

흰쥐에서 Adriamycin-유발 신독성에 대한 Thromboxane A₂ 수용체 길항제인 KT2-962의 효과

문삼영¹ · 이순복¹ · 신현진¹ · 고현철¹ · 엄애선² · 강주섭^{1*}

¹한양대학교 의과대학 약리학교실 및 의과학 연구소, ²생활과학대학 식품영양학과

Effects of Selective Thromboxane A₂-Receptor Antagonist, KT2-962 on Adriamycin-induced Nephrotoxicity in Rats

Sam-Young MOON¹, Soon-Bok LEE¹, Hyun-Jin SHIN¹, Hyun-Chul KOH¹, Ae-Son OM² and Ju-Seop KANG^{1*}

¹Dept. of Pharmacology & Institute of Biomedical Sciences, College of Medicine,

²Dept. of Food and Nutrition, College of Home Economic, Hanyang University, Seoul 133-791, Korea

(Received September 8, 2000; accepted September 21, 2000)

Abstract – The present study was designed to assess the protective effect of a selective thromboxane A₂ receptor antagonist, KT2-962 (KT2) and possible mechanisms of adriamycin(AD)-induced nephrotoxicity in rats. The male Wistar rats were given either of AD (7.5 mg/kg, i.v.) alone in the AD-group (n=5) or in KT2+AD-group (n=5) which is a combination of AD and KT2 (30 mg/kg/day, i.p.) for 10 days from 3 days before and 7 days after AD injection. The body weight, 24-hours urine volume, urine protein and urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity were measured with an interval of 2 days during 1 week. BUN, serum creatinine and creatinine clearance were measured on the 7th day. KT2 has significantly suppressed AD-induced change of body weight, 24-hours urine volume, urine protein and urinary NAG activity in the KT2+AD-group. The change of BUN, serum creatinine and creatinine clearance were significantly inhibited in the KT2+AD-group. Based on these results, it is concluded that KT2 prevents AD-induced nephrotoxicity and suggests that endogenous thromboxane A₂ may play an important role in AD-induced nephrotoxicity in rats.

Key words □ Adriamycin, Nephrotoxicity, Thromboxane A₂-receptor Antagonist, KT2-962

Adriamycin(AD; doxorubicin)은 anthracycline glycoside 계 항생제로서, *Streptomyces peucetius* var. *caesius*에서 생산되고, 유방, 난소, 방광, 폐 등의 암과 악성 임파종 및 백혈병의 치료에 광범위하게 이용되고 있다. AD의 항암작용기전은 확실치 않으나 세포의 DNA 염기와 결합되어 복합체를 형성하여 DNA 형판의 변성을 유발시켜 mRNA의 형성을 방해하거나, DNA 중합효소 및 RNA 중합효소를 억제하여 DNA와 DNA-의존성 RNA 및 단백질 합성을 억제하기도 한다. 이러한 핵산합성에 대한 작용으로 세포주기에서 합성기가 가장 민감하게 반응하고, 약물의 용량 및 투여기간에 비례하여 세포주기가 억제된다고 한다 (Jaenke, 1974). 그러나, 이러한 임상적 유용성에도 불구하고 암세포-특이성이 없어서 다양한 세포독성이 있다. 그 중에 심장세포가 가장 민감하며, 육종, 흑색종 세포, 정상 근

육십유아 세포, 골수, 소화관 경구점막세포, 모낭세포 등이 민감하고(Blum과 Carter, 1974; Rinehart 등, 1974; Le Frak 등, 1973) 동물에서 면역억제작용과 발암성도 보고되었다. 이처럼 AD은 치료지수가 낮고 독성이 강한 약물이며, 특히 골수와 심장에 대한 독성이 강하기 때문에 임상적 이용에 제한을 받아 왔다. AD의 대사 및 배설은 주로 간장과 신장에서 이루어지므로 이들 장기에 대한 광범위한 독성 연구가 필요하다고 생각된다. 일부 동물실험에서는 AD의 1회 정맥주사로 단백질뇨가 발생하는데 이러한 AD-유발 신증에서는 신장세포에서 아라키돈산 대사에 변화가 초래되어 사구체 세포에서 thromboxane A₂(TxA₂)의 합성과 요중 TxA₂의 배설이 증가하였고, 선택적인 Tx 합성효소 억제제의 투여로 TxA₂의 합성과 요중 TxA₂의 배설 및 여기에 수반되었던 단백질뇨가 부분적으로 억제되었다는 보고 (Remuzzi 등, 1985)가 있어서 AD에 의한 신장독성과 아라키돈산 대사의 변화는 부분적으로 관련된다고 생각된다.

*To whom correspondence should be addressed.

이에, 저자는 흰쥐에 AD를 1회 투여하여 신장의 기능적 변화를 관찰하고, PGH₂/TxA₂ 수용체에 대한 선택적인 길항제로서 새롭게 합성된 비prostanoid azulene계 유도체인 KT2-962를 병합투여하여 AD의 신독성 기전에 대한 해석 및 그 치료에 대한 방법을 제시하고자 본 실험을 시도하였다.

실험방법

실험군은 체중 240 gm 내외의 건강한 Wistar계 음성 흰쥐 5마리씩을 한 군으로 하여, KT2-962(KT2, Kotobuki Co. Japan)와 Adriamycin(AD; doxorubicin hydrochloride, Sigma Co, USA)을 각각 투여한 KT2-군, AD-군 및 병합투여한 KT2+AD-군으로 구분하여 실시하였다.

KT2-군은 30 mg/kg의 KT2를 10일간 복강투여하였으며, AD-군은 7.5 mg/kg의 AD를 꼬리정맥으로 1회 투여하였고, KT2+AD-군은 30 mg/kg의 KT2를 AD(7.5 mg/kg, i.p.)를 투여하기 3일전부터 7일 후까지 10일간 투여하였으며, 생리 식염수를 KT2와 동일하게 투여한 것을 대조군으로 하였다. 실험기간 동안 물과 사료섭취는 제한하지 않았다.

실험동물은 2일 간격으로 대사 cage로 옮겨 24시간 요를 채집하였고, 체중, 요배설량, 요단백질 배설량, 요 중 NAG 활성을 각각 측정하였고, 실험 최종일인 7일째에 심장천자로 혈액을 채취하여 원심분리 후에 얻은 혈청에서 자동화학 분석기(SBA-300, Gilford Co, USA)를 이용하여 혈요소질소(BUN), 요와 혈청 크레아티닌 및 크레아티닌 제

거울을 측정하였다. 요중 단백질량은 Lowry 등(1951)의 방법으로 측정하였고, 요중 N-acetyl-(D-glucosaminidase (NAG) 활성은 Horak 등(1981)의 방법에 따라 410 nm 파장에서 분광광도계(Model-260, Gilford Co, USA)로 측정하였으며, 요의 농축도에 따른 효소활성에 대한 영향을 제거하기 위하여 요중 크레아티닌 양에 대한 비율로 NAG 활성을 환산하였다. 각 군의 측정치는 평균±표준오차(n=5)로 하여 nonpaired t-test(p<0.05)으로 통계학적 유의성을 검정하였다.

실험결과

체중(g)

대조군과 KT2-군은 시일경과에 따라 증가하였으나, AD-군은 지속적으로 감소하여 1주후에는 평균 체중감소가 65.2 g이었다. 한편 KT2+AD-군의 체중감소는 23.2 g 이었으나 AD-군보다 42.0 g이 증가된 것이었다(Table I).

24시간 요 배설량(ml)

대조군과 KT2-군은 1주동안 각각 3.2 ml와 5.8 ml의 증가를 보였으나, AD-군은 AD 투여 1주일 후에 투약전치의 58.5%로 감소되었고, KT2+AD-군에서는 7일 후에도 AD-군보다 약간 증가된 감소치였다(Table II).

요 단백질량(mg)

Table I. The Effect of KT2, AD and KT2+AD on body weight(g) in Wistar male rats

Group	Day				
	0	1	3	5	7
Control	254.0 ± 2.7	257.5 ± 3.1	266.4 ± 9.4	274.5 ± 7.2	278.0 ± 16.2
KT2	256.6 ± 14.3	259.0 ± 15.5	264.8 ± 13.9	268.4 ± 14.3	276.0 ± 14.2
AD	246.4 ± 6.3	237.6 ± 8.0	216.2 ± 6.3	202.0 ± 7.0	181.2 ± 5.8*
KT2+AD	231.8 ± 3.8	239.81 ± 4.4	241.2 ± 13.8	233.0 ± 3.2	208.6 ± 3.2 [@]

Results are expressed as mean±S.E of 5 rats in each group. Control : saline only, i.p., once a day for 10 consecutive day. KT2 : KT2-962, 30 mg/kg, i.p., once a day for 10 consecutive days. AD : Adriamycin (doxorubicin hydrochloride, 7.5 mg/kg, i.v.) single injection. KT2+AD : KT2 (30 mg/kg, i.p.) was administered from 3 consecutive days before to 7 days after AD (7.5 mg/kg, i.v.) treatment. * p<0.05 vs. Control, @ p<0.05 vs. AD

Table II. The Effects of KT2, AD and KT2+AD on 24-hours urine outflow(ml) in Wistar male rats

Group	Day				
	0	1	3	5	7
Control	9.4 ± 2.1	11.9 ± 3.1	11.5 ± 0.8	12.1 ± 2.5	12.6 ± 6.0
KT2	13.8 ± 3.1	13.0 ± 2.7	15.0 ± 2.7	14.2 ± 2.6	19.6 ± 5.8
AD	10.6 ± 1.1	9.0 ± 1.1	4.4 ± 0.2*	6.2 ± 1.7*	6.2 ± 1.7*
KT2+AD	11.4 ± 1.2	12.8 ± 0.5	14.8 ± 1.1	12.0 ± 1.4 [@]	7.6 ± 0.4

Legends are the same as in Table I. *p<0.05 vs. Control, @p<0.05 vs. AD

대조군과 KT2-군은 시일경과에 따라 약간 증가하였고, AD-군은 투약 3일째 까지 심하게 감소한 후 약간 증가하였으나 7일째에도 투여전치의 44.9%에 불과하였다. 반면에 KT2+AD-군은 3일째 까지 증가한 후 감소하였으나 투약 7일째에도 투여전치의 89.4%로 AD-군보다 유의하게 증가한 것이었다(Table III).

요중 NAG 활성도(U/mg of urine creatinine)

대조군에서는 투여전치보다 12% 내외의 증가치로 비교적 일정하게 유지되었고, KT2-군에서는 3일째에 투여전치보다 98 %가 증가한 최고치에 도달한 후 점차로 감소하여 7일째의 증가량은 투여전치의 63%였다. 그러나, AD-군에서는 투약 1일 후의 활성도가 투여전치의 695%로 현저하게 증가한 후 감소되어 7일째에도 투여전치의 1.8배의 활성을 보였다. 그러나, KT2+AD-군에서는 투여 1일 후에 미약하게 증가한 후 감소하여 5일 후에는 투여전치와 비슷하였다(Table IV).

BUN 농도(mg/dl), 혈청 크레아티닌 농도(mg/dl) 및 크레아티닌 제거율(ml/min)

BUN 농도는 대조군과 KT2-군에서는 1주일 후에 증가량이 미약하였고 AD-군에서는 약 124.6 mg/dl가 증가하였고, KT2+AD-군에서는 증가량이 약 48.1 mg/dl였으나 AD-군보다 유의하게 억제된 것이었다. 혈청 크레아티닌 농도에서는 대조군과 KT2-군에서는 1주일 후에 각각 0.06 mg/dl과 0.22 mg/dl로 약간 증가하였으나, AD-군의 증가

량은 0.9 mg/dl로 KT2+AD-군의 증가량인 0.56 mg/dl보다 유의하게 증가한 것이었다. 크레아티닌 제거율은 대조군과 KT2-군에서는 1주일 후에도 미약한 변화에 불과하였으나, AD-군에서는 투여전치의 35%로 유의한 감소를 보였고, KT2+AD-군에서는 감소치가 투여전치의 83%이므로 AD-군의 감소보다 유의하게 억제된 것이었다(Table V).

고 찰

Adriamycin(AD)은 1969년에 이태리에서 최초로 임상실험을 거쳐 1970년대 중반 미국에서 항암작용이 입증되었고 (Blum 과 Carter, 1974), 그 후 많은 전이암 환자의 치료에 적용되고 있는 anthracycline 계의 항암 항생제로서 *Septomyces peucetius* var. *caesius*의 유산소성 발효나 용매추출 후 크로마토그래피 정제 등으로 얻을 수 있으며

Table IV. The Effects of KT2, AD and AD+KT2 on changes of urinary N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG) activity (% of increment) in *Wistar* male rats

Group	Day			
	1	3	5	7
Control	10.3	11.7	7.4	11.7
KT2	87.8	98.8	82.2	63.3
AD	695.4*	460.5	370.6	81.4
KT2+AD	221.4 [®]	91.5	11.3	18.2

Legends are the same as in Table I. *p<0.05 vs. Control, [®] p<0.05 vs. AD

Table III. The Effects of KT2, AD and KT2+AD on 24-hours urinary protein excretion(mg) in *Wistar* male rats

Group	Day				
	0	1	3	5	7
Control	17.4 ± 1.2	16.4 ± 3.1	18.6 ± 1.2	19.2 ± 2.0	20.4 ± 1.4
KT2	15.6 ± 1.4	18.8 ± 2.7	22.1 ± 3.1	20.8 ± 3.5	24.9 ± 4.9
AD	19.6 ± 2.3	17.7 ± 2.4	8.0 ± 0.4*	9.5 ± 3.9*	8.83 ± .6*
KT2+AD	20.7 ± 1.7	24.5 ± 0.7	24.2 ± 3.8 [®]	22.4 ± 2.7 [®]	18.5 ± 1.0 [®]

Legends are the same as in Table I. *p<0.05 vs. Control, [®]p<0.05 vs. AD

Table V. The Effects of KT2, AD and KT2+AD on serum biochemical data in *Wistar* male rats

Biochemical Data		Control	KT2	AD	KT2+AD
BUN (mg/dl)	Day 0	19.49 ± 0.94	15.08 ± 0.61	16.46 ± 1.30	15.14 ± 0.47
	Day 7	22.43 ± 1.19	16.42 ± 0.33	141.04 ± 15.53*	63.22 ± 5.63*
Creatinine (mg/dl)	Day 0	0.39 ± 0.03	0.48 ± 0.04	0.54 ± 0.02	0.52 ± 0.04
	Day 7	0.45 ± 0.03	0.70 ± 0.05	1.44 ± 0.17*	1.08 ± 0.13*
ClCr (ml/min)	Day 0	0.39 ± 0.02	0.45 ± 0.02	0.48 ± 0.01	0.48 ± 0.03
	Day 7	0.43 ± 0.02	0.58 ± 0.02	0.17 ± 0.07*	0.40 ± 0.05 [®]

Legends are the same as in Table I. *p<0.05 vs. Control, [®]p<0.05 vs. AD

(Cleveland 등, 1990; De Marco 등, 1969; Acramone 등, 1972), 구조적으로는 daunomycin과 비슷하여(Acramone 등 1967 & 1969) 급성백혈병에는 양자가 모두 효과적이지만(Bernard, 1967; Cortes 등, 1969; Malpas와 Scott 등, 1968), 소아와 성인에서 발생하는 여러가지 연조직 종양의 치료에는 daunomycin 보다 효과가 더 크고(Bonadonna 등, 1970; Gottlieb 등, 1972; Middleman 등, 1971), 치료지수도 크다(De Marco 등, 1969)는 이점이 있다. 그러나, 독성은 대부분 용량비례적이고 가역적이며, 골수독성(60-80%), 오심과 구토(80%) 등의 유해작용이 자주 나타나고, 용량과 골수의 재생능력에 좌우되는 백혈구감소증이 가장 흔한 혈액학적 독성으로서 알려져 있다(Blum과 Carter, 1974). 작열감과 발적으로 시작되어 2-3일후에는 설하점막 패양으로 발전되는 구내염도 유발하며(Bonadonna 등, 1972; Frei 등, 1972), 거의 모든 환자의 두피, 액화부, 서혜부 등에 탈모증이 나타난다(Blum과 Carter, 1974). AD에 의한 신장장애는 실험동물에서 확인되었으나(Poggi 등, 1979), 임상보고는 많지 않은 듯 하다. Burke 등(1977)은 AD로 치료 중인 폐암환자에서 발생한 급성 진행성 요독증이 주소였던 78세 남자환자의 신장조직에서 관찰된 형태학적인 변화는 AD를 투여한 흰쥐에서 볼 수 있었던 병변과 유사하다고 하였다. 또, puromycin aminonucleoside (PAN)을 투여한 동물에서는 전형적인 실험적 신증의 병태생리적 변화를 관찰할 수 있었고(Fraquhar와 Palade, 1961), 투여초기에는 사구체 상피세포의 죽세포 유합과 세포내 공포의 증가, 사립체의 변성 등이 관찰되었으며(Harkin와 Recant, 1960), 장기간 투여하면 사구체 기저막의 비후 및 세뇨관 손상과 공포형성 등이 관찰되었는데(Recant 등, 1958; Wilson 등, 1958), 이들은 PAN의 사구체 상피세포와 죽세포의 단백질 합성에 대한 억제작용과 연관된 변성으로 볼 수 있는데(Harkin와 Recant, 1960), PAN에 의해 유발된 단백뇨와 죽세포의 병변이 indomethacin 투여로 부분적으로 호전시킬 수 있었다는 연구결과가 이를 뒷받침하고 있다(Sessa 등, 1975)고 한다. Burka 등(1975)에 의하면 PAN의 작용으로 인한 적혈구막의 손상은 저 삼투압성 용혈, 적혈구 취약성의 증가 및 세포내 소기관의 변화 등을 유발하여 적혈구 감수성을 증가시키나 적혈구는 단백질 합성능력이 없으므로 신조직에 대한 PAN의 작용은 적혈구 막에 대한 직접적인 영향으로 해석된다. AD과 구조적으로 유사한 항암성 항생제인 daunorubicin도 흰쥐의 신장에서는 형태학적으로 PAN과 비슷한 독성을 보여주며, daunorubicin에 의해 유발된 수신증 흰쥐의 사구체 상피세포에서 교차 줄무늬 근원섬유가 관찰되었다(Sternberg, 1970)한다. 이러한 섬유들은 신장의 myosin 함유계(myosin-containing system)를 구성하며(Pease, 1968), AD를 투여받은 환자에서 분리된 사구체의 생화학적 검사

에서는 AD이 단백질 합성을 억제하며 직, 간접적으로 핵산합성도 억제됨을 시사되었다(Lamberts 등, 1973)고 한다. 한편, 흰쥐에 7.5 mg/kg의 AD가 단회로 정맥내 투여되면 단백뇨와 저알부민혈증 및 복수 등을 특징으로 하는 수신증이 발생되며 단백뇨는 AD투여 5-7일 후에 출현하기 시작하여 4-5주후에 최고에 도달되어 그대로 지속되었고, 혈장단백질량은 투여 7일 후부터 감소하기 시작하였으며, 지속적인 체중감소와 요량증가를 초래하였다고 한다. 투여 3-24시간 후의 조직 표본의 광학현미경조건에서는 사구체와 간질조직 및 세뇨관의 변화는 관찰할 수 없었으나, 13일 후에는 사구체 상피세포의 일부에서 공포형성을 관찰할 수 있었으며, 일부 세뇨관에서는 세뇨관내 원주형성과 세뇨관 위축을 관찰할 수 있었고, 면역형광현미경적 관찰에서는 신장 조직내에 흰쥐의 면역 globulin이나 보체 또는 fibrinogen 등의 축적을 보여주었고 AD 투여 28시간 후의 전자현미경적 관찰에서는 사구체 상피세포의 죽세포 배열의 정상배열의 이상과 같은 부분적인 형태학적인 변화가 일어났음에 불과했으나, 13일 후에는 죽세포돌기의 소실, 죽세포의 세포질에 소포와 봉입체 형성 등이 뚜렷하게 나타났고, 사구체 기저막이나 간질세포에는 이상 소견이 뚜렷이 나타나지 않았으며, 28일 후에는 죽세포 돌기들의 완전한 유합과 수많은 세포질내 소포 및 봉입체의 출현 등으로 상피세포와 죽세포의 이상이 더욱 심하게 나타났다(Bertani 등, 1982)고 한다. 이러한 형태학적인 변화는 daunomycin(Stenberg, 1970)이나 PAN(Ryan과 Karnovsky, 1975; Vernier 등, 1959)을 투여한 흰쥐의 신장에서도 관찰되었으며, 사구체 기저막의 강한 음이온성 때문에 나타나는 정상흰쥐에서의 콜로이드상 철분염색성이 AD투여로 감소되므로, 이는 AD이 사구체 기저막의 음이온성을 감소시킴을 시사하는 것으로 해석할 수 있을 것이다. 최근에 이러한 사구체 기저막 음이온성의 견지에서는 음이온성 혈장 단백질에 대한 사구체 여과에 대한 장벽역할을 하는 sialoprotein의 중요성이 제시되었으며(Brenner 등, 1977; Chang 등, 1975; Rennke 등, 1975; Rennke와 Venkatachalam, 1977), 이것은 정상 죽세포돌기의 구조를 유지하는데도 필요하다(Michael 등, 1970)고 한다. 그러나, PAN-유발 신병변에서는 사구체 기저막에서는 음전하가 감소되며, 사구체 기저막의 정전기적 장벽의 감소로 순환혈액내의 음이온성 단백질인 알부민의 여과가 증가되고(Blau와 Michael, 1972), 사구체가 양이온에 노출되면 사구체 상피세포가 손상을 입게 된다는 주장도 있어, 이를 AD이나 PAN에 의한 사구체 손상의 원인으로 설명되기도 한다(Seiler 등, 1977). 이러한 약물에 지속적으로 노출되면 사구체의 음이온이 소실되고 혈장단백질에 대한 장벽역할이 소실되어 단백뇨가 나타나게 될 것이라고 하고 있다(Blau와 Michael, 1972; Kreisberg와 Karnovsky, 1977; Michael

등, 1970; Seiler 등, 1977).

한편, 모든 조직에 정상적으로 존재하는 prostaglandin(PG)은 거의 모든 기관의 기능을 유지하는 데 중요한 역할을 하는 내인성 물질이며, 신장내의 PG의 생성과 대사의 변동은 신장의 병태생리에 직, 간접적으로 연관되어, 신장의 국소혈관저항 및 혈액의 분포와 사구체 여과율, 세뇨관의 전해질 운반과 다른 호르몬의 작용 등에 영향을 미칠 수 있다. 이와 같은 PG의 영향은 kallikrein-kinin계와 renin-angiotensin계와의 상호작용으로 나타나며, 흰쥐에서는 PGE₂의 투여로 현저한 신장혈관 확장을 관찰할 수 있다. 이처럼, PG는 angiotensin II와 같은 혈관수축물질에 대한 생리적 길항작용으로 신장의 혈액순환을 보호하는 역할을 한다고 할 수 있다. Persson 등(1984)에 의하면 meclofamate (cyclooxygenase 억제제)와 MK-421(angiotensin 전환효소 억제제)을 투여하면 tubuloglomerular feedback(TGF: 세뇨관 사구체 되먹임)에 의한 사구체여과율의 변동이 차단되므로 SNGFR(단위사구체 여과율)의 변동을 최소화하고, 사구체 전,후의 혈관저항의 변동을 동반하게 되므로 Tx-합성 효소 억제제나 Tx-수용체 길항제를 투여하면 SNGFR에 대한 TGF의 역할을 억제할 수 있으므로 TxA₂는 전사구체소 동맥의 혈류저항을 증가시켜 TGF에 의한 SNGFR의 조절에 관여한다고 할 수 있다(Welch와 Wilcox, 1988). TxA₂는 주로 신수질과 사구체세포에서 생성되는 사구체 여과율 조절에 관여하는 강력한 내인성 혈관수축물질이며(Okahara 등, 1983), 그 역할이 정상적인 신장에서는 미약하지만 병적인 상태에서는 중요하다고 한다(Richardson 과 Kunau, 1978). Remuzzi 등(1985)은 실험적 신증에서 출혈하는 단백뇨의 원인은 사구체 세포의 Tx 합성의 증가라고 하며, 실험적 신독성 신염에서도 사구체의 아리키돈산 대사변화를 야기하여, 사구체에서의 TxA₂합성이 증가되어 신장의 혈액학적 변화를 초래케 하고 결국은 신손상을 유발케 된다고 한다. 이러한 사구체의 TxA₂ 합성증가와 단백뇨와의 연관성을 추궁하는 연구에서도 흰쥐의 AD-유발 신증후군 모델이 적절하며, 시간 경과에 따른 단백뇨 출현 양상이 명백하여 AD 단회 투여 5일 경과 후에는 단백뇨가 발생하며, 14일에는 최고치에 도달하여 수개월동안 지속된다고 한다. 분리된 사구체에서의 Tx 합성의 증가와 단백뇨 발생 과정과는 유의한 연관성이 있으며, 선택적인 Tx 합성효소 억제제인 UK-38,485 투여로 AD-신증후군에서 발생하는 단백뇨를 유의하게 억제할 수 있었으나, 이를 위해서는 혈소판 Tx합성억제용량보다 많은 용량이 필요하다(Patriagnani 등, 1984)고 한다.

한편, Tx-수용체 길항제는 혈소판, 혈관, 기관지 평활근 및 심근과 간세포의 용해소체막에 주로 작용하나, 다른 조직세포도 표적부위가 될 수 있으며, Tx에 민감한 죽세포에 대한 TxA₂와 다른 여러 eicosanoid의 작용을 길항할 수

있을 것이다. 선택적 Tx-수용체 길항제는 TxA₂/PGH₂-수용체에 대한 반응만을 차단할 수 있고, PTA₂, SQ-295,48, 13-APA 및 BM-13,177 등의 제제가 소개되어 있으나, 비선택적 길항제는 TxA₂의 작용과 PGF₂, PGE₂, LTC₄ 등의 작용도 차단할 수 있는 일반적인 eicosanoid 길항제인 것 같다. Tx-수용체 길항제의 혈소판에 대한 역가는 제제간에 차이가 있으며, 13-APA와 BM-13,177 이외에는 혈소판 Tx-수용체보다 혈관 평활근 Tx-수용체에 대한 길항작용이 더 강하다고 한다(Lefler, 1985). Tomiyama 등(1990)은 azulene 계 유도체인 KT1-32가 TxA₂에 대한 길항작용을 지님을 발견하였고, 그 후 11개의 azulene 계 유도체를 합성하여 TxA₂/PGH₂-수용체의 두가지 아형으로 알려진 혈소판 응집에 관여하는 γ -수용체와 평활근 수축에 관여하는 α -수용체(Mais 등, 1984; Mais 등, 1985)에 대한 길항작용의 효력을 비교하였던 바, 이들은 모두 BM-13, 177 보다 강하고 이중에도 TxA₂에 대한 길항작용이 가장 강한 것은 KT₂이었으며, 그 강도는 BM-13,177의 작용의 30배 정도였고(Imura 등, 1988), γ -수용체보다 α -수용체에 대한 작용이 350배이상 강하였고, 부분적 효능제 활성은 없었으며, 경구투여로도 유효하다고 하였다(Tomiyama 등, 1990). KT₂는 prostanoid구조가 아니지만 TxA₂/PGH₂-수용체에 대한 선택적인 길항작용을 지니며 화학적으로는 6-isopropyl-3-[4-(p-chlorobenzensulfonylamino)-butyl]-azulene-1-sulfonate(C₂₃H₂₅ClNO₅S₂Na)이며, 강력한 TxA₂-수용체 효능제인 U-46619에 의한 흰쥐의 대동맥 수축반응을 강하게 억제하지만(pA₂=9.87), norepinephrine, calcium, serotonin 및 histamine에 의한 혈관수축반응은 10⁻⁵ M의 농도에서도 억제하지 못하므로 이는 KT₂가 TxA₂/PGH₂-수용체에 대한 선택성을 시사하는 결과라고 할 수 있다(Tomiyama 등, 1990)고 하였다.

본 실험에서는 흰쥐에 AD를 정맥내로 단회 투여하여 투여 1일 후부터 심한 요량감소와 지속적인 체중감소가 보였고, 신세뇨관 손상지표로 측정되는 요중 NAG활성도 투여 1일후에는 급격하게 상승하였으며, 1주일 후에 측정된 BUN, 혈청 크레아티닌 농도도 증가하였고, 크레아티닌 제거율이 감소하는 등의 신기능 장애를 보였지만, 다른 연구 결과에서 보고되었던 단백뇨는 관찰되지 않아서, 본 실험에서 사용한 Wistar 계 흰쥐에서는 AD에 대한 감수성에 대한 종속의 차이에 의해 급성 신부전이 유발되었거나 심한 요량 감소로 인하여 24시간동안에 배설된 요단백질 절대량이 감소된 것으로 생각되었고, 선택적인 TxA₂ 수용체 길항제인 KT₂의 병합투여로 AD를 1회 투여하여 관찰되었던 생리적, 생화학적 측정지표의 변동이 유의하게 억제된 것으로 미루어 보아 AD-유발 신독성에는 내인성 TxA₂이 중요하게 관여되는 듯 하고, KT₂는 AD-신독성에 대신 부분적인 방어효과를 가지는 것으로 사료되었다.

참고문헌

- Arcamone, F., Cassinelli, G. and Franceschi, G. (1972). Structure and physicochemical properties of adriamycin (doxorubicin). International symposium on adriamycin. Springer-Verlag New York, Inc., pp 9-22, 1972.
- Arcamone, F., Franceschi, G. and Penco, S. (1969). Adriamycin (14-hydroxydaunomycin), A novel antitumor antibiotic. *Tetrahedron*. **13**, 1007-1010.
- Bernard, J. (1967). Acute leukemia treatment. *Cancer Res.* **26**, 2565-2569.
- Bertani, T., Poggi, A. and Pozzoni, R. (1982). Adriamycin-induced nephritic syndrome in rats.; sequence of pathologic events. *Lab. Invest.* **46**, 16-23.
- Blau, E. B. and Michael, A. F. (1972). Rat glomerular glycoprotein composition and metabolism in aminonucleoside nephrosis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **141**, 164-166.
- Blum, R. H. and Carter, S. K. (1974). Adriamycin; A new anti-cancer drug with significant clinical activity. *Ann. Intern. Med.* **80**, 249-259.
- Bonadonna, G., Monfardini, S. and DeLena, M. (1972). Clinical trials with adriamycin. Result of a three-year study. International Symposium on adriamycin. Springer-Verlag New York, Inc. pp. 139-152
- Bonadonna, G., Monfardini, S., DeLena, M., Fossati-Bellani, F and Beretta, G. (1970). Phase I and Preliminary Phase II evaluation of adriamycin (NSC 123127). *Cancer Res.* **30**, 2572-2582.
- Brenner, B. M., Boher, M. P. and Baylis, C. H. (1977). Determinants of glomerular permselectivity: insights derived from observations in vivo. *Kidney Int.* **12**, 229-231.
- Burka, E. R., Ballas, S. K. and Sabesin, S. M. (1975). Toxic effect of puromycin on erythrocyte membranes which is unrelated to inhibition of protein synthesis. *Blood* **45**, 21-27.
- Burke, J. F., Laucius, J. F., Brodovsky, H. S. and Soriano, R. Z. (1977). Doxorubicin hydrochloride-associated renal failure. *Arch. Intern. Med.* **137**, 385-388.
- Chang, R. L. S., Deen, W. M. and Robertson, C. R. (1975). Permselectivity of the glomerular capillary wall. III. Restricted transport of polyanions. *Kidney Int.* **8**, 212.
- Cleveland, C. B., Francke, D. E., and Heller, K. (1990). AHSF Drug Informations 90. pp. 504-507. *Mongomery, USA.*
- Cortes, E. P., Ellison, R. R. and Yates, J. N. (1969). Adriamycin (NSC-123127) : A new antibiotic with antitumor activity. *Cancer Chemother. Rep.* **53**, 33-37.
- De Marco, A., Gaetani, M. and Scarpinato, B. (1969). Adriamycin (IUSC-123127): A new antibiotic with anti-tumor activity. *Cancer Chemother. Rep.* **53**, 33-57.
- Fraquhar, M. G. and Palade, G. E. (1961). Glomerular permeability: II. Ferritin transfer across the glomerular capillary wall in nephritic rats. *J. Exp. Med.* **114**, 699-715.
- Frei, E., Luce, J. K. and Talley, R. W. (1972). Clinical trials of adriamycin. International Symposium on Adriamycin. Springer-Verlag New York. pp. 153-160.
- Gottlieb, J. A., Hill, C. S., Jr, Ibanez, M. L. and Clark, R. L. (1972). Chemotherapy of thyroid cancer. *Cancer* **30**, 848-853.
- Harkin, J. C. and Recant, L. (1960). The earliest lesion in aminonucleoside nephrosis: An electron microscopic study, abstracted. *Am. J. Pathol.* **31**, 303-329.
- Horak, E., Hopfer, S. M. and Sunderman F.W. (1981). Spectrophotometric assay for urinary N-acetyl(-D)-glucosaminidase. *Clin. Chem.* **27**, 1180-1185.
- Imura, Y., Terashita, E. and Shibouta, Y. (1988). CV-4151 shows the TxA₂ receptor antagonistic activity in addition to the TxA₂ synthetase inhibitory effect. *Eur. J. Pharmacol.* **147**, 359-363.
- Jaenke, R. S. (1974). An anthracycline antibiotic-induced cardiomyopathy in rabbits. *Lab. Invest.* **39**, 292-304.
- Kreisberg, J. I. and Karnovsky, M. J. (1977). Rapid and focal loss of negative charge following administration of nephrotoxic serum in rats. *Kidney Int.* **12**, 515-517.
- Lamberts, B., Buss, H. and Heintz, R. (1973). Studies on oxygen uptake and carbohydrate metabolism of isolated rat glomeruli in daunomycin induced nephritic syndrome. *Clin. Nephrol.* **1**, 81-85.
- Lefler, A. M. (1985). Comparison of the actions of thromboxane receptor antagonists in biological system. *Drugs Today* **21**, 283-291.
- Le Frak, E. A., Pitha, J., Rosenheim, S. and Gottlieb, J. A. (1973). A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity. *Cancer*. **32**, 302-304.
- Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., and Farr, A. L. (1951). Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275.
- Mais, D. E., Halshka, P. V. and Knapp, D. R. (1984). Evidence for a difference in platelet and vascular thromboxane A₂ receptors. *Fed. Proc.* **43**, 757-781.
- Mais, D. E., Saussy, D. L., Chaikhouni, A., Kochel, P. J. Knapp, D. R., Hamanaka, N. and Halushka, P. V. (1985). Pharmacological characterization of human and canine thromboxane A₂/prostaglandin H₂ receptors in platelets and blood vessels : Evidence for different receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **233**, 418-424.
- Malpas, J. S. and Scott, R. B. (1968). Rubidomycin in acute leukemia in adults. *Br. Med. J.* **3**, 227-229.
- Michael, A. F., Blau, E. B. and Vernier, R. L. (1970). Glomerular polyanion: alteration in aminonucleoside nephrosis (cardiomyopathy and congestive heart failure) in rats. *Cancer Res.* **37**, 2705-2713.
- Middleman, E., Luce, J. and Frei, E. (1971). Clinical trials with adriamycin. *Cancer*. **28**, 844-850.
- Okahara, T., Imanishi, M. and Yamamoto, K. (1983). Zonal heterogeneity of prostaglandin and thromboxane release in the dog kidney. *Prostaglandins*. **25**, 373-379.
- Patriagnani, P. P., Filabozzi, F., Catella, F., Pugliese, F. and Patrono, C. (1984). Differential effects of dazoxiben, a selective thromboxane synthase inhibitor, on platelet and renal prostaglandin-endoperoxide metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **228**, 472-477.
- Pease, D. C. (1968). Myoid features of renal corpuscles and

- tubules. *J. Ultrastruct. Res.* **23**, 304-312.
- Persson, A. E. G., Gushwa, L. C. and Blantz, R. C. (1984). Feedback pressure-flow responses in normal and angiotensin-prostaglandin blocking rats. *Am. J. Physiol.* **247**, 925-931.
- Poggi, A., Kornblihtt, L., Delaini, F., Colombo, T., Mussoni, L., Reyers, I. and Donati, M. B. (1979). Delayed hypercoagulability after a single dose of adriamycin to normal rats. *Thromb. Res.* **16**, 639-642.
- Recant, L., Borowsky, B. A. and Kessner, D. M. (1958). Aminonucleoside glomerulonephritis: morphologic and metabolic studies. *Abstracted. J. Clin. Invest.* **37**, 924.
- Remuzzi, G., Imberti, L., Rossini, M., Morelli, C., Carminati, C., Cattaneo, G. M. and Bertani, T. (1985). Increased glomerular thromboxane synthesis as a possible cause of proteinuria in experimental nephrosis. *J. Clin. Invest.* **75**, 94-101.
- Rennke, H. G., Cotran, R. S. and Venkatachalam, M. A. (1975). Role of molecular charge in glomerular permeability: tracer studies with cationized ferritins. *J. Cell. Biol.* **67**, 638-645.
- Rennke, H. G. and Venkatachalam, M. A. (1977). Glomerular permeability: In vivo tracer studies with polyanionic and polycationic ferritins. *Kidney Int.* **11**, 44-45.
- Richardson, J. M. and Kunau, R. T. (1978). Effect of imidazole on renal plasma flow and urinary sodium excretion. *Kidney Int.* **14**, 776-781.
- Rinehart, J. J., Lewis, R. P. and Balcerzok, S. P. (1974). Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann. Intern. Med.* **81**, 475-478.
- Ryan, G. B. and Karnovsky, M. J. (1975). Adriamycin cardiotoxicity in man. *Ann. Intern. Med.* **81**, 475-478.
- Seiler, M. W., Rennke, H. G. and Venkatachalam, M. A. (1977). Pathogenesis of polycation-induced alterations ("xfusion") of glomerular epithelium. *Lab. Invest.* **36**, 48-50.
- Sessa, A., Conte, F. and Cioffi, A. (1975). Aminonucleoside nephrosis in rats: Ultrastructural findings in the glomerulus by concomitant influence on indomethacin and aminonucleoside. *Nephron* **14**, 299-308.
- Sternberg, S. S. (1970). Cross striated fibrils and other ultrastructural alterations in glomeruli of rats with daunomycin nephrosis. *Lab. Invest.* **23**, 39-51.
- Tomiyama, T., Wakabayashi, S., Kosakai, K. and Yokota, M. (1990). Azulene derivatives; New non-prostanoid thromboxane A₂ receptor antagonists. *J. Med. Chem.* **33**, 2323-2326.
- Vernier, R. L., Pampermaster, B. W. and Good, R. A. (1959). Aminonucleoside nephrosis; I. Electron microscopic study of the renal lesion in rats. *J. Exp. Med.* **109**, 109-111.
- Welch, W. J. and Wilcox, M. (1988). Modulating role for thromboxane in the tubuloglomerular feedback response in the rat. *J. Clin. Invest.* **81**, 1843-1849.
- Wilson, S. G. F., Harkel, D. B. and Horwood, S. (1958). Aminonucleoside nephrosis in rats. *Pediatrics* **21**, 963-973.