

쥐의 Adriamycin에 의한 점막염에 대한 Sucralfate의 예방효과

이 순 남

이화여자대학교 의과대학 내과학교실 및 의과학연구소

= Abstract =

Effect of Sucralfate on the Prophylaxis of Adriamycin Induced Mucositis in the Rat

Soon Nam Lee

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Medical Research Center, Ewha Womans University

Objective : Mucositis is a threatening complication of chemotherapy and/or radiotherapy.

To evaluate the prophylactic effect of sucralfate on adriamycin induced mucositis in the rat for the basis of application of sucralfate in cancer patients, the experiments were performed.

Methods : In preliminary study 250 - 300gm Sprague Dawley rats were injected 10mg/kg of adriamycin intraperitoneally and 4 rats were dissected every other day till 12 days.

The sucralfate were applied per os with aqueous portion of 100mg/kg and 50 mg/kg just after intraperitoneal injection of adriamycin 10mg/kg. On Day 10, 4 rats on each group were dissected and oral, esophageal and gastric mucosa were obtained and histologically examined.

Results : On day 10, adriamycin induced mucositis was most severe. The application of sucralfate significantly lessened the adriamycin induced mucositis compared to that of control without sucralfate on the dose of 100mg/kg or 50mg/kg, respectively. And there was no adverse effect by sucralfate itself.

Conclusion : Oral sucralfate could prevent the adriamycin induced mucositis in the rats without any adverse effect. This result supports that sucralfate can be used in the clinical trials on chemotherapy and/or radiotherapy induced mucositis for prophylaxis.

KEY WORDS : Sucralfate · Prophylaxis · Adriamycin · Mucositis.

서 론

항암화학요법시 약 40%의 환자에서 점막염이 발생되며, 점막염에 의한 통증과 이에 의한 이차적인 음식물의

섭취장애는 영양상태 불량을 초래한다. 또한 점막이 손상된 부위에서 발생된 국소감염증은 백혈구 감소증이 있는 경우 환자의 생명을 위협하는 전신감염으로 발전될 수 있다¹⁻⁴⁾.

항암제에 의한 점막염은 약제에 따라 다르나 보통 4~

6일에 시작되어 10일 정도에 절정에 달하고 약 2주후부터 회복된다. 점막염이 발생된 후의 치료는 보존요법이 외는 없다. 그러므로 이를 예방하고자 하는 시도들이 진행되었다^{5,7)}. 이중 위궤양, 십이지장궤양의 치료제로 사용되는 sucralfate를 예방목적으로 사용한 보고들이 있다. Sucralfate는 점막에 부착되어 방어벽을 형성하여 더 이상의 점막손상을 억제하고 점막에서 prostaglandin 합성을 자극하여 점막혈류를 증가시키고 점액분비를 증가시키며, 세포분열을 증가시켜 점막표면으로 세포가 이동하도록 하는 효과가 있다⁸⁾.

사람에서도 sucralfate의 효과에 관하여 여러 연구들이 있으나 보호작용에 관하여 상반되는 견해가 있어^{9,12)} 사람에서의 점막염 예방에 대한 sucralfate의 적용에 앞서 실험동물에서의 그 효과를 결정하여 환자에서 적용할 수 있는지 기초자료로 삼고자 쥐에서 adriamycin에 의해 유발된 점막염에 대한 sucralfate의 예방효과를 평가하였다.

실험동물 및 방법

예비실험으로 Sprague Dawley 250~300gm의 쥐를 각군에 4 마리씩 adriamycin을 복강내로 10mg/kg 투여후 제 2일부터 제 12일까지 격일로 희생시켜 점막을 육안관찰하고 점막을 2×2mm로 잘라서 즉시 10% formalin-용액에 고정하였다.

Sucralfate의 점막염에 대한 예방효과를 판정하기 위해서는 각군에 4마리씩 5군으로 나누어 실험하였다.

제 1군은 adriamycin 10mg/kg 단독투여군, 제 2군 sucralfate 100mg/kg/day, 제 3군은 sucralfate 50mg/kg/day 예방투여군으로 하고, sucralfate는 물에 타서 경구투여하였다. 또한 sucralfate 단독의 효과를 배제하기 위하여 sucralfate 100mg/kg/day(제 4군), 50mg/kg/day(제 5군) 단독투여군을 두었다. 점막염의 예방효과 판정을 위한 관찰은 위의 예비실험에서 선택한 adriamycin 투여후 제 10일에 쥐를 ether 마취하여 희생시킨후 육안관찰하고 구강, 식도, 위점막을 5×5mm로 잘라서 formalin 용액에 고정시키고 hematoxin과 eosin 염색 후 광학현미경으로 관찰하여 각 군간에 비교하였다.

결 과

1. Adriamycin 단독 복강투여후 점막의 변화

Adriamycin 10mg/kg 투여후 제 4일째부터 점막에 변화가 나타나기 시작하여 제 12일에 가장 정점에 달하였으나 이때는 위가 텅 비어 있었고, 위출혈, 탈모 등 그 독작용이 심하여 쥐 4마리중 한 마리가 사망하여 12일까지 관찰은 어려우므로 그 한 단계전인 10일을 기준으로 비교하기로 하였고 제 10일째에는 육안 관찰상 위는 텅 비어 있고 점막에 미란, 출혈, 궤양을 관찰 할 수 있었고 (Table 1), 광학 현미경소견은 Fig. 1과 같다.

2. Sucralfate의 adriamycin에 의한 점막염의 예방효과

Sucralfate에 의한 점막염의 예방효과를 판정하는 시기는 예비실험에서 결정한 제 10일을 기준으로 판정하였다.

Adriamycin 투여후 모든 실험쥐에서 사망은 없었고, 발생한 점막염에 대한 예방효과는 sucralfate 100mg/kg/day투여군(제 2군)과 50mg/kg/day 투여군(제 3군)에서 모두 염증반응은 있으나 미란, 궤양, 출혈이 없거나 경미하여 adriamycin 단독투여군(제 1군)에 비해 점막보호작용의 예방효과가 있었고, sucralfate 단독투여에 따른 부작용은 제 4군과 제 5군에서 모두 관찰할 수 없었다(Table 2, Fig. 2).

고 안

항암제에 의한 점막염은 5-fluorouracil, adriamycin-

Table 1. Mucosal changes of adriamycin induced mucositis in the rats

Day	No. of Rats	Redness	Erosion	Hemorrhage	Ulceration
2	4	0	-	-	-
4	4	+	-	-	-
6	4	++	-	-	-
8	4	++	+	-	-
10	4	+++	+	+	+
12	3*	+++	+	++	+

*One rat died

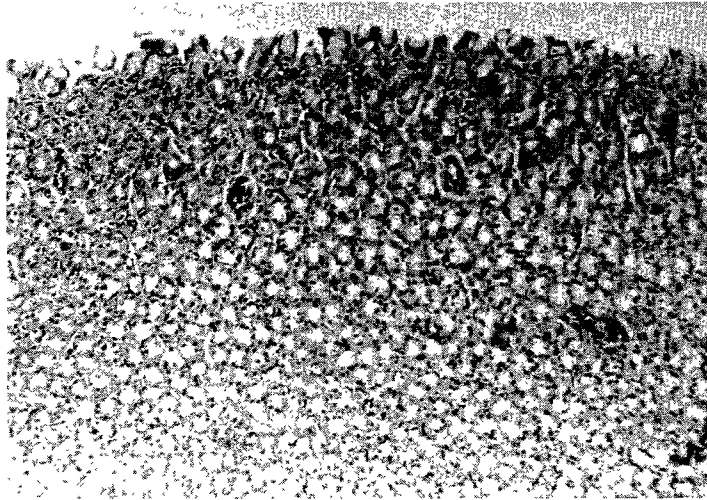


Fig. 1. Denuded epithelium and hemorrhage were seen in adriamycin 10mg/kg injected rat(Group 1, On day 10, H&E×100).

Table 2. Effect of sucralfate on adriamycin induced mucositis in the rats

Group	No. of Rats	Inflammation	Erosion	Ulcer	Hemorrhage
1. ADR 10mg/kg only	4	+++	++	+	+
2. " +ULT 100mg/kg/day	4	+	-	-	-
3. " +ULT 50mg/kg/day	4	+	±	-	-
4. ULT 100mg/kg/day only	4	-	-	-	-
5. ULT 50mg/kg/day only	4	-	-	-	-

ADR : Adriamycin ULT : Sucralfate(Ulcerlmin)

cin, methotrexate 같은 점막염의 발생빈도가 높은 여러 항암제의 용량을 제한시키는 부작용으로서 치명적인 경우는 드무나 점막염에 의한 불편감과 통증은 다음 치료를 어렵게 하거나 영양섭취를 방해하고 구강 또는 전신감염에 이르게 한다¹⁻⁷⁾. 그러나 현재까지는 점막염을 완전히 예방할 수 있는 방법은 없고 그 정도나 빈도를 경감시키는 효과를 기대할 뿐이다. 구강냉동요법은 Mahood등⁵⁾이 5-fluorouracil을 사용하는 환자에서 구강냉동요법을 병용하여 구강점막염의 정도가 의의있게 감소됨을 보고한 이래로 표준치료로 이용되고 있고, 저자 등도 26명의 환자에서 예방효과가 있음을 보고한 바 있다⁴⁾. 그러나 아직도 약 40%의 환자에서는 점막염이 발생되어 이의 예방법의 개발은 필수적이다.

최근 NCCTG(North Central Cancer Treatment Group)의 chamomile 구강세척은 효과가 없음을 밝혀졌고⁶⁾ sucralfate¹³⁾, allopurinol¹⁴⁾, vitamine E¹⁵⁾, misoprolol¹⁶⁾, methorexate 투여시 leucovorin¹⁷⁾등이 널리

이용되었다. 그중 sucralfate는 sucrose sulfate의 aluminum salt로서 손상된 점막표면의 단백질에 결합하여 궤양부위에 보호막을 형성함으로써 궤양의 치유를 가속화하므로 소화성 궤양의 치료에 효과적이다⁸⁾. 이를 토대로 항암제 유발 점막염의 예방과 치료에 sucralfate를 이용하려는 연구가 진행되었으나 그 효과에 관하여는 위궤양이나 십이지장궤양에서의 확실한 효과와는 달리 이견이 있다. Solomon⁹⁾은 항암제 투여시에 sucralfate 부유액을 구강내에 머금고 있다가 삼키는 방법이 구강점막염의 치료에 효과적이라 하였고, Pfeiffer등¹¹⁾도 예방효과를 무작위 이중맹검 대조시험으로 입증하였으나 항암제에 의한 구강점막염의 예방을 위해 투여했을 때에 환자의 주관적 증상은 호전되었으나 실제로 점막염의 정도는 호전되지 않았고¹³⁾, 방사선치료에 의한 점막염의 예방효과도 없다고 하는 상반된 보고가 있다¹⁰⁾. 또한 sucralfate는 위점막세포에서 세포의 유사분열 속도를 3배까지 증가시키므로 항암제에 대한 세포독성 효과에

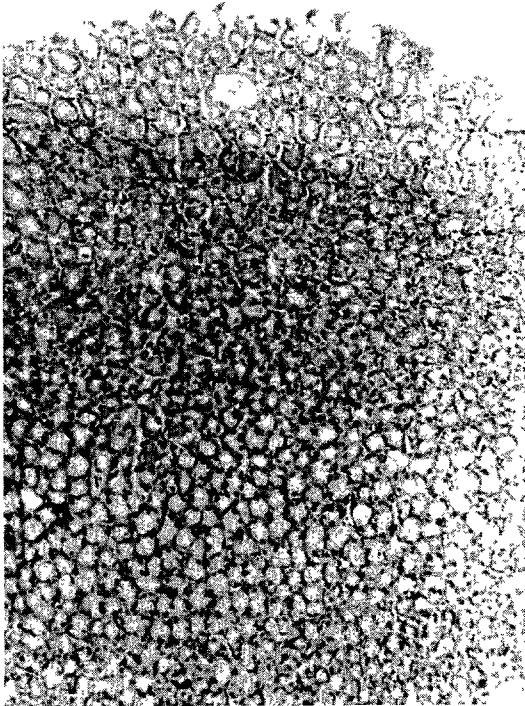


Fig. 2. Well preserved but swollen epithelium with inflammatory cell infiltration and no hemorrhage were seen in the rat which was treated with 100mg/kg/day of oral sucralfate just after adriamycin 10mg/kg intraperitoneal injection(Group 2, On day 10, H & E×100).

대한 감수성이 증가되어 점막염이 더 증가될 수도 있을 것으로 가정할 수 있다. 그러나 대부분의 보고에서 sucralfate가 부작용이 적고 점막염에 예방효과를 기대할 수 있고³⁾¹¹⁻¹³⁾ 쥐를 대상으로 한 본 실험에서도 adriamycin으로 유발된 점막염에서 점막염의 예방효과가 있어 이를 뒷받침함으로써 암환자에서 임상시험을 수행하여 그 효과를 확인하고 예방효과를 기대할 수 있을 것이다. 그러나 Northway등¹⁸⁾은 방사선조사에 의해 직장염이 유발된 쥐에서는 예방효과나 악화가 없었다고 보고하였다. Sucralfate는 소화성 궤양이나 점막염에서 1~12gm의 넓은 용량 범위를 실제로 사용하고 있고³⁾ 본 실험에서도 두 용량범위를 사용하였으나 두 용량강도에 따른 효과에 차이가 없어 sucralfate의 용량범위가 매우 넓음을 알 수 있었다. 그 이외에도 항암제 유발성 점막염의 예방에 glutamine, 비흡수성 항생제인 polymyxin

B, tobramycin, amphotericin B 등을 함유한 lozenges⁷⁾, G-CSF(Granulocyte-Colony Stimulating Factor) 같은 조혈자극인자들의 이용도 한 방법이 될 수 있다. 그러나 최근 misoprolol의 무작위 이중맹검 시험에서 고용량 화학요법후의 점막염 예방에 효과가 없음이 밝혀져¹⁹⁾ 요즘 증가 일로에 있는 고용량 화학요법시의 점막염 예방에 관한 새로운 방법도 개발해야 할 것이다.

요 약

연구목적 :

항암제 치료에 의한 점막염의 예방에 경구 sucralfate의 예방효과에 대한 이견이 있어 이를 임상응용하기 전에 쥐에서 adriamycin 투여후 점막염을 유발하고 sucralfate를 경구투여하여 그 예방효과를 확인하여 임상응용에 이용하고자 실험을 수행하였다.

연구방법 :

예비실험에는 250~300gm의 Sprague Dawley 쥐를 10mg/kg의 adriamycin을 복강내 주사하고 2일 간격으로 4마리씩 12일까지 희생시켜 관찰하였다.

본 실험에서는 각 군당 4마리씩 adriamycin 10mg/kg 단독투여군(제1군), sucralfate 100mg/kg/day(제2군), 50mg/kg/day(제3군) 병용투여군과, sucralfate 100mg/kg/day(제4군), 50mg/kg/day(제5군) 단독투여군으로하고 제10일에 희생시켜 육안 및 hematoxilin과 eosin 염색후 광학현미경으로 관찰하였다.

연구결과 :

제10일에 adriamycin에 의한 점막염이 관찰에 가장 적당하였다. 경구 sucralfate의 병용투여는 100mg/kg/day 또는 50mg/kg/day에서 모두 점막염 예방효과가 있었고, sucralfate 단독투여에 따른 부작용은 없었다.

결 론 :

경구 sucralfate의 투여는 쥐에서 adriamycin에 의해 유발된 점막염의 예방에 효과적이었으며 이는 암환자에서 항암제치료나 방사선치료에 의한 점막염의 예방을 위한 sucralfate의 임상시험도 가능할 것으로 생각된다.

■감사의 글

쥐 사육과 sucralfate 투여에 협조해 주신 현 서울 중앙병원 소화기내과 전임의 정성에 선생님께 감사드립니다.

References

- 1) Pfeiffer P, Madsen EL, Hansen O, May O : *Effect of prophylactic sucralfate suspension on stomatitis induced by cancer chemotherapy. Acta Oncologica* 1989 ; 29 : 171-173
- 2) Verdi CJ : *Cancer therapy and oral mucositis, an appraisal of drug prophylaxis. Drug Safety* 1993 ; 9 : 185-195
- 3) Barker G, lofts L, Cuddy P, Barker B : *The effects of sucralfate suspension and diphenhydramine syrup plus kaolin-pectin on radiotherapy induced mucositis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991 ; 71 : 288-293
- 4) 변정란, 김지선, 이순남 : 구강냉동요법의 함암치료 유발성 구내염에 대한 예방효과. *대한암학회지* 1993 ; 25 : 760-766
- 5) Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi SL, Verdi MA, Athmann LM : *Inhibition of fluorouracil induced stomatitis by oral cryotherapy. J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 449-452
- 6) Fidler P, Loprinzi CL, O'Fallon JR, Leitch JM, Lee JK, Hayes DL, et al : *Prospective evaluation of a chamomile mouthwash for prevention of 5-FU induced oral mucositis. Cancer* 1996 ; 77 : 522-525
- 7) Kaanders JHAM, Pop LAM, Uitterhoeve RJ, van Daal WAJ : *Prevention of irradiation mucositis in the oral cavity and oropharynx by PTA-lozenges. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993 ; 27(Suppl 1) : 253
- 8) Martin F, Farley A, Gaynon M, Bensenmana D : *Comparison of healing capacities of sucralfate and cimetidine in the short term treatment of duodenal ulcer. A double blind randomized trial. Gastroenterology* 1982 ; 82 : 401-405
- 9) Solomon MA : *Oral sucralfate suspension for mucosistis. N Engl J Med* 1986 ; 315 : 459-460
- 10) Epstein JB, Wong FL : *The efficacy of sucralfate suspension in the prevention of oral mucositis due to radiation therapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994 ; 28 : 693-698
- 11) Henriksson R, Franzen L, Littbrand B : *Effects of sucralfate on acute and late bowel discomfort following radiotherapy of pelvic cancer. J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 969-975
- 12) 전미선, 김주리, 함기백, 김진홍, 오영택, 강승희 : *Sucralfate의 방사선식도염 감소효과. 대한암학회 제 22 차 학술대회 초록집* 1996 ; 39 : 55
- 13) Shenep JL, Kalwinsky DK, Hutson PR, George SL : *Efficacy of oral sucralfate suspension in prevention and treatment of chemotherapy induced mucositis. J Pediatr* 1988 ; 113 : 758-763
- 14) Loprinzi CL, Cianflone SG, Dose AM, Ezzell PS, Burnham NL, Therneau TM, et al : *Controlled evaluation of prophylaxis against 5-fluorouracil induced stomatitis. Cancer* 1990 ; 65 : 1879-1882
- 15) Wadleigh RR, Redman R : *Vitamine E in the treatment of chemotherapy induced mucositis. Proc Am Soc Clin Oncol* 1990 ; 17 : 248
- 16) Walt RP : *Misoprolol for the treatment of peptic ulcer and antiinflammatory drug induced gastroduodenal ulceration. N Engl J Med* 1992 ; 327 : 1575-1580
- 17) Frei III E, Blum RH, Pitman SW, Kirkwood JM, Craig-Henderson I, Skarin AT, et al : *High dose methotrexate with leucovorin rescue : Rationale and spectrum of antitumor activity. Am J Med* 1980 ; 68 : 370-376
- 18) Northway MG, Scoby MW, Geisinger KR : *Radiation proctitis in the rat. Cancer* 1988 ; 62 : 1962-1969
- 19) Duenas-Gonzalez A, Sobrevilla-Calvo P, Frias-Mendivil M, Gallardo-Rincon D, Lara-Medina F, Aguilar-Ponce L, et al : *Misoprolol prophylaxis for high dose chemotherapy induced mucositis : a randomized double blind study. Bone Marrow Transplant* 1996 ; 17 : 809-812