

Adriamycin 주입후 생긴 조직손상에 대한 Hydrocortisone의 억제효과

설철환 · 이해경 · 탁관철

연세대학교 의과대학 성형외과학교실

The objective of this study was to clarify the different inhibitory effects against necrosis according to the injection time of hydrocortisone on adriamycin extravasated wounds. The extravasation of chemotherapeutic agents yields severe inflammatory responses, crust formation, skin necrosis, and ulceration. Thus, many studies on the prevention and alleviation of this tissue injury have been made. However, a comparative study on the inhibitory effect of antidots according to the injection time after extravasation of chemotherapeutic agents has not yet been made. We compared the effect of hydrocortisone succinate on adriamycin-induced tissue necrosis according to its injection time. Sixty mature male Sprague-Dawley rats were divided into 6 groups and each group contained 10 rats. Administration of adriamycin(1.0 mg/ml) 0.5ml by subcutaneous injection on the dorsal side of the rats was followed by injection of hydrocortisone succinate(20 mg/ml) 0.5ml on the same site according to a time protocol. Group 1(the control group): adriamycin injection only; group 2(the normal saline group): injection of normal saline 30 minutes after adriamycin injection; group 3: injection of hydrocortisone 30 minutes after adriamycin injection; group 4: injection of hydrocortisone 6 hours after adriamycin injection; group 5: injection of hydrocortisone one day after adriamycin injection; group 6: injection of hydrocortisone 3 days after adriamycin injection. Mean areas of ulcer, measured in mm², which developed 4 weeks after adriamycin injection were as follows: group 1 (the control group): 67.3; group 2(the normal saline group): 44.8; group 3: 12.9; group 4: 18.9; group 5: 46.7; group 6: 72.0. Significant differences among the groups were noted. The groups which received hydrocortisone injection showed smaller ulcers compared to the control group or the normal saline group. As well, earlier injection time correlated with smaller ulcer formation. These findings showed the inhibitory effect of hydrocortisone succinate on tissue damage caused by adriamycin, as well as the increased effectiveness of the inhibitory effect when earlier injections were made. An analysis of this study can be applied in clinical situations for extravasation of adriamycin by administering proper agents such as hydrocortisone succinate. The administration of these

agents will also help to minimize tissue necrosis.

Key Words: Chemotherapeutic agents, Adriamycin, Extravasation, Hydrocortisone succinate, Inhibition of necrosis

Chul Hwan Seul, M.D., Hye Kyung Lee, M.D., Kwan Chul Tark, M.D. Inhibitory Effect of Hydrocortisone on Adriamycin-induced Tissue Necrosis. *J Korean Soc Plast Reconstr Surg* 107: 689-695, 1999

From the Department of Plastic and Reconstructive Surgery Yonsei University College of Medicine

Address Correspondence to Dr. Department of Plastic and Reconstructive Surgery Yonsei University College of Medicine, Shinchon Dong 134, Seodaemooon Ku Seoul, 120-752, Korea, Fax: 02) 393-6947 / E-mail: chseulv@yahoo.co.kr

I. 서 론

항암제의 정맥주사시 혈관 밖으로 약물이 유출되면 심한 염증반응, 가피형성, 피부괴사, 궤양 등을 초래하게 된다. 이러한 부작용은 통계상 항암제 투여 환자 1,000명당 1명꼴로 발생한다고 알려져 있으며 심각한 부작용을 일으킬 수 있는 약물로는 adriamycin, vincristine, daunorubicin 및 actinomycin D 등이 있다.^{1,2}

항암제의 국소유출후 초기증세로 동통, 발적, 부종이 생기며 유출된 약물의 용량이 적을 경우에는 이러한 양상이 자연소실되기도 하나 대부분의 경우 통증을 동반한 궤양이 발생된다. 피부반응의 정도는 사용된 약물의 종류와 혈관 외 유출량에 따라 결정되나, 손등이나 주관절부 앞면 등과 같이 주사부위와도 밀접한 상관관계가 있다. 이러한 부작용은 수개월간 지속되며 이차적인 감염, 부종 및 압통을 동반하여 치료에 어려움을 주게 된다. 일단 피부궤양, 괴사 및 가피가 형성되면 상처를 치유하기 위해 조직절제 및 피부이식술이나 피판술같은 조직재건술이 필요하게 된다.³ 이러한 방법들은 심각한 반흔을 남길

수 있기 때문에 환자에게 심한 심리적 충격을 줄 수 있다. 그러므로 항암제의 정맥주사시 의사들의 세심한 주의를 환기시킬 필요가 있으며 조기에 치료할 수 있는 새로운 약물과 치료방법의 모색이 시급한 실정에 있다. Adriamycin은 일명 doxorubicin이라고도 하는 항생계 계열의 항암제로 유방암, 악성 림프종, 육종, 갑상선종 등과 같은 고형(solid) 종양이나 급성골수성 백혈병 등의 혈액성 암중에 탁월한 효능을 보인다.⁴⁵ 그러나 임상적용시 오심, 구토, 빈맥, 원형 탈모증, 점막염 등의 가벼운 부작용 뿐만 아니라 골수억제, 심근병, 조직괴양 등의 심한 부작용도 수반한다. 특히 이들 부작용 가운데 정맥혈관의 유출시 발생하는 염증반응 및 조직괴사는 그 어느 항암제보다 정도가 심하여 병소가 만성 진행성으로 이행되어 건 및 관절 등 심부 구조조직까지 파급되는 경향을 자주 보인다.⁵ 따라서 이의 예방 및 완화방법을 모색하기 위한 많은 연구가 이루어져 왔다. 그 결과 글루코코르티코스테로이드,⁶ 베타-아드레날린제,⁷ 아데노신,⁷ dimethyl sulfoxide와 비타민 E(tocopheryl salts) 등의 유리기-제거제(free radical scavengers),^{8,9} 국소 얼음찜질요법,⁷ 외과적 절제술 등¹⁰이 adriamycin의 혈관의 유출에 의한 국소 연조직손상을 경감 시킬 수 있음이 밝혀져 왔다. 그러나 이들 약제들의 투여시기에 따른 조직괴사 방지효과에 대한 비교연구는 찾아볼 수 없다. 임상적으로 adriamycin의 혈관의 유출시 독성완화제 투여시기는 그 발견시기와 의료진의 상황 등에 따라 차이가 많을 수 있다.

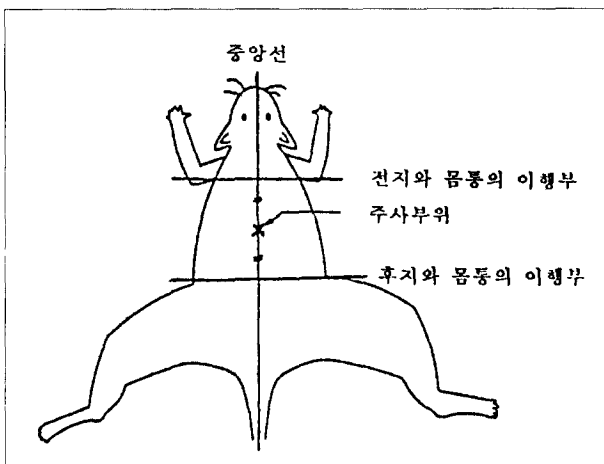


Fig. 1. The site of injection: The adriamycin(1.0 mg/ml) 0.5 ml was injected subcutaneously at the point that halves the distance between forelimb and hindlimb on the midline of the dorsal side of the rat. Normal saline or hydrocortisone succinate was injected at the same point by the time protocol

저자는 백서에 adriamycin을 피하주사하여 인위적인 혈관의 유출상태를 만든 후 일반적으로 가장 많이 사용되고 있는 독성완화제인 hydrocortisone succinate를 투여하여 조직괴사 방지효과를 확인하였고 hydrocortisone succinate의 투여시기를 달리해 이러한 시간요인에 따른 괴사크기의 차이를 분석하였다.

II. 재료 및 방법

가. 재료

체중 200 - 250 gm의 Sprague-Dawley계의 성숙한 웅성 백서 60마리를 사용하였으며 고형사료로 사육하였다.

나. 실험방법

백서를 ketamine(케타라[®], 유한양행, 50 mg/ml) 복강내 주사로 마취한 후, 배부를 제모하고 알코올용액으로 소독후 adriamycin(아드리아마이신 알.디.에프. [®], 일동제약, 1.0 mg/ml) 0.5 ml를 Fig. 1에 표시된 부위에 피하주사하였다. 이 후 10마리의 백서로 구성된 다음 각 군에서 일정시간후 hydrocortisone succinate(솔루-코테프[®], 한국업존주식회사, 20 mg/ml) 0.5 ml를 adriamycin 주사부위에 피하주사하였다.

각 실험군은 다음과 같다.

제 1 군(n = 10); 대조군; adriamycin만 투여

제 2 군(n = 10); 생리식염수군; adriamycin 투여 30분후 생리식염수 투여

제 3 군(n = 10); adriamycin 투여 30분후 hydrocortisone succinate 투여

제 4 군(n = 10); adriamycin 투여 6시간후 hydrocortisone succinate 투여

제 5 군(n = 10); adriamycin 투여 1일후 hydrocortisone succinate 투여

제 6 군(n = 10); adriamycin 투여 3일후 hydrocortisone succinate 투여

이 때 피하주사는 26 gauge 주사침이 달린 1 ml 짜리 주사기를 사용하였다. adriamycin 투여 4주후 발생한 피부괴사의 크기를 측정하고 통계 분석하였다.

이 때에 괴사부위의 장축과 단축의 지름을 측정후 그 평균을 이용하여 면적을 mm² 단위로 계산하였다.

다. 통계처리

각 실험군간의 평균 괴사크기의 비교는 one-way ANOVA test를 이용하였으며(p < 0.05), 다중비교는 Tukey법을 이용하여 각 군간 차이의 유무여부를 밝

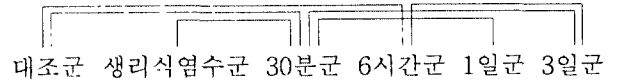
했다. 모든 통계분석은 SAS for windows release 6.14를 이용하여 시행하였다.

III. 결 과

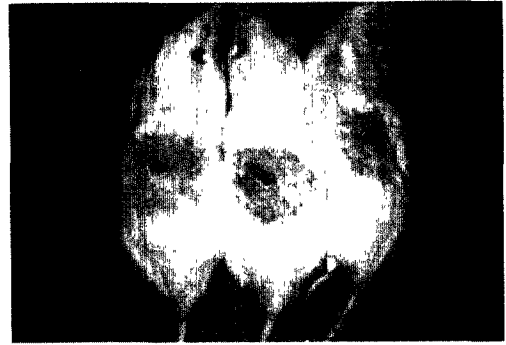
Adriamycin 독성에 의해 사망한 백서는 없었으며, 제 1군과 제 6군에서 각각 1마리씩 마취제의 과용량에 의해 사망하였다. 전층에 걸친 피부괴사는 adriamycin 투여후 약 5일에서 15일경 발생했으며 14일에서 21일경 안정화되었다. 괴사가 발생하지 않은 백서는 평

균 산출에서 제외시켰다. 각 실험군의 조직괴사 부위는 Fig. 2와 Fig. 3에서 볼 수 있다. 각 군의 평균 괴사면적과 표준편차는 Table I과 같고 이는 Fig. 4에 다시 도해하였다. 괴사면적의 유의한 차이를 보이는 조합은 Table II에 표시하였다.

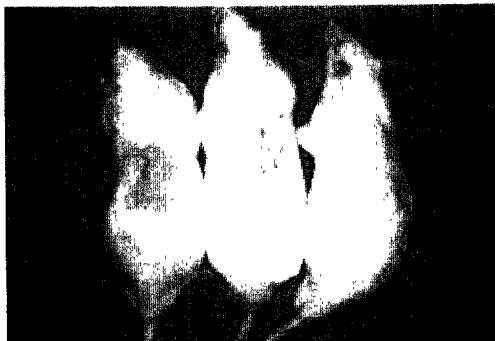
Table II를 다시 도해하면 다음과 같으며 연결선은 유의한 차이를 보인 조합을 의미한다.



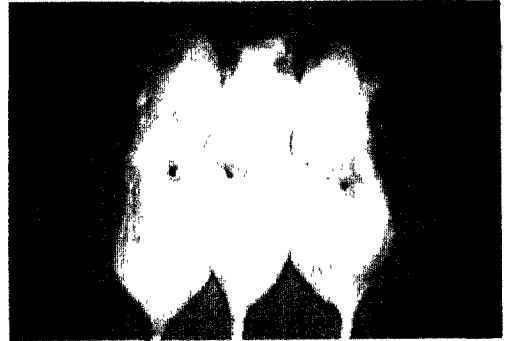
(a) Group 1(Control)



(b) Group 2(normal saline group)



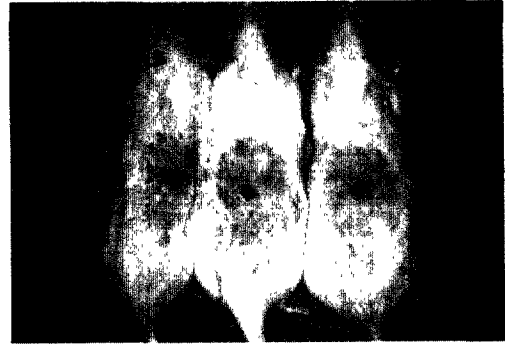
(c) Group 3(30min group)



(d) Group 4(6hr group)

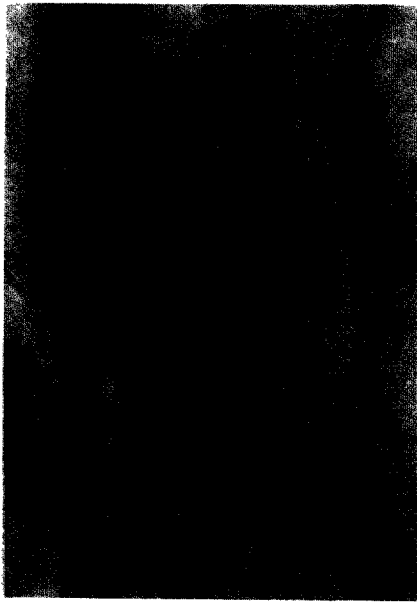


(e) Group 5(1day group)



(f) Group 6(3days group)

Fig. 2. The area of necrosis: After subcutaneous injection of adriamycin on the same site, group 2 received injection of normal saline and groups 3, 4, 5 and 6 received injections of hydrocortisone according to the time protocol. Four weeks after the injection of adriamycin the area of necrosis was observed. The early hydrocortisone injection group showed significantly smaller areas of necrosis than that of the control or normal saline injection groups.



(a) Group 1(Control; adriamycin injection only)



(b) Group 3(30min. group, 30min. after adriamycin injection, hydrocortisone was injected.)

Fig. 3. Close-up photography of necrotic area. The group that received hydrocortisone injection 30min. after adriamycin injection showed significantly smaller necrosis than the control group that received adriamycin injection only.

Table I. The Area of Necrosis in each Group

	n	Mean of ulcer size(mm ²) ± S.D.
Group 1(control)	9	67.3 ± 23.1
Group 2(saline)	10	44.8 ± 22.9
Group 3(30 min.)	10	12.9 ± 10.9
Group 4(6 hrs.)	10	18.9 ± 10.7
Group 5(1 day)	10	46.7 ± 22.3
Group 6(3 days)	9	72.0 ± 33.3

The null hypothesis that there was no difference between groups was rejected by one-way ANOVA test with p value of 0.0001(p < 0.05); therefore, there were differences between some groups

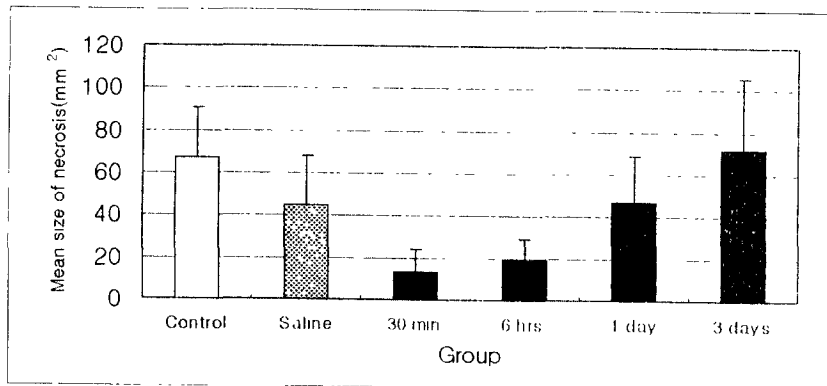


Fig. 4. The mean size of necrosis. The graph shows that earlier injection time of hydrocortisone resulted in a smaller necrotic area.

Adriamycin만 투여한 제 1군(대조군)의 경우 평균 피사면적은 67.3 mm²였고 제 2군(생리식염수군)은 44.

8 mm²로 이들간의 유의한 차이는 없었다. 제 3군(30분군)은 12.9 mm²로 이는 제 1군(대조군)과 제 2군

Table II. The Combination that showed a Significant Difference in the Size of Necrosis

	control	saline	30 min.	6 hrs.	1 day	3 days
Group 1(control)			*	*		
Group 2(saline)			*			
Group 3(30 min.)	*	*			*	*
Group 4(6 hrs.)	*					*
Group 5(1 day)			*			
Group 6(3 days)			*	*		

*: The combination that showed a significant difference by Tukey's multiple comparison.

(생리식염수군)에 비해 유의하게 작았으며 hydrocortisone을 늦게 투여한 제 5군(1일군)과 제 6군(3일군)보다도 유의하게 작았다. 제 4군(6시간군)의 경우 18.9 mm²로 제 1군(대조군)과 제 6군(3일군)에 비해 유의하게 작았다. 제 5군(1일군)은 46.7 mm²로 제 1군(대조군)과 제 2군(생리식염수군)과 유의한 차이를 보이지 않았고 hydrocortisone을 일찍 투여한 제 3군(30분군)보다 유의하게 큰 괴사가 발생하였다. 제 6군(3일군)은 72.0 mm²로 제 5군(1일군)과 마찬가지로 제 1군(대조군)과 제 2군(생리식염수군)과는 유의한 차이를 보이지 않았고 hydrocortisone을 일찍 투여한 제 3군(30분군)과 제 4군(6시간군)에 비해 유의하게 큰 괴사가 발생하였다.

이와 같은 결과를 종합해 보면 hydrocortisone을 일찍 투여한 제 3군과 제 4군은 hydrocortisone을 늦게 투여한 제 5군과 제 6군의 경우 대조군이나 생리식염수군과 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 adriamycin 주입후 생기는 조직괴사에 대해 hydrocortisone succinate가 억제효과를 나타내며 그 투여시기가 빠를수록 조직괴사를 효과적으로 방지할 수 있음을 말해 준다.

IV. 고 찰

정맥외 유출손상(extravasation injury)이란 약물이나 수액이 이들의 정주시 혈관 내에서 세포간질로 유출되어 일어나는 조직손상을 말한다. 이러한 정맥외 유출의 발생율은 소아에서는 11%, 성인에서는 22%까지도 보고된 바 있다. 약물의 정맥외 유출시 아무런 조직손상을 주지않을 수도 있고 심부조직 손상을 동반한 연조직 손상이 초래될 수도 있으며 이러한 차이는 약물이나 환자의 특성에 기인한다.

Adriamycin의 혈관의 유출이 일어나면 동통성 부종, 홍반과 함께 피부 전층에 걸친 괴사 등 다양한

피부반응을 보인다. 이러한 반응은 유출 직후의 통증과 홍반의 전형적인 증상으로 시작되어 수시간후 현저한 부종이 발생하여 수 일간 지속된다. 부종이 소실되면서 경결을 남기게 되며 국소반응이 심한 경우에는 피부 전층에 걸친 괴사소견이 나타날 수 있다. 특히 손등이나 관절부위에서는 건(tendon)과 신경혈관 구조 등의 손상까지 초래할 수 있다. 이러한 괴사에 의한 국소 혈류장애와 환자의 전신적 요인, 즉 지속적인 화학요법, 백혈구 감소증, 면역기능 장애 등은 국소 치유지연의 원인이 된다.³

Adriamycin은 anthracycline 제제의 항생물질로서 작용기전은 anthracycline의 핵과 DNA 나선구조와의 특이적 결합과 연관이 있을 것으로 생각되며, 이러한 DNA 이중 나선구조와의 결합으로 인해 비전형적 모양의 각질세포들이 증식된다. 후기에 괴사성 각질세포들의 숫자가 증가되면서 표피 괴사가 일어나는데 이는 정맥혈관중 일부의 폐쇄와 함께 약물에 의한 직접적인 급성 독성효과에 의해 허혈성 변화가 생기고 이로 인해 궤양이 유발되는 것으로 알려져 있다.¹¹ 그 외에도 유리 산소기(oxygen free radical) 생성을 촉진하여 세포 내재성 지질의 과산화와 세포막 손상을 초래한다는 Myer의 보고 등이 있다.¹¹ 1986년 Loth와 Eversmann은 adriamycin 정맥외 유출에 대한 치료로서 외과적 절제와 독성완화제(antidote)를 비교하였다.¹² 이들은 궤양의 크기를 최소화하고 궤양의 치유를 돕는데 있어 isoproterenol, propranolol, sodium bicarbonate, hydrocortisone, dimethyl sulfoxide 등 보다도 외과적 절제가 더 효과적이라고 주장했으며 이러한 의견은 Linder 등의 연구에 의해 지지되었다.¹³ Larson은 정맥주사를 제거하고 환부를 신체보다 높이 위치시켜 부종을 예방하며 얼음을 대주는 등의 보존적 요법만으로도 대부분의 환자를 효과적으로 치료하였다고 보고하였다.^{10,14} 그러나 Heckler, Herein 등¹⁵은 적절한 독성완화제의 투여를 주창하였다.

Reilly 등³은 병변내 스테로이드 투여효과에 대해

확실히 밝혀지지는 않았으나 부신피질 호르몬제의 항염증 효과가 조직괴사와 환자의 불편함을 감소시킬 것으로 생각했으며 얼음찜질로 부종을 호전시키는데 도움을 줄 수 있다고 하였다. Kahari 등의 연구보고에 의하면 부신피질 호르몬제는 쥐의 상처 치유과정에서 새로운 결합조직의 형성을 억제 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 작용은 세포외 기질(extracellular matrix)인 프로테오글라이칸(proteoglycan)의 일종인 decorin의 생성증가에 의해 간접적으로 매개되며 decorin은 결합조직 축적에 있어 가장 강력한 자극제인 transforming growth factor- β 가 섬유아세포에 결합되는 것을 억제한다고 한다. 부신피질호르몬제는 decorin의 생성을 증가시키고 이로 인해 제 1형 교원질형성의 억제가 유발되어 느슨한 교원질 기질의 형성을 야기시킨다. 이와 같이 부신피질호르몬제는 항염증효과와, 약물의 분산과 흡수를 촉진하는 효과로 인해 항암제 정맥외 유출시의 조직괴사를 억제하게 된다.

본 연구에서는 이와 같은 괴사억제효과를 확인하고 hydrocortisone succinate의 투여시기에 따른 효과의 차이를 조사하고자 하였다. Hydrocortisone succinate는 그 독성완화효과가 이미 여러차례의 실험적 연구와 임상적 연구로 입증되어 있고 실제 임상에서 가장 많이 사용되고 있기 때문에 본 연구에서 사용되었다. 생리식염수군을 도입한 것은 adriamycin이 단순히 hydrocortisone에 의해 희석되어 그 독작용이 완화되는 것을 배제하기 위함이었다. Hydrocortisone 치료시간을 adriamycin 투여 30분후부터 시작한 것은 실제 임상에서 약물유출의 발견, 정주경로의 제거, 독성완화제 투여 등의 과정이 진행되려면 빨라도 30분 정도의 시간은 소요되기 때문이다.

실험결과 측정된 궤양의 크기는 각 군간에 의미있는 차이가 있었다. 즉 대조군이나 생리식염수 투여군보다 hydrocortisone 투여군에서 궤양의 크기가 작았으며 hydrocortisone 투여시기가 빠를수록 궤양의 크기가 작았다. 이는 adriamycin에 의한 조직손상에 대해 hydrocortisone succinate가 억제효과를 나타내며 그 투여시기가 빠를수록 조직괴사를 효과적으로 방지할 수 있음을 말해 준다. 이 결과로 임상적으로 adriamycin의 정맥외 유출이 발생했을 때 hydrocortisone succinate와 같은 적절한 독성완화제의 투여가 조직괴사를 억제해 주며 그 신속한 투여가 중요하다는 사실을 유추할 수 있었다. 본 연구는 독성완화제의 투여시기에 따른 효과차이에 대한 논문을 찾아볼 수 없는 실정에서 이를 시도하였다는 의미에서 그 의의가 있다 하겠다.

V. 결 론

백서의 배부에 adriamycin을 피하주사하여 인위적으로 정맥외 유출상태를 만든 후 여기에 독성완화제인 hydrocortisone succinate를 시간별로 투여하고(30분, 6시간, 1일, 3일) 괴사면적의 차이를 adriamycin 투여 4주후 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Adriamycin만 투여한 대조군과 투여후 생리식염수를 투여한 군에서 괴사면적의 유의한 차이를 보이지 않았다.

2. Adriamycin 투여 30분과 6시간후 hydrocortisone을 투여한 군에서는 대조군에 비해 그 괴사면적이 유의하게 작았다.

3. Adriamycin 투여 1일과 3일후 hydrocortisone을 투여한 군에서는 괴사면적이 있어 대조군과 생리식염수군과 유의한 차이를 보이지 않았다.

이와 같은 결과로 adriamycin에 의한 조직손상에 대해 hydrocortisone succinate가 억제효과를 나타내며 그 투여시기가 빠를수록 조직괴사를 효과적으로 방지할 수 있음을 알 수 있었다. 다른 항암제나 다른 독성완화제에서 이와 같은 시간효과가 있는지는 아직 알 수 없으며 앞으로 이에 대한 연구가 진행되어야 할 것으로 사료된다.

References

1. Fitzpatrick JE. The cutaneous histopathology of chemotherapeutic reaction. *J Cutan Pathol* 20: 1, 1993
2. Morgan AK: Localized reaction to injected therapeutic materials *J Cutan Pathol* 22: 193, 1995
3. Reilly JJ, Neifeld JP, Rosenberg SA: Clinical course and management of accidental adriamycin extravasation *Cancer* 40: 2053, 1977
4. Tan G, Etcubanas E, Wollner N: Adriamycin, an antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic disease. *Cancer* 32 9, 1973
5. Rudolph R, Stein RS, Parrillo R: Skin ulcers due to adriamycin. *Cancer* 38: 1087, 1976
6. Dorr RT, Alberts DS, Chen HSG: The limited role of corticosteroids in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the mouse. *Cancer Chemother Pharmacol* 5: 17, 1980
7. Wolgemuth RL, Myers CA, Luce JK: Doxorubicin extravasation ulceration: animal model development and testing of potential antidotes. *Proc Am Assoc Cancer Res* 23 197, 1982
8. Desal MH, Teres D: Prevention of doxorubicin-induced

- skin ulcer in the rat and pig with dimethyl sulfoxide (DMSO). *Cancer Treat Res* 66: 1371, 1982
9. Jeskins J, Corden BJ: Use of dimethyl sulfoxide in limiting tissue damage caused by extravasation of doxorubicin. *Cancer Treat Res* 67: 407, 1983
 10. Larson DL: What is the appropriate management of tissue extravasation by antitumor agents? *Plast Reconstr Surg* 75: 397, 1985
 11. Franchimont C, Pierard GE: Cutaneous pathobiology mediated by chemotherapy. *J Cutan Pathol* 7: 387, 1980
 12. Loth TS, Eversmann WW Jr: Treatment methods for extravasation of chemotherapeutic agents: a comparative study. *J Hand Surg* 11A: 388, 1986
 13. Linder RM, Upon J, Osteen R: Management of extensive dioxorubicin hydrochloride extravasation injury. *Clin Plast Surg* 17: 509, 1990
 14. Larson DL: Alteration in wound healing secondary to infusion injury. *Clin Plast Surg* 17: 509, 1990
 15. Heckler FR: Current thoughts on extravasation injury. *Clin Plast Surg* 16: 557, 1989