

**Beagle Dog에서 cis-Malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R)의
아급성독성시험에 관한 연구**

이영순 · 강경선 · 신동진 · 조재진 · 김형욱 · 김배환 · 임윤규*

서울대학교 수의과대학 공중보건학교실

*제주대학교 농과대학 수의학과

SUBACUTE TOXICITY OF cis-MALONATO[(4R,5R)-4,5-BIS(AMINOMETHYL)-2-ISOPROPYL-1,3-DIOXOLANE] PLATINUM(II) (SKI 2053R) IN BEAGLE DOGS

Yong-Soon Lee, Kyung-Sun Kang, Dong-Jin Shin, Jae-Jin Cho,
Hyoung-Ook Kim, Bae-Hwan Kim and Yoon-Kyu Lim*

College of Veterinary Medicine, Seoul National University, Suwon, 441-744, Korea

*College of Agriculture, Cheju National University, Cheju, 690-121, Korea

(Received November 12, 1992)

(Accepted December 29, 1992)

ABSTRACT: A subacute toxicity study of cis-malonato[(4R,5R)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II) (SKI 2053R) was carried out to obtain information on its toxicological profiles, and to determine the maximum tolerated dose in beagle dogs. Four groups of beagle dogs (2M and 2F per group, 0, 0.5, 1.0, 2.0 mg/kg/day) were given 15 i.v. injections of SKI 2053R. In order to compare the toxic effects of SKI 2053R with those of cisplatin, one group was treated with cisplatin (0.7 mg/kg/day) according to the same treatment schedule. The dosing schedule was divided into 3 courses of 5 consecutive days with 23-day dose-free intervals between each course. After completion of the treatments, remaining dogs were necropsied under established guidelines. Three of four dogs in the high dose group and one of four dogs in the middle dose group treated with SKI 2053R died of hypovolemic shock secondary to hemorrhagic and ulcerative enterocolitis. No toxicity-related mortality occurred in the low dose group of SKI 2053R. No survivor was observed in the group of cisplatin. Clinical signs including vomiting, diarrhea, anorexia and loss of body weight were apparent in dogs given either cisplatin or high and middle doses of SKI 2053R.

Severe thrombocytopenia and leukocytopenia were observed in the high dose group of SKI 2053R and cisplatin-treatment group, while toxicities as bone marrow suppression were reversible. The significant elevation of serum ALP values in groups of SKI 2053R (2.0 mg/kg/day and 1.0 mg/kg/day) and cisplatin (0.7 mg/kg/day) was observed. Slight proteinuria was observed in high and middle dose level groups of SKI 2053R. In histopathological examinations, pathological alterations of liver, kidney and spleen were noted dose-dependantly in dogs treated with SKI 2053R, and there was no overt sign of toxicity in low dose group of SKI 2053R. Compared to SKI 2053R, more severe drug-related toxicities occurred in dogs treated with cisplatin. It was estimated that maximum tolerated dose of SKI 2053R in this treatment schedule was 0.5~0.7 mg/kg/day. In conclusion, overall toxic potential of SKI 2053R was approximately 3 times lower than that of cisplatin with respect to lethality.

Key Words: Subacute toxicity study, *cis*-Malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis (aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II) (SKI 2053R), Beagle dogs.

서 론

cis-Dichlorodiammineplatinum(II) (cisplatin : CDDP)는 임상적으로 여러가지 종양의 치료 약으로 유용함이 밝혀져 항암제로서 널리 사용되어져 왔다(Rogenberg, 1969). 그러나 이 항암제는 심한 신장의 독성이 있으며(Michael 등, 1989), 특히 사람에서 심한 구토와 신장독성 및 신경독성중 청각의 장애가 있다는 것이 밝혀졌다. 따라서 이러한 독성은 줄이기 위하여 많은 백금 유도체들이 개발되었는데, 그 중 제 2세대 백금 유도체 항암제인 *cis*-diammine-1,1-cyclobutanedicarboxylateplatinum(II)(JM8; carboplatin; CBDCA)는 비교적 신장독성, 소화기독성 및 청각기 독성이 낮은 것으로 판명되었다. Carboplatin은 P388과 L1210 leukemia, B16 melanoma 등의 다양한 종류의 종양세포들을 억제하였으며(Harrap 등, 1980) 현재 임상시험 결과 신장장애가 있는 난소암과 폐암환자에게 제한적으로 사용하여 좋은 효과를 나타내고 있다.

국내에서도 최근 (주)선경인더스트리가 위암과 악성 흑색종에 대해 탁월한 항암효과를 보유한 제 3세대 백금유도체인 *cis*-malonato[(4*R*,5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R)의 개발에 성공하였다.

따라서 본 시험은 국립보건안전연구원 예규 제 10호(1988. 10. 20) “의약품 등의 독성시험 기준”에 따라서 (주)선경인더스트리에서 개발된 항암제 SKI 2053R의 임상시험에 앞서 최대내성용량 등을 결정하기 위하여 개에서 아급성독성시험을 수행하였다.

재료 및 방법

시험물질

(주)선경인더스트리가 개발한 platinum 유도체 항암제인 *cis*-malonato[(4*R*, 5*R*)-4,5-bis(aminomethyl)-2-isopropyl-1,3-dioxolane]platinum(II)(SKI 2053R, NSC D644591)를 사용하였다.

또한, 양성대조물질로는 *cis*-dichlorodiammineplatinum(II)(Aldrich Chem. Co.)를 사용하였다.

실험동물

8개월령의 암수의 개(Beagle)를 Marshall Farms(USA)으로부터 암컷 11마리, 수컷 11마리를 구입하여 실험실에 순화시키는 기간을 약 1주일 두었으며, 그 기간중 일반증상을 관찰하여 건강한 동물을 암수 각각 10마리씩 선정하여 시험에 제공하였다. 개체식별은 사육상자별 tag 표시법을 이용하고 사용동물실의 입구에는 시험번호, 표재, 동물실 시험기간, 시험책임자명을 기재한 label을 첨부하였다.

사육환경

온·습도 범위는 각각 온도 $23 \pm 3^\circ\text{C}$, 상대습도 $50 \pm 10\%$ 이었으며, 환기회수는 10~12회/hr, 형광등 조명으로 12시간 명암 cycle(07:00 점등~19:00 소등), 조도는 150~300 Lux로 조정하여 시험 전 기간동안 일정하게 유지하였다. 사료는 개용고형사료(퓨리나 코리아 개사료)를 자유섭취시켰으며, 음수는 상수도수를 자유섭취시켰다.

시험물질 조제와 투여방법

시험의뢰자측이 공급한 분말상태의 시료를 투여당일에 생리식염수로 녹여 $0.22 \mu\text{m}$ membrane filter(Millipore, USA)를 이용하여 무균적으로 여과한 후 정맥내로 투여하였는데, 투여 횟수는 5일 연속 투여하고 23일 휴식시키는 투여방법을 각각 3회 반복하였다. 본 시험의 투여 방법이 국립보건안전연구원 예규와 달리 투여된 이유는 본 시험물질은 항암제로써 암세포 뿐만 아니라 정상세포에도 독성 작용이 있어 일정기간 투여 후 충분한 회복기를 갖고 다시 투여하는 임상적용 방법에 준하였다. 이러한 투여방법은 미국 NCI의 항암물질 전임상 평가시 개에서 독성을 평가하는데 사용하는 protocol의 일환이므로 이를 참조하였다(David, 1973). 또한 SKI 2053R의 투여군은 2.0 mg/kg/day b.w.을 15회 투여하는 군을 최고용량군으로 하여 공비 2로서 3개군을 설정하였는데 이러한 용량 설정은 기존의 백금유도체 항암제와 본 시험 물질의 임상 용량 등을 감안한 예비시험을 통하여 결정하였다.

시험군의 구성

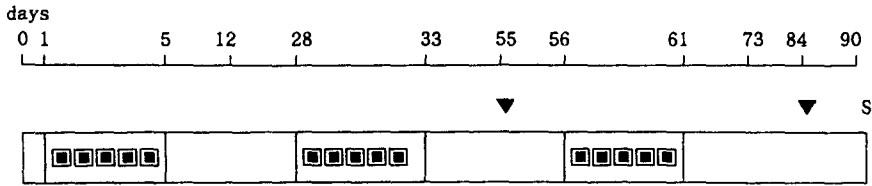
암수 각각 10마리의 beagle 개를 대조군으로 무처리대조군과 cisplatin을 0.7 mg/kg/day b.w.로 투여한 양성대조군을 두었으며, SKI 2053R을 일정한 공비 2로 저용량 투여군(0.5 mg/kg/day b.w.), 중간용량 투여군(1.0 mg/kg/day b.w.), 고용량 투여군(2.0 mg/kg/day b.w.)으로 하는 3개 용량 투여군을 두었다.

실험 Schedule 및 관찰항목

실험 schedule은 Scheme 1와 같다.

관찰항목중 일반증상 관찰은 시험 기간중에 1일 1회 실시하였다. 관찰방법은 일반임상증상의 종류(anorexia, salivation, diarrhea, vomiting, polyuria, anuria, fecal change)와 그 정도 등을 기록하였다. 사료 섭취량 측정은 사육상자 별로 급여총량과 잔량을 시험개시후 3개월까지 주 1회, 일일 사료섭취량으로 측정하였으며, 음수섭취량 측정은 사육상자별로 급수총량과 잔량으로부터 시험개시후 3개월까지 주 1회 일일 음수 섭취량으로 측정하였다.

체중측정은 모든 동물에 대하여 시험개시후에 시험종료까지 매주 1회 측정하였으며, 안검사는 전 동물에 대하여 3개월에 1회 검사하는데 부검 바로직전에 실시하였다. 또한 뇨검사는 모든 동물에 대하여 3개월에 1회 동물을 채뇨한후, 그 뇨에 대하여 외관과 뇨량을 관찰한 다음, 즉시 뇨검사용 시험지(Ames사의 N-multistix)를 사용하여 pH, protein, ketone, urobilinogen, bilirubin



Scheme 1. The design of experiment.

▼: Blood collection, ◻: Intravenous injection periods (5-consecutive daily injection), □: No treatment period, S: Sacrifice

bin, glucose 및 blood을 측정하였다(Moon 등, 1989a; Moon 등, 1989b).

혈액학적 및 혈액 생화학적 검사 중 일반 혈액학적 검사는 상완정맥을 통하여 채혈하여 적혈구수(RBC), 백혈구수(WBC), 헤마토크리트치(Hct), 헤모글로빈(Hgb), 혈소판수(PLT), 다핵중성구(Seg. N), 임파구(Lymphocyte), 단구(Monocyte), 호산구(Eosinophil), 호염기구(Basophil) 등은 Coulter counter S-plus IV(Coulter)를 이용하여 측정하였으며 일반 생화학적 검사는 채취한 혈액의 일부를 실온에 30분간 방치하여 응고후 원심분리(3,000 rpm×15 min)해서 얻은 혈청에 대해서 alanine transaminase(ALT), aspartate transaminase(AST), alkaline phosphatase(ALP), 혈당(blood glucose), 총단백(total protein), bilirubin, 혈액요소질소(BUN), creatinine, Na, K 및 Cl 등을 자동분석기(RA-XT, Technicon)를 이용하여 측정하였다(Kang과 Lee, 1992).

부검

시험기간중 사망동물이나 빈사동물 및 시험종료 후 전 생존동물에 대하여 방혈, 치사시커 육안적으로 장기를 검사하였다.

장기중량측정

전 시험동물에 대하여 간장, 신장(좌, 우), 비장, 심장, 폐장, 부신(좌, 우), 뇌, 갑상선, 난소(좌, 우), 고환(좌, 우), 췌장, 뇌하수체 등의 체중에 대한 상대장기중량으로 측정하였다.

병리조직 검사

시험동물 모두에 대하여 충분한 방혈을 시킨 후, 장기중량 측정이 끝난 모든 장기를 10% 중성 포르말린액에 고정하였다. 2주간 이상의 충분한 고정을 거친 모든 장기조직은 파라핀 포매기(Fisher, Histomatic Tissue Processor, 166A)에 포매하여 마이크로톰(AO Rotary Microtome)으로 4~5 μm 절편을 만들어 hematoxylin & eosin 염색을 하여 관찰하였다.

통계학적 방법

본 실험에서 얻은 측정치의 통계학적 분석은 통계처리 computer program인 SAS(Statistical Analysis System)를 이용하여, non-parametric one way Kruskal-Wallis test를 실시하여 유의성을 검정하였다. 또한, 병리조직학적으로 관찰된 병변의 분석은 x²(Chi-square) 검정을 하였다.

결 과

임상증상

무처치 대조군(T1)의 모든 암수의 개에서 투약 및 휴약의 전 시험기간동안 특이적인 임상

증상을 관찰할 수 없었다.

SKI 2053R의 저용량 투여군(T2)에서 첫번째 투여 cycle에서는 암수 모두에서 특이적인 임상증상이 관찰되지 않다가 수컷이 휴약 3일째에 구토를 하다가 회복되었으며, 두번째 투여 cycle에서는 연변과 설사를 하였으나 휴약시 회복이 되었다. 3번째 투여 cycle에서 수컷의 개는 특이적인 임상증상이 관찰되지 않았으며, 휴약기간까지 아무런 임상증상을 관찰하지 못하였다. 그러나 암컷의 개는 투약기에 뇨량의 감소와 구토가 관찰되었으며, 휴약시 설사와 구토를 하는 것이 관찰되었다.

SKI 2053R의 중간용량 투여군(T3)의 암수 모두에서 첫번째 투여 cycle 기간동안 아무런 특이적인 임상증상을 관찰하지 못하였으나 휴약기간중 휴약 말기에 구토 및 연변을 누는 것이 관찰되었다. 두번째 투여 cycle에서는 연변과 설사를 누는 개들이 관찰되었으며, 휴약기간동안 구토, 점액질의 설사 및 유연(salivation)을 하다가 사망하는 개체도 관찰되었다. 3번째 투여 cycle에서는 많이 회복이 되었으나, 휴약기간에 심한 유연과 설사를 하는 것이 관찰되었다.

SKI 2053R의 고용량 투여군(T4)에서 첫번째 휴약기에 구토와 설사를 하며, 개체에 따라서 심하게 우울한 증상을 나타내다가 수컷과 암컷의 개가 1마리씩 사망하고, 투약기와 휴약기에 나머지 살아있는 개들은 심한 유연 및 구토와 설사를 하는 것이 관찰되다가 암컷의 1마리도 3번째 휴약기에 점액성의 설사를 한 후 사망하였으며, 수컷의 1마리는 시험종료시까지 살아 어느정도 회복이 되었다.

양성대조물질인 cisplatin 투여군은 시험기간중 모두 사망하였는데, 구토와 혈액성 설사증상을 보이다가 사망하였다.

사망율

암컷에서는 양성대조물질인 cisplatin을 투여한 군과 고용량 투여군(2.0 mg/kg/day)에서 모두 사망하였으며, 중간용량 및 저용량으로 투여한 군과 무처치 대조군은 1마리도 사망하는 동물이 없었다(Table 1).

수컷에서는 양성대조물질을 투여한 군에서 모두 사망하였으며, 고용량 투여군(2.0 mg/kg/day)과 중간용량 투여군(1.0 mg/kg/day)에서 각각 1마리씩 사망하였으나, 저용량투여군(0.5 mg/kg/day) 및 무처치 대조군은 사망하는 동물을 관찰할 수 없었다.

체중 변화

수컷의 체중은 양성대조물질을 투여한 군(T5)이 시험 전 기간을 통하여 시험물질을 투여한 군보다 낮았고, 시험물질 투여군은 어느정도 용량의존적인 양상을 나타내었다. 한편, 암컷의 체중의 변화는 양성대조물질 투여군이 시험물질을 투여한 군보다 시험 전 기간을 통하여 낮았고, SKI 2053R을 투여한 군들 사이에는 어떤 용량의존적인 변화를 관찰할 수 없었다(Table 2, 3과 Figure 1, 2). 또한, 모든 투여군의 사망동물에 있어서 사망하기 전에 현저한 체중감소가 관찰되었다.

안검사

부검 바로 전날, 모든 투여군과 무처치 대조군의 안검사를 실시하였으나 특이적인 임상증상을 관찰할 수 없었다(Table 4, 5).

시험종료 바로 전 살아있는 개의 뇨검사 소견

양성대조물질인 cisplatin을 투여한 군의 뇨검사는 뇨검사 실시전 모두 사망하여 검사할 수 없었다.

수컷의 뇨검사 소견은 중간용량(1.0 mg/kg/day)과 고용량(2.0 mg/kg/day) 투여군의 개에서

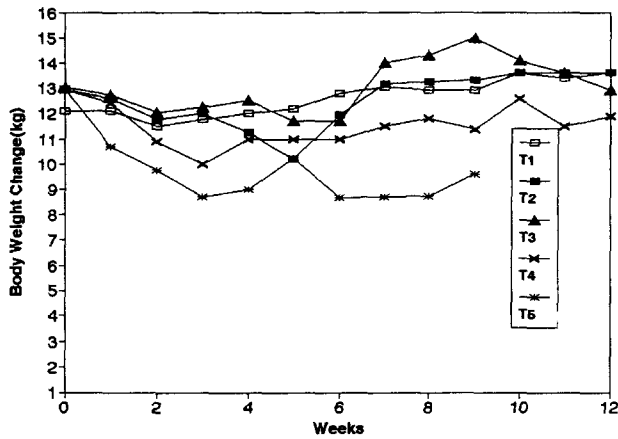


Figure 1. Mean body weight changes of male beagle dogs.

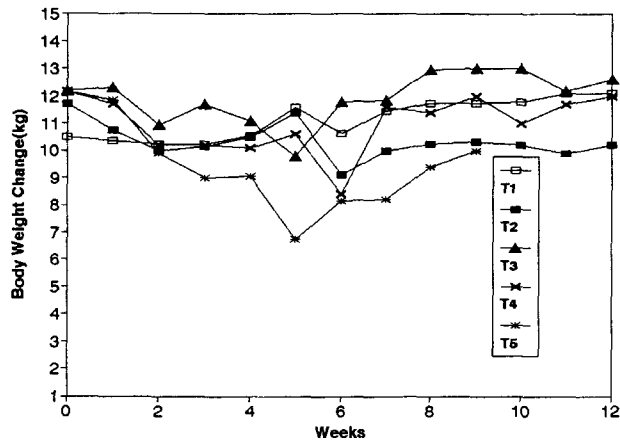


Figure 2. Mean body weight changes of female beagle dogs.

각각 1마리씩 미약한 단백뇨가 관찰되었으나, 다른 검사 항목에 대해서는 아무런 이상이 관찰되지 않았다(Table 6).

암컷의 뇨검사 소견은 3개 용량 투여군 모두에서 미약한 단백뇨가 관찰되었으며, 수컷에서와 마찬가지로 다른 검사 항목에 대해서는 아무런 이상이 관찰되지 않았다(Table 7).

혈액학적 및 혈청 생화학적 검사 소견

2번째 투여 cycle과 3번째 투여 cycle사이의 휴지기(55일째)에 혈액학적 검사에서, SKI 2053R 투여군의 수컷과 암컷의 WBC와 platelet치가 무처리 대조군에 비하여 용량상관적으로 고용량으로 갈수록 현저하게 떨어지는 경향을 보였으며, 이들 용량 투여군에서 임파구 비율의 현저한 증가와 더불어 단구비율의 현저한 증가가 관찰되었다(Table 8, 9). 그러나 이와는 상반되게 시험종료전 1주에 검사한 혈액학적 검사에서는 platelet치가 대조군에 비하여 고용량으로 갈수록 높은 경향을 보였고, WBC는 대조군과 비슷하였다(Table 12, 13).

2번째 투여 cycle과 3번째 투여 cycle 사이의 휴지기(55일째)에 혈청생화학적 검사소견에서

Table 1. Mortality of male and female beagle dogs

Sex	Groups	Dose (mg/kg /day)	Weeks													Mortality	
			0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12		13
Male	T1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	T2	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	T3	1.0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1/2
	T4	2.0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1/2
	T5	0.7	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	2/2
Female	T1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	T2	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	T3	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0/2
	T4	2.0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2/2
	T5	0.7	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2/2

Table 2. Body weights of male beagle dogs

(unit : kg)

Weeks	Groups Dose (mg/kg/day)	T1	T2	T3	T4	T5
		0	0.5	1.0	2.0	0.7
0		12.1± 0.8 (2) ^a	13.0± 0.6 (2)	13.1± 0.2 (2)	13.0± 0.1 (2)	13.0± 0.0 (2)
1		12.1± 0.8 (2)	12.6± 0.2 (2)	12.8± 1.0 (2)	12.4± 0.4 (2)	10.7± 1.2 (2)
2		11.5± 0.6 (2)	11.8± 0.4 (2)	12.1± 1.0 (2)	10.9± 0.9 (2)	9.8± 1.4 (2)
3		11.8± 0.8 (2)	12.0± 0.5 (2)	12.3± 0.9 (2)	10.0 (1)	8.7± 1.8 (2)
4		12.0± 1.0 (2)	11.3± 0.3 (2)	12.6± 1.0 (2)	11.0 (1)	9.0± 2.2 (2)
5		12.2± 1.0 (2)	10.2± 0.2 (2)	11.7± 0.8 (2)	11.0 (1)	10.3± 1.5 (2)
6		12.8± 0.7 (2)	12.0± 0.6 (2)	14.0 (1)	11.5 (1)	8.7 (1)
7		13.1± 0.4 (2)	13.2± 1.3 (2)	14.3 (1)	11.8 (1)	8.7 (1)
8		12.9± 0.4 (2)	13.3± 1.3 (2)	15.0 (1)	11.4 (1)	9.6 (1)
9		13.6± 0.1 (2)	13.6± 2.1 (2)	14.1 (1)	12.6 (1)	- (0)
10		13.4± 0.3 (2)	13.6± 1.4 (2)	13.6 (1)	11.5 (1)	- (0)
11		13.6± 0.1 (2)	13.6± 2.0 (2)	12.9 (1)	11.9 (1)	- (0)
12		13.8± 0.2 (2)	13.7± 1.3 (2)	13.4 (1)	12.0 (1)	- (0)

Values are expressed as mean± S.D.

^a: No. of animals examined.

수컷과 암컷의 ALP치가 무처리 대조군에 비하여 현저하게 SKI 2053R 투여군들이 증가하였으며, 그 밖의 항목에 대해서는 유의한 변화를 관찰하지 못하였다(Table 10, 11). 또한, 이러한 ALP치는 부검 1주전에도 지속적으로 대조군에 비하여 SKI 2053R 3개용량 투여군이 용량 상

Table 3. Body weights of female beagle dogs (unit : kg)

Week	Groups Dose (mg/kg/day)	T1	T2	T3	T4	T5
		0	0.5	1.0	2.0	0.7
0		10.5± 1.1 (2) ^a	11.7± 0.9 (2)	12.2± 0.2 (2)	12.2± 0.9 (2)	12.2± 0.2 (2)
1		10.4± 1.2 (2)	10.8± 1.8 (2)	12.3± 0.8 (2)	11.7± 0.3 (2)	11.9± 0.7 (2)
2		10.3± 1.9 (2)	10.0± 1.1 (2)	11.0± 0.5 (2)	10.2± 0.3 (2)	9.9± 1.0 (2)
3		10.3± 1.8 (2)	10.2± 1.1 (2)	11.7± 0.3 (2)	10.1 (1)	9.0± 1.5 (2)
4		10.6± 1.9 (2)	10.5± 1.4 (2)	11.1± 1.1 (2)	10.6 (1)	9.1± 1.7 (2)
5		11.6± 0.9 (2)	11.4± 0.4 (2)	9.8± 0.3 (2)	8.4 (1)	6.8± 1.3 (2)
6		10.7± 2.1 (2)	9.1± 0.7 (2)	11.8± 0.4 (2)	11.6 (1)	8.2± 1.7 (2)
7		11.5± 2.4 (2)	10.0± 0.7 (2)	11.9± 0.4 (2)	11.4 (1)	9.4 (1)
8		11.8± 2.0 (2)	10.3± 0.8 (2)	13.0± 0.3 (2)	12.0 (1)	10.0 (1)
9		11.8± 2.3 (2)	10.2± 1.0 (2)	13.0± 1.3 (2)	11.0 (1)	— (0)
10		12.1± 2.3 (2)	9.9± 1.3 (2)	12.2± 0.6 (2)	— (0)	— (0)
11		12.1± 2.5 (2)	10.2± 1.4 (2)	12.6± 0.8 (2)	— (0)	— (0)
12		12.5± 0.1 (2)	10.8± 2.0 (2)	12.9± 0.2 (2)	— (0)	— (0)

Values are expressed as mean± S.D.

^a: No. of animals examined.

Table 4. Ophthalmoscopy of male beagle dogs

Group	T1	T2	T3	T4
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0
Day 90				
No. of animals examined	2	2	1	1
Normal	2	2	1	1

Table 5. Ophthalmoscopy of female beagle dogs

Group	T1	T2	T3	T4
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0
Day 90				
No. of animals examined	2	2	2	0
Normal	2	2	2	0

Table 6. Urinalysis of male beagle dogs

Parameters	Detection level	T1 2 ^a	T2 2	T3 1	T4 1	T5 0
pH	6.8	0	0	0	0	— ^b
	7.0	0	1	0	0	—
	7.5	1	1	0	1	—
	8.0	1	0	0	0	—
	8.5	0	0	1	0	—
Protein	—	2	2	0	0	—
	±	0	0	0	1	—
	30 mg/dl	0	0	1	0	—
	100 mg/dl	0	0	0	0	—
	300 mg/dl	0	0	0	0	—
Glucose	Normal	2	2	1	1	—
	± 0.1 g/dl	0	0	0	0	—
	+ 0.25 g/dl	0	0	0	0	—
	+ + 0.5 g/dl	0	0	0	0	—
Ketone	—	2	2	1	1	—
	±	0	0	0	0	—
	++	0	0	0	0	—
	+++	0	0	0	0	—
Urobilinogen	Normal	2	2	1	1	—
	1 mg/dl	0	0	0	0	—
	2 mg/dl	0	0	0	0	—
	4 mg/dl	0	0	0	0	—
Bilirubin	8 mg/dl	0	0	0	0	—
	—	2	2	1	1	—
	+	0	0	0	0	—
	++	0	0	0	0	—
Blood	+++	0	0	0	0	—
	—	2	2	1	1	—
	± (비용혈)	0	0	0	0	—
	± (용혈)	0	0	0	0	—
	+	0	0	0	0	—

^a; No. of final sacrificed animals

^b; Couldn't detect because all dogs were dead.

Table 7. Urinalysis of female beagle dogs

Parameters	Detection level	T1 2 ^a	T2 2	T3 2	T4 0	T5 0
pH	6.8	0	1	0	— ^b	—
	7.0	0	0	1	—	—
	7.5	1	1	1	—	—
	8.0	1	0	0	—	—
	8.5	0	0	0	—	—
Protein	—	1	1	1	—	—
	±	1	1	1	—	—
	30 mg/dl	0	0	0	—	—
	100 mg/dl	0	0	0	—	—
	300 mg/dl	0	0	0	—	—

Table 7. Continued from Table 7.

Parameters	Detection level	T1 2 ^a	T2 2	T3 2	T4 0	T5 0
Glucose	Normal	2	2	2	-	-
	± 0.1 g/dl	0	0	0	-	-
	+0.25 g/dl	0	0	0	-	-
	++0.5 g/dl	0	0	0	-	-
Ketone	-	2	2	2	-	-
	±	0	0	0	-	-
	++	0	0	0	-	-
	+++	0	0	0	-	-
Urobilinogen	Normal	2	2	2	-	-
	1 mg/dl	0	0	0	-	-
	2 mg/dl	0	0	0	-	-
	4 mg/dl	0	0	0	-	-
Bilirubin	8 mg/dl	0	0	0	-	-
	-	2	2	2	-	-
	+	0	0	0	-	-
	++	0	0	0	-	-
Blood	+++	0	0	0	-	-
	-	2	2	2	-	-
	± (비용혈)	0	0	0	-	-
	± (용혈)	0	0	0	-	-
	+	0	0	0	-	-

^a; No. of final sacrificed animals

^b; Couldn't detect because all dogs were dead.

Table 8. Hematological values of male beagle dogs at day 55

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	1	1	1
RBC($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.10± 0.85	6.55± 0.59	6.71	4.82	5.84
PCV(%)	41.00± 1.41	45.50± 2.12	44.00	33.00	39.50
Hgb(g/dl)	17.05± 4.60	21.45± 0.35	19.30	15.30	15.10
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	10.55± 0.28	8.68± 4.07	3.50	5.90	2.05
Platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	109.52± 43.35	89.05± 15.20	54.71	8.91	8.58
Segmented Neut.	67.00± 4.24	53.50± 0.71	6.00	14.00	8.00
Stab cell	1.50± 2.12	3.00± 1.41	2.00	0.00	0.00
Lymphocyte	28.00± 2.83	41.50± 2.12	83.00	81.00	80.00
Eosinophil	0.00± 0.00	1.00± 0.00	1.00	0.00	10.00
Basophil	0.00± 0.00	0.00± 0.00	0.00	0.00	0.00
Monocyte	3.50± 3.54	1.00± 1.41	8.00	5.00	2.00

Values are expressed as mean± S.D.

관적으로 높았다(Table 14, 15).

한편, 양성 대조군인 cisplatin을 투여한 군에서는 BUN과 creatinine이 2번째 투여 cycle과 3번째 투여 cycle 사이의 휴지기(55일째)의 혈청생화학적 검사소견에서 대조군에 비하여 현저하게 높았다(Table 10, 11).

Table 9. Hematological values of female beagle dogs at day 55

Groups	T1		T2		T3		T4		T5	
Dose (mg/kg/day)	0		0.5		1.0		2.0		0.7	
Parameter/No. of animal	2		2		2		1		1	
RBC($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.05	± 0.54	5.92	± 0.04	6.39	± 0.12	5.32		6.28	
PCV(%)	43.50	± 0.71	40.50	± 0.71	40.00	± 2.83	39.00		42.00	
Hgb(g/dl)	20.50	± 0.14	19.40	± 1.13	19.45	± 0.35	18.20		18.80	
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	11.78	± 1.17	6.54	± 1.12	5.60	± 2.83	3.05		3.65	
Platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	120.97	± 21.40	130.85	± 120.24	114.12	± 24.65	56.76		6.90	
Segmented Neut.	71.00	± 0.00	44.00	± 32.53	32.00	± 36.77	62.00		31.00	
Stab cell	0.50	± 0.71	3.00	± 2.83	3.50	± 3.54	5.00		0.00	
Lymphocyte	25.50	± 0.71	49.00	± 31.11	59.00	± 38.18	26.00		61.00	
Eosinophil	3.00	± 1.41	2.00	± 2.83	0.50	± 0.71	0.00		7.00	
Basophil	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00	± 0.00	0.00		0.00	
Monocyte	0.00	± 0.00	2.00	± 1.41	5.00	± 2.83	7.00		1.00	

Values are expressed as mean \pm S.D.

Table 10. Serum biochemical values of male beagle dogs at day 55

Groups	T1		T2		T3		T4		T5	
Dose (mg/kg/day)	0		0.5		1.0		2.0		0.7	
Parameter/No. of animal	2		2		1		1		1	
Glucose	69.00	± 0.00	81.50	± 3.54	100.00		73.00		46.00	
TP	6.05	± 0.49	6.35	± 0.21	6.30		6.40		6.40	
AST	22.50	± 7.78	30.00	± 0.00	30.00		42.00		19.00	
ALT	15.00	± 1.41	23.50	± 3.54	17.00		14.00		12.00	
ALP	183.00	± 22.63	286.50	± 197.28	466.00		490.00		645.00	
BUN	13.00	± 0.00	19.00	± 8.49	7.00		9.00		32.00	
Creatinine	0.95	± 0.07	0.85	± 0.21	1.00		0.92		2.10	
Na ⁺	143.00	± 1.41	137.00	± 0.00	137.00		142.00		140.00	
K ⁺	4.40	± 0.28	4.90	± 0.42	4.60		4.80		4.20	
Cl ⁻	110.00	± 5.66	117.50	± 2.12	104.00		123.00		128.00	
Bilirubin	0.40	± 0.07	0.07	± 0.01	0.19		0.07		0.19	

Values are expressed as mean \pm S.D.

TP, total protein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen.

부검소견

1) 시험기간중 사망한 개에 대한 부검

양성대조군인 cisplatin 투여군에서 외모는 털이 거칠고 수척해 있었으며, 부검시에는 십이지장에서 직장까지 장점막이 점액성의 딸기즙양의 물질로 덮여 있었으며(Figure 3), 장점막에는 직경 1.5 cm 정도되는 둥근 함몰부위가 여러군데 관찰되었다. 신장의 피막은 박리가 쉽지 않았다. 한편, 다른 장기에서는 특이할 만한 육안적 병변을 관찰하지 못하였다.

SKI 2053R의 고용량 투여군 및 중간용량 투여군에서 사망한 개는 외모는 거칠고 수척하였으며, 항문주위가 지저분하였다. 부검시는 십이지장의 점막에는 직경 1~1.5cm 되는 둥근 함몰부위가 군데군데 관찰되었으며(Figure 4), 점막은 충, 출혈이 관찰되었다. 또한, 양성대조군에 비하여 정도는 덜하지만, 전 장점막에 충출혈이 관찰되었다(Figure 5). 한편, 다른 장기들에서는

Table 11. Serum biochemical values of female beagle dogs at day 55

Groups	T1		T2		T3		T4		T5	
Dose (mg/kg/day)	0		0.5		1.0		2.0		0.7	
Parameter/No. of animal	2		2		2		1		1	
Glucose	65.00±	1.41	73.50±	13.44	79.50±	13.44	87.00	105.50		
TP	6.25±	0.21	6.30±	0.71	6.15±	0.64	7.00	6.35		
AST	23.50±	10.61	35.50±	3.54	32.50±	6.36	26.00	31.00		
ALT	16.50±	0.71	14.50±	3.54	58.00±	56.57	14.00	50.50		
ALP	275.00±	151.32	290.50±	202.94	362.50±	163.34	502.00	286.50		
BUN	10.00±	2.83	8.00±	1.41	12.50±	12.02	5.00	128.0		
Creatinine	0.90±	0.00	0.99±	0.00	0.90±	0.14	0.70	4.90		
Na ⁺	140.00±	2.83	139.50±	0.71	140.00±	1.41	135.00	141.00		
K ⁺	4.35±	0.07	4.15±	0.49	4.60±	0.00	4.20	4.20		
Cl ⁻	109.50±	7.78	120.00±	0.00	115.50±	0.71	107.00	115.00		
Bilirubin	0.18±	0.11	0.30±	0.30	0.10±	0.00	0.35	0.44		

Values are expressed as mean± S.D.

TP, total protein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood urea nitrogen.

Table 12. Hematological values of male beagle dogs at one week before sacrifice

Groups	T1		T2		T3		T4		T5	
Dose (mg/kg/day)	0		0.5		1.0		2.0		0.7	
Parameter/No. of animal	2		2		1		1		0	
RBC($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.94±	1.22	6.61±	0.52	5.36	4.17	—	—	—	—
PCV(%)	45.50±	6.36	45.00±	1.41	38.00	32.00	—	—	—	—
Hgb(g/dl)	17.40±	1.56	16.85±	0.21	14.30	11.60	—	—	—	—
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	11.85±	0.69	14.35±	0.23	21.63	10.95	—	—	—	—
Platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	104.51±	20.70	106.23±	22.43	281.18	239.91	—	—	—	—
Segmented Neut.	69.00±	12.73	60.00±	7.07	52.00	36.00	—	—	—	—
Stab cell	9.50±	2.12	17.50±	16.26	31.00	38.00	—	—	—	—
Lymphocyte	20.00±	15.56	14.00±	7.07	8.00	15.00	—	—	—	—
Eosinophil	0.00±	0.00	0.50±	0.71	0.00	4.00	—	—	—	—
Basophil	0.00±	0.00	0.00±	0.00	0.00	0.00	—	—	—	—
Monocyte	1.50±	0.71	8.00±	1.41	9.00	9.00	—	—	—	—

Values are expressed as mean± S.D.

특이할만한 육안적 이상을 발견하지 못하였다.

2) 시험종료시 부검 소견

시험 기간중 사망한 동물에서 관찰되었던 장관내의 동근 함몰 병변은 많이 치유되어 주위가 증식되어 부풀어 올라 있는 양상을 띄고 있었으며, 병변의 직경도 작아져서 0.2 cm~0.7 cm로 작았다(Figure 6). 고용량군(T4)의 장관은 시험종료시까지 장관내 출혈이 관찰되었으나, 일반적으로 병변은 사망한 동물에 비하여 많이 완화되어 있었다(Figure 7). 한편, 사망한 동물의 직장에서 관찰된 출혈소견은 모든 군에서 관찰되지 않았다(Figure 8).

체중에 대한 각종 장기의 상대중량

수컷의 고용량 투여군의 폐장의 중량이 무처리 대조군에 비하여 현저하게 높았으며, 수컷의

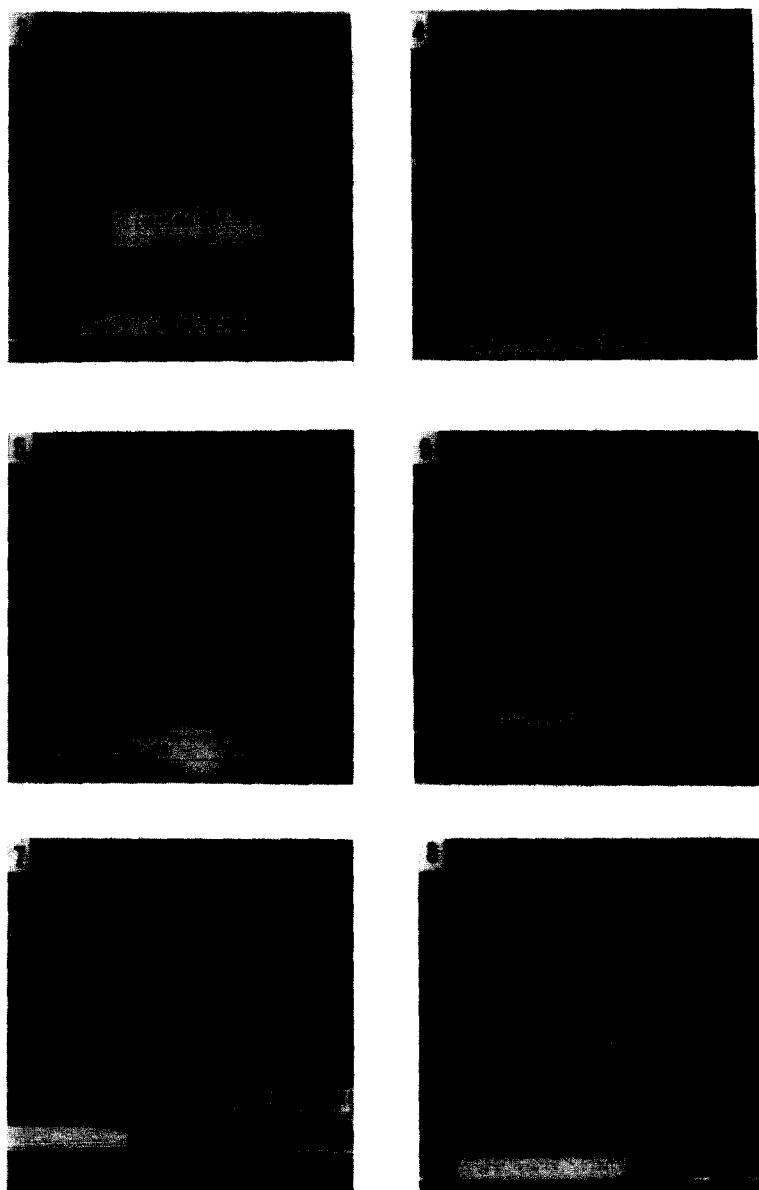


Figure 3. The autopsy finding of intestinal mucosa of dead dog given cisplatin (0.7 mg/kg/day). Intestinal mucosa was covered with strawberry-like materials from duodenum to rectum.

Figure 4. The autopsy finding of intestinal mucosa of dead dog given SKI 2053R (1.0 and 2.0 mg/kg/day). Several round depression lesions were observed in the intestinal mucosa of duodenum.

Figure 5. The autopsy finding of intestinal mucosa of dead dog given SKI 2053R (1.0 and 2.0 mg/kg/day). The hemorrhage and congestion were shown.

Figure 6. The autopsy finding of intestinal mucosa of dog given SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Compared to dead dogs, round depression lesions were alleviated.

Figure 7. The autopsy finding of intestinal mucosa of dogs given SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Compared to dead dogs during the experiment, round depression lesions were alleviated, but hemorrhage was observed.

Figure 8. The autopsy finding of rectum of survived dog given SKI 2053R (2 mg/kg/day). Rectum was normal.

Table 13. Hematological values of female beagle dogs at one week before sacrifice

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	2	1	0
RBC($\times 10^6/\mu\text{l}$)	6.68 \pm 0.58	6.55 \pm 0.65	5.43 \pm 0.33	—	—
PCV(%)	48.00 \pm 4.24	42.50 \pm 3.54	40.00 \pm 2.83	—	—
Hgb(g/dl)	18.00 \pm 1.13	15.70 \pm 1.56	14.95 \pm 1.20	—	—
WBC($\times 10^3/\mu\text{l}$)	11.19 \pm 4.33	15.25 \pm 0.95	10.25 \pm 0.27	—	—
Platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	94.99 \pm 46.29	177.79 \pm 54.37	136.38 \pm 48.94	—	—
Segmented Neut.	67.00 \pm 16.97	68.50 \pm 2.12	65.00 \pm 15.56	—	—
Stab cell	11.00 \pm 8.49	14.00 \pm 0.00	10.00 \pm 2.83	—	—
Lymphocyte	13.00 \pm 2.83	11.00 \pm 2.83	23.50 \pm 10.61	—	—
Eosinophil	2.50 \pm 3.54	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	—	—
Basophil	0.50 \pm 0.71	0.00 \pm 0.00	0.00 \pm 0.00	—	—
Monocyte	6.00 \pm 1.41	6.50 \pm 4.95	1.50 \pm 2.12	—	—

Values are expressed as mean \pm S.D.

Table 14. Serum biochemical values of male beagle dogs at one week before sacrifice

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	1	1	0
Glucose	37.59 \pm 26.16	52.00 \pm 1.41	29.00	55.00	—
TP	7.49 \pm 0.42	6.75 \pm 0.21	6.50	6.20	—
AST	49.50 \pm 6.36	32.00 \pm 1.41	52.00	38.00	—
ALT	24.50 \pm 7.78	27.50 \pm 4.95	51.00	26.00	—
ALP	133.00 \pm 2.83	185.00 \pm 93.34	219.00	274.00	—
BUN	13.50 \pm 3.54	12.50 \pm 2.12	12.00	13.00	—
Creatinine	1.00 \pm 0.00	1.05 \pm 0.07	1.10	0.90	—
Na ⁺	151.50 \pm 10.61	142.00 \pm 1.41	141.00	144.00	—
K ⁺	4.55 \pm 0.21	4.65 \pm 0.07	4.90	4.90	—
Cl ⁻	99.50 \pm 3.54	102.50 \pm 6.36	100.00	98.00	—
Bilirubin	0.18 \pm 0.02	0.20 \pm 0.00	0.18	0.14	—

Values are expressed as mean \pm S.D.

TP, total protein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood nitrogen urea.

그 밖의 장기 및 암컷의 모든 장기의 중량은 무처리 대조군에 비하여 유의한 변화를 관찰하지 못하였다(Table 16, 17).

병리조직 검사 소견

각 투여군간 공통적으로 나타나는 병리조직검사소견은 SKI 2053R을 고용량(2.0 mg/kg/day)으로 투여한 군의 개에서, 신장의 세뇨관들의 심한 변성(degeneration)과 괴사(necrosis)가 관찰되었고(Figure 9), 간장은 심한 울혈(congestion)이 관찰되었으며(Figure 10), 비장은 백수(white pulp)의 위축이 현저하게 관찰되었다(Figure 11). 소장과 대장 모두 심한 출혈과 더불어 염증이 심하여 장용모의 융합과 탈락이 관찰되었고, 염증 삼출물이 장점막상피를 덮고 있는

Table 15. Serum biochemical values of female beagle dogs at one week before sacrifice

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	2	0	0
Glucose	38.50± 20.51	30.00± 2.83	59.00± 1.41	—	—
TP	7.30± 0.14	7.20± 0.14	6.80± 0.00	—	—
AST	41.00± 4.24	41.00± 15.56	27.50± 17.68	—	—
ALT	28.00± 7.07	23.50± 0.71	20.00± 4.24	—	—
ALP	169.50± 70.00	177.50± 120.92	197.00± 87.68	—	—
BUN	10.00± 2.83	10.50± 2.12	8.50± 2.12	—	—
Creatinine	1.10± 0.14	0.85± 0.07	0.95± 0.07	—	—
Na ⁺	146.00± 5.66	143.00± 1.41	142.00± 1.41	—	—
K ⁺	4.75± 0.49	4.15± 0.49	4.70± 0.71	—	—
Cl ⁻	98.00± 0.00	96.00± 5.66	98.50± 3.54	—	—
Bilirubin	0.20± 0.06	0.29± 0.06	0.18± 0.04	—	—

Values are expressed as mean± S.D.

TP, total protein; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; ALP, alkaline phosphatase; BUN, blood nitrogen urea

Table 16. Relative organ weights of male beagle dogs on sacrifice

(unit : g%)

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	1	1	0
Liver	3.25± 0.25	3.24± 0.36	3.67	3.61	—
Spleen	0.32± 0.00	0.30± 0.03	0.29	0.30	—
Pancreas	0.21± 0.01	0.19± 0.00	0.20	0.09	—
Kidney left	0.26± 0.03	0.26± 0.01	0.23	0.28	—
Kidney right	0.26± 0.03	0.27± 0.05	0.23	0.27	—
Heart	0.93± 0.02	0.80± 0.06	0.73	0.75	—
Lung	0.77± 0.13	0.81± 0.01	0.71	1.14	—
Adrenal left (mg%)	7.23± 1.34	5.85± 0.57	4.25	5.69	—
Adrenal right (mg%)	7.37± 0.73	5.34± 0.82	4.96	7.32	—
Brain	0.57± 0.02	0.55± 0.03	0.58	0.58	—
Pituitary (mg%)	0.40± 0.26	0.27± 0.09	0.56	0.49	—
Testis left	0.07± 0.01	0.06± 0.02	0.05	0.05	—
Testis right	0.06± 0.00	0.05± 0.02	0.06	0.05	—

Values are expressed as mean± S.D.

것이 관찰되었다(Figure 12, 13).

이러한 신장, 간장, 비장, 장관에서 병변의 정도가 중간용량 투여군(1.0 mg/kg/day)이 고용량 투여군보다 많이 완화되었으며(Figure 14, 15), 저용량 투여군(0.5 mg/kg/day)에서는 무처리 대조군과 비교시 유의할 만한 변화를 관찰할 수 없었다(Figure 16, 17).

양성대조물질인 cisplatin을 투여한 군에서는 장점막의 심한 괴사 탈락과 더불어 염증 소견이 심하였으며(Figure 19), 신장의 세뇨관은 심한 변성과 괴사가 관찰되었다(Figure 20).

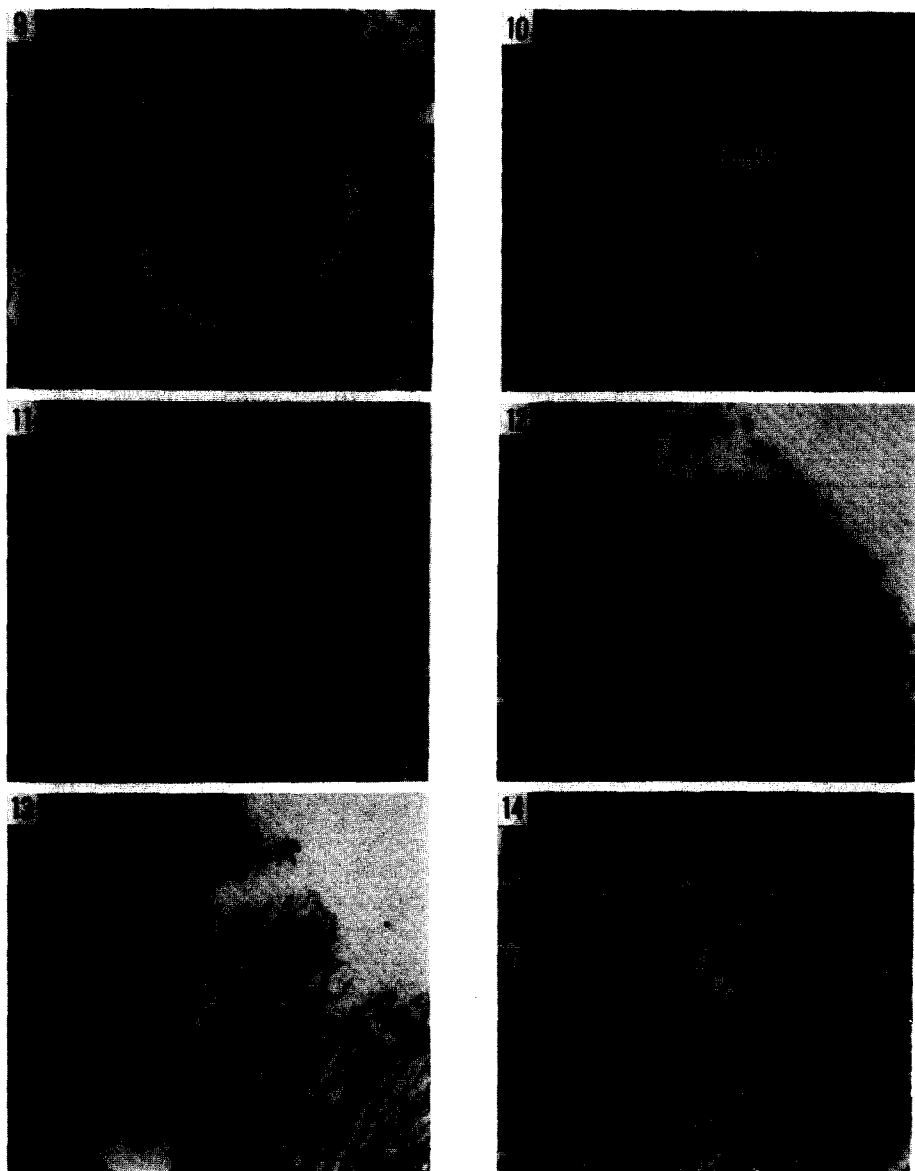


Figure 9. The kidney of beagle dog treated with SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Severe tubular degeneration and necrosis were observed. H & E, $\times 250$.

Figure 10. The liver of beagle dog treated with SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Severe congestion was observed. H & E, $\times 250$.

Figure 11. The spleen of beagle dog treated with SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Atrophy of white pulp was observed. H & E, $\times 250$.

Figure 12. The small intestine of beagle dog treated with SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Severe hemorrhage with inflammation was observed and the fusion of intestinal villi was also observed. H & E, $\times 40$.

Figure 13. The large intestine of beagle dog treated with SKI 2053R (2.0 mg/kg/day). Severe hemorrhage with inflammation was observed. H & E, $\times 40$.

Figure 14. The kidney of beagle dog treated with SKI 2053R (1.0 mg/kg/day). Mild tubular degeneration was observed. H & E, $\times 250$.

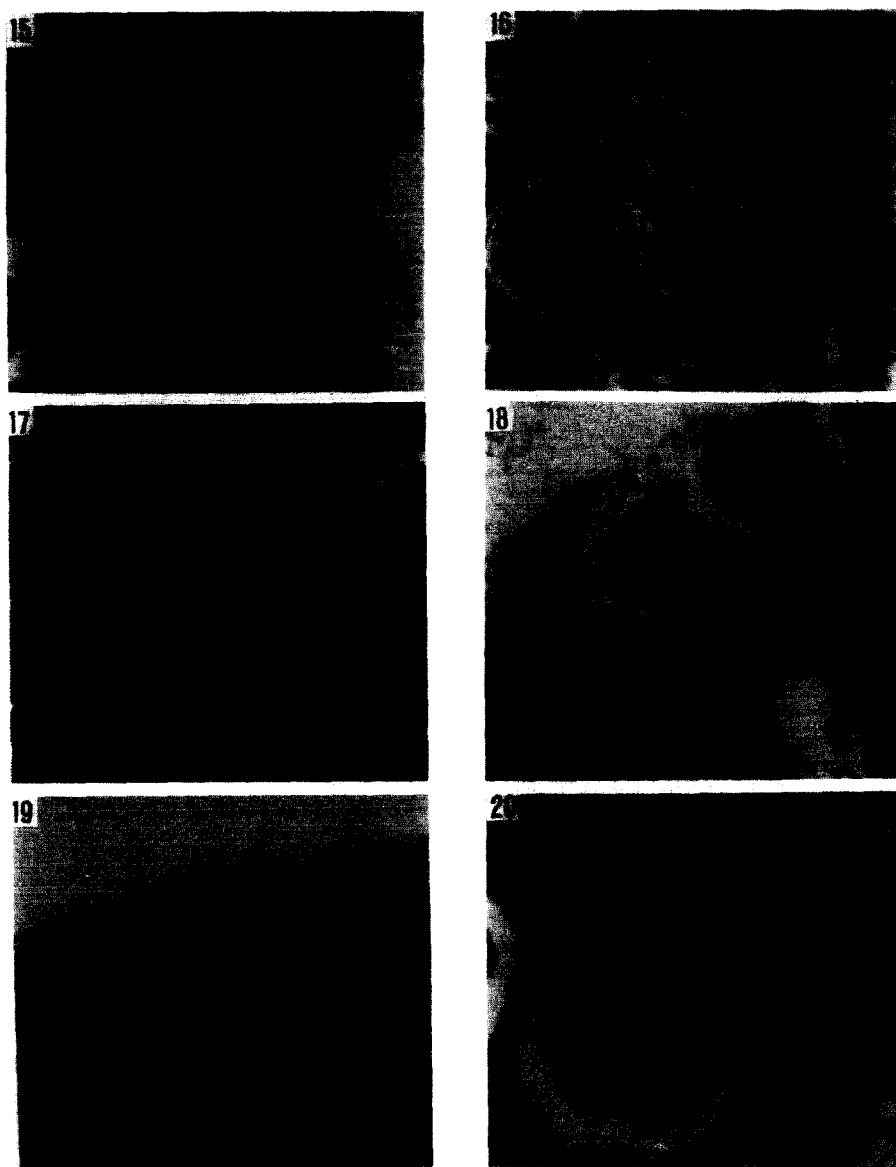


Figure 15. The small intestine of beagle dog treated with SKI 2053R (1.0 mg/kg/day). Mild inflammation was observed. H & E, $\times 250$.

Figure 16. The kidney of beagle dog treated with SKI 2053R (0.5 mg/kg/day). Kidney was normal. H & E, $\times 250$.

Figure 17. The liver of beagle dog treated with SKI 2053R (0.5 mg/kg/day). Mild congestion was observed. H & E, $\times 250$.

Figure 18. The small intestine of beagle dog intravenously treated with SKI 2053R (0.5 mg/kg/day). Mild inflammation was observed. H & E, $\times 40$.

Figure 19. The small intestine of beagle dog intravenously treated with cisplatin (0.7 mg/kg/day). Severe hemorrhage with inflammation was observed and the fusion of intestinal villi was also observed. H & E, $\times 40$.

Figure 20. The kidney of beagle dog intravenously treated with cisplatin (0.7 mg/kg/day). Severe tubular degeneration and necrosis were observed. H & E, $\times 250$.

Table 17. Relative Organ weights of female beagle dogs on sacrifice (unit : g%)

Groups	T1	T2	T3	T4	T5
Dose (mg/kg/day)	0	0.5	1.0	2.0	0.7
Parameter/No. of animal	2	2	2	0	0
Liver	3.72± 0.55	3.68± 0.42	3.67± 0.64	—	—
Spleen	0.33± 0.03	0.32± 0.03	0.39± 0.01	—	—
Pancreas	0.23± 0.02	0.22± 0.02	0.25± 0.06	—	—
Kidney left	0.26± 0.03	0.27± 0.01	0.29± 0.08	—	—
Kidney right	0.24± 0.01	0.27± 0.01	0.29± 0.06	—	—
Heart	0.88± 0.01	0.87± 0.12	0.84± 0.04	—	—
Lung	0.73± 0.11	0.97± 0.04	0.82± 0.10	—	—
Adrenal left (mg%)	7.53± 2.66	9.92± 1.99	8.55± 1.61	—	—
Adrenal right (mg%)	6.99± 1.27	10.97± 0.00	6.82± 1.67	—	—
Brain	0.62± 0.10	0.72± 0.05	0.58± 0.04	—	—
Pituitary (mg%)	0.74± 0.33	0.90± 0.07	0.82± 0.01	—	—
Ovary left (mg%)	18.31± 9.80	12.40± 9.54	11.35± 5.84	—	—
Ovary right (mg%)	11.72± 2.64	15.55± 1.18	11.74± 3.21	—	—

Values are expressed as mean± S.D.

결론 및 고찰

고용량 및 양성대조물질 투여군의 개는 죽기 전에 현저한 체중의 감소와 더불어 식욕부진과 심한 구토 및 설사를 한 후 2, 3일내에 사망하는 양상을 보였으나 저용량 투여군(0.5 mg/kg/day)에서는 이러한 임상증상이 약하였으며, 투약을 중지후 회복되는 양상을 나타내었고 사망하는 예가 관찰되지 않았다.

노검사 소견은 중간용량과 고용량 투여군의 수컷 개에서 미약한 단백뇨가 나왔으나 저용량 투여군의 개에서는 단백뇨가 관찰되지 않았다. 따라서 중간용량과 고용량 투여군의 개들은 신장 사구체의 미약한 손상이 있는 것으로 판단될 수 있으나, 용량상관성이 없었으며, 암컷에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았다. 또한, 병리조직검사에서 사구체의 손상이 거의 관찰되지 않았으며, 무처치 대조군의 사구체와 같았다. 따라서 이러한 수컷의 단백뇨는 일시적인 현상으로 사료되어진다.

자료로는 제시하지 않았지만 혈액학적 검사소견을 위하여 시험기간중 총 7번의 혈액 채취를 하였다. 이중 2번째 투여 cycle 직후인 4번째 혈액채취에서 3개 용량 투여군이 무처치 대조군에 비하여 WBC, platelet의 수가 현저하게 떨어졌으며, neutrophil 비율이 현저하게 떨어져 임파구의 상대적 증가가 관찰되었으며, 전반적으로 시험 전 기간동안 임파구의 비율의 증가가 무처치 대조군에 비해서 나타났다. 이러한 백혈구수내의 임파구 비율의 증가는 호중구수의 감소에 의한 상대적 증가로 생각되며, SKI 2053R은 백혈구 감소증과 혈소판 감소증을 일으키는 독성이 있는 것으로 판단되어진다. 그러나 이러한 백혈구 및 혈소판 감소증은 투약을 중지하였을때 어느정도 회복이 되어 백혈구치는 대조군과 비슷하였으며, 혈소판수는 대조군보다 훨씬 높은것이 관찰되었는데 이런 현상은 회복기에 나타나는 반등현상(rebounding)인 것으로 생각된다.

혈청 생화학적 검사 소견에서 AST, ALT, ALP가 무처치 대조군에 비하여 주로 증가하였으나 AST와 ALT는 시험실시전에 채혈한 혈액에서도 무처치 대조군에 비하여 높은 것이 관찰되어 이러한 수치는 거의 의미가 없는 것으로 생각된다. 단지, ALP만은 SKI 2053R을 투여후 현저하게 높아지는 것을 관찰하였다. 이러한 ALP의 증가는 육안적 및 병리조직학적 검사소견에서 확인된 장관의 손상에 기인되는 것으로 사료되어진다. 한편, 양성대조물질인 cisplatin은 BUN, creati-

nine이 대조군에 비하여 현저하게 증가하는 것이 관찰되었으며, 이러한 현상은 cisplatin의 신장독성에 기인하는 것으로 생각된다.

면밀한 병리 조직 검사를 실시한 결과, 간장, 신장, 비장에서 주로 SKI 2053R에 기인된다고 볼 수 있는 병변들이 관찰되었으며, 이러한 병변은 용량의존적으로 고용량 투여군에서보다 중간용량 투여군이 다소 완화되었으며, 저용량 투여군에서는 무처리 대조군과 비교하여 유의한 변화를 관찰하지 못하였다. 그러나 장관 특히 소장부위의 병변은 모든 투여군에서 출혈을 동반한 염증소견을 나타내고 있으며, 용량 의존적으로 증가하였다. 따라서 SKI 2053R이 장관내에 손상을 주는 것으로 생각되어진다. 그러나 사망을 및 다른 독성 결과를 cisplatin 투여군과 SKI 2053R 투여군을 비교하였을 때 SKI 2053R에 의한 독성이 약하였으며, SKI 2053R을 cisplatin 투여량의 3배까지 투여하여도 cisplatin 투여군은 모두 사망한 반면, SKI 2053R은 4마리중 1마리가 시험종료시까지 살아있었다. 따라서 개에서 SKI 2053R의 독성을 cisplatin과 비교하였을 때 SKI 2053R이 현저하게 독성이 낮은 것으로 사료된다.

따라서 이상의 아급성 독성 시험의 결과들로 부터 SKI 2053R의 무해용량은 항암제의 특성상 추정하기가 어려웠고, 최대내성용량은 0.5~0.7 mg/kg/day b.w.으로 사료된다.

참 고 문 헌

- David, J.P., David, M.Y., Ruth, D.D., David, A.C., Elton, R.H., Robert, L.D. and Anthony, M.G.(1973): Procedures for preclinical toxicology evaluation of cancer chemotherapeutic agents: Protocols of the laboratory of toxicology, Cancer Chemotherapy Reports part **3**, 3, 1-30.
- Harrap, K.R., Jones, M., Wilkinson, C.R., Clink, HMcD, Sparrow, S., Mitchley, B.C.V., Clarke, S.A. and Veasy, A. (1980): Antitumor, toxic and biochemical properties of cisplatin and eight other platinum complexes. In: Prestako A.W., Cooke S.T., Carter S.K.(eds) Cisplatin. Current status and new developments. Academic Press, New York, p. 193.
- Kang, K.S. and Lee, Y.S (1992): Acute and subacute toxicity of PDT-Hepa in rats and mice, Environmental Mutagens and Carcinogens, **12**, 35-44.
- Michael, J.F., Thor, E.B., Francis, S., Akos, Z.G. and David, J.H.C. (1989): Acute cisplatin nephrotoxicity in the rat, Pflüger Arch, **414**, 647-650.
- Moon, C.K., Park, K.S., Hwang, G.S., Mock, M.S., Kim, S.G., Jung, M.K., Won, H.S., Kim, J.Y., Lee, Y.S., Jeong, J.Y., Hur, G.H. and Kang, K.S. (1989a): Subacute toxicity of Hantabax(HFRS-vaccine) in mice, *Korean J. Toxicol.*, **5**, 111-122.
- Moon, C.K., Park, K.S., Hwang, G.S., Mock, M.S., Kim, S.G., Jung, M.K., Won, H.S., Kim, J.Y., Lee, Y.S., Jeong, J.Y., Hur, G.H. and Kang, K.S. (1989b): Subacute toxicity of Hantabax(HFRS-vaccine) in rats. *Korean J. Toxicol.*, **5**, 123-133.
- Rogenberg, B., Van Camp, L., Trasko, J.E. and Mansour, V.H. (1969): Platinum compounds: a new class of potent anti-tumor agents, *Nature*, **222**, 385.
- 국립보건 안전연구원 예규 제 10 호(1988): 의약품 등의 독성시험에 관한 지침.