

2(3)-tert-Butyl-4-hydroxyanisole의 cis-Dichlorodiammineplatinum 신장독성에 대한 억제효과

공재명 · 정세영*
경희대학교 약학대학

Protective Effects of 2(3)-tert-Butyl-4-hydroxyanisole on cis-Dichlorodiammineplatinum Nephrotoxicity in Rats

Jae Myeong KONG and Se Young CHOUNG*

College of Pharmacy, Kyunghee University Hoegi-Dong 1 Dongdaemoon-Gu, Seoul, Korea

(Received February 15, 1993; accepted March 22, 1993)

Abstract— cis-Dichlorodiammineplatinum(cisplatin) is one of the most effective antitumor agents currently available for cancer therapy. However, its clinical use has been limited by its severe side effects, especially nephrotoxicity. So, to evaluate the effects of 2(3)-tert-butyl-4-hydroxyanisole(BHA) on cisplatin nephrotoxicity in rats, both compounds were given intraperitoneally. Remarkable protective effects of BHA against nephrotoxicity of cisplatin were observed when BHA was administered to rats 1hr after cisplatin injection. On the other hand pretreatment with BHA 1hr prior to cisplatin did not reduce weight loss, blood urea nitrogen and creatinine levels. Hepatotoxicity induced by combination treatment of cisplatin and BHA was evaluated by measuring serum glutamic pyruvate transaminase and serum glutamic oxalate transaminase. Combination treatment did not affect the levels of sGPT and sGOT except 1hr pretreatment. The present results indicate that BHA may provide protection against cisplatin nephrotoxicity, when it is given 1hr after cisplatin.

Keywords □ cisplatin, nephrotoxicity, BHA, weight loss, BUN, creatinine, hepatotoxicity.

Cis-dichlorodiammineplatinum(II) (이하 cisplatin)은 고환암, 뇌종양, 식도암, 난소암, 위암, 방광암, 전립선암, 폐암, 자궁경부암, 골육종 등 각종 암에 효과(Prestayko 등, 1980)를 나타내며, 특히 생식기계통의 암에 주로 쓰이는 항암제이다.

그러나, cisplatin은 탁월한 효과에도 불구하고 신독성(급성 신부전), 이독성(이명, 청력 소실), 위장관 독성(오심, 구토), 골수독성(백혈구 감소증, 혈소판 감소증, 빈혈), 알러지(습진, 피부염) 등의 독성(Von Hoff 등, 1979; Madias와 Harrington, 1978; Gringier 등, 1988)이 보고되었으며, 특히 신독성이 매우 강하여 고용량, 장기간 투여시 생명을 잃는 경우도 있어 그 임상적인 사용에 크게 제한을 받고 있다.

Cisplatin 신장독성의 주요 특징은 tubular necrosis이며, blood urea nitrogen과 serum creatinine의 증가 및 proteinuria, hyperuricemia를 일으킨다. 또한, renal tu-

bular reabsorption을 억제하여 electrolyte disturbances가 일어나게 된다.

이러한 Cisplatin 신장독성은 platinum atom 자체보다는 cisplatin complex의 chloride ligands가 aqueous media에서 물분자와 서로 반응하여 생성된 metabolite (positively charged aquated and/or hydroxylated complex)에 의한 것(Rosenberg, 1975)이며, 반응성이 강한 metabolite가 macromolecule(protein, lipid or nucleic acid)과 결합하여 신장 조직에서 platinum의 retention 시간이 길어지고(Robin과 Gilbert, 1983), 또한, cisplatin 투여에 의해 신장의 lipid peroxide level이 증가한다(Sadzuka 등, 1991; Sugihara 등, 1987)는 것과, cisplatin이 생체 방어 세포인 백혈구, macrophage를 자극하여 oxygen free radical을 분비함으로써 일차배양한 신장세포에 독성을 발현한다는 결과도 보고되어지고 있다(최와 정, 1992).

Cisplatin의 부작용 특히 신장독성을 감소시키는 것은 임상적으로 매우 중요하며 이를 위한 여러 가지 시도가

*To whom correspondence should be addressed.

이투어지고 있다(Walker 등, 1981). 첫째, cisplatin보다 신장독성이 적은 platinum analogues를 합성하는 일로 그 예로는 carboplatin을 들 수 있는데, 신장 독성이 적지만 골수에 depression이 상당히 강하다(Rose 등, 1985). 둘째, 독성을 감소 시키기 위해 배설을 촉진 시키는 방법이 있는데, 이는 cisplatin의 반감기를 짧게 함으로써 효과를 감소시키는 결과를 초래한다(Ozols 등, 1984). 셋째, cisplatin의 독성을 감소시키기 위해 combination therapy로 항암제를 투여하고, 동시에 antidote를 투여하는 방법이다(Uozumi 등, 1983; Bodenner 등, 1986).

Antidote로는 세포내 환원성 물질인 glutathione, 생체내 방어물질로 알려진 metallothioneine 유도물질이 연구되어지고 있으며, 필자등은 radical scavenger를 중심으로 연구하고 있다.

2(3)-*tert*-butyl-4-hydroxyanisole(BHA)는 항산화능이 강하여 식품첨가물로 사용되어지고 있으며, glutathione s-transferase의 activity를 증가시켜 glutathione의 생성을 증가시킨다는 것(Benson 등, 1978; Benson 등, 1979)과, 간의 microsomal enzyme를 induction시키고 cytochrome P450을 유도(Cha와 Bueding, 1979; Wattenberg, 1986; Williams, 1971)하여 돌연변이원성, 발암성 물질의 대사를 변화시켜 암발생을 억제하는 것(Sporn과 Newton, 1980; Wattenberg, 1980)이 보고되어 있다.

본 연구에서는 cisplatin의 신장독성 발현의 주된 기전이 neutrophil을 자극하여 분비된 oxygen free radical에 의한 것이라는 가능성에 착안하여 free radical 제거능(Rao 등, 1984)을 가진 BHA를 사용하여 cisplatin의 신장독성 감소 여부를 검토하고자 하였다.

실험방법

실험동물

Female SD rat을 유한양행에서 공급받아 4주간 적응을 시킨 후 실험에 사용하였으며, 체중이 200g 전후일 때 실험에 사용하였다. 사료는 conventional 곡물 사료로 사육하였고, 물은 충분히 공급하였다.

투여방법

SD rat에 saline에 녹인 cisplatin을 복강투여하였다. BHA는 용량을 달리하여 cisplatin 투여 한 시간 전·동시·후에 각각 복강투여하였다.

신장독성 측정

매일 체중변화를 조사하고, day 4에 ether 마취시킨 뒤 심장채혈하여 혈액을 채취한 후 실온에서 30분 방치하여 혈액을 응고시켰다. 응고시킨 혈액을 3000 rpm에서 10분간 원심분리하여 혈청을 분리하였다.

분리한 혈청으로 신장독성 지표인 BUN을 영동제약 주식회사에서 구입한 blood urea nitrogen reagent kit를 사용하여 urease 효소법으로 측정하였고, creatinine도 영동제약 주식회사에서 구입한 creatinine reagent kit를

사용하여 Jaffe modified 직접법에 따라 측정하였다.

간장독성 측정

분리한 혈청으로 간장독성 지표인 sGPT, sGOT를 영동제약 주식회사에서 구입한 GPT, GOT kit를 사용하여 Reitman-Frankel 법에 따라 측정하였다.

통계처리

Student's t test를 이용하여 통계처리하였다.

실험결과

신장독성을 유발시키는 cisplatin의 용량

Cisplatin이 신장독성을 나타내는 용량을 알아보기 위해 투여량을 달리하여 day4에 신장독성 지표인 BUN level의 변화를 보았다(Fig. 1). Cisplatin의 농도가 1 mg/kg 이하일 때 control에 비해 BUN level의 증가를 보이지 않았다. Cisplatin 농도가 3 mg/kg일 때부터 독성이 유도되기 시작하였고, 8 mg/kg이상일 때에는 day 3에 rat이 사망하기 시작하였다. Data로는 제시하지 않았지만 10 mg/kg에서는 상당수의 rat(4/5)이 사망하였다. 따라서, 신장독성 유도농도를 5mg/kg으로 잡고 다음 실험에 착수하였다.

Fig. 2는 cisplatin 농도변화에 따른 body weight의 변화를 나타낸다. Body weight의 변화도 cisplatin의 농도가 3 mg/kg 이하일 때에는 거의 control과 비슷한 경향을 보였으며, 5 mg/kg일 때부터 체중의 감소가 관찰되기 시작하여 10 mg/kg일 때 control의 15%에 해당하는 현저한 체중감소를 나타냈다.

BHA 투여용량 변화에 따른 신장독성 억제효과

BHA 투여용량을 달리하여 cisplatin 5 mg/kg과 동시 투여했을 때의 BUN치 변화를 보았다(Fig. 3). Cisplatin과 BHA의 molar ratio가 1 : 0.1일 때 cisplatin의 신장독성을 약 54% 감소시켰으며, cisplatin과 molar ratio가 1 : 5

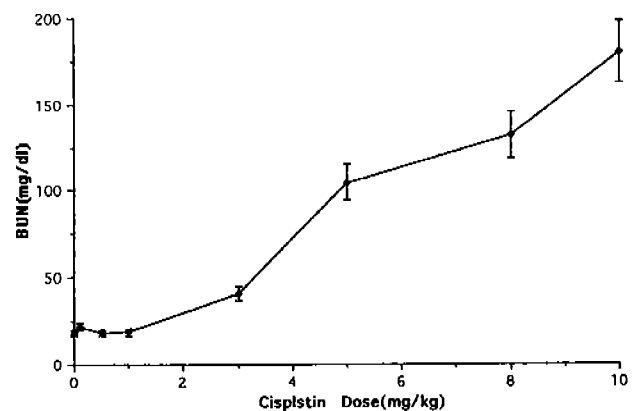


Fig. 1. Changes of BUN levels after cisplatin administration to rats. Rats received an intraperitoneal injection of cisplatin. Control animals were given injection of saline. Data are given as means \pm S.E. (n=6).

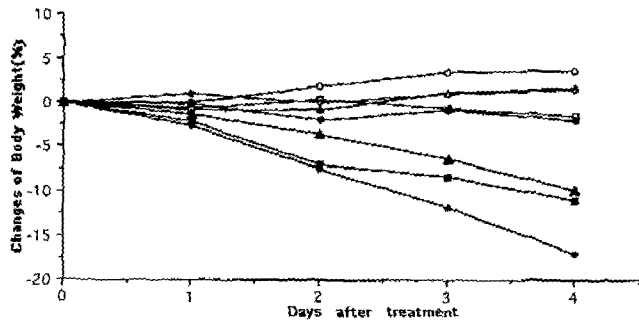


Fig. 2. Time course changes in body weight after cisplatin administration to rats. Rats received an intraperitoneal injection of cisplatin. Control animals were given saline injection. (n=6) —○— control, —△— Cisplatin(0.1 mg/kg), —□— Cisplatin(0.5 mg/kg), —◇— Cisplatin(1 mg/kg), —●— Cisplatin(3 mg/kg), —▲— Cisplatin(5 mg/kg), —■— Cisplatin(8 mg/kg), —◆— Cisplatin(10 mg/kg)

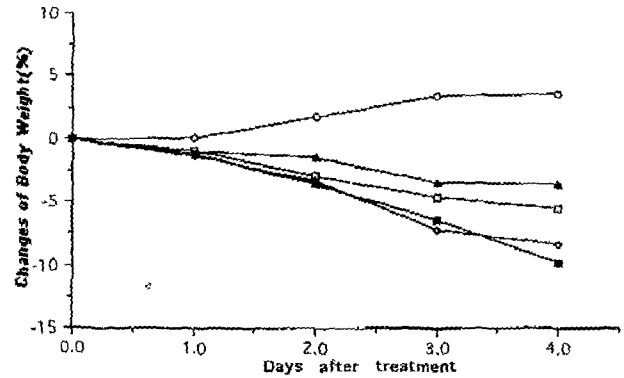


Fig. 4. The effects of BHA on time course changes of body weight after cisplatin administration to rats. Rats received an intraperitoneal injection of cisplatin(5 mg/kg)(n=6). —○— Control, —▲— BHA(1:0.1), —□— BHA(1:0.5), —◇— BHA(1:1), —■— Cisplatin alone

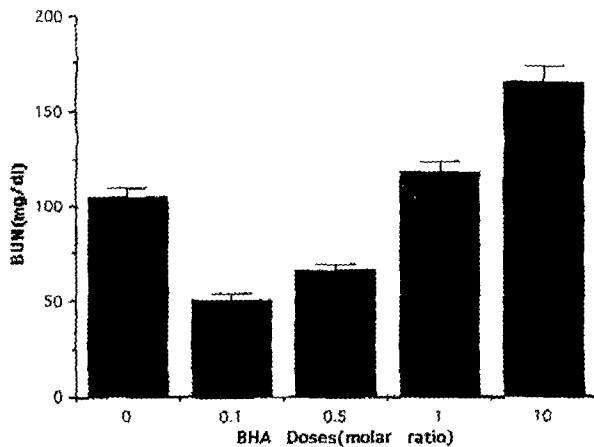


Fig. 3. The effects of BHA concentration on BUN levels of rats at 4days after injection of cisplatin. BHA was administered simultaneously with cisplatin. Data are given as means± S.E.(n=6).

이상일 때는 오히려 cisplatin의 자체 독성보다도 더 증가하였다.

이때 신장독성 발현에 따른 body weight의 감소 여부를 보기 위해 투여 후 4일까지의 체중변화를 측정하였다(Fig. 4). Body weight의 변화에 있어서는 cisplatin과 BHA의 molar ratio가 1:0.1일 때 control과 거의 차이가 없었으며, 1:10일 때 오히려 체중감소가 현저하여 신장독성이 나타나는 경향과 일치함을 알 수 있었다.

또다른 신장독성 지표인 creatinine치는 cisplatin과 BHA의 molar ratio가 1:0.1일 때부터 거의 정상치의 수준(0.5±0.3 mg/dl)으로 떨어졌음을 알 수 있었으며, 이는 BUN치의 결과와도 일치되었다(Table I). 신독성 억제제를 위해 cisplatin과 combination treatment한 BHA의 투여 용량 증가에 따른 간독성 유발 여부를 보기 위해 간독성의 임상 지표인 sGPT, sGOT치를 day4에 측정하였다.

Table I. The effects of BHA doses on nephrotoxicity(creatinine) and hepatotoxicity(sGPT, sGOT) of cisplatin in SD rats^a

| Mole-fold | Creatinine(mg/dl) | sGPT(unit) | sGOT(unit) |
|-----------------------|-------------------|------------|-------------|
| Cisplatin alone | 1.22± 0.11 | 14.1± 0.25 | 33.3± 4.81 |
| Cisplatin+BHA (1:0.1) | 0.76± 0.26 | 25.0± 0.00 | 32.7± 10.23 |
| Cisplatin+BHA (1:0.5) | 0.91± 0.25 | 31.5± 8.52 | 36.0± 9.42 |
| Cisplatin+BHA (1:1) | 1.11± 0.48 | 59.8± 5.14 | 68.3± 8.20 |

^aRats received intraperitoneal injection of cisplatin(5 mg/kg).
^bBHA was administered simultaneous injection with cisplatin.
^cData are given as means± S.D.(n=6).

Molar ratio가 1:10일 때를 제외하고는 어느 경우도 정상치 범위(5~40 Karmen unit) 보다 현저한 증가는 보이지 않아 간독성은 나타나지 않는 것을 알 수 있었다. BHA 투여시기 변화에 따른 Cisplatin의 신장독성 억제 효과

동시투여에서 효과가 좋았던 BHA의 molar ratio 1:0.1을 cisplatin 투여 한 시간 전·후에 각각 복강투여하여 BUN치의 변화를 보았다(Fig. 5). Cisplatin 투여 한 시간 후에 투여한 군에서 cisplatin의 신장독성을 약 70% 감소시켰다. 그러나, 한 시간 전에 투여한 군에서는 오히려 동시투여한 군보다 2배에 가까운 BUN치의 증가를 나타냈다.

또한, 투여시기의 변화에 따라 body weight의 감소가 어떤 영향을 받는지 보기 위해 투여 후 4일까지의 body weight 변화를 보았다(Fig. 6). body weight의 변화도 BHA를 cisplatin투여 한 시간 후에 투여한 군에서 saline만을 투여한 대조군과 비슷한 정도의 증가를 나타내었고, 한 시간 전투여한 군에서는 동시투여보다 현저한 body weight 감소가 나타나 이는 제시한 BUN치의 결

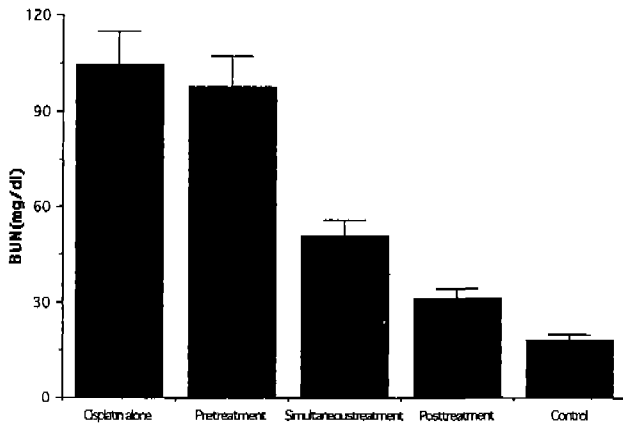


Fig. 5. The effects of BHA on time course by changing treatment time after cisplatin administration to rats. Rats received an intraperitoneal injection of cisplatin. Data are given as means \pm S.E. (n=6).

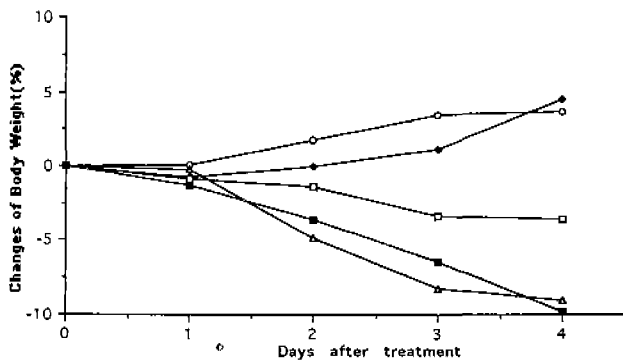


Fig. 6. The effects of BHA treatment time on changes of body weight after cisplatin administration to rats. Rats received an intraperitoneal injection of cisplatin (5 mg/kg). (n=6) —○— Control, —▲— Pretreatment, —■— Cisplatin, —◇— Posttreatment, —□— Simultaneous treatment.

Table II. The effects of BHA treatment time on levels of creatinine, sGPT, sGOT in cisplatin treated SD rats^a

| Treatment | Creatinine(mg/dl) | sGPT(unit) | sGOT(unit) |
|------------------------|-------------------|-----------------|------------------|
| Cisplatin alone | 1.22 \pm 0.11 | 14.1 \pm 0.25 | 33.3 \pm 4.81 |
| Pretreatment | 0.80 \pm 0.28 | 26.2 \pm 4.00 | 91.1 \pm 13.82 |
| Simultaneous treatment | 0.76 \pm 0.26 | 25.0 \pm 0.00 | 32.7 \pm 10.23 |
| Posttreatment | 0.53 \pm 0.23 | 20.7 \pm 1.91 | 54.0 \pm 1.21 |

^aRats received intraperitoneal injection of cisplatin (5 mg/kg).

^bBHA was administered 1 hr prior to or after cisplatin injection.

^cData are given as means \pm S.D. (n=6).

과와 일치하는 경향을 나타내었다.

동시투여에서 효과가 좋았던 BHA의 molar ratio 1 : 0.1을 cisplatin 투여 한 시간 전·후에 각각 복강투여하여 또다른 신장독성 지표인 creatinine, 간독성 지표인 sGPT, sGOT의 변화를 보았다(Table II). Creatinine치의

변화도 한 시간 후 투여한 군에서 현저한 감소를 나타내었고, 한 시간 전 투여한 군에서는 동시투여한 군보다 독성이 증가하였다. sGPT, sGOT는 동시투여와 후투여한 군에서 모두 뚜렷한 증가를 보이지 않아 간독성은 유발되지 않았지만, 전투여한 군에서는 sGOT의 상승을 나타내어 간독성 발현이 의심되었다.

고 찰

Cisplatin은 각종 암에 우수한 효과를 나타냄에도 불구하고 여러 가지 독성, 특히 신장독성으로 인하여 그 임상적인 사용에 크게 제한을 받고 있다.

본 연구에서는 우선 cisplatin이 신장독성을 나타내는 용량을 찾기 위하여 cisplatin을 용량을 달리하여 투여해보았다. 그 결과 cisplatin 용량이 3 mg/kg에서부터 신장독성이 유발되기 시작하여 10 mg/kg에서는 상당한 신장독성을 나타냈지만 8 mg/kg 이상에서는 다수의 rat이 사망하기 시작하였다. 따라서, rat이 사망하지 않으면서 뚜렷한 신장독성을 나타낸 5 mg/kg을 신장독성 유발용량으로 잡고 다음 실험에 착수하였다. 또한, Body weight의 변화도 cisplatin의 투여용량을 늘릴수록 현저한 감소를 나타냈다.

BHA의 투여용량을 달리하여 투여해 본 결과 cisplatin과 BHA의 molar ratio가 1 : 0.1일 때 가장 우수한 신장독성 억제효과를 나타냈으며, cisplatin의 투여용량을 늘릴수록 오히려 신장독성이 증가함을 알 수 있었다. 이러한 증가 현상은 cisplatin 자체의 독성보다는 BHA가 간의 microsomal enzyme을 induction시키거나, cytochrome P450을 alteration시킨다는 보고(Cha와 Bueding, 1979 ; Wattenberg, 1986 ; Williams, 1971)로 부터 cisplatin의 metabolite에 의한 것이라는 가능성을 생각할 수 있다. 즉 BHA의 용량이 증가할수록 cisplatin의 신장독성을 억제하기 보다는 metabolite 생성을 증가시켜 신장독성이 증가하게 된 것이라 할 수 있겠다. 지금까지 cisplatin의 metabolites는 최소한 7개가 검출되었고(Goldstein, 1992), 이러한 metabolites가 cisplatin 자체의 독성보다 강한 독성을 나타냈다(Goldstein, 1992)는 사실로 부터 신장, 간장의 독성 지표들의 수치가 증가하는 것이 설명된다 하겠다.

BHA를 cisplatin과 BHA의 molar ratio 1 : 0.1에서 cisplatin의 투여시기를 달리하여 본 결과 한 시간 후투여한 군에서 cisplatin의 신장독성을 현저하게 감소시킬 수 있었다. 그러나, 한 시간 전투여한 군에서는 동시투여한 군보다도 신장독성이 더욱 증가하였다. Body weight도 한 시간 후투여한 군에서는 현저한 회복을 나타냈지만, 한 시간 전투여한 군에서는 회복이 보이지 않았다. Creatinine치도 BUN과 비슷한 경향을 보여 한 시간 후투여한 군에서는 상당한 감소를 보여 신장독성이 크게 억제되었음을 확인할 수 있었지만, 한 시간 전투여한 군에서는

creatinine치가 상승하여 신장독성이 증가했음을 알 수 있었다. sGOT치도 한 시간 전투여한 군에서는 현저한 증가를 보여 간독성이 유발되었음을 알 수 있었지만, 한 시간 후투여한 군에서는 뚜렷한 상승을 보이지 않아 간독성이 유발되지 않았음을 알 수 있었다.

이상과 같이 전투여한 군에 있어 cisplatin의 신장독성을 감소시키는 대신 오히려 증가시킨 것은 다음과 같은 2가지 가능성이 있다고 생각된다. 첫째, 간의 대사 기능의 변화라는 면에서, 한 시간 전투여 했을 때 오히려 독성이 증가한 현상은 한 시간 전투여 했을 때만이 sGOT가 상승하여 간독성이 유발되었고, 한 시간 후투여 했을 때는 간독성이 유발되지 않은 것으로 보아 cisplatin보다 BHA가 먼저 간의 microsomal enzyme을 유도시키고 cytochrome P450을 alteration시켜(Cha와 Bueding, 1979 ; Wattenberg, 1986 ; Williams, 1971 ; Lam 등, 1980) cisplatin의 metabolite 생성을 증가시켜 독성이 증가했다고 생각된다. 그러므로 cisplatin이 이미 간의 대사를 거쳐 target site에 bind 한 후에 BHA를 후투여 하게 되면 cisplatin의 metabolite 생성증가를 억제시켜서 free radical 제거라는 BHA의 독성 억제기능이 크게 나타난 것으로 생각할 수 있다.

둘째, 체내 분포, 배설에 따른 영향이라는 면에서, BHA를 전투여하면 cisplatin이 target site에 분포된 뒤 free radical을 생성시킬 때 쯤이면 이미 BHA는 배설된 뒤라서 BHA의 free radical scavenge 기능이 저하된 것이라 생각된다. 후투여에 있어서는, cisplatin을 투여한지 한 시간이 되면 cisplatin이 target site에 분포하고 신장독성의 원인이 되는 free radical을 생성하는 시간이 되며 이때쯤 BHA가 신장에 분포하며 BHA의 radical scavenge 기능에 의해 free radical을 제거하므로 cisplatin의 신장독성을 감소시킬 수 있는 것이라 생각된다.

이상의 결과에서 cisplatin과 BHA의 molar ratio 1 : 0.1을 cisplatin 투여 한 시간 후에 투여함으로써 간독성은 유발시키지 않고 cisplatin의 신장독성만을 크게 억제시켰다. 앞으로의 연구에서 BHA가 cisplatin의 anticancer activity는 감소시키지 않고 신장독성만을 억제한다면 실제로 임상적인 cancer therapy가 될 것으로 사려된다.

감사의 말씀

1992년도 보사부 신약개발 연구비의 지원을 받아 수행했습니다. 이에 깊은 감사를 드립니다.

참고문헌

- Benson, A.M., Batzinger, R.P., Ou, S.L., Bueding, E., Cha, Y.N. and Talalay, P. (1978). Elevation of hepatic glutathione s-transferase activities and protection against mutagenic metabolites of benzo(a)pyrene by dietary antioxidants. *Cancer Res.* **38**, 4486-4495.
- Benson, A.M., Cha, Y.N., Bueding, E., Heine, H.S. and Talalay, P. (1979). Elevation of extrahepatic glutathione s-transferase and epoxide hydratase activities by 2(3)-butyl-4-dihydroxyanisole. *Cancer Res.* **39**, 2971-2977.
- Bodenner, D.L., Dedon, P.C., Keng, P.C., Katz, J.C. and Borch, R.F. (1986). Selective protection against cis-dichlorodiammineplatinum(II)-induced toxicity in kidney, gut and bone marrow by diethyldithiocarbamate. *Cancer Res.* **46**, 2751-2755.
- Cha, Y.N. and Bueding, E. (1979). Effects of 2(3)-butyl-4-dihydroxyanisole administration on the activities of several hepatic microsomal and cytoplasmic enzymes in mice. *Biochem. Pharmacol.* **28**, 1917.
- Goldstein, R. (1992). 31차 독성학회 연례학술대회 Renal Toxicology section, 67.
- Gringieri, A., Keng, P.C. and Borch, R.F. (1988). Diethyldithiocarbamate inhibition of murine bone marrow toxicity caused by cis-dichlorodiammineplatinum(II) or diammine(1,1-cyclobutanedicarboxylate)platinum(II). *Cancer Res.* **48**, 5708-5712.
- Lam, L.K.T., Fladmoe, A.V., Hochalter, J.B. and Wattenberg, L.W. (1980). Short time-interval effects of butylated hydroxyanisole on the metabolism of benzo(a)pyrene. *Cancer Res.* **40**, 2824.
- Madias, N.E. and Harrington, J.T. (1978). Platinum nephrotoxicity. *Am. J. Med.* **65**, 307-314.
- Ozols, R.F., Cordon, B.J., Jacob, J., Wesley, M.N., Ostchega, Y. and Young, R.C. (1984). High-dose cisplatin in hypertonic saline. *Ann. Intern. Med.* **100**, 19-24.
- Prestayko, A.W., Crooke, S.T. and Carter, S.K.(eds.) (1980). *Cisplatin: Current Status and New Developments*. New York: Academic Press, Inc.
- Rao, M.S., Lalwani, N.D., Watanabe, T.K. and Reddy, J.K. (1984). Inhibitory effects of antioxidants ethoxyquin and 2(3)-butyl-4-dihydroxyanisole on hepatic tumorigenesis in rats fed ciprofibrae, a peroxisome proliferator. *Cancer Res.* **44**, 1072-1076.
- Robin, S.G. and G, H.M. (1983). The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci.* **32**, 685-690.
- Rose, W.C. and Schurig, J.E. (1985). Preclinical antitumor and toxicologic profile of carboplatin. *Cancer Treat. Rev.* **12**(Suppl. A), 1-19.
- Rosenberg, B. (1975). Possible mechanism for the antitumor activity of platinum coordination complexes. *Cancer Chemother. Rep.* **59**, 589-598.
- Sodzuka, Y., Shoji, T. and Takino, Y. (1991). Change of lipid peroxide levels in rat tissues after cisplatin administration. *Toxicology Letters.* **57**, 159-166.
- Sporn M.B. and Newton D.L. (1980). Recent advances in the use of retinoids for cancer prevention. In *Cancer: Achievements, Challenges and Prospects*. Edited by J.H. Burchenal and H.F. Oettgen. 541. Grune and Stratton, New York.
- Sugihara, K., Nakano, S., Koda, M., Tanaka, K., Fkuisy, N. and Gemba, M. (1987). Stimulatory effects of cisplatin on production of lipid peroxidation in renal tissues. *Jpn. J. Pharmacol.* **43**, 247-252.
- Uozumi, J., Sagiyama, K., Aoki, K., and Iwamoto, Y. and Baba,

Benson, A.M., Batzinger, R.P., Ou, S.L., Bueding, E., Cha, Y.N. and Talalay, P. (1978). Elevation of hepatic glutathione s-transferase activities and protection against mutagenic metabolites of benzo(a)pyrene by dietary antioxidants. *Ca-*

- T. (1983). Effectiveness of "two-route chemotherapy" using cisplatin and its antidote sodium thiosulfate, on lifespan of rats bearing metastatic liver tumors. *Cancer Treat. Rep.* **67**, 1067-1074.
- Von Hoff, P.P., Schilsky, R., Reichert, C.M., Reddick, R.L., Rozencwig, M., Young, R.C. and Muggia, F.M. (1979). Toxic effects of *cis*-dichlorodiammineplatinum(II) in man. *Cancer Treat. Rep.* **63**, 1527-1531.
- Walker, E.M. and Gale, G.R. (1981). Methods of reduction of cisplatin nephrotoxicity. *Ann. Clin. Lab.* **11**, 397-410.
- Wattenberg, L.W. (1980). Inhibitors of chemical carcinogens. In *Cancer: Achievements, Challenges and Prospects*. (J.H. Burchenal and H.F. Oettgen. Eds.) p. 517. Grune and Stratton, New York.
- Wattenberg, L.W. (1986). Protective effects of 2(3)-butyl-4-dihydroxyanisole on chemical carcinogenesis. *Chem. Toxic.* **24**, 1099-1102.
- Williams, R.T. (1971). Pathways of drug metabolism. In *Handbook of Experimental Pharmacology*. p. 226. Springer-Verlag, New York.
- 최 혁재, 정 세영.(1992). Neutrophil 자극에 의한 cisplatin의 신장 독성 기전. 제 41회 추계 학술대회 강연요지집. 123.