

특집/수의 임상 약리학의 최근동향

3. 비스테로이드계 소염제의 최근동향

류 관 동 · 서 형 석

서론

NSAIDs(nonsteroidal anti-inflammatory drugs) 약물은 동물의 염증과 통증을 완화시키는 가장 유용한 약물중 하나이다. 이러한 약물중 aspirin은 백년이상 사용되어 왔다. 오늘날은 많은 NSAID계 약물이 있고 또한 많은 약물이 개발중에 있다. 몇몇 NSAIDs는 유용한 치료효과를 가지고 있으나 몇몇 약물은 중독증을 유발할 가능성이 있다. 그러므로 이 약물에 대한 임상적인 측면에 관한 지식을 완전히 습득하는 것은 오용과 부작용을 예방하는데 중요하다. NSAID계 약물은 모든 가축(domestic animal)의 광범위한 염증에 쓰이고 있다. 급성상태시 NSAID계 약물은 근골격근계의 손상, septic shock, 전염성 질병에 사용되어 왔고 만성 질병시에는 관절염과 같은 근골격근계 이상, 항혈소판 치료가 요구되는 질병에 사용되어 왔다.

물리적인 특성

NSAID계 약물은 구조적 유사성에 따라 분류할 수 있다. Phenylbutazone과 dipyrone은 enolic acid에 속하고, salicylates, propionic acids(ibuprofen, naproxen), indole(indomethacin) 그리고 aminonicotinic acids(flunixin)은 carboxylic acids에 속한다. 각각의 화학적 특징은 다르더라도 몇 특성들은 모든

NSAID에 대해 동일한데 NSAID계 약물은 약산이며(salicylates의 pKa는 3.5), albumin에 결합력이 높고(개와 말에서 phenylbutazone은 92~96% 결합), 작용기전은 cyclo-oxygenase의 억제를 통하여서이다.

작용기전

Cyclooxygenase enzyme 억제 : 1970년대 초기에 Dr. Vane의 보고이후로 NSAIDs의 주요한 작용기전은 prostaglandin synthase의 억제에 의한 것으로 받아들여졌다. 최근에는 두 가지의 prostaglandin synthase enzyme(cyclooxygenase enzyme)이 있는 것으로 밝혀졌고 각각 prostaglandin synthase 1(COX-I)과 prostaglandin synthase 2(COX-II)로 명명되어졌다.

COX-I은 혈소판 내피세포에 존재하고 정상적인 항상성 유지의 기능을 담당하고 있다. COX-II는 보통 염증시에 발현된다. 몇몇 NSAIDs는 COX-II보다는 COX-I에 영향을 미치고 어떤 것은 두 enzyme 모두에 영향을 미친다. Corticosteroids는 COX-II의 유전자의 발현을 억제한다. 이러한 발견이 중요한 것은, 만약 COX-II에만 선택적으로 영향을 주는 NSAIDs가 개발된다면 위장관 궤양이나 항혈소판 효과와 같은 부작용이 없는 강력한 항염증 효과를 기대할 수 있기 때문이다. 게다가 이러한 발견은 corticosteroids가 NSAID계 약물에서 볼 수 있

는 부작용인 궤양유발이나 혈소판에 대한 영향없이 강력한 항염증약물이 될 수 있는지를 설명해주고 있다. 이러한 중요한 발견에 부가하여 최근의 다른 연구들은 prostaglandin 억제제가 NSAID계 약물의 항염증 효과를 완벽하게 설명하지 못한다는 것을 제시하고 있다.

다른 기전들 :

비록 prostaglandin 억제제가 가장 중요한 기전으로 알려져 있지만 다른 인자들도 중요하다. prostaglandin 합성의 감소는 해열작용, 가벼운 진통효과, 항혈소판 작용 그리고 항염증효과를 설명해줄 수 있다. 그러나 항염증효과를 담당하는 다른 기전들이 있고 이러한 효과들은 용량 의존적임을 밝히고 있다. 항염증 효과를 담당하는 다른 효과에 대해서는 NSAIDs가 세포의 지방이중막에 흡수되어 정상적인 신호전달체계와 세포막의 단백질간 상호작용을 방해하는 것과 관련이 있는 것으로 보인다(NSAIDs는 염증조직에서와 같은 낮은 pH에서는 지용성이 증가된다). 가장 중요한 효과는 호중구의 세포막에서 관찰되는데, NSAIDs는 이 백혈구의 응집을 방해하고, 백혈구에 의한 superoxide의 생성을 감소시키고 백혈구에 의한 효소분비를 감소시키며 lipoxigenase 효소를 억제한다.

NSAID계의 임상적인 효과

항염증 작용 :

위에서 언급된 cyclooxygenase 억제나 다른 기전들이 NSAIDs의 항염증작용에 대해 가장 중요한 역할을 하는지는 분명하지 않다. 그럼에도 불구하고 prostaglandin은 염증시에 중요한 역할을 하므로 NSAIDs에 의한 prostaglandin 억제제가 아마도 염증의 감소를 유도할 것이다.

진통작용 :

NSAIDs의 진통작용은 부분적으로 cyclooxygenase의 억제에 의하여 설명될 수 있다. 그러나 acetaminophen(Tylenol)과 같은 약물은 prostaglandin 억제와는 다른 기전으로 진통효과를 나타내는 것 같다.

항혈소판 효과 :

Thromboxane(TXA₂)와 prostacyclin(PGI₂)의 정상적인 혈소판 조절의 역할은 활발한 연구분야이다. Thromboxane은 알려져 있는 가장 강력한 혈관수축 물질중의 하나이고 혈소판 응집을 자극한다. PGI₂는 혈소판 응집을 억제하는 혈관확장물질이다. 이 두 물질은 건강한 개체의 항상성을 유지한다. NSAIDs는 TXA₂의 억제를 통하여 혈소판 기능의 억제물질로 작용한다.

해열작용 :

백혈구에 의한 interleukin-1의 분비는 PGE의 합성을 자극한다. 시상하부에서 febrile response가 개시되는데, NSAIDs는 prostaglandin의 합성억제를 통하여 해열인자(antipyrogen)로 작용한다. 하지만 NSAIDs는 heat stress와 같은 상태에 의해 야기된 고열은 해열시키지 못한다.

NSAIDs의 부작용

중요한 치료효과가 eicosanoid의 합성억제에 의해 나타나듯이 가장 중요한 부작용 역시 eicosanoid의 합성의 감소에 의해 나타난다. 그리하여 가끔씩 효과적인 치료와 중독증 사이에 미묘한 관계가 생긴다.

위장관 중독증 :

Prostaglandins (PGs), 특히 E-type의 PGs(비록 PGI₂와 PGF₂가 역할을 하지만)는 위산분비를 억제하고 위장관 점막의 bicarbonate분비를 감소시키고 혈관확장을 통하여 점막의 혈류를 일정하게 유지한다. PGs는 위장관에서의 분비와 정상적인 점액조성에 관여하고 있다. 게다가 PGs는 점액분비세포의 turnover와 migration을 자극하는 세포내 전달물질로 작용할 수 있다.

NSAIDs의 작용 :

NSAIDs는 prostaglandin 합성억제 물질이므로 위장세포보호능의 감소가 보고되어왔다. 부가적으로 aspirin 또는 salicylate와 같은 약물은 위장관 점막에 국소적으로 자극효과를 가져올 것이다.

신장중독증 :

신장에서 prostaglandin은 신장의 여러 정상적인 기능에 참여한다. 신장혈류와 사구체 여과율의 조정은 주요한 기능중의 한 예이다. 신장에서 prostaglandin(PGI)의 합성억제는 신기능이 저하된 환자에서 신허혈과 급성 신부전을 유발할 수 있다. 증상은 다음과 같다. 사구체 여과 감소, 급성 신부전, 간질성 신염, 유두괴사. 혈류량이 감소되어 있거나 울혈성 심부전, 당뇨 또는 신부전증이 있는 동물은 위험할 수 있다.

일반적으로 사용되는 NSAIDs의 예

Salicylates :

Salicylate에는 aspirin, magnesium salicylate, sodium salicylate 그리고 flunisal(Dolobid[®])와 같은 nonacetylated salicylate가 있다. 이중 aspirin만이 경구용으로 쓰일 수 있는데 이 약물은 약산이어서 위장관 상부의 산성환경내에서 가장 잘 흡수된다. 그러나 상당한 양의 흡수가 장에서 일어날 수 있다. 개에서 코팅된(enteric-coated) aspirin은 위 자극을 줄일 수 있으나 흡수가 잘 일어나지 않을 수 있다. salicylate와 그 대사물은 요를 통해 배설되는데 말은 반감기가 1시간인데 비해서 고양이에서는 38~40시간으로 종(種)간에 큰 차이가 나타난다. Aspirin은 가볍거나 중증도의 염증상태 특히 근골격근계의 이상을 치료하는데 사용된다. 일반적인 사용량은 다음과 같다. 개는 매 8~12시간마다 10~25mg/kg이고 고양이의 경우에는 매 24~48시간마다 10~25mg/kg이다.

Phenylbutazone (Butazone, "Bute")

Phenylbutazone의 작용은 aspirin과 유사하다. Phenylbutazone은 개에서 사용되는 보편적인 NSAID계 약물이다. 이 약물의 사용은 고양이에서는 보고가 없으며 아마도 부작용의 위험때문에 피해야 할 것이다. 개에서 phenylbutazone은 매 8~12시간마다 15mg/kg의 용량으로 사용되어 왔고 주사시에는 22mg/kg의 용량이 사용되어 왔다. 부작용은 드물지

만 위장관 중독증(이는 말에서 가장 중요한 부작용이다)의 가능성이 있고 phenylbutazone은 사람에서 혈액질환을 많이 일으킨다. 개에서는 드물지만 보고는 있었다.

Flunixin meglumine (Banamine[®])

Flunixin은 대동물치료와 가끔씩 소동물에서 폭넓게 사용되는 강력한 NSAID계 약물이다. 이 약물은 FDA에서 소동물용으로 허가가 나지 않았지만 유럽에서는 개를 위한 Finadyme tablets으로써 유용하게 쓰인다.

임상적 이용 :

Flunixin은 소동물에서 shock와 장염(parvovirus)과 같은 많은 급성상태에서 사용하여 왔다. 몇몇 수의사들은 flunixin을 관절염 치료를 위해서도 사용하여 왔다. 소동물에서의 용량은 3일정도 까지는 매일 1mg/kg이다. 개에서 장기간 치료시 위장관중독증을 유발할 수 있고, corticosteroids(prednisone)는 위장관 중독증의 위험을 증가시키는 것으로 알려져 있다.

Propionic acid 유도체 :

이 계열의 약물은 모든 NSAIDs중 가장 강력하고 빠른 시간내에 개발된 약물중 하나이다. 이 부류의 약물들은 화학구조가 비슷하고 같은 작용기전(prostaglandin합성 억제)을 가지고 있는 것으로 생각된다. 이 약물은 특히 사람에서 관절염 치료에 중요하다. Propionic acid 유도체는 다음과 같은 것들이 있다 : ibuprofen(Motrin, Advil, Nuprin), ketoprofen(Ketofen, Orudis), meloxicam(Metacam), carprofen(Zenecarp, Rimadyl), tiaprofenic acid(Surgam), fenoprofen(Nalfon), flurbiprofen(Ansaid), naproxen(Naprosyn, Anaprox, Aleve).

Naproxen :

Naproxen은 수의에서 개와 말을 치료하기 위해 사용되어 왔다. 이 약물에 대한 관심은 OTC drug(의사의 처방전 없이도 구입이 가능한 약)으로서의

유용성 때문에 증가되었다. Naproxen의 배설은 종에 따라 다르게 나타나는데 반감기가 말에서는 4~5시간, 사람에서는 12~15시간, 개에서는 35~74시간이다. 사람에서의 용량을 개에 투여하면 체내 축적이 일어날 가능성이 있고 실제로 개에서 몇몇 심한 중독증의 사례가 있다. naproxen은 개에서 가끔씩 관절염과 같은 근골격근계 이상시 항염증제로 사용되어왔다. 이 약물은 고양이에서는 쓰이지 않으며 개는 위장관 독성효과에 민감하므로 naproxen은 매 48시간마다 2mg/kg의 용량으로 쓰인다.

Ibuprofen :

Ibuprofen은 어떠한 처방없이 쓰일 수 있는 까닭으로 인의에서 가장 유명한 NSAID가 되고 있다. 소동물 개업의사는 때때로 골관절염과 같은 상태의 개에 투여한다. 작용기전은 다른 NSAIDs와 비슷할 것으로 여겨진다. 아스피린에 비하여 실제 효능은 개에서는 알려져 있지 않다. 개에서 안전한 투약용량은 정하기가 어려운데, 매 8시간마다 12~15mg/kg의 용량은 항염증효과를 지속시키기 위해 필요한 약물농도이지만 치료후 2~4일에 구토와 위장관 독성의 증상을 유발시킨다. 8mg/kg의 용량은 임상적으로 관찰할만한 효과를 보기가 드물다. 하지만 이같은 용량은 결국 개에서 위장관의 미란과 궤양을 유발한다(사람은 30mg/kg까지는 안전하다).

Ketoprofen :

Ketoprofen은 미국에서 말의 근골격근계의 이상시 치료에 유용하게 사용하여 왔고 또한 사람의 경구투여 용도로 준비되어 있다(Orudis). 경구약은 개와 고양이의 치료로 캐나다와 다른 국가들에서 사용할 수 있다. 하루에 1mg/kg의 용량으로 5일까지 사용되어왔다. 몇몇 보고에서 ketoprofen은 prostaglandin 합성 뿐만 아니라 leukotriene 합성을 차단하는 것으로 보고하였지만 이와 다른 보고도 있다.

Caprofen :

Caprofen은 미국에서는 사용할 수 없지만 다른 나라에서는 사용되어온 propionic acid계의 새로운 약물이다(Zenecarp). 매 12시간마다 1~2mg/kg으로 7일간 사용되어왔다. 관절염이 있는 개에 대한 대조

실험에서 이 약물은 골관절염이 있는 개의 치료시 placebo보다 효과적인 것으로 나타났다.

Tiaprofenic acid :

Tiaprofenic acid는 사람에서 류마티스성 관절염을 치료하는데 쓰이는 새로운 propionic acid 유도체이다. 실험동물에서 이 약물은 관절연골에서의 proteoglycan 합성을 증가시키고 연골보호효과를 갖고 있는 것으로 보인다.

Piroxicam(Feidene) :

Piroxicam은 oxamic계의 NSAIDs의 일종이다. 이것은 사람에서 관절염을 치료하는데 있어 비교적 새로운 NSAID이고 aspirin과 다른 NSAID계 약물과 비슷한 효능을 가지고 있다. 사람에서 이 약물사용시 장점은 반감기(45시간)가 길어 투약간격이 길다는 것이다. 개에서의 평균반감기는 40시간 정도이다. 개업의들은 이 약물을 2일 간격으로 10mg/dog 투여한다. 좀더 최근에 제시된 용량은 매 48시간마다 0.3mg/kg이다. 주의할 점은 piroxicam의 고농도 투여에 따른 심한 위장관 독성이다.

Meclofenamic acid

Meclofenamic acid는 사람과 말(Arquel)에서 사용되어 왔는데, 염증치료에 대한 강도나 효능은 아스피린과 비슷한 것으로 보인다. 말에서는 제염염, 주상관절염, 그리고 골관절염시에 사용된다.

Indomethacin (Indocin)

Indomethacin은 Indole계의 NSAID이다. 비록 Indomethacin은 가장 강력한 NSAIDs중 하나지만 임상적으로 수의에서는 사용되지 않았다. 이 약물은 위장관 독성때문에 개에서는 사용하면 안된다.

Phenacetin 유도체 :

Acetaminophen(Tylenol)

Acetaminophen은 항염증효과는 낮으나 사람과 몇몇 동물실험에서의 가벼운 통증에 진통효능이 있다. 사람에서 acetaminophen은 무릎의 관절염시 ibuprofen의 항염증용량으로 효과적이거나 개에서는 고농도가 요구된다고 보고되었다. 개에서 매 8시간마다 15mg/kg의 용량은 임상적인 반응을 나타낸다는 보

고가 있으나 이 용량의 효과를 평가할만한 과학적인 증거는 부족하다. 한 연구에서는 4일간 매 8시간마다 500mg/kg의 용량으로 부작용없이 주요한 진통 그리고 항염증효과를 나타낸다고 보고하였으나 이러한 용량은 많은 수의사에 의해서 높은 것으로 여겨지고 있고 acetaminophen은 임상에서 일반적으로 쓰여지지 않고 있다. 종창과 염증을 동반한 수술후 증상모델에서 매일 33mg/kg의 저농도의 acetaminophen을 투여한 실험은 acetaminophen이 placebo보다 효과가 있음을 보여주지 못했다. Acetaminophen은 고양이에서 독성이 크다.

Diclofenac (Voltaren)

Diclofenac은 몇몇 수의사들에 의해 사용된 phenylacetic acid계의 새로운 인의용 NSAID이다. 이 약물은 cyclooxygenase에 강력하게 결합하여 가장 강력한 cyclooxygenase 억제물질중 하나이다. 실험동물에서는 혈청에서보다 관절액에서 오래 존재해 있다. Prostaglandin 억제제는 부분적으로 이 약물의 작용기전을 설명해주고 실험동물에서 이 약물은 또한

골관절염이 있는 동물에서 연골 보호효과가 있는 것으로 나타났다. 실험용 개에서 매일 0.7mg/kg씩 8주동안은 독성효과를 나타내지 않는다.

Ketorolac tromethamine (Toradol)

Ketorolac은 수술후 통증시 주사제와 경구투여용으로 사용되어온 매우 강력한 NSAID이다. 수술후 환자에서의 진통연구에서는 이 약물은 morphine 60mg에 해당하는 강도를 나타냈다. 사람에서는 단기간 사용시에만 허가되어 있다. 아직 동물에서는 사용에 관한 자료가 거의 없다.

Etodolac (Lodine)

Etodolac은 관절염 치료를 위한 의약품중 가장 최근의 NSAIDs중 하나이다. 동물에서의 이 약물의 사용은 아직 실험연구에만 제한되어있다. 반감기는 개에서는 12시간, 사람에서는 7시간이다. 이 약물은 항염증효과가 좋으나, 위장관에서 prostaglandin합성을 감소시키지는 않는 것으로 보인다. 그러므로 위장관에서의 부작용은 드물다.

중부우 정액에서의 우 면역결핍 바이러스

Bovine immunodeficiency virus in stud bull semen; J.W. Nash, Am. J. Vet. Res. Vol. 56, No. 6. 1995, 760~763.

미국 남동부지역의 유우와 육우에 널리 퍼진 우 면역결핍 바이러스(BIV)와 lentivirus는 림프증식성 질병(lymphoproliferative disease)과 관련되어 있는 것을 추정된다. BIV의 전파방식은 정확히 알려져 있지 않으나 바이러스가 정액내에 섞여있다면 오염된 번식용 정액은 인공수정에 의한 전파의 중요한 원인이 될 수 있을 것이다.

이 가능성을 판단하기 위해 인공수정 수소 정액에서 11개의 냉동보관한 정액표본을 얻었다. 이 표본에서 백혈구를 정제하여, 백혈구 DNA를 235 base pair의 BIV pol gene의 고유영역을 표적으로 하는 polymerase chain reaction 과정의 template로 사용하였다. 표적 sequence는 11개의 표본들중 9개(82%)의 표본에서 추출한 정액 백혈구 DNA로부터 증폭시켰고, nucleotide sequencing은 fragment의 BIV 특이성을 나타내었다.

위의 결과는 인공수정용 정액이 중요한 BIV의 보관장소가 되며 이와같은 정액에 의한 젖소의 인공수정은 bovine lentivirus의 전파와 보급에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다(초역; 서울大 大醫院 獸醫病理學 專攻 千斗城).