

새로운 Anthracycline 항암제 DA-125의 조혈기독성 및 혈관장해성

안병옥* · 백남기 · 김옥진 · 강경구 · 이순복 · 김원배 · 양중익 · 고광호¹
동아제약(주) 연구소, ¹서울대학교 약학대학

Hematotoxicity and Vascular Irritation of DA-125, A New Anthracycline Anticancer Agent

Byoung Ok AHN*, Nam Gi BAIK, Ok Jin KIM, Kyoung Koo KANG, Soon Bok LEE,
Won Bae KIM, Junnick YANG and Kwang Ho KO¹

Research Laboratories, Dong-A Pharm. Co., Ltd. 47-5, Sanggal-Ri,
Kiheung-up, Yongin-gun, Kyunggi-do 449-900, Korea

¹College of Pharmacy, Seoul National University, San 56-1,
Sinlim-dong, Kwanak-gu, Seoul 151-742, Korea

(Received August 26, 1993; accepted October 18, 1993)

Abstract—Hematotoxicity and vascular irritation of DA-125, a new anthracycline antitumor antibiotic, were investigated in mice and rabbits. In hematotoxicity study, healthy male ICR mice were treated with DA-125 by a single intravenous injection at doses of 18 and 24 mg/kg. After 4, 8, 12 and 16 days WBC count, RBC count, hemoglobin concentration, hematocrit value, and platelet counts were measured respectively. As a positive control, 12 mg/kg of doxorubicin (DXR) was used in the same manner. Remarkable reductions of WBC counts in groups treated with DA-125 or DXR were observed 4 days after administration and returned to normal range 8 days after injection in groups of DA-125 18 mg/kg and DXR 12 mg/kg. The recovery of leukopenia induced in a group of DA-125 24 mg/kg took about 16 days after administration. The RBC counts, hemoglobin concentrations and hematocrit values also decreased in all drug treated groups on day 8 and recovered thereafter. The platelet counts of groups treated with DA-125 or DXR decreased on day 4 and recovered from day 8 of experiment. Local vascular irritation of DA-125 was also assessed in rabbits. The obtained results can be summarized as follows. 1. Thrombophlebitis was not induced even after daily intravenous administration of 0.4% solution of DA-125 or 0.2% solution of DXR for 7 days. 2. Macro- and microscopic observations revealed that the irritative activity of 0.4% solution of DA-125 in blood vessels was not so much different from that of saline when they were injected once a day into vein retroauricularis of rabbits for 7 days. 3. Mild inflammatory reaction was noted around vessels in rabbits treated with 0.2% solution of DXR after consecutive intravenous infusion for more than 5 days. 4. The potencies of vascular irritation of the test solutions were summarized in the following order; saline=0.4% DA-125<0.2% DXR. These results indicated that DA-125 showed similar pattern of hematotoxicity with DXR but was less hematotoxic than DXR, and that 0.4% solution of DA-125 did not elicit unusual toxic properties when injected through intravenous route for clinical practice.

Keywords □ DA-125, hematotoxicity, vascular irritation, mice, rabbit.

Anthracycline계 항암제는 백혈병 등의 혈액암과 여러가지 고형종양에 광범위하게 사용되는 항암화학요법제 중의 하나이다. 그러나 다른 대부분의 화학요법제와 같이

anthracycline계 항암제도 암세포에 대한 선택성이 없어 활발하게 분화하는 정상세포들에도 심한 손상을 준다. 특히 anthracycline계 화학요법제의 사용으로 가장 심한 손상을 받는 장기중의 하나가 골수이다. 따라서 암화학요법시 조혈기계 독성에 대한 세심한 주의가 요구된다

* To whom correspondence should be addressed.

(Hoagland, 1984).

한편, 주사제의 정맥내주사에 의한 혈전증, 정맥염 등의 의료사고에 관해서는 많은 보고가 되어 있으며(赤石 등, 1974), 특히 세포독성을 나타내는 상당수의 항암제는 혈관주위 누출에 의한 국소염증과 궤양 등을 일으키기도 하고, 이에 대한 치료도 용이하지 않은 것으로 알려져 있다(Rudolph 등, 1976; Reilly 등, 1977).

본 연구는 동아제약 연구소가 합성하여, 수종의 실험 동물 종양과 인체종양에 대한 실험 결과 doxorubicin보다 우수한 항암효과를 나타내며 부작용도 경감된(백 등, 1993; 안 등, 1993) 새로운 anthracycline 유도체 DA-125의 조혈기독성을 평가하고, 임상투여 예정량인 정맥내 주사시 나타날 수 있는 혈관장해성을 평가하고자 실시하였다.

실험방법

시험물질

시험물질인 DA-125는 동아제약(주) 연구소 합성연구실에서 공급받은 것으로 조혈기독성실험에서는 롯데번호 DA-125-R-024를, 혈관장해성실험에는 롯데번호 DA-125-033을 각각 사용하였다. 주사시 용매로는 pH 4.0의 1 mM lactic acid 용액을 사용하였다. 시험물질의 용매로 사용한 pH 4.0 1 mM lactic acid 용액을 토끼와 사람의 적혈구에 대한 용혈작용을 검토한 시험에서 생리식염수와 증류수를 각각 0%와 100%의 용혈기준으로 할 때 pH 4.0의 1 mM lactic acid 용액은 토끼적혈구(n=4)에 대해서는 0.64±0.26%의 용혈을, 사람의 적혈구(n=2)에 대해서는 0.65±0.25%의 용혈을 일으켜 임상사용시 pH에 의한 용혈작용은 무시될 수 있을 것으로 판단되었고 본 시험 전 예비시험시 lactic acid 용액에 의한 조혈기독성은 인정되지 않아서 별도의 대조군은 설정하지 않았다(미발표자료). 조혈기독성실험과 혈관장해성실험에 대조물질로 사용한 doxorubicin(DXR, 롯데번호 CTXB-2014)은 일본 明治製藥에서 공급받았으며, 순도는 95% 이상이였다. 대조물질의 용매로는 주사용 생리식염수를 사용하였다.

사용동물 및 사육환경

조혈기독성실험에서는 일본 Charles River Japan사로부터 구입한 6주령의 웅성 ICR 마우스를 본 연구소 SPF 동물사육실에서 4주간 순화 및 성장시켜 시험에 사용하였다. 혈관장해성시험에서는 3~5개월령의 웅성 New Zealand White계 토끼를 1주간 순화사육하여 외견상 건강한 9마리를 사용하였으며, 투여개시시 체중의 범위는 2.0~2.5 kg이었다. 실험동물 사육환경은 온도 23±2℃, 습도 55±10%, 조명시간 7:00~19:00 등을 유지하였으며, 시험기간중 동물은 각각 마우스 및 토끼용 케이지에 분리 수용하였다. 시험기간중 사료와 물은 자유섭취시켰다.

조혈기독성실험

본 시험에서는 약물의 단회 투여 후 혈액학적 검사치의 경시적 변화를 관찰하였다. 투여량은 대조약물인 DXR의 경우 nude mouse CED(clinically equivalent dose)인 12 mg/kg을(小林 등, 1991) 양성대조군에 투여하였으며, DA-125는 예비시험 결과를 참고로하여 18, 24 mg/kg을 단회 마우스의 미정맥내 주사하였다. 각 시험물질은 투여직전에 각각의 용매에 용해시켜 사용하였다. 투여 후 4일 간격으로 자동혈구측정기인 Minos Vet을 이용하여 백혈구(WBC)수, 적혈구(RBC)수, Hemoglobin(Hb)양, Hematocrit(Hct)치, 혈소판(Plt)수를 측정하고 위의 수치를 이용하여 MCV, MCH 및 MCHC 등의 적혈구지수(erythrocyte index)를 산출하였다. 무처치대조군으로는 시험 0일에 무처치 동물 29마리의 혈액학적 검사치를 이용하였다. 시험기간중 일반상태의 관찰은 1일 1회 실시하였다. 각각의 혈액검사의 동물수(sample size)가 적어서 시험결과의 정규성(normality)에 대한 가정을 할 수 없어 혈액학적 검사 결과는 Kruskal-Wallis nonparametric ANOVA를 이용하여 분산분석을 실시하여 분산분석 결과가 α값 0.05에서 유의할 경우 distribution free multiple comparison을 이용하여 각 구간 유의차를 검정하였다(Gad와 Weil, 1989). 통계학적 분석은 통계해석 프로그램인 SAS를 이용하여 실시하였다. 조혈기독성시험의 군구성은 다음과 같다.

군명	투여약물 및 용량 (mg/kg)		동물번호 및 혈액검사일			
			Day 4	Day 8	Day12	Day16
G 1	1 mM	lactic acid sol.	01-04	05-08	09-12	13-16
G 2	DXR	12	17-20	21-24	25-28	29-32
G 3	DA-125,	18	33-36	37-40	41-44	45-48
G 4	DA-125,	24	49-52	53-56	57-60	61-64

혈관장해성실험

본 시험은 府川 등(1975)의 방법에 준하여 실시하였다. 9마리의 건강한 토끼 외측이개를 투여 3일 전에 니트크림(일동제약)으로 제모하고 군당 3마리씩 생리식염수, 0.4% DA-125용액, 0.2% DXR용액 등 3개군으로 분리하여 우측 이개정맥에는 정주법(靜注法)을, 좌측 이개정맥에는 저류법(貯留法)을 실시하였다. 자세한 시험법은 다음과 같다. 정주법에서는 우측 이개정맥에 0.4 ml/min의 유속으로 시험용액 1 ml을 주사하였으며, 이를 7일간 반복하였다. 저류법에서는 좌측 이개정맥의 끝은 부분 3 cm를 선택하여 양측단을 유성펜으로 표시한 후 심장반대측을 hair pin으로 고정하고 Hamilton syringe(夏目)로 시험용액 0.025 ml을 혈관내로 주사하였다. 주사침을 그대로 둔 상태에서 심장측을 hair pin으로 고정하고 다시 0.025 ml을 주사하여 시험용액을 혈관내에 3분간 저류시켰으며, 이를 7일간 반복하였다.

주사부위는 시험기간중 연일 관찰하여 혈전형성과 염

증상태를 점수제로 평가하였다. 혈전형성은 혈전길이에 따라 0 mm; -, 1~4 mm; +, 5~14 mm; ++ >15 mm; +++ 등과 같이 구분하였으며, 염증상태는 무변화; -, 경도(폭 3 cm 이하); +, 중등도(이개 1/3까지); ++, 강도(이개 1/2 이상); +++ 등과 같이 구분하였다.

관찰종료시 모든 동물은 부검하여 주사부위를 절취, 10% 중성 포르말린액에 넣어 고정시킨 후 통상적인 방법에 의해 병리조직학적 검사를 실시하였다.

실험결과

조혈기독성실험

임상증상 및 폐사: DXR 12 mg/kg군과 DA-125 24 mg/kg투여군에서는 약물투여 직후 심한 depression을 나타내었으며, 투여 후 일주일까지 조모 및 수척을 나타내었으나 그 이후에는 회복되었다. 그외 군에서는 특이한 임상증상은 관찰되지 않았으며, 시험기간 중 어느 군에서도 폐사 동물은 없었다.

혈액학적 검사(Table I~Table VIII)

Table I. Change of the WBC count in mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	6.21 ^a ± 2.15	6.83 ± 0.95	4.40 ± 0.92	5.20 ± 1.02	8.00 ± 2.51
DXR, 12 mg/kg	6.21 ± 2.15	2.73 ^b ± 0.60	6.20 ± 2.25	5.40 ± 2.26	7.45 ± 1.69
DA-125, 18 mg/kg	6.21 ± 2.15	3.00 ^b ± 1.20	7.58 ± 0.68	5.00 ± 0.62	5.15 ± 0.44
DA-125, 24 mg/kg	6.21 ± 2.15	1.80 ^b ± 0.50	3.73 ^b ± 0.55	4.03 ^b ± 1.78	6.00 ± 2.43

^a Each value represents mean± standard deviation.

^b Significantly different from the value of Day 0 (P<0.05)(unit=10³/mm³).

Table II. Change of the RBC count in mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	8.07 ^a ± 1.38	8.99 ± 0.60	7.75 ± 0.3	9.36 ± 0.49	9.09 ± 0.48
DXR, 12 mg/kg	8.97 ± 1.38	9.11 ± 0.70	8.25 ± 0.89	8.73 ± 1.16	8.82 ± 0.31
DA-125, 18 mg/kg	8.97 ± 1.38	8.16 ± 0.20	7.23 ^b ± 0.37	9.12 ± 0.23	8.51 ± 0.45
DA-125, 24 mg/kg	8.97 ± 1.38	8.16 ± 0.20	7.23 ^b ± 0.36	9.12 ± 1.16	8.51 ± 0.23

^a Each value represents mean± standard deviation.

^b Significantly different from the value of Day 0 (P<0.05)(unit=10⁶/mm³).

백혈구수는 약물투여 후 4일째에 가장 낮았으며 DA-125, 18과 24 mg/kg 및 DXR 12 mg/kg투여군에서는 투여전치와 비교하여 통계적 유의차를 나타냈다. DA-125 18 mg/kg투여군과 DXR 12 mg/kg투여군의 백혈구수는 약물투여 후 8일째부터 rebound 현상을 나타내 정상범

Table III. Change of the in mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	15.24 ± 0.93	15.50 ± 0.73	12.73 ^b ± 0.87	15.15 ± 0.98	15.33 ± 0.51
DXR, 12 mg/kg	15.24 ± 0.93	18.65 ^b ± 0.80	13.12 ^b ± 1.45	14.20 ± 1.90	14.88 ± 0.63
DA-125, 18 mg/kg	15.24 ± 0.93	15.00 ± 0.10	11.88 ^b ± 0.71	14.55 ± 0.65	14.10 ± 0.59
DA-125, 24 mg/kg	15.24 ± 0.93	14.40 ± 0.70	10.93 ^b ± 0.41	15.25 ± 2.09	14.43 ± 0.13

^a Each value represents mean± standard deviation.

^b Significantly different from the value of Day 0 (P<0.05)(unit = g/dl).

Table IV. Hematocrit change of the mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	44.78 ^a ± 3.30	44.95 ± 1.80	38.43 ^b ± 1.33	46.30 ± 2.37	49.05 ^b ± 2.26
DXR, 12 mg/kg	44.78 ± 3.30	42.87 ± 2.50	39.95 ^b ± 4.00	43.10 ± 5.16	47.58 ± 1.60
DA-125, 18 mg/kg	44.78 ± 3.30	39.02 ^b ± 0.50	35.78 ^b ± 1.79	44.50 ± 1.41	45.03 ± 2.03
DA-125, 24 mg/kg	44.78 ± 3.30	37.50 ^b ± 1.40	33.68 ^b ± 1.48	46.48 ± 6.00	45.80 ± 0.62

^a Each value represents mean± standard deviation.

^b Significantly different from the value of Day 0 (P<0.05)(unit = %).

Table V. Platelet change of the mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	975.0 ^a ± 455.2	897.8 ± 97.4	621.3 ± 98.3	817.0 ± 106.3	760.0 ± 85.8
DXR, 12 mg/kg	975.0 ± 455.2	711.3 ± 57.6	975.0 ± 241.5	1320.5 ± 237.3	712.8 ± 47.4
DA-125, 18 mg/kg	975.0 ± 455.2	777.3 ± 83.9	714.8 ± 65.0	977.3 ± 178.6	935.0 ± 123.9
DA-125, 24 mg/kg	975.0 ± 455.2	722.8 ± 69.3	929.0 ± 14.3	1002.3 ± 325.6	761.3 ± 75.9

^a Each value represents mean± standard deviation (unit=10³/mm³).

Table VI. Hematocrit change of the mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	51.24 ^a ± 8.60	50.25 ± 2.06	49.25 ± 1.50	49.50 ± 1.00	54.00 ± 0.82
DXR, 12 mg/kg	51.24 ± 8.60	47.50 ± 1.00	48.50 ± 1.29	49.25 ± 1.26	54.25 ± 0.96
DA-125, 18 mg/kg	51.24 ± 8.60	48.00 ± 0.80	49.75 ± 1.26	48.50 ± 0.58	53.00 ± 0.82
DA-125, 24 mg/kg	51.24 ± 8.60	47.75 ± 1.20	49.00 ± 1.63	49.75 ± 0.50	54.00 ± 1.41

^a Each value represents mean± standard deviation (unit=μ³).

Table VII. MCH change of the mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	17.44 ^a ± 3.50	17.27 ± 0.71	16.35 ± 0.56	16.15 ± 0.52	16.80 ± 0.42
DXR, 12 mg/kg	17.44 ± 3.50	19.43 ± 1.70	15.88 ± 0.70	16.23 ± 1.26	16.80 ± 0.28
DA-125, 18 mg/kg	17.44 ± 3.50	18.35 ± 0.40	16.35 ± 0.56	15.90 ± 0.48	16.55 ± 0.33
DA-125, 24 mg/kg	17.44 ± 3.50	18.28 ± 0.80	15.88 ± 0.70	16.23 ± 0.39	16.98 ± 0.36

^a Each value represents mean± standard deviation (unit=pg).

위로 회복되었으나 DA-125 24 mg/kg 투여군의 백혈구 수의 회복은 좀 더 지연되어 약물투여 후 16일째 정상 범위로 되었다(Table I).

적혈구수는 DA-125 18과 24 mg/kg 투여군에서만 약물 투여 후 4일째 약간 감소하였다가 8일째에는 투여전치와 비교하여 유의성있게 감소하였으며 12일째부터 정상으로 되었다(Table II).

Hemoglobin양과 hematocrit치는 같은 양상으로 약물 투여 후 8일째에 모든 투여군에서 감소하였으며 이후에는 정상으로 되었다(Table III, IV). Hematocrit치는 약

Table VIII. MCHC change of the mice treated with DA-125 or DXR intravenously

	Day 0	Day 4	Day 8	Day 12	Day 16
1 mM lactic acid sol.	34.02 ^a ± 1.48	34.40 ± 0.34	33.05 ^b ± 0.37	32.65 ^b ± 0.51	31.20 ^b ± 0.47
DXR, 12 mg/kg	34.02 ± 1.48	41.23 ^b ± 3.00	32.78 ± 0.76	32.85 ± 0.55	31.23 ^b ± 0.36
DA-125, 18 mg/kg	34.02 ± 1.48	38.37 ^b ± 0.30	33.12 ± 0.35	32.63 ^b ± 0.63	31.25 ^b ± 0.10
DA-125, 24 mg/kg	34.02 ± 1.48	38.37 ^b ± 0.60	32.40 ^b ± 0.67	32.75 ± 0.66	31.45 ^b ± 0.21

^a Each value represents mean± standard deviation.

^b Significantly different from the value of Day 0(P<0.05)(unit=g/dl).

Table IX. Macroscopic findings of the auricles treated intravenously with saline, 0.4% DA-125 or 0.2% doxorubicin(DXR) in rabbits

Drugs	Animal No.	Type of injection	Thrombogenesis (Days)							Inflammation (Days)						
			1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
Saline	1	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DA-125 (0.4%)	1	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DXR (0.2%)	1	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	infusion	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		retention	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-



Fig. 1. DXR (0.2%). Animal No. 5, Right ear of a rabbit treated i.v. with DXR for 7 days. Mild inflammation was noted around vessel.



Fig. 2. Microphotograph of the right ear of a rabbit dosed i.v. with 0.4% solution of DA-125 for 7 days. Normal ($\times 100$).

물투여 후 4일째에 DA-125 18 mg/kg과 24 mg/kg투여 군에서 유의성있게 감소하였다가 회복되었다(Table IV).

혈소판수는 약물투여후 4일째에 약물투여 전군이 감소하였다가 약물 투여 8일후부터 정상치로 회복되었으나 혈소판수는 편차가 심해 투여전치와 통계적 유의성을 나타내지는 않았다(Table V).

MCV와 MCH치는 약물투여에 따라 변화를 나타내지 않았으나 MCHC는 증감을 나타냈다(Table VI, VII, VIII).

혈관장해성실험

임상증상 : 혈관장해성실험에서는 시험기간 중 어느 군에서도 폐사동물이 없었으며, 약물투여와 관련한 임상증상도 관찰되지 않았다.

혈관자극성 : 시험물질 및 대조물질에 의한 혈관자극 정도를 육안적으로 관찰한 결과는 Table IX와 같다.

좌측 이개정맥에 실시한 저류법에서는 어느 군에서도 혈전형성과 염증이 유발되지 않았다. 한편 우측 이개정



Fig. 3. Micrograph of the left ear of a rabbit treated i.v. with 0.2% solution of DXR for 7 days. Focal infiltration of inflammatory cells and eosinophils was noted around the vessel ($\times 100$).



Fig. 4. Micrograph of the right ear of a rabbit treated i.v. with 0.2% of DXR for 7 days. Apparent perivascular edema (arrow) was noted.

맥에서의 정주법에서는 어느 군에서도 혈전형성은 없었으나 0.2% DXR투여군에서는 실험 제 5일에 1마리에서 정도의 염증이 관찰되었으며, 실험 제 6, 7일에는 2마리에서 각각 정도의 염증이 관찰되었다(Fig. 1).

혈관장해성실험의 병리조직학적 소견

혈관장해성실험에서 투여종료 후 주사부위에 대한 병리조직학적 검사 결과 생리식염수를 투여한 국소부위는 정주법, 저류법 모두에서 유의한 변화가 인정되지 않았다. 또한 0.4% DA-125용액을 투여한 부위에서는 저류법의 한 개체에서 약한 혈관주위 부종이 인정되었을 뿐 정주법, 저류법 모두에서 유의성있는 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 한편 0.2% DXR을 주사한 동물에서는 저류법에서 혈관주위의 부종과 염증세포침윤이 관찰되었으며, 혈관주위에 호산성백혈구의 침윤도 인정되었다(Fig. 3). 0.2% DXR을 정주법에 의해 투여한 국소부위에서는 혈

관주위의 확연한 부종이 인정되었다(Fig. 4). 그러나 어느 군에서도 혈전은 관찰되지 않았다.

고 찰

Anthracycline계 항암제의 급성적 독성으로 가장 중요한 것은 조혈기계독성과 점막염이라고 보고되어 있다(Hoagland, 1984). 그 중 조혈기계독성은 대표적인 투여량 제한요소(dose-limiting factor)이기도 하며, 암화학요법을 받는 환자가 사망할 수 있는 가장 큰 원인 중 하나이므로(Pizzo, 1984) 새로운 anthracycline계 항암제 연구에 있어서 조혈기계 독성의 정확한 평가는 매우 중요하다고 할 수 있다. 한편, 모든 주사제는 투여시 국소자극에 의한 독성병변을 야기시킬 수 있으며, 특히 정맥주사제의 경우 혈전증, 정맥염 등의 부작용이 많이 보고되어 있다(赤石 등, 1974).

본 연구에서는 새로운 anthracycline 유도체인 DA-125의 안전성평가의 일환으로 DA-125가 마우스 조혈기계에 미치는 영향과 토끼에서의 혈관장해성을 평가하고자 하였으며 또한 독성정도를 anthracycline계의 대표적인 항암제인 doxorubicin(DXR)과 비교하였다.

그 결과 DA-125에 의한 조혈기계 독성발현양상은 DXR과 유사하게 나타나 백혈구수는 약물투여 후 4일째에 최저치를 보이고 이후 8일째부터는 정상으로 회복되었으며, 백혈구수의 감소정도는 DA-125 18 mg/kg 투여군과 DXR 12 mg/kg 투여군과 비슷하였다. 적혈구수의 변화와 hemoglobin양 및 hematocrit치의 변화는 상관성 있는 변화를 나타냈는데 약물투여 후 8일째에 모든 투여군에서의 적혈구의 감소와 hemoglobin 및 hematocrit치의 감소는 약물의 투여에 기인한 적혈구수의 감소에 의한 것으로 판단되었다. 한편 MCV와 MCHC는 정상으로 나타나 백혈구수의 감소와 동반된 정구성 정색소성의 빈혈이므로 이는 골수의 저형성(hypoplasia)의 의한 것으로 생각되었다(한 등, 1985). 혈소판수는 약물투여 후 4일째에 최소치를 나타냈고 그후로는 회복되어 백혈구 변화양상과 유사하였다. 일반적으로 대부분의 화학요법제 투여에 의한 조혈기계 독성의 발현은 차례로 백혈구 감소, 혈소판수 감소 그리고 적혈구수 감소의 순으로 나타나며 이러한 원인은 각 세포의 혈중반감기가 다르기 때문이라고 알려져 있다(Handerson, 1974). 본 실험에서도 백혈구와 혈소판수는 비슷한 시기에 빠른 감소와 빠른 회복을 나타냈으나 적혈구수의 감소와 회복은 이에 비해 조금 더 늦게 나타났다. 마우스 조혈기계에 미치는 DA-125와 DXR의 독성비교에서는 발현양상의 차이는 인정되지 않았으며, 독성의 세기에서 차이가 인정되었다. 즉 DA-125 18 mg/kg과 DXR 12 mg/kg이 유사한 정도의 조혈기계독성을 나타내는 것으로 판단되었다.

DA-125의 조혈기계독성을 평가하기 위해 저자들은

현재 CFU test 등의 시험에 의한 hematopoietic progenitor cell(HPC) 등에 대한 DA-125의 영향과 투여방법 및 일정변화에 의한 조혈기계독성의 변화 등에 관해 연구를 진행시키고 있으며, 앞으로 G-CSF 또는 IL-1 등의 cytokines와의 병용요법에 의해 약물투여량의 증가와 이에 따른 항암효과의 증강 가능성에 관해서도 다각적으로 연구를 진행할 계획이다.

한편 혈관장해성평가는 정주법과 저류법이 일반적으로 많이 이용되어 이를 기초로 하였다(府川 등, 1975; 原田 등, 1981). 먼저, 토끼의 좌측이개정맥을 이용한 저류법에서 7일간의 투여종료시까지 0.4% DA-125용액과 0.2% DXR용액은 육안적 검사시 생리식염수와 동등한 정도의 혈관자극성을 나타내었으나 병리조직학적 검사에서 0.2% DXR 저류부위에서는 혈관주위 부종과 염증세포의 국소적 침윤이 관찰되었다. 토끼의 우측이개정맥에 대한 정주법에서는 투여개시후 5일부터 0.2% DXR 투여군의 1, 2마리에서 경도의 염증이 인정되었으며, 병리조직학적 검사결과 혈관주위 부종이 관찰되었다. 0.4% DA-125용액과 생리식염수투여군에서는 육안적 및 병리조직학적 검사에서 유의한 변화가 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 예정 임상사용농도인 0.4%의 DA-125용액이 정맥내 투여시 혈관에 대한 국소자극성을 나타낼 가능성이 희박함을 시사한다.

이상의 결과를 종합하면 다음과 같다. 마우스에 단회 투여시 DA-125는 DXR과 유사한 양상의 조혈기계독성을 나타내나 그 정도가 DXR보다 약하며, 토끼를 이용한 혈관장해성 검토결과 0.4% DA-125용액은 생리식염수와 동등한 정도의 국소독성을 나타내었다.

감사의 말씀

이 연구는 1993년도 보건사회부 신약개발연구지원에 의해 이루어졌으며 이에 진심으로 감사드립니다.

참고문헌

Gad, S. C. and Weil, C. S. (1989). Statistics for toxicologists. In *Principles and Methods of Toxicology* (A.W. Hayes, Ed.), pp. 435-483. Raven Press, New York.

Handerson, E. S. (1974). The granulocytopenic effects of cancer chemotherapeutic agents. In *Drugs and Hematologic Reactions* (N. V. Dimitrov and J. H. Nodine, Eds.), pp. 207-221. Grune and Stratton, New York.

Hoagland, H. C. (1984). Hematologic complication of cancer chemotherapy. In *Toxicity of Chemotherapy* (M. C. Perry and J. W. Yarbro, Eds.), pp. 433-445, Grune and Stratton, New York.

Pizzo, P. A. (1984). Granulocytopenia and cancer therapy. past problems, curen solutions and future challenges, *Cancer* 54, 2649-2661.

Reilly, J. J., Neifeld, J. P. and Rosenberg, S. A.(1977). Clinical

- course and management of accidental doxorubicin extravasation, *Cancer* **40**, 2053-2056.
- Rudolph, R., Stein, R. S. and Pattilo, R. A. (1976). Skin ulcers due to doxorubicin, *Cancer* **38**, 1087-1094.
- 小林知雄 他(1991). Clinically equivalent dose の 設定, スドアウスと抗癌制評價(野村達次, 櫻井欽夫, 稱葉 實, Ed.), pp. 36-48. 蟹書房, 東京.
- 赤石英, 押田茂美 高橋由美子 (1974). 藥劑に關する醫療事故について, 月刊藥事 **16**(6), 901-909.
- 府川和永, 伊藤義彦, 三崎則幸, 野村聰子 (1975). 靜脈注射による血全性靜脈炎に實験的研究, 日藥理紙 **71**, 307-313.
- 原田喜男, 濃度久美子, 岡本孝夫 (1981). Tobramycin, 6059-S, CefamandoleおよびDobutamineの靜脈内投與時の血管刺激性について, 基礎と臨床 **15**(10), 83-95.
- 백남기, 안병옥, 이순복, 김원배, 양중익, 渡邊俊彦 (1993). 새로운 항암성 항생물질 DA-125의 심장독성에 대한 평가. 응용약물학회지 **1**, 9-19.
- 안병옥, 백남기, 이순복, 김원배, 양중익, 김부영, 기대병, 이종권 (1993). DA-125의 국소자극성. 응용약물학회지 **1**, 20-25.
- 한홍률, 이정길, 이창우 (1985). 적혈구와 그 질환, 수의임상병리, pp. 126-159. 기전연구사, 서울.