

특집/수의 임상 약리학의 최근동향

2. Corticosteroids계 약물의 안전하고 효과적인 사용

류 판 동 · 한 성 규

서 론

Corticosteroids은 일상적인 수의 임상에서 사용되는 가장 효과적인 항염증약물이다. 고농도에서 이 약물은 중요한 면역억제성을 가져서 면역관련질병의 치료에 사용될 수도 있다. Corticosteroids계 약물은 carbohydrate 대사에 영향을 미치기 때문에 glucocorticoid라고도 불린다. 즉, 혈중 glucose농도를 증가시키며, insulin의 효과를 억제시키고 gluconeogenesis시 지방산과 아미노산이 기질로 이용되도록 한다. Corticosteroids은 수분조절에 있어서 여러가지 효과를 가진다. Glucocorticoids 투여에 있어서 일반적인 부작용으로는 다뇨증(polyuria), 다갈증(polydipsia) 등이 있고 이런 부작용은 고양이에서보다 개에서 더 잘 나타난다. 본 연재는 Glucocorticoids약물("steroid")의 작용기전을 검토하고 환축에서의 효과적이고 안전한 사용에 대하여 논의하고자 한다.

대사효과(Metabolic effects)

부신피질로부터의 cortisol의 분비는 adrenocorticotrophic hormone (ACTH)에 의하여 유발된다. ACTH는 송과선으로부터 분비되는데 ACTH의 분

비는 시상하부로 부터의 corticotropin-releasing factor (CRF)에 의해서도 자극된다. 스트레스, circadian rhythm, cytokines 그리고 prostaglandin은 CRF를 유리시킨다. 이들 ACTH와 CRF는 내인성 또는 외인성 corticosteroids에 의하여 feedback inhibition을 받는다. 그래서 ACTH의 장기간 분비억제는 부신위축을 초래한다.

Glucocorticoids에 의한 부신억압은 개에서 잘 연구되어졌다. Dexamethasone 0.1mg/kg을 일회 투여시 건강한 개에서 32시간동안 부신피질이 억압되고 prednisolone은 24~36시간 동안 부신을 억압시키며 이러한 억압은 피부나 눈에 투여한 glucocorticoids에 의하여도 일어날 수 있다. 개의 경우 부신억압은 빠르게 회복되는데 본 실험에서 prednisolone을 투여하다가 중단하였을 때 약 2주후에 Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Axis(HPA-axis)의 완전한 회복을 관찰할 수 있었다. 고양이에서는 일반적으로 개에서보다 부신억압에 대한 저항성이 더 높다.

항염증효과(Anti-inflammatory effects)

Corticosteroids은 혈중의 성숙한 호중구의 수를 증가시킨다. 이런 효과는 호중구의 marginal pool로부터의 유리가 일어나고 염증조직으로의 이주나 배출의 감소에 의하여 일어난다. 이는 또 혈관 벽으로의 유착감소, 혈관으로 부터의 누출감소, chemotactic

자극에 대한 반응감소에 의하여 일어난다. Glucocorticoids에 의하여 영향을 받는 다른 염증세포들로는 macrophages, 호산구, 림프구 등이 있다.

Corticosteroids은 말초순환에서 순환 림프구의 재분포에 의하여 림프구의 수를 감소시키고, 림프구의 활성을 억압하고 염증반응에서의 림프구의 참여를 감소시킨다. T-cell이 B-cell보다 더 영향을 받으며 고농도에서 장기간 치료는 항체생성을 억압할 수 있다.

Corticosteroids은 모세혈관의 integrity 개선, 혈관 투과도 감소 및 모세혈관 순환을 개선한다. 이런 혈관의 안정효과의 몇가지는 혈관활성물질(histamine, serotonin)의 작용억제와 염증매개물질(prostaglandin, TNF- α)의 합성 감소에 기인한다. Arachidonic acid cascade의 이중억압에 의하여 prostaglandin, prostacyclin, thromboxane, leukotriens 등이 낮아진다는 몇가지의 증거가 있다. 추가적인 실험에서 prostaglandin 합성효소(cyclooxygenase enzymes)에 두가지 type이 있다는 것을 밝혀졌다. 이 enzyme은 PG-synthase-1과 PG-synthase-2로 간단히 COX I과 COX II로 불린다. COX I은 내피세포와 혈소판에 존재하며 항상성 유지의 기능을 하는 것처럼 보이며, COX II는 대개 염증시에만 나타난다. Aspirin과

같은 nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSIDs)는 COX II 뿐만아니라 COX I에도 영향을 미친다. Corticosteroids는 COX II gene의 발현을 억제하는 것으로 알려져있다. 그러나 이런 기전의 임상적인 결과는 아직 확실히 알려져 있지 않다.

면역억제효과(Immunosuppressive effects)

Glucocorticoids의 항염증효과와 면역억압효과를 구분하는 것은 쉽지 않다. 면역관련질병에서 유익한 것이 항염증효과이다. 심한 면역관련질병(autoimmune skin disease, immune-mediated hemolytic anemia, thrombocytopenia, arthritis)에서 glucocorticoids는 효과적이다. 이런 효과는 항염증효과에 필요한 농도보다 훨씬 높은 농도가 요구된다. 면역억압은 PMN, macrophage 기능의 억압과 림프구(T-cell)의 활성억제에 관련되어 있는 것으로 보인다. Corticosteroids는 macrophage에 의한 탐식 및 항원발현, 면역반응을 자극하는 과정 등을 억압한다. T-cell, macrophage, antigen과 cell mediator의 복잡한 상호작용은 완전한 면역발현에 필수적이다. Corticosteroids는 완전한 면역발현에 필수적인 세포를 조절하여 간접적으로 B-cell에 영향을 미치기 때문

Glucocorticoids의 비교

Drug	Duration of action(hr)*	Comparative potency**	Mineralocorticoid effects
Hydrocortisone(cortisol)	8~12	1	+2
Prednisolone	12~36	4	+1
Predmsonone	12~36	4	+1
Methylprednisolone	12~36	5	0
Triamcinolone	12~36	5	0
Flumethasone	32~48	15	0
Dexamethasone	32~48	30	0
Betamethasone	32~48	30	0
Flumethasone	>48	120~24	0
Deoxycorticosterone(DOCA)	0	0	200
Fludrocortisone(Flonnet)	0	10	250

* Based on duration of HPA-axis suppression

** Potency is listed by arbitrarily assigning cortisol with a potency of 1.0 and as the value increase, so does the potency

에 고농도의 glucocorticoids는 항체생성을 억제할 수 있다. 그러나 항염증 농도에서는 정상면역반응 능력을 감소시키지는 않는다.

Corticosteroids의 비교

Corticosteroids의 중요한 차이는 아래 Table에서 보여주고 있다. 이런 차이는 1) potency, 2) 효과 지속시간, 3) 시상하부-송과선-부신계의 억압지속과 관계가 있다.

Corticosteroids formulation

Phosphate and succinate esters : 수용성이며 반응이 빠르게 나타난다. 빠르게 높은 serum농도를 이루기 위하여 정맥내로 주사할 수 있다.

예 : prednisolone sodium succinate(Solu-Delta-Cortef), methylprednisolone sodium succinate(Solu-Medrol), dexamethasone sodium phosphate(Azium-SP and other brands).

Acetate and acetonide esters : 물에 잘 녹지 않고 근육, 피하 또는 지속적인 효과를 위하여 관절내 주사한다. 흡수는 며칠 또는 몇주 정도로 천천히 이루어져 약리학적 효과가 오래 지속된다.

예 : methylprednisolone acetate(Depo-Medrol), triamcinolone acetonide(Vetalog) Aqueous suspensions : 근육, 피하주사시 빨리 흡수된다.

Solutions : propylene glycol이나 alcohol dexamethasone solution(Azium)

Glucocorticoids의 부작용

Corticosteroids은 항염증효과에 가장 좋다. 그러나 임상이용시 부작용이 빈번히 나타난다. Corticosteroids은 신체의 모든 system에 영향을 미친다. 가장 많이 일어나는 부작용으로는 liver abnormalities(steroid hepatopathy), 면역억제 및 기회감염, 소화관 부작용(위궤양과 설사), 단백질합성(상처치유 지연, 상처에의 감수성, 성장손상), endocrine abno-

malities, polyuria, polydipsia 등이 있다.

Planning corticosteroids therapy

2주 이하의 단기간내 치료에서 glucocorticoids은 효과적으로 알려져있는 농도를 사용하여야 한다. 치료는 집중적으로 하여야 하며, 유효농도 이하로 투여하여 질병이 오래 지속되는 위험을 일으키지 말아야 한다. 지속시간이 짧으면 낮은 농도를 사용할 필요가 없다. 만약 오랜시간의 치료가 필요하지 않으면 부작용을 적게하기 위하여 투약을 갑자기 중지할 수 있다. 이 시간에 HPA-axis 억압, 부신위축 등은 최소화될 것이다.

장기간, 만성적인 치료시, glucocorticoids은 효과가 있으면서 가장 낮은 농도를 선정하여 사용하고 가능한 격일로 투여한다(Every other day, EOD). 만약 지속시간이 48시간 이내의 glucocorticoids을 사용하였을 경우(prednisolone, triamcinolone--table 참조) HPA-axis의 회복이 투여전에 이루어질 것이다. 그래서 오랜 지속시간을 갖지 않는 glucocorticoids을 선택하는 것이 중요하다. EOD therapy는 부신위축과 다른 면역 및 대사시의 부작용을 줄일 수 있을 것이다. EOD therapy가 부작용이나 부신억압 및 부신위축을 예방하는 것은 아니다. 그러나 이런 방법은 부작용을 줄이고자 하는 희망으로 사용된다.

장기적인 치료이후 많은수의사들은 "warming off" 기간을 지속하고 점진적으로 몇주일이 지나 corticosteroids의 농도를 감소시키는 처방을 내린다. 이후 hypoadrenocortical crisis(Addisonian)를 예방할 것이라는 생각으로 생리적인 corticosteroids의 농도를 보충한다. 사실상 steroid 치료의 중단 이후에 오는 adrenocortical failure는 거의 일어나지 않는다. 건강한 개에서 prednisone투여 중단후 2주후에 HPA-axis가 완전히 회복된 것이 실증되었다. 만약 생리적인 steroid 농도에서 adrenocortical failure가 있었다면 stress상태에 있었을 것이다. 왜냐하면 일상적인 cortisol의 생리학적 분비는 1mg/kg/day이기 때문에 이것은 하루 0.2~0.25mg/kg의 prednisolone이나 prednisone을 투여한 경우와 상응한다.

Corticosteroids 치료의 선택

관절염 :

만약 NSAIDs가 동물에 효과가 없을시 corticosteroids이 권장된다. 상가적인 부작용을 잠재하고 있는 corticosteroids와 NSAIDs는 동시에 투여하지 않는 것이 좋다. 만약 corticosteroids이 사용되었을 경우, 강력한 항염증작용, 짧거나 중간정도의 작용지속시간을 갖고, 최소의 mineralocorticoid effects를 갖는 약물이 권장된다. 경구적으로 0.5~1mg/kg/day 항염증농도를 초과하지 않고 동물이 편안함을 유지하도록 하여야 한다. 무릎에 관절염이 있는 실험적인 개에서 경구적으로 0.25~3mg/kg/day 또는 관절내 triamcinolone(5mg/joint/month)투여시 유의성있게 골중식체나 연골병변이 감소하였다.

Inflammatory Skin Disease :

피부염증의 치료는 종종 유효적이다. 원인의 다양성 때문에 유용한 투여에 의한 반응은 다양하게 나타날 수 있다. Glucocorticoids은 개에서 피부염증에 가장 효과적인 치료제이다. 이런 효과는 glucocorticoids의 고농도 사용과 다른 약물의 사용없이 glucocorticoids 의존적인 사용시의 결과이다. Short acting corticosteroids의 사용이 중요한데 prednisolone, prednisone, triamcinolone 등이 일반적으로 권장된다. 만약 intermediate, short acting steroids가 사용될 경우, 부신위축과 심한 면역억압은 HPA-axis 억압이 24시간이나 그 이하로 지속되기 때문에 피할 수 있다. 5~10일동안 1mg/kg/days의 유도농도를 투여하고, 다음은 EOD로 1mg/kg/days을 투여한 다음, 최종적으로는 EOD로 0.5mg/kg으로 낮추어 투여한다.

Corticosteroids의 농도를 제한해야 하거나 corticosteroids 투여의 의존성을 감소시켜야 할 경우의 환축에서는 치료를 위하여 항histamine제(diphenhydramine, clemastine, trimeprazine)나 omega fatty acid (n-3 fatty acid) 산물을 추가하는 것이 바람직하다.

고양이는 종종 개에서보다 더 많은 농도(때에 따라서는 두배정도)가 요구된다. 그러나 개에서 보다

부작용에 대한 저항성은 더 높다. Methylprednisolone acetate (Depo-Medrol)의 repository IM form은 20mg/cat의 농도에서 고양이에게 투여된다.

면역관련 질병에서의 약물선택

Pemphigus, pemphigoid, lupus-like syndrome과 같은 피부질환이나 autoimmune hemolytic anemia (AIHA)와 immune-mediated thrombocytopenia(ITP)와 같은 hematologic condition에서 glucocorticoids은 이런 류의 질병에서 권장되는 약물이다. 장기적인 치료에 short-acting steroids(prednisone, prednisolone)가 부작용을 피하기 위하여 사용될 수 있다. 그러나 dexamethasone은 종종 급성치료에 사용된다. Dexamethasone이 면역억제제로의 prednisolone 농도와 같은 농도로 처방되었을 때 더 효과적이라는 과학적인 증거는 없다. 이런 질병들은 너무 심하기 때문에 어떤 약물이 사용되든 고농도가 요구된다. 수의사는 축주에게 부작용이 있을 것이라는 것을 주의시켜야 한다. 유도농도는 2.2~6.6mg/kg/day (prednisolone, prednisone)이다. 피부질환에서의 최적의 유도농도는 개에서 4.4mg/kg/day이며, 고양이에서 6.6mg/kg/day라는 보고가 있다. 초기 유도기간, 일일 투여량을 나누어 12시간마다 투여된다. 유도농도이후(7~10일 또는 동물이 반응할 때까지) 하루 한번 7~10일 동안 투여하여야 한다. 최종적으로 EOD로 투여가 가능하다. 그러나 1mg/kg, eod 이하의 농도는 기대하지 말아야 한다. 모든 autoimmune disease에서 같은 농도의 corticosteroids에서 반응을 나타내는 것은 아니라는 것은 알려져 있다. 예를 들어 systemic lupus는 1mg/kg/12시간의 prednisolone 유도농도에서 반응하지만 천포창(天疱瘡, pemphigus)에서는 고농도로 사용한다. 초기 corticosteroids에 의한 치료효과가 없는 질병이나 cytotoxic agent 인 cyclophosphamide(Cytoxan)나 azathioprine(Imuran)과 같은 면역억제제 등이 치료시에 추가 된다.