Ovary	Left	0.028±0.017	0.028±0.006	0.029±0.003	0.031±0.008
	Right	0.024±0.007	0.028±0.006	0.028±0.006	0.029±0.006
Uterus		0.20±0.07	0.22±0.08	0.23±0.07	0.21±0.06

Each value was expressed as mean±S.D. of 10 rats. *, Significantly different from control group (p<0.05).

적인 차이를 발견할 수는 없었다. 그리고 피부에서는 대조군을 포함한 모든 개체에서 공통적으로 경도의 epidermal cyst가 나타났고 그 외에는 대조군을 포함한 모든 투여군에서 어떠한 유의할 만한 이상은 관찰할 수 없었다.

랫드의 대부분 개체의 폐장에서는 세기관지 주위에 경도의 임파구 침윤이, 비장에서는 거대핵세포 및 적아구의 증가가 관찰되었다. 또한 일부 개체에서는 기관지 점막하조직에 임파구침윤과 분비선의 과형성이 관찰되었고 정세관의 변성 및 거대세포의 출현이 관찰되었다. 그러나 이는 시험군과 대조군에서 모두 관찰되었으며 용량의존적인 병리조직학적 변화는 관찰할 수 없었다.

IV. 고 찰

독성물질로 오염된 피부 및 장비에 대한 제독제로서 갖추어야 할 가장 중요한 2가지 요소로 만족스러운 제독효능과 안전성의 확보를 들 수 있다. 국방과학 연구소에서 새롭게 개발한 SDK시제품(가칭)은 이러한 2가지 조건을 만족시킬 수 있는 새로운 제독제로서 그 활

용가능성이 많은 주목을 받고 있다.

본 연구에서는 SDK시제품(가칭)의 비글개와 랫드에서 4주간 피부도포 반복투여에 대한 독성을 조사하기 위하여 식품의약품안전 본부 고시 제 96-8호 "의약품 등의 독성시험기준(1996. 4. 16.)"에 따라 저용량(0.25 g/kg/day), 중간용량(0.8 g/kg/day), 고용량(1 g/kg/day)을 1일 1회, 주 7회, 4주간 반복 투여하였다. 그 결과, 비글개와 랫드 모두에게서 시험기간 중 사망동물 및 특이한 임상증상을 보이는 동물은 없었으며, 체중, 사료, 음수섭취량, 뇨검사, 안검사결과 투여군에서 특이할 만한 변화는 관찰되지 않았다.

혈액학적 검사에 있어 비글개의 수컷의 경우, 대조군에 비하여 중간용량군과 고용량군에서 RBC치와 Hematocrit치가 유의적인 감소를 보였고, 암컷에서는 eosinophil이 고용량군에서 유의적인 증가를 나타내었으나, 비글개의 혈액성상 (Earl et al., 1973) 등에 의하면 6개월령이상의 수컷의 경우 RBC의 정상범위가 $5.3 \sim 7.7 \times 10^6/\mu\text{l}$ ($6.3 \pm 0.56 \times 10^6/\mu\text{l}$)이고 Hematocrit의 경우 38.0~55.0%(40.0±3.7%), 6개월 이상의 암컷의 경우 eosinophil의 정상범위는 0~10%(5±3.0%)로 모두 정상

범위에서 변동된 것으로 약물에 의한 영향은 아니라 사료된다. 한편 랫드의 수컷에서는 basophil이 중간용량과 고용량 투여군에서 각각 $0.02 \pm 0.02 \times 10^3/\mu\text{l}$ 와 $0.03 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 대조군($0.06 \pm 0.02 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 비하여 감소하였으며, 암컷에서는 basophil이 저용량 투여군에서 $0.05 \pm 0.03 \times 10^3/\mu\text{l}$ 로 대조군($0.03 \pm 0.01 \times 10^3/\mu\text{l}$)에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 그러나 이러한 basophil의 감소가 투여약물의 용량 의존적으로 관찰되고 있지 않으므로 약물에 의한 영향이라고 생각되지 않는다.

혈청 생화학적 검사에서 비글개 암컷의 total cholesterol은 고용량이 대조군에 비하여 유의적인 증가를 나타내었는데 비글개의 혈액 생화학성상(Wolford *et al.*, 1986)에 의거한 6개월령이상의 암컷의 경우 정상 범위가 110~229 mg/dl(146.5 ± 17.9 mg/dl)로 모두 정상범위에 속하였다. Glucose, Ca, albumin 수치도 용량 의존적이지 못하고 산발적이므로 약물의 의한 변화라고는 생각되지 않는다. 또 랫드 수컷 저용량 투여군에서 creatinine치가 0.52 ± 0.10 mg/dl으로 대조군(0.35 ± 0.07 mg/dl)에 비하여 증가하였고 암컷에서는 중간용량 투여군에서 total protein치와 triglyceride치가 각각 6.78 ± 0.73 g/dl와 36.70 ± 7.45 mg/dl로 대조군(각각 6.01 ± 0.53 g/dl와 24.40 ± 8.77 mg/dl)에 비하여 유의성 있게 증가하였다. 그러나 이 경우 각각의 수치들이 용량 의존적으로 관찰되고 있지 않으므로 이것이 약물투여와 관계가 있다고 생각할 수는 없다. 그리고 PTT와 PT측정시에는 비글견과 랫드의 대조군과 투여군에서 아무런 유의적 변화를 관찰할 수 없었다.

랫드에서 절대 장기 무게와 체중에 대한 각 장기의 상대중량비는 산발적으로 유의성 있는 변화를 보이는 항목이 있으나, 변화량의 차가 크지 않고 용량의존성도 나타내지 않으므로 이것은 약물에 의한 영향이라고 생각되지 않는다.

그리고, 병리조직학적 검사 결과, 비글개와 랫드의 시험군 및 대조군에서 산발적인 기초 병변만 관찰되었을 뿐 약물에 의한 변화라고 생각되는 것은 관찰되지 않았다.

따라서, 비글개와 랫드에서 4주간 SDK시제품(가칭) 피부도포 연속투여는 최고 1.0 g/kg/day까지 독성을 나타내지 않는 것으로 사료되었다.

참고문헌

- Earl, F.L., Melvegar, B.E. and Wilson, R.L. (1973): The hemogram and bone marrow profil of normal neonate and wealing dogs, *Lab. Anim. Sci.*, 23, 690-695.
- Hammond, P.S., Forster, J., Michie, M., Langenmayr, E.J., Steigerwalt, R.B., Jacobs, W.B. and Joiner, R.L. (1985): Evaluation of polymeric resins for decontamination/prophylic applications: Recent developments and directions in *Proceedings of the 1985 Medical Defense Bioscience Review* (U.S. Army MRICD, Ed), (U.S. Army MRDC, Baltimore), p. 359-385.
- Hur, G.-H., Kim, Y.-B. and Yeon, G.-B. (1995): Primary skin and eye irritation, cumulative skin irritation tests of decontamination kits, ADD Res. Report GWSD-406-950524.
- Hur, G.-H., Kim, Y.-B., Han, B.-G., Yeon, G.-B. and Cho, Y. (1996): Comparative evaluation of potencies and primary eye irritation of new decontamination kit, ADD Res. Report GWSD-406-960022.
- Kim, Y.-B. Hur, G.-H. and Yeon, G.-B. (1995): Comparative evaluation of potencies of skin decontamination kits, ADD Res. Report GWSD-406-950525.
- Kim, Y.-B. Han, B.-G., Yeon, G.-B., Cho, Y. and Park, H.-B. (1996a): Efficacy evaluation of new skin decontamination kit, ADD Res. Report GWSD-407-961382.
- Kim, Y.-B. Hur, G.-H., Yeon, G.-B., Seo, W.-J. and Seo, B.-I. (1996b): Evaluation of acute, inhalation and primary skin toxicities of new skin decontamination kit, ADD Res. Report GWSD-407-961383.
- Maroldo, S.G. (1989): Carbonaceous resins - Sorbents for chemical protection in *Proceedings of the 3rd International Symposium on Protection against Chemical Warfare Agents* (Bloom, G., *et al.* Eds), (Swedish Defence Research Establishment, Umea), p. 71-78.
- Neeley, J.W. (1981): Characterization of polymer carbons derived from porous sulfonated polystyrene, *Carbon*, 19, 27-36.
- Sawyer, T.W., Paeker, D., Thomas, N., Weiss, M.T. and Bide, R.W. (1991): Efficacy of an oximate-based skin decontaminant against organophosphate nerve agents determined in vivo and in vitro, *Toxicology*, 67, 267-277.
- Wolford, S. T., Schroer, R. A., Gohs, F. X., Gallo, P. P., Brodeck, M., Falk, H. B. and Ruhren, R. (1986): Reference range data base for serum chemistry and hematology values in laboratory animals, *J. Toxicol. Environm. Health*, 18, 161-188.
- Yang, Y.-C., Baker, J.A. and Ward, J.R. (1992): Decontamination of warfare agents, *Chem Rev.*, 92, 1729-1743.
- 식품의약품안전본부(1996): 의약품 등의 독성시험 기준, 식품의약품안전본부 고시 제 96-8호.