

## Doxorubicin에 의한 급성 심근 독성과 L-Glutamate의 효과에 관한 실험적 연구\*\*\*

박성달\*·김승명\*·정황규\*\*

— Abstract —

### Experimental Study on the Effect of L-Glutamate to Acute Myocardial Toxicity by Doxorubicin

Sung Dal Park, M.D.\*, Song Myung Kim, M.D.\*, Hwang Kiw Chung, M.D.\*\*

The effect of Lglutamate to myocardial toxicity induced by doxorubicin was studied with 20 male rats.

20 rats divided into 4 subgroups, 1st group was taken for normal control group without any treatment, 2nd group was injected with only doxorubicin, 3rd group was injected with L-glutamate and doxorubicin, and 4th group was injected with only L-glutamate (all injections were done intraperitoneally).

Observations were made to each group on their gross findings, body weight, electrocardiography, complete blood count and serum level of creatine phosphokinase.

The results were as follows;

1. In 1st group, we found no changes.
2. In 2nd group, there were many changes which were loss of body weight, dehydration, loss of body hair, diarrhea and death, in addition, elevation of CPK-MB isoenzyme and changes in EKG due to myocardial damage, leukopenia, thrombocytopenia were also found.
3. In 3rd group, there were more toxic effects containing 2 death cases, compared to 2nd group.
4. In 4th group, we found no specific changes except weight gain.

These results suggests that L-glutamate which is intermediate of Krebs's cycle may worsen the doxorubicin-induced myocardial toxicity.

### 서 론

Doxorubicin은 Italy의 Farmitalia Research Labo.

- \* 고신대학 의학부 흉부외과학교실
- \* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Kosin Medical College
- \*\* 부산대학교 의과대학 흉부외과학교실
- \*\* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Pusan National University
- \*\*\*본 논문의 요지는 1987년 제 19차 추계 흉부외과학회에서 구연발표 된것임  
1989년 3월 29일 접수

회사에서 streptomycetes peucetius var. caesiui의 배양에서 추출한 것으로, 그 구조상 anthracycline 계열에 속하는 항암항생물질이다.

염산 doxorubicin은 이미 많이 사용하고 있으며, 현재까지 개발된 여러 항암제 중에서도 가장 강력한 항암효과가 있다는 것이 특징이다.

이러한 doxorubicin은 흉부외과 영역의 각종 solid tumor의 일차적 치료약제로 선택되고 있으나, 약제 자체의 축적작용과 심독성(cardiotoxicity)이 특히 문제가 되어 그 사용법에 있어서 심히 제한을 받고 있다.

그외에 Doxorubicin은 강력한 항암효과에 부가하여 탈모증, 구내케양, 골수억제와 피부괴사 등의 부작용이 있다.

심장에 대한 doxorubicin의 독성은 digitalis치료에 저항하며 비가역성 심부전이나 심전도의 이상을 초래하고 심근을 변성시킬 뿐만 아니라 doxorubicin의 대사 산물인 quinoid유도체도 부수적인 독작용이 있는 것으로 알려져 있다.

Doxorubicin이 개발된 이후 제독에 대하여 다방면으로 연구가 가속되고 있는 실정이며, 이에 저자는 Krebs's cycle intermediate인 L-glutamate가 doxorubicin에 의한 심독성에 어떠한 효과를 나타내는지에 대해 관심을 가지게 되어 본 실험을 시도하였다.

## 실험재료 및 방법

### 1. 실험 재료

본 실험에 사용된 동물은 생물학적 실험에 대비하여 평소에 영양이 조절된 배합사료로서 전문인에 의해 사육된 rat (Sprague-Dowley, 학명; Rattus norvegicus) 수컷 20두를 선택하였다.

실험에 앞서 체중을 측정할 바, 122~252 gm 이었으며, 실험은 다음과 같이 4군으로 나누어 관찰하였다 (Table 1).

Table 1. Experimental subgroups

Group	Number of rats	Experimental test
I Normal control	5	Body weight
II Doxorubicin	5	Electrocardiography
III L-Glutamate & doxorubic in	5	Complete blood count Creatine phosphokinase
IV L-Glutamate	5	& MB isoenzyme

제 I군 : 정상대조군 5두, 제 II군 : Doxorubicin 단독 투여군 5두, 제 III군 : L-glutamate 및 doxorubicin투여군 5두, 제 IV군 : L-glutamate 단독 투여군 5두.

### 2. 실험 방법

20두의 rat들은 비교적 체중이 적은 5두를 먼저 정상대조군으로 선정하고, 다음으로는 무작위로 제 II,

III, IV군으로 구분하여 4개의 사육장에 별도로 분리 감금하였다.

각 분리된 rat들은 먼저 체중을 측정하고, 실험후 재체량시 구별이 용이하도록 각각의 rat를 표시 구분하였다. 체중측정에 사용된 계기는 Germany제의 Maul 16.510체중계였다.

제 I군 5두는 정상대조군으로서 별다른 처치없이 본 실험에서의 정상치를 얻기 위해 이용하였다.

제 II군 5두는 Italy Farmitalia 원로공급에 의해 일동제약에서 완전생산된 염산 doxorubicin (adriamycin®) 10 mg을 선정하여 4 mg/ml가 되게 주사용 증류수에 용해시켜 24 mg/kg으로 계산하여 2회에 걸쳐 1/2량을 먼저 복강내에 주입하고 72시간후 나머지 1/2량을 복강내 재주입하였다. 제 III군 5두는 Katakayama Chemical사의 L-glutamate pH 7.2용액을 gm당 2mg으로 계산하여 복강내에 주입시키고 1시간 후 제 I군과 동일한 방법으로 염산 doxorubicin을 복강내 주입시켰다.

제 IV군 5두는 제 II군과 같이 체중 gm당 2mg의 L-glutamate를 복강내에 단독주입하여 본 실험의 대조군으로 하였다.

본 실험의 마지막 단계로서 ether 밀폐흡입마취법으로 전신마취를 유도하여 감각도의 운동정지, corneal reflex검사와 pedal reflex검사를 시행하여 완전 마취가 된 것을 확인한 후 수술대에 사지를 결박하고 두부에 개방성 ether 점적으로 마취를 지속시키면서 실험 rat에서 표준 및 사지유도 심전도를 얻고, 그 직후 재빨리 흉골 정중절개로서 개흉하고 심낭을 절개하여 심장을 노출시킨 후 우심방을 천자하여 혈액을 채취하였다. 채취한 혈액은 EDTA 항응고제가 포함된 용기에 보관하고 나머지는 혈청분리용 시험관에 보관하여 즉시 혈구를 원심분리하여 혈청효소치 검사에 임하였다.

### 3. 혈액검사 방법

일차 EDTA항응고제가 들어있는 시험관에 채혈된 혈액은 COULTER ELECTRONICS의 COULTER COUNTER MODEL S-PLUS IV를 이용하여 혈액소, hematocrit치, 적혈구수, 백혈구수 및 혈소판수를 계산하고, 분리된 혈청으로는 CPK 총량과 MB-isoenzyme을 정량하였다. CPK총량검사에서는 ASAN PHARM Co. LTD의 creatine phospho kinase측정용 시약인 CPK-S reagent와 분리혈청을 혼합한 후

PERKIN-ELMER사의 spectrophotometer인 COL-EMAN 55로 측정하였다. 동시에 MBisoenzyme은 HELENA LABO.의 CLINISCAN을 이용한 전기영동법으로 정량하였다.

#### 4. 심전도 검사방법

Ether에 의한 전신마취하에서 rat의 사지에 적침을 사용하여 각각의 유도를 경피적으로 삽입한 후 EUJ-IN. MED-ELECTRONIC Co.사의 CARDIMAX로 표준 및 사지유도 심전도를 검사하였다.

### 실험성적

#### 1. 육안적 관찰조건

제 II(doxorubicin)군 5두중 4마리가 생존하였으며, 염산 doxorubicin을 1차투여후 별다른 형태의 차이를 발견하지 못하였으나, 2차 투여후 먹이의 소비가 현저히 감소하고 식수의 소모량도 감소하였으며, 빈번한 설사가 관찰되었고, 1마리는 실험 제 6일째 사망하였다. 실험종료일에 남은 4마리의 체모는 거칠고 윤기가 없었으며, 수술시 복수와 흉수가 발견되었다.

제 III(L-glutamate 및 doxorubicin)군 5두중 실험종료일까지 3두가 생존하였으며, 제 III군에 비해 비해서 먹이나 식수의 섭취량이 더욱 적었고, 체모는 거칠고 윤기가 없었으며, 많은 부분이 끈두서 있었음을 관찰할 수 있었다. 설사횟수도 II군에 비해 더욱 빈번하였으며, 수술시 복수와 흉수가 발견되었다.

제 I군, 제 IV군 각 5두는 최종 실험일까지 모두 생존하였으며, 육안적으로 특이한 이상조건은 볼 수 없었고, 수술시에도 흉강이나 복강내 장기의 이상이 없었다(Table 2).

#### 2. 체중 변화

각 실험군에서 실험전후의 체중변화를 측정한 결과 제 II군에서는 평균체중이 실험전 186.8 gm에서 135 gm으로 51.8 gm의 체중감소를 관찰할 수 있었으며, 제 III군에서는 평균체중이 실험전 199 gm에서 실험후 182 gm으로 17 gm의 감소가 있었다.

제 IV군에서는 실험전에 비해 오히려 체중이 증가하였다(Table 3).

#### 3. 심전도 변화

제 II군은 실험후 심전도 검사상 실험전에 발견하지 못하였던 몇가지 소견이 관찰된 바, QRS voltage가 감소되었으며, T파의 상승 및 간헐적인 부정맥이 관찰되었다.

제 III군에서는 II군에서와 같은 변화는 전혀 관찰할 수 없었다. 제 IV군은 T파의 상승만이 관찰되었고, 그 이외의 소견은 정상이었다(Table 4).

#### 4. 혈액학적 검사 결과

혈색소는 제 II군이  $18.4 \pm 1.64$  gm %, 제 III군이  $18.8 \pm 0.96$  gm %로 I군에 비해 모두 증가되어 있었다. Hematocrit치는 제 II군이  $55.4 \pm 3.77$  %, 제 III군이  $44.7 \pm 0.26$  %로 I군에 비해 양군 모두 증가된 것으로 나타났다.

적혈구수에서도 혈색소나 hematocrit치와 유사한 양상을 보였는데, 제 II군의 적혈구수는  $9.15 \times 10^6/\text{mm}^3$ , 제 III군에서는  $9.43 \times 10^6/\text{mm}^3$ 으로 제 II군과 제 III군에서 정상대조군에 비해 증가된 것으로 나타났다.

이상의 혈색소, hematocrit치와 적혈구수의 변화는 아마도 hemoconcentration에 의한 것으로 생각되며,

Table 2. Changes of gross finding in 4 subgroups

Group	I	II	III	IV
Food intake	much	little	little	much
Water intake	much	little	little	much
Loss of hair	little	much	much	little
Body weight	increased	decreased	decreased	increased
Defecation	normal	diarrhea	diarrhea	normal
Ascites & pleural effusion	absent	much	much	absent
Death	absent	1 case	2 cases	absent

**Table 3.** Body weight of 4 subgrouped rats in pre-and post-experiment (gm)

Number of rat	Group							
	I	II		III		IV		
			Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
1	122	192	152	213	Ex.	146	177.6	
2	130	203	156	146	Ex.	144	160	
3	140	205	Ex.	226	190	166	176	
4	136	172	122	252	217	162	172	
5	130	162	110	158	139	202	216	
Mean	131.6	186.8	135.0	199.0	182.0	164.0	177.6	
±	±	±	±	±	±	±	20.02	
S. D.	6.12	17.06	19.52	40.56	32.34	20.86	±	

Ex. : expired case

**Table 4.** EKG finding in experimental subgroups

Experimental group	Finding
Group I	Normal
Group II	QRS voltage T wave elevation Arrhythmia
Group III	No change of QRS voltage No change of T wave
Group IV	Tall T Wave

그 정도는 제 III군에서 가장 심했고, 다음이 제 II군의 순서였으며, 제 IV군은 영향을 받지 않은 것같았다.

백혈구수는 제 II군이  $2.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로서 제 II, 제 III군에서 심한 백혈구 감소현상을 보였다.

혈소판수는 제 II군은  $9000.8 \times 10^3/\text{mm}^3$ 로서 특히 제 III군에서도 약간의 감소가 인정되었다(Table 5).

#### 혈청효소치 검사결과(creatine phosphokinase)

각 실험군에서 혈청 CPK총량과 MBisoenzyme을

검사한 성적은 Table 6과 같다.

CPK총량은 각 실험군 사이에 큰 차이가 없었으며, CPK-MBisoenzyme은 제 I군이  $97.9 \pm 20.53 \mu$ , 제 II군이  $120.3 \pm 40.54 \mu$ , 제 III군이  $175.1 \pm 7.97 \mu$ , 제 IV군이  $45.9 \pm 9.72 \mu$ 로서 제 III군에서 MBisoenzyme치가 가장 높게 나왔으며, 제 II군에서도 상당히 증가된 것으로 나타났다(Table 6).

## 고 찰

Doxorubicin<sup>1)</sup>은 서론에서 주지한 바와 같이 anthracycline계 광범위항 항암항생 물질로서 지금까지 밝혀진 화학적 성상은 doxorubicin보다 한걸음 먼저 개발된 daunorubicin<sup>5)</sup>과 analogue이며, 14번째 탄소위치가 수화된 것으로서 1969년에 발견되었고<sup>47)</sup>, 임상적 연구에 사용되기 시작한 것은 Italy의 Dr.Gianni Bonadonna에 의해서 처음으로 이루어졌으며, 임상에 직접 사용한 것은 1970년 중반에 미국에서부터 시도되었다<sup>1)</sup>.

Doxorubicin이 강력한 항암효과가 있다는 것은 여러 종류의 종양에서 이미 증명된 바 있으며, 그 예로

**Table 5.** Findings of hematologic examination in 4 experimental subgroups

Group	Hb. (gm%)	Hct. (%)	RBC ( $10^9/\text{mm}^3$ )	WBC ( $10^3/\text{mm}^3$ )	Platelets ( $10^3/\text{mm}^3$ )
I	$15.6 \pm 0.22$	$44.7 \pm 0.62$	$8.26 \pm 0.32$	$10.4 \pm 1.18$	$900.8 \pm 29.47$
II	$18.4 \pm 1.64$	$55.4 \pm 3.77$	$9.15 \pm 0.46$	$2.5 \pm 0.79$	$808.3 \pm 60.3$
III	$18.8 \pm 0.96$	$55.3 \pm 3.29$	9.43	$0.8 \pm 0.21$	$596.0 \pm 68.0$
IV	13.8	41.4	8.18	7.1	854.5

**Table 6.** Serum levels of creatine phosphokinase in 4 experimental subgroups ( $\bar{u}$ )

Group	Creatine-phosphokinase (CPK)	
	Total	MB isoenzyme
I	376.8±25.88	97.9±20.53
II	342.8±39.48	120.3±49.54
III	295.0±14.7	175.1±7.97
IV	292.4±45.38	45.9±9.72

서 폐암, 유암<sup>6)</sup>, 악성육종<sup>3)</sup>과 신경 혹은 신성배아종 등<sup>7,8)</sup>에 유효하였고, 다른 여러 종양에도 부여되고 있다.

Doxorubicin은 급성백혈병 계통에 유효하나<sup>11-13)</sup>, doxorubicin은 다른 종류에 더 효과적이라는 것을 앞서 언급하였고, 사용에 있어서 매우 좁은 치료지수 (LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>)<sup>14)</sup>로 보아 그 유용성에 상당한 제한이 있음을 알 수 있다.

진행성 악성종양에 대해서는 항암화학요법이 중요하며, 여러가지 항암제가 있으나 그 중 가장 강력한 doxorubicin이 특히 중요시 된다.

폐암의 경우, non-small cell carcinoma의 항암치료에 주된 약제로 인정되고 있으며, 부작용으로서는 심독성과 약제자체의 축적작용이 있다.

약역학적 연구를 보면 약제의 배설은 5%만이 처음 5일동안에 소변으로 배설되며, 간에서 parent compound의 약 50%가 먼저 담즙으로 배설되고, 나머지 30%는 conjugation되어 배설된다. 그러므로 간기능 장애시 doxorubicin에 의한 대사산물의 혈청 수준은 정상보다 높게 유지된다.

Doxorubicin에 의한 심독성은 2.2%~8.9%의 발생율을 나타내며<sup>1,15)</sup>, 심전도의 이상을 초래하고, 비가역성 심부전과 심근을 변성시키며, 심근세포자체의 미세구조에 변화를 야기시킨다. 구조적으로 체내 대사에 의해 생긴 quinoid유도체도 부수 독작용이 있는 것으로 알려져 있다.

이와 같은 doxorubicin의 독성을 제거하기 위하여 약 20여년 전부터 다면적 연구가 진행되고 있는 실정이다<sup>16)</sup>. 그럼에도 불구하고 doxorubicin의 심독성에 대한 정확한 원인이나 기전에 대해서는 아직도 완전히 밝혀지지 않고 있으며, 연구진행도 답보 상태에 머물고 있다<sup>15,17)</sup>.

Doxorubicin의 항암효과 및 세포에 미치는 효과는

핵산합성억제, 염색체 손상과 DNA strand 파괴 등<sup>18)</sup>으로 인하여 초래되나, 다른 한편으로는 세포독작용, 변이작용, 발암작용도 동시에 발현시킬 수 있으며, 이러한 현상들은 doxorubicin에 의한 intercalation에<sup>12)</sup> 기인한다. Intercalation이란 DNA의 base pair 사이에 삽입하여 들어가는 것을 말하며, template 방해, steric 방해로서 DNA합성의 시작자체를 억제 하지는 않으나, DNA polymerase에 의해 촉매 되는 반응을<sup>3)</sup> 억제한다.

1971년 Dimarco등은 doxorubicin이 핵내의 DNA와 특별한 결합능이 있다는 사실을 지적하였으며, 그 작용기전은 앞서 말한 바와 같이 이중 나선구조의 adjacent base pair 사이에 있는 intercalation에 의해 이루어진다고 하였다.

1980년 Zähringer등<sup>18)</sup>은 쥐의 심근내에 단백질 합성의 장애로인한 RNA, m-RNA와 polyribosomes등이 감소된 사실을 증명하여 doxorubicin으로 심근질환의 병리현상이 일부나마 밝혀지게 되었다.

1984년 이전까지, Perry등<sup>12)</sup>은 독성을 측정하는 여러가지 방법을 시행하였는데 먼저 비침습적인 방법으로는 연속흉부 X-선검사, 연속효소검사<sup>2,24)</sup>, 연속심전도 검사<sup>2,4,14)</sup>, 연속심기도<sup>14,21-23)</sup>, QRS-Korotokoff 간격측정<sup>24,25)</sup>, 심초음파 검사<sup>26-28)</sup>와 방사성동위원소<sup>29-33)</sup>를 이용한 cineangiography를 열거할 수 있고, 침습적인 방법으로는 심내막생검을 거론하고 있다<sup>12,34,35)</sup>.

저자의 실험에서는 심전도와 감수성, 특이성이 높은 CPK-MB효소검사로 대신하게 되었다.

심내막생검은 Billingham등<sup>36)</sup>, Borow등<sup>37)</sup>, Bristow등<sup>38)</sup>, Mason등<sup>35)</sup>, Lampidis등<sup>39,40)</sup>, Olson등<sup>10)</sup>, Dorowshow등<sup>41)</sup>과 Robinson등<sup>42)</sup>의 여러 학자들에 의해 시도되고 평가되었으며, 결과는 찬반의 이견과 함께 지금도 임상이용에서의 어려움이 있다. 좌심실 수축력의 판정으로 doxorubicin의 심독성을 평가한 Borow등<sup>37)</sup>도 심내막생검을 "Gold standard"라 하였으나, 실제로 혈액학적 변화와 비교해 볼 때 양자간에 상당한 차이가 있음을 지적하였다.

심내막생검으로 본 doxorubicin의 심독성은 광학현미경적으로는 myocyte의 수가 감소하고 간질조직의 부종<sup>35,36)</sup>을 나타내며, 더 자세한 것은 전자현미경 소견으로 알 수 있다. 전자현미경적 변화는 myofibril의 단절<sup>36,43)</sup> 및 소실<sup>39)</sup>, sarcoplasmic reticulum의 부종<sup>12,36,39)</sup>, 핵의 분절과 segregation, chromatin의 clum-

ping, mitochondria의 기능억제로 나타나며, 투여된 약제의 양에 비례하고<sup>44)</sup>, 그 정도는 단순한 mitochondria의 기능억제로 나타나며, 투여된 약제의 양에 비례하고<sup>44)</sup>, 그 정도는 단순한 mitochondria의 구조변화에서부터 완전한 심근괴괴까지<sup>20)</sup> 나타낼 수 있다. 한편, 이러한 변화들은 doxorubicin에 의한 울혈성 심부전이 발생한 실험동물의 부검소견과 거의 일치하고 있으므로 침습적인 생검이 심근손상의 정도를 가늠할 수 있다는 것이다<sup>35, 36)</sup>.

저자의 실험계획 초기단계에서는 전자현미경적 검사를 필연적으로 계획하였으나, 여러가지 시설불비로 인하여 무산된 것은 안타까운 일이나 향후 후속적인 계획으로 예정하고 있으며, 저자도 심내막생검에 의한 심독성의 평가가 가장 정확한 방법인 것에 전적으로 동의하고 있다.

그러나 다른 한편 생검을 반대하는 이들의 주장은 심내막내의 제한된 영역의 생검이 전체 심장의 상태를 대표할 수 없고, 검사방법 자체가 숙련된 기술을 필요로 하며, 항상 이용될 수 있는 검사가 아니므로 재고되어야 할 것이라고 한다<sup>12, 42, 45)</sup>.

심독성의 출현은 주로 약물투여 0~231일 후 울혈성 심부전으로 나타났다고 하며<sup>15)</sup>, 약물투여후 심독성의 발생 기간은 평균 33일이었으며, 중위수는 23일이었다. Minow등<sup>46)</sup>의 보고에 의하면 doxorubicin으로 치료한 총환자의 1%에서 울혈성 심부전이 발생하였고, doxorubicin의 투여량이 550~600 mg/m<sup>2</sup> 일때는 20%에서, 600 mg/m<sup>2</sup> 이상일때는 55%에서 울혈성 심부전이 발생하였다고 보고한 바와 같이 doxorubicin의 심독성은 투여량에 관계되기 때문에 550 mg/m<sup>2</sup> 이하<sup>12)</sup>를 적정량으로 사용하고 있으며, 그 이상의 투여량에서는 약 30%에서 울혈성 심부전이 발생하므로 이용량이 absolute cut off point라고 할 수 있으며, 실제 임상에서도 최고 상한치로 지키고 있는 실정이다<sup>12)</sup>.

실제로 본 실험에서도 투여해야할 doxorubicin의량을 결정하는 문제가 매우 어려운 점이였다. 실험결과 몇두의 실험동물이 희생된 것으로 보아 이상적인 용량이라고는 할 수 없으나 수궁할 만한 용량 이었다고 할 수 있겠다. 본 실험에 있어서 적절한 투여량은 급성 심부전을 유발할 수 있는 충분한 양이어야 한다는 점을 고려하여 결정 하였다.

Doxorubicin을 투여받은 모든 환자에서 울혈성 심부전이 발생하는 것은 아니며, 심부전 발생에 관여하는

몇가지 위험인자들이<sup>12, 15, 48~53)</sup> 발견되고 있고, 투여방법에 의해서도 영향을 받는다<sup>12, 54~57)</sup>.

1977년 Weiss와 Manthel은 매주 투여 방법으로 심독성의 빈도를 감소시켰으며, vonHoff등<sup>15)</sup>, William등<sup>52)</sup>, Benzatine등도 doxorubicin의 투여방법에 변화를 줌으로써 심독성을 경감시키고자 하였는데 매주 투여보다 매 3주 투여 계획이 유리하다는 사실을 발견하게 되었다.

그외에도 많은 학자들이 doxorubicin의 심독성을 방지하기 위해 끊임없이 노력하였는데 이들은 prednisolone<sup>58)</sup>, Coenzyme Q<sub>10</sub><sup>22, 59)</sup>, digitalis<sup>60)</sup>, NAC (N-acetylcysteine)<sup>41, 61, 62)</sup>, alphatocopherol<sup>17, 64, 67)</sup>, adenosine<sup>65)</sup>, ICRF-187<sup>43, 66)</sup>, Carnitine<sup>57)</sup>, verapamil, nifedipine<sup>17)</sup>, 등의 약제와 liposomal encapsulation<sup>59, 68~93)</sup>등의 방법으로 심근을 보호하고자 시도하였다.

그러나 무엇보다도 가장 확실한 방법은 doxorubicin의 투여중단이라 하겠다<sup>19, 24)</sup>.

\*ICRF-187 = (±)-1, 2-bis(3,5-dioxopiperazinyl-1-yl) propane

; antineoplastic agent, 항암작용 촉진,

\*\*carnitine = α-oxy-β-trimethyl butyrobetain, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> N<sup>+</sup>CH<sub>2</sub> CH (OH)CH<sub>3</sub> Coo<sup>-</sup> ; 근육조직의 성분.

1983년 Lenzhofer등<sup>19)</sup>은 tocopherol과 nifedipine 전처치후 doxorubicin으로 치료한 실험에서 급성 심독성을 조사한 바에 의하면 이 두 물질이 심근독성을 경감시켰다고 주장하였으며, 이실험에 기초가된 가설로서 첫째, radical doxorubicin metabolites와 세포내 구조 사이에 상호작용이 존재할 것이라는 것과, 둘째로는 심독성에 의해 중국에서 심근세포의 괴사가 일어나게 되는데 이것은 심근세포내 calcium농도의 증가로 인한 energy결핍에 기인한 것이라고 추측한 것이다.

Free adriamycin은 피동적으로 확산이 이루어지나<sup>76)</sup> 최근 Trouet등<sup>77)</sup>은 large macromolecule과 약제와의 복합체가 세포의 기본적인 uptake기전을 변화시킬 수 있다고 주장하고 있다. 이와 같은 원리를 이용하면 liposome<sup>72)</sup>이 membrane fusion이나 endocytosis의 기전에 의해 세포내로 섭취된다고 하며, 음전하를 띤 liposome은 fusion에 의해 세포내로 들어가는 반면, 양전하를 띤 liposome은 endocytosis에 의해 세포내

로 들어간다고 한다<sup>19,72,73</sup>). 그러므로 phospholipid vesicles는 약제가 생리학적으로 active agents의 수송 수단으로 사용할 수 있다<sup>70</sup>).

Rahman 등<sup>59</sup>)은 실험동물로서 mice를 이용하여 adriamycin free drug와 양전하를 띤 liposome과 음전하를 띤 liposome을 구분하여 투여한 후 관찰한 결과 모두 항종양작용은 잘 보존되나 심근내에 최대농도는 liposome에 처리한 것이 약 1/2밖에 나타나지 않았으며 간, 비장, 폐장<sup>16</sup>)에는 더욱 높은 강도를 나타내었고, 또한 전자현미경상으로 myofibrillar structure들이 보존되어 있었다고 하였다<sup>18</sup>).

투여계획의 변경이나 liposome등으로 doxorubicin의 분포를 변경시키거나 세포내 침투를 용이하게 하는 것으로서는 심독성을 예방하거나 방지하기에는 한계가 있어서 좀더 적극적인 예방, 방지 및 제독을 위해 1981년 Doroshow와 Locker 등<sup>41</sup>)은 N-acetyl cysteine을<sup>61</sup>) 사용하여 chemotherapeutic index를 증가시키므로 좋은 효과를 보았고, 또한 심독성을 방지한다고 했으며, 그 심근보호 기전을 심근내에 nonprotein sulfhydryl content의 증가로 설명하였다. 이것은 실제 전자현미경 소견으로도 확인되었다.

한편, 칼슘 길항제인 verapamil과 adriamycin의 효과를 연구한 Rabkin 등<sup>75,79</sup>)은 심근독성이 감소할 것으로 기대하였으나, 오히려 dp/dt 감소작용을 일으키며 급성 심근독성이 억제되지 않는다는 사실도 발견하게 되었다<sup>75</sup>). 또한 세포내 Ca의 농도가 오히려 증가된다는 사실이 밝혀졌으며, Na의 투과력도 증가 한다고 보고 하였다<sup>20,28</sup>). 세포내 Ca농도의 증가와 관련하여 Moore 등<sup>81</sup>)은 mitochondrium과 microsome 모두에서 energy dependent calcium uptake가 약 70% 이하로 감소되어 있음을 발견 하였다.

Carnitine에 대해서는 실험에 실패한 학자가 있는 반면<sup>67</sup>), Doroshow 등<sup>41</sup>)은 심근보호 효과가 있다는 상반된 결론이 나오기도 하였다.

최근에는 Co Q<sub>10</sub>을 투여함으로써 superoxide anion 또는 free radical oxygen의 작용을 억제하고 mitochondria내에 결핍된 효소를 보충하여 심근 질환을 감소시키려는 노력이 시도되고 있다<sup>63</sup>).

저자가 L-glutamate를 doxorubicin의 보호제로 선택하게 된 것은 Haas 등<sup>80</sup>)과 Lazar 등<sup>78</sup>)의 연구에서 확인된 바와같이 허혈심의 회복에 도움이 된다고 생각하였기 때문이고, 또한 허혈후상태에서도 기질로서 ATP 생산을 증가시킬 수 있으며<sup>83,84</sup>), FDA에서 이미 공

인된 약제이며, 혈관확장 효과도 있고, 또 보호제인 adenosine의 저장을 증가시킨다는 사실들이 선택의 동기가 된 것이다.

Doxorubicin의 유사물 개발에 주력한 Ogawa<sup>85</sup>)는 새로운 유사물로서 Anthracycliner계중 Aclacinon에 대해 연구 하였는데, 그 개발목적은 종양반응의 확대, 항 종양 spectrum의 확대 및 독성의 감소를 위함이라고 하였으며, 이는 저자의 의견과 전적으로 일치하고 있다.

앞서 언급한 Aclacinon-A는 일본의 Okie 등<sup>85</sup>)이 1975년에 class II anthracycline의 하나로 분류한 것으로서, 그 작용은 RNA합성억제이며, Idoxorubicin보다는 심독성이 약한 것이었다. 그러나 중요한 것은 adriamycin이나 THP-adriamycin과 같은 유사물로도 심장축적작용을 해결할 수 없었다는 사실이다<sup>85</sup>).

1981년 Doroshow 등<sup>41</sup>)은 doxorubicin의 작용이 산소대사와 관계된 반응이라고 지적하였고, Cuono 등<sup>86</sup>)은 DNA분자에 장애를 유발하여 단백질합성에 필요한 DNA replication과 RNA의 transcriptional synthesis를 모두 억제한다고 하였다<sup>18</sup>).

심근손상에 대한 화학적 검사방법은 세포효소분비를 검정하는 것인데<sup>87-89</sup>), Newman 등<sup>90</sup>)은 여러가지 물질로서 검사한 결과 N-acetyl-L-cysteine<sup>61</sup>)이나  $\alpha$ -tocopherol, carnitine등이 Anthracycline에 의한 효소분비를 예방하는데 효과가 없다고 한 반면, adenosine은 심근보호제로서 효력이 있는 것으로 보고 하였다<sup>90</sup>). 여기에 무엇보다도 중요한 사실은 어느 보호제든지 종양용해작용에는 영향을 미치지 말아야 한다는 것이며, adenosine이 세포내에서 ATP를 직접 생산하는데 관여하여 허혈심장을 보호함과 아울러 부분적으로 doxorubicine에 의한 심독성을 예방하고 있다는 것은 저자가 고안 실험한 L-glutamate와 일맥 상통하는 것으로 생각된다.

Herman 등<sup>43</sup>)은 개와 가토의 실험에서 ICRE-187이 doxorubicin에 의한 심근 손상을 방지 할 수 있었다고 하였으며, Perkin 등<sup>91</sup>)은 생쥐와 guinea-pig에서 재검정한 결과, 기능적 심근효과는 감소시키지 못하였으나 특이한 보호효과는 없었다고 지적하였다.

Zunino 등<sup>5</sup>)은 세포억제효과에<sup>21</sup>)에 작용하는 adriamycin과 DNA의 상호작용이 심근세포와 같은 non-dividing cell population에 대한 파괴를 설명하기에 충분한가에 대하여 의문을 제기하고있으나, Zähringer 등<sup>19</sup>)은 이 문제에 대한 설명으로서 심근내의 po-

lyribosomal DNA에 의한 단백질합성이 doxorubicin의 영향을 받을 수 있다고 하였다.

Doxorubicin이 mitochondria에서 ATP생산을 억제<sup>28)</sup>하여 cytoplasm에서 cistern까지의  $Ca^{++}$  이동이 방해되고, 그 결과 세포내  $Ca^{++}$  농도는 필연적으로 증가하여<sup>20, 28)</sup> 세포의 주 기능은 물론이고 모양의 변화도 발생하게 될 것이다<sup>28, 81, 92)</sup>. 이는 조와 정<sup>93)</sup>이 주장한 바, adrenochrome이 SR의  $Ca^{++}$ -ATPase 및  $Ca^{++}$ 에 작용하여 심근의 수축력을 억제한다는 일련의 변화와 비견할 만하나 기본적으로 동일한 변화라고 말하기는 어렵다.

본 실험의 제 II, III군에 포함된 쥐들의 복강과 흉강에서 복수와 늑막삼출액이 발견된 것은 실험동물이 doxorubicin의 실험용량에 의해 울혈성심부전을 발생하였다는 사실을 강력히 시사하고 있다고 볼 수 있다.

Doxorubicin이 심독성을 유발시키는 기전이 복잡하고 미지인 만큼, 저자의 실험결과로서는 L-glutamate가 어떠한 기전으로 심근에 영향을 미치는 지를 밝힐 수는 없고, 다만 CPK-MBisoenzyme의 상승이 직접적인 결과로 확인되었다. 그리고 본 실험에서는 이미 상당히 밝혀져있는 L-glutamate를 투여하여 doxorubicin의 작용기전을 엿볼 수 있는 계기를 부여할 수 있었다는데 만족해야 할 것 같다.

L-glutamate가 심근을 보호하지 못하고 악화시킨다는 것은 doxorubicin의 상해효과를 증가시키거나 회복기전을 방해할 수 있다는 결론도 가능하다. 그리고 이렇게 L-glutamate가 심근보호에 효과가 없다면 ATP생성에 관계된 adenosine의 효과도 의문시 될 수 있을 것이다.

실험의 중요점은 투여된 doxorubicin의 양이 급성 심독성을 일으킬 수 있는 충분한 양이 되어야 하는데 본 실험에서는 백혈구 감소, 탈수, 복수, 늑막삼출액 등으로 미루어보아 골수억제와 울혈성심부전이 인정되며, I군의 1두, II군의 2두가 사망한 사실은 이러한 증거를 더욱 확실하게 해주고 있다. 그리고 과량의 doxorubicin을 즉시 투여하지 않고 실험을 위한 생존을 얻기위해 2회로 나누어 투여한 것은 매우 적절한 투여 방법이라고 생각된다.

최근에는 Doxorubicin이 체내에서 circulating catecholamine과 histamine을 증가시킨다는 사실이 발견되어  $\alpha$ , or  $\beta$ -adrenergic blockade를 투여함으로 심근내의 doxorubicin농도를 줄일 수 있다는 실험들이 보고되고 있으며, antihistamine제재인  $H_1$ ,  $H_2$  blo-

ckade 또한 급성 부정맥을 줄이는 역할을 하고있다는 사실들이 밝혀지고 있다.

결론적으로 doxorubicin에 의한 급성 심독성에 대한 제독의 노력은 앞으로도 계속 이루어 지겠으나 L-glutamate이외의 보호제가 계속 연구되어야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

저자는 실험동물인 rat (Sprague-Dowley)수컷 20두를 4군으로 나누어 염산 doxorubicin의 심근독성에 대한 L-glutamate의 효과를 각 군의 육안적 소견, 체중, 심전도, 혈액학적 혈구수 및 CPK효소치에 대해 연구, 관찰한 결과, 다음과 같은 결론을 얻게 되었다.

1. 특별한 처치를 하지않은 제 I군 5두는 실험 최중일까지 모두 생존하였으며, 특별한 변화는 관찰할 수 없었다.

2. 염산 doxorubicin을 투여한 제 II군에서는 탈수, 체중감소, 탈모, 설사와 중독사를 야기시켰으며, 심근에 손상을 주어 CPK-MBisoenzyme치의 상승, 심전도의 변화를 보였고, 부수적으로 혈액농축과 백혈구 감소, 혈소판 감소를 나타내었다.

3. L-glutamate와 염산doxorubicin을 함께 투여한 4군에서는 더욱 중독한 심근손상과 혈액 농축 및 백혈구 감소, 혈소판 감소를 일으키고 2두의 사망을 기록하였다.

4. L-glutamate만 투여받은 제 4군에서는 체중증가 이외의 다른 변화는 관찰할 수 없었다.

이상에서 본 바와같이 Krebs's cycle intermediate인 L-glutamate는 염산 doxorubicin의 심근중독을 상승시키는 작용이 있을 수 있다는 사실을 발견 하였다.

## REFERENCES

1. Blum RH, Carter SK: *Adriamycin a new anticancer drug with significant clinical activity. Ann Intern Med* 80:249, 1974
2. Domae N, Sawada H, Mathuyama E, Konishi T et al: *Cardiomyopathy and other chronic toxic effects induced in rabbits by doxorubicin and possible prevention by Coenzyme Q<sub>10</sub>. Cancer Treatment Reports* 65:79, 1981
3. Cortes EP, Holland JF, Wang JJ et al: *Doxorubicin*



- in disseminated osteosarcoma. JAMA 221:1132, 1972*
4. Minow RA, Benjamin RS, Lee ET et al: *QRS voltage change with adriamycin administration. Cancer Treat Rep 62:931, 1978*
  5. Zunino F, Gambeta R, Di Marco A and et al: *Interaction of daunomycin and its derivatives with DNA. Biochem Biophys Acta 277:489, 1972*
  6. Wang JJ, Cortes E, Sink LF et al: *Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. Cancer 29:837, 1971*
  7. Rosen G, Wollner N, Tan C et al: *Disease-free survival in children with Ewing's sarcoma treated with radiation therapy and adjuvant four-day sequential chemotherapy. Cancer 33:384, 1974*
  8. Gerber MA, Gilbert EM, Chung KJ: *Adriamycin cardiotoxicity in a child with Wilms tumor. J Pediatr 87:629, 1975*
  9. Tan C, Etcubanas E, Wollner N et al: *Adriamycin-an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. Cancer 32:9, 1973*
  10. Middleman E, Luce J, Fre III E: *Clinical trials with adriamycin. Cancer 28:844, 1971*
  11. Halazum JE, Wagner HR, Gaeta J et al: *Daunorubicin cardiac toxicity in children with acute lymphocytic leukemia. Cancer 33:545, 1974*
  12. Perry MC, Yarbro JW: *Toxicity of chemotherapy. Grune & Stratton, 1984*
  13. Von Hoff DD, Rozenzweig M, Layard M et al: *Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adult: A review of 110 cases. Am J Med 62:200, 1977*
  14. Fulkerson PK, Talley R, Kleinman D et al: *Non-invasive profile in the prospective monitoring of adriamycin cardiomyopathy. Cancer Treat Rep 62:881, 1978*
  15. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P et al: *Risk factors for doxorubicin induced congestive heart failure. Ann Intern Med 91:710, 1979*
  16. Minchin RF: *Uptake and metabolism of doxorubicin in isolated perfused rat lung. Biochemical pharmacology. 32:2829, 1983*
  17. Lenzhofer R, Ganzinger U, Rameis H et al: *Acute cardiac toxicity in patients after doxorubicin treatment and the effect of combined tocopherol and nifedipine pretreatment. J Cancer Res Clin Oncol 106:143, 1983*
  18. Rosenoff SH, Brooks F, Young RC: *alterations in DNA synthesis in cardiac tissue induced by adriamycin in vivo-relationship to fatal toxicity. Biochem Pharmacol 24:1898, 1975*
  19. Zahringer J, Hofling B, Raum W et al: *Effect of adriamycin on the polyribosome and messenger-RNA content of rat heart muscle. Biochimica et Biophysica Acta. 608:315, 1980*
  20. Olson HM, Young DM, Prieur DJ et al: *Electrolyte and morphologic alterations of myocardium in adriamycin-treated rabbits. Am J Pathol 77:439, 1978*
  21. Chaudron JM, Beauduin M, Delwiche JP et al: *Adriamycin cardiotoxicity prognostic value of the systolic time intervals. Acta Cardiologica 37:105, 1982*
  22. Coryes EP, Gupta M, Chou C et al: *Adriamycin cardiotoxicity: early detection by systolic time interval and possible prevention by Coenzyme Q<sub>10</sub>. Cancer Treat Rep 62:887, 1977*
  23. Friedman MJ, Ewy GA, Jones SE et al: *1-year followup of cardiac status after adriamycin therapy. Cancer Treat Rep 63:1809, 1979*
  24. Greco FA, Merrill RM, Brereton HD et al: *Non-invasive monitoring of subclinical adriamycin cardiotoxicity by "Sphygmo-Recording" of the QRS Korotokoff interval. Abstracts Clin Res 23:595, 1975*
  25. Greco FA: *Subclinical adriamycin cardiotoxicity: detection by timing the arterial sounds. Cancer Treat Rep 62:901, 1987*
  26. Ramos A, Meyer RA, Korfhagen J et al: *Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity in children. Cancer Treat Rep 60:1281, 1976*
  27. Bloom KR, Bini RM, Williams CM et al: *Echocardiography in adriamycin cardiotoxicity. Cancer Treat Rep 62:945, 1978*
  28. Gasalvez M, van Rossum GDV, Blanco MF: *Inhibition of sodium-potassium activated adenosine 5-triphosphatase and ion transport by adriamycin. Cancer Research 39:257, 1979*
  29. Ritchie JL, Singer JW, Thorning D et al: *Anthracycline cardiotoxicity: clinical and pathological outcomes assessed by radionuclide ejection fraction. Cancer 46:1109, 1980*
  30. Alexander J, Dainiak N, Berger HJ et al: *Serial*

- assessment of doxorubicin cardiotoxicity with quantitative radionuclide angiocardigraphy. *N Engl J Med* 300:278, 1979
31. Singer JW, Narahara KA, Ritchie JL et al: Time-and dose-dependent changes in ejection fraction determined by radionuclide angiography after anthracycline therapy. *Cancer Treat Rep* 62:945, 1978
  32. Choi BW, Berger HJ, Schwartz PE et al: Serial radionuclide assessment of doxorubicin cardiotoxicity in cancer patients with abnormal baseline resting left ventricular performance. *Am Heart J* 106:638, 1983
  33. Morgan GW, McIlveen BM, Freedman A et al: Radionuclide ejection fraction in doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rep* 65:629, 1981
  34. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME et al: Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med* 88:168, 1978
  35. Mason JW, Bristow MR, Billingham ME et al: Invasive and noninvasive methods of assessing adriamycin cardiotoxic effects in man: superiority of histologic assessment using endomyocardial biopsy. *Cancer Treat Rep* 62:857, 1978
  36. Billingham MR, Mason JW, Bristow MR et al: Anthracycline cardiomyopathy monitored by morphologic changes. *Cancer Treat Rep* 62:865, 1978
  37. Borow KM, Henderson IC, Neuman A et al: Assessment of left ventricular contractility in patients receiving doxorubicin. *Ann Intern Med* 99:750, 1983
  38. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME et al: Dose effect and structure function relationships in doxorubicin cardiomyopathy. *Am Heart J* 102:709, 1981
  39. Lampidis TJ, Henderson IC, Isrel M et al: Structural and functional effects of adriamycin on cardiac cells in vitro. *Cancer Research* 40:3901, 1980
  40. Lampidis TJ, Johnson LV, Israel M: Effects of adriamycin on rat heart cells in culture: increased accumulation and nucleoli fragmentation in cardiac muscle v. non-muscle cells. *J Mol & Cellular cardiology* 13:913, 1981
  41. Doroshow JF, Locker GY, Ifrim I et al: Prevention of doxorubicin cardiac toxicity in the mouse by N-acetylcysteine. *J Clin Invest* 68:1053, 1981
  42. Robinson BA, Colls BM, Turner JG: Adriamycin cardiotoxicity monitoring by radionuclide scan. *Br J Cancer* 48:315, 1983
  43. Herman EH, Ferrans VJ, Wakavdekar VS: Marked reduction of chronic doxorubicin cardiotoxicity by pretreatment with ICRF- 187 in beagle dogs. *Abstracted Proc Am Assoc Cancer Res* 22:238, 1981
  44. Bistow MR, Mason JW, Billingham ME et al: Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation. *Ann Intern Med* 88:168, 1978
  45. Young RC, Ozols RF, Meyer CE: The anthracycline antineoplastic drugs. *NEgl J Med* 305:139, 1981
  46. Minow RA, Benjamin RS, Gottlieb JA: Adriamycin cardiomyopathy and over view with determination fo risk factors. *Cancer Chemother. Rep* 6:195, 1975
  47. Acramone F, Franceschi G, Penco S et al: Adriamycin (14 hydroxy daunorubicin); A novel anti-tumor antibiotics. *Tetrahedron Lett* 13:1007, 1969
  48. Tokita N, Gilladoga A, John M et al: Increased cardiotoxicity in rabbits given radiation and adriamycin. *Abstracted Proc Am Assoc Cancer Res and asco* 16:226, 1975
  49. Praga C, Beretta G, Vigo PL et al: Adriamycin cardiotoxicity: A survery of 1237 patients *Cancer Treat Rep* 63:827, 1979
  50. Gilladoga AC, Tan C, Philips FS et al: Cardiac status of 40 children receiving adriamycin (ADR) over 495 mg/m<sup>2</sup> and animal studies. *Abstracted Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO* 15:107, 1974
  51. Merrill J, Greco FA, Zimble H et al: Adriamycin and radiation; synergistic cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 82:122, 1975
  52. Williams CJ: Doxorubicin cardiotoxicity; Role of digoxin in prevention. *Br Med J* 1:176, 1978
  53. Eltringham JP, Fajardo LF, Stewart JR: Adriamycin cardiomyopathy; enhanced cardiac damage in rabbits with combined drug and cardiac irradiation. *Radiology* 115:471, 1975
  54. Elsson LD, Bjorkman S: Congestive heart failure in rabbit after a single intrapleural administration of a low dose of doxorubicin or epirubicin. *Pharmacology and Toxicology* 62:84, 1988
  55. Weiss AJ, Metter GE, Fletcher WS et al: Studies on adriamycin using a weekly regimen demonstrating its clinical effectiveness and lack of cardiac toxicity. *Cancer Treat Rep* 60:813, 1976

56. Chlebowski R, Pugh R, Paroly W et al: *Adriamycin on a weekly schedule: clinical effectiveness with low incidence of cardiotoxicity. Abstracted Clin Res 27:53, 1979*
57. Legha SS, Benjamin RS, Makay B et al: *Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. Ann Intern Med 96:133, 1982*
58. Gupta M, Cortes EP, Mundia A: *Systolic time interval (STI) in adriamycin (ADR)-treated patients on digoxin or prednisone cardioprophylaxis. Abstracted Proc Am Assoc Cancer Res and ASCO 17:269, 1976*
59. Rhaman A, Kessler A, More N et al: *Liposomal protection of adriamycin induced cardiotoxicity in mice. Cancer Research 40:532, 1980*
60. Guthrie D, Gibson AL: *Doxorubicin cardiotoxicity; possible role of digoxin in its prevention. Brit Med J 2:1447, 1977*
61. Sheffner AL, Medler EM, Bailey KR et al: *Metabolic studies with acetylcysteine. Biochem Pharmacol 15:1523, 1966*
62. Ball CR: *Estimation and identification of thios in rat spleen after cysteine or glutathione treatment; relevance to protection against nitrogen mustards. Biochem Pharmacol 15:809, 1966*
63. Meyer CE, Mcguire WP, Ina Ifrim RHL et al: *Adriamycin; the role of lipid peroxidation in cardiac toxicity and tumor responses. Science 197:165, 1977*
64. Locker GY, Doroshow JH, Meyer CE: *Glutathione peroxidase; its role in adriamycin cardiotoxicity. Abstracted Proc Am Assoc Cancer Res 18:87, 1977*
65. Hunter NJ, Szabo S: *Cyclophosphamide cardiotoxicity; Description of a small animal model and early structural changes. Abstracted Lab Invest 46:38, 1982*
66. Herman EH, Ferrans VJ: *Reduction of chronic doxorubicin cardiotoxicity in dogs by pretreatment with ( $\pm$ )-1,2-bis (3,5-dioxopiperazinyl-1-yl)propane (ICFR-187). Cancer Res 41:3436, 1981*
67. Goldsmith MA, Suzuki Y, Ohnuma T et al: *Failure of carnitine to prevent adriamycin cardiomyopathy. Cancer Treat Rep 63:558, 1979*
68. Olson F, Mayhew E, Maslow D et al: *Characterization, toxicity and therapeutic efficacy of adriamycin encapsulated in liposomes. Eur. J Cancer Clin Oncol. 18:167, 1982*
69. Gregoriadis G, Wills EJ, Swan CP et al: *Durg-carrier potential of liposomes in cancer chemotherapy. Lancet 1:1313, 1974*
70. Juliano RL, Stamp D: *The effect of particle size and charge on the clearance rates of liposomes and liposome encapsulated drugs. Biochem Biophys Res Commun 63:651, 1975*
71. Juliano RL, Stamp D: *Pharmacokinetics of liposome-encapsulated antitumor drugs. Biochem Pharmacol 27:21, 1978*
72. Poste G, Papahadjopoulos D: *Lipid vesicles as carriers for introducing materials into cultured cells; influence of vesicle lipid composition on mechanism (S) of vesicle incorporation into cells. Proc Natl Sci USA 73:1603, 1976*
73. Poste G, Papahadjopoulos D: *Drug-containing lipid vesicles render drugresistant tumour cells sensitive to actinomycin D. Nature (Lond) 261:699, 1976*
74. Cortes EP, Lutman G, Wanka J et al: *Adriamycin (NSC-123127) cardiotoxicity; A clinicopathologic correlation. Cancer Chemother Rep 6:215, 1975*
75. Rabkin SW: *Interaction of external calcium concentration and verapamil on the effects of doxorubicin (adriamycin) in the isolated heart preparation. J Cardiovasc Pharmacol 5:848, 1983*
76. Skovsqaard T: *Carrier-mediated transport of daunorubicin, adriamycin, and rubidazole in Ehrlich ascites tumor cells. Biochem Pharmacol 27:1221, 1978*
77. Trouet A, Depretz-de Campeneere D, de Dure C: *Chemotherapy through lysosomes with a DN-A-daunorubicin complex. Nat New Biol 239:110, 1972*
78. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AJ et al: *Reversal of ischemic damage with aminoacid substrate enhancement during reperfusion. Surgery 88:702, 1980*
79. Rabkin SW, Otten M, Polimeni PI: *Increased mortality with cardiotoxic doses of adriamycin after verapamil pretreatment despite prevention of myocardial calcium accumulation. Can J Physiol Pharmacol 61:1050, 1983*
80. Bühner R, Biedert S, Miura D: *Erhöhung des Freionisierten zytoplasmatischen Calciums als Ursache der Adriamycin-Kardiomyopathie. Klin Wo-*

- chenschr 58:747, 1980
81. Moor L, Landon EJ, Cooney DA: *Inhibition of the cardiac mitochondrial calcium pump by adriamycin in vitro.* *Biochem Med* 18:131, 1977
  82. Hass GS, De Boer LWV, O'Keefe DD et al: *Reduction of post-ischemic myocardial dysfunction by substrat repletion during reperfusion.* *Circulation* 70:suppl 1:50, 1984
  83. Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM et al: *Myocardial energy replenishment and reversal damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion.* *J Thorc Cardiovasc surg* 80:350, 1980
  84. Rosenkranz E, Okamoto F, Buckberg G et al: *Advantages of glutamate enriched cold blood cardioplegia in energy depleted hearts.* *Circulation* 66 (wupp II):151, 1982
  85. Ogawa M: *New anthracycline in Japan.* 19:419, 1984
  86. Cuono CB: *Doxorubicin-induced extravasation necrosis.* *The J Hand Surg* 19:497, 1983
  87. Karmen A, Wroblewski F, LaDue J: *Transaminase activity in human blood.* *Clin Invest* 34:126, 1955
  88. Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE: *Quantitative assessment of the extend of myocardial infarction in the conscios dog by means of analysis of serial chjanges in serum creatinine phosphokinase activ-ity.* *J Clin Invest* 50: 2614, 1971
  89. Shell WE, Lavelle JF, Covel JW et al: *Early estimation of myocardial damage in conscios dogs and patients with evolving acute myocardial infarction.* *J Clin Invest* 52:2579, 1973
  90. Newman RA, Hacker MP, Krakoff IH: *Amelioration of adriamycin and daunorubicin myocardial toxicity by adenosine.* *Cancer Research* 41:3483, 1981
  91. Perkins WE, Schroeder RL, Carrano RA et al: *Effect of ICRF-187 on doxorubich-induced myocardial effects inthe mouse and Guinea Pig.* *Br J Cancer* 46:662, 1982
  92. Schildger FW, Fleckenstein A: *Die Bedeutung der extracellulären Calciumkonaentrtation fütigem Myokardgewebe.* *Pflugers Archiv* 283:137, 1965
  93. 조 성래, 정 황규: Adrenochrome이 가토 심실근 SR vesicle에서 Ca 이동 및  $Ca^{2+}$ -ATPase 활성에 미치는 영향, *고신대학 의학부 논문집* 2:103, 1986