

Prednisolone acetate의 실험적 투여에 의한 개의 혈액화학치에 관한 연구

피영혁 · 김해영 · 이병한 · 김진영 · 임좌진 · 이동희 · 장경진 · 정병현

건국대학교 수의학과
(1996년 6월 13일 접수)

Studies on blood chemistry by experimental administration of prednisolone acetate in dogs

Young-hyuk Pi, Hae-young Kim, Byeong-han Lee, Jin-young Kim, Joa-jin Lim
Dong-hee Lee, Kyung-jin Chang, Byung-hyun Chung

Department of Veterinary Medicine, Kon-Kuk University

(Received Jun 13, 1996)

Abstract : The studies were carried out to investigate the changes in the activities of glucose, ALT, ALP, GGT, cholesterol, T₃, and cortisol among the serum when the dogs were administered the prednisolone acetate. The experiments were designed to 3 groups and twenty-four dogs were randomly assigned to 3 groups of 8 dogs each. In groups I, each dog was injected 1mg of prednisolone acetate/kg/day for 14 days, intramuscularly. In groups II, 10mg of prednisolone acetate/kg/day for 14 days. And in the control group, 0.1ml of saline daily for 14 days. The results were summarized as follows:

1. In group I, II and control, mean serum glucose activities remained in the normal range during the study.

2. In group I, mean serum alanine aminotransferase(ALT) activities slowly increased until day 3, then reached the maximum(317IU/l) until day 21, and then decreased in 32.3IU/l until day 40($p < 0.005$). In group II, reached the maximum(184IU/l) until day 3 and gradually decreased in 140IU/l until day 54($p < 0.001$).

3. In group I, mean serum alkaline phosphatase(ALP) activities reached the maximum (786IU/l) until day 12 and gradually decreased in 153IU/l until day 47($p < 0.001$). In group II, reached the maximum(381IU/l) until day 24 and rapidly decreased in the range of control until day 33.

4. In group I, mean serum GGT activities reached the maximum(29.3IU/l) until day 12, and slowly decreased in the range of control until day 47($p < 0.005$). In group II, reached the

maximun(102IU/l) until day 54(p<0.005).

5. Mean serum cholesterol activities of group I decreased than those of control(p<0.05). In group II, decreased than those of control(p<0.05).

6. In group I, mean serum T₃ activities reached the maximum(32.8ng/dl) until day 12 and increased in the range of control until day 21(p<0.05). In group II, gradually decreased in 25.1ng/dl until day 12, then decreased under the level of 25ng/dl from day 15 to day 40, and then gradually increased but remained under the range of control(p<0.001).

7. In group I, mean serum cortisol activities slowly decreased and reached the minimum(0.4μg/dl) until day 18(p<0.001), and then increased in the range of control until day 47. In group II, rapidly increased and reached the maximum(22.1μg/dl) until day 12(p<0.05), but decreased to the minimum(0.64μg/dl) until day 40, and then increased in the range of control until day 47.

Key words : corticosteroids, prednisolone acetate, blood chemistry, dog.

서론

생체의 기본대사에 광범위하게 관여하는 부신피질 호르몬은 주요 생리적 작용에 따라 Na대사에 관여하는 mineralocorticoids(aldosterone, 11-deoxycorticosterone)와 간장에서 glycogen의 합성을 촉진하고¹, 외계에서 생체가 가해지는 물리적 혹은 정신적 자극에 대하여 적절히 반응하므로써 생체의 리듬을 정상으로 유지시키는 생리적 기능을 가지고 있는 glucocorticoids(cortisone, 11-dehydrocorticosterone, corticosterone, hydrocortisone)로 분류된다. 이러한 생리적 작용을 인체의학에서 뿐만 아니라 수의학의 임상에서도 널리 응용되고 있다. 현재 사용되고 있는 합성 제제는 glucocorticoid에 속하는 prednisolone, prednisone 및 dexamethasone으로 염증성, 알레르기성 및 면역성 반응 등에 대한 억제인자^{2,3}로서 또는 shock에 대한 치료제로서⁴ 수의 임상에 많이 사용되고 있는 약품이다^{3,5}.

부신피질의 기능에 대한 기록은 1855년 Addison⁶이 부신의 파괴성 질환 증후군을 처음으로 보고하였고, 1856년 Brown-Sequard⁷는 실험적인 부신 적출술로 증명된 부신의 중요한 기능이 생명유지라는 사실을 보고하였다. 그후 이에 관한 연구는 부진한 상태에 있다가 1933년 Harrop *et al*⁸에 의해 신장을 통한 sodium의 배설을 부신피질이 조절한다는 사실을 입증하였고, 1856년 Britton과 Silvette⁹는 부신피질 추출물의 투여로 저혈당증을 치료할 수 있다는 것을 증명하였다. 또한 Long *et al*¹⁰은 단식을 하고 있는 기간 중에 생체의 당원공급은 부신피질의 영향에 의해

단백질로부터 생성된다는 것을 입증하였다.

이러한 연구들을 기초로 부신피질호르몬 중에서 mineralocorticoids는 주로 전해질의 항상성을 조절하고 glucocorticoids는 탄수화물대사와 관련이 있는 2가지 형태의 개념이 정립되어 이에 대한 연구의 기초가 확립되었다. 1943년에는 Reichstein과 Shoppee¹¹에 의해 glucocorticoid인 corticosterone, 11-dehydrocorticosterone, cortisone 및 11-desoxycorticosterone을 부신피질에서 분리정제하여 스테로이드 구조를 밝히게 되었다.

Mineralocorticoid에 관한 연구는 부종환자의 요에서 분리한 물질이 부신적출 흰쥐에서 sodium의 체내유지와 potassium의 배설촉진효과를 나타낸다는 것을 밝혀낸 Deming과 Luetscher¹²에 의해 촉진되어, 1952년 Tait *et al*¹³에 의해 부신피질 추출물로부터 분리정제하여 그 구조를 밝혀냈으며 이 물질을 aldosterone이라 명명하였다.

부신피질호르몬이 선성뇌하수체와의 연관성에 관한 연구는 Foster와 Smith¹⁴가 뇌하수체의 적출에 의해 부신피질이 위축된다는 사실을 밝혀낸 이후 Collip *et al*¹⁵에 의해 선성뇌하수체의 분비물이 부신피질을 자극하므로써 corticosteroids가 분비된다는 것을 명백히 하였다.

Corticosteroids의 임상적 응용에 대한 연구는 Hench *et al*¹⁶이 류마티스양 관절염에 대해서 cortisone과 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)이 극적인 치료효과가 있음을 보고한 이래 그 응용이 확대되어 이들 약제의 합성에 의한 경제성과 화합물의 구조변경 등으로 다양한 생리적 기능을 가진 각종 steroids 제제를 생산할 수 있게 되었다.

이들 약제사용에 의한 부작용에 관한 연구보고로는 1952년에 Fraser *et al*¹⁷이 cortisone으로 치료된 사람에게서 치명적인 의원성 부신위축이 발생하였다고 보고하였으며, 개에서 실험적으로 corticosteroid 투여에 의해 부신이 위축되었다는 사실이 1961년에 Black *et al*¹⁸에 의해 보고되었다. Anderson¹⁹은 corticosteroids의 투여중단에 따른 개의 죽음을 처음으로 보고되었으나, corticosteroid 투여에 의한 의원성 문제들의 임상적 중요성에 관해서는 1974년 Scott와 Greene²⁰에 의한 보고가 있을 때까지는 충분히 인식되지 않은 상태였으며, 그들은 실험에서 과잉 corticosteroid를 나타내는 개들의 50%가 의원성인 것으로 여겨진다고 보고하였다.

외인성 glucocorticoids는 cortisol의 작용을 흉내내므로 혈장내 cortisol 농도의 증가를 유도하여 시상하부와 뇌하수체 전엽에 대한 negative feedback 조절자로서 작용하여, ACTH의 방출을 저하시킨다²¹. Glucocorticosteroids를 장기간 사용시, ACTH와 cortisol의 분비감소와 ACTH에 대한 부신피질 반응의 저하 즉, 시상하부-뇌하수체-부신(H-P-A)축의 억압과 부신피질의 위축을 야기시키며 만약 외인성 glucocorticoids의 투여가 중단된다면 그 동물은 자연적으로 발생하는 2차적 hypoadrenocortism의 상황과 동일한, 잠재적으로 생명을 위협하는 상황에 있게 된다²². 이러한 H-P-A축의 억압에 대해 Moore *et al*²³은 개에서 5주간 항염증 용량의 prednisone이 투여되면서 위축되었던 H-P-A축의 완전한 회복이 투여중지후 2주만에 나타났다고 보고하였다.

개에서 corticosteroids 투여에 의한 임상병리학적 보고로서 1977년에 Rogers와 Ruebner²⁴는 glucocorticoids 투여로 유발된 간세포의 조직학적 변화에 따른 간세포 손상을 보고하였고, Dillon *et al*²⁵은 prednisolone 투여로 인한 호산구 감소와 증가된 alanine aminotransferase(ALT)와 alkaline phosphatase(ALP) 활성을 보고하였다. 또한 Badylak과 Van Vleet²는 glucocorticoids로 유발된 간손상을 가지는 개에게서 혈청 ALP, ALT 및 γ -glutamyltransferase(GGT) 활성의 증가, 간세포의 조직학적 변화와 외형적인 임상소견들이 나타났다고 보고하였으며, DeNovo와 Prasse²⁶는 담즙분비 정지상태와 corticosteroids를 투여받은 개에서 혈청효소활성과 간기능시험의 변화상태를 보고하였다. 최근에 Moore *et al*²⁷은 호산구와 임파구가 항염증 용량으로 투여된 glucocorticoids의 가장 민감한 지시자라고 보고하였고, Moore와 Hoenig²⁸은 corticosteroids 투여로 glucose와 insulin

항상성에 큰 변화가 없었다고 보고하였다.

ACTH의 억제제는 혈청 cholesterol의 변화에 영향을 미친다. Cholesterol은 ACTH의 촉진으로 내인성 corticosteroids로 전환되므로 외인성 corticosteroids 투여로 인한 혈청 cortisol 농도증가는 ACTH의 감소를 가져와서 이로 인해 전환하지 않은 cholesterol이 상대적으로 많이 남게 된다는 보고와²⁹ 의원성 부신피질 기능항진증을 가지는 개에서 종종 상승되어 진다는 것이 보고되고 있다²⁵.

외인성 corticosteroids 제제의 또다른 부작용으로는 갑상선 호르몬의 변화이다. Wilber와 Utiger³⁰는 사람에서 내인성, 외인성 모두 glucocorticoids과잉으로 혈청 thyroid-stimulating hormone(TSH) 농도가 감소되었다고 보고하였으며, 적정용량 투여에도 혈청 TSH 농도의 변화를 초래했다는 보고가 있었다³¹. Burr *et al*³²은 glucocorticoids가 특히 말초부위에서, thyroxine(T_4)에서 3, 5, 3'-triiodothyronine (T_3)으로 전환시키는 5'-deiodinase의 감소를 유발시켜 순환하는 T_3 가 감소된다고 보고하였다. 1983년 Woltz *et al*³³은 그의 실험에서 prednisolone의 적정용량 1회 투여가 T_4 농도는 변화시키지 않으나 T_3 농도를 약간 감소시켰음을 증명하였다. Kempainen *et al*³¹은 prednisone의 장기간 투여로 T_4 와 T_3 양쪽 다 혈청농도를 감소시켰다고 보고하였으며, 그 기전은 갑상선내 분비세포의 리소좀 가수분해 억제에 의해서 직접적인 갑상선 호르몬의 분비를 방해할 수 있을 것이라고 가정하였다.

국내에서는 corticosteroids의 임상응용에 관한 연구보고는 없으나 이 약제의 소비량은 우리나라에서 adrenocortical hormone이 1985년에 6,684가 소비되었으나 89년에는 31,286가 소비되었고 특히 88년에 8,262에 비하면 1년 사이에 89년에는 약 4배 가까이 소비가 증가된 것으로 나타났다³⁴.

본 연구는 소비량이 증가되고 있는 corticosteroids의 남용으로 인한 동물의 의원성 부신피질 위축증 등 부작용이 많을 것으로 사료되어, 개를 이용한 corticosteroids 제제의 장기간 및 과량투여에 의한 부작용을 확인하므로서 corticosteroids 제제의 임상적 응용에 활용하고자 실시되었다.

재료 및 방법

공시동물 : 본 실험에서 사용된 공시동물은 잡종견으로 건국대학교 축산대학 부속동물병원에서 번식된 6개

Table 1. Experimental reagents, methods and instruments

Items	Reagents	Methods	Instruments
Glucose(Glu)	GLU(Young-yun, Japan)	GOD	Automatic bichromatic clinic analyzer(HITACHI-7150, Japan)
Alanine aminotransferase(ALT)	GPT(Kuk-dong, Japan)	SSCC(Rate-Assay)	
Alkaline phosphatase(ALP)	ALP(Kuk-je, Japan)	GSCC(Bessey-Lowary)	
γ -glutamyl tranferase(GGT)	γ -GTP(Kuk-dong, Japan)	L- γ -glutamyl-P-nitroanilide	
Cholesterol(Chol)	T-CHO(Young-yun, Japan)	COD	Gamma counting systems (Cobra RIA/QC-5005, PACKARD INSTRUMENT Co. USA)
Triiodothyronine(T ₃)	MAGIC T ₃ RIA Kit (CIBA-CORNING, USA)	RIA	
Cortisol	Amerlex cortisol RIA Kit (KODAK,USA)		

월령 6두와 8개월령 5두 및 상인으로부터 구입된 6~12개월령 잡종견 13두이었다. 성별로는 수컷 16두, 암컷 8두로 총 24두를 공시하였고, 실험기간중 평균체중은 4.5kg(3kg~7kg)이었다. 공시동물은 임상적인 소견과 임상병리학적인 소견으로 건강한 개체만 선별하여 무작위로 대조군과 1군 및 2군으로 각각 8두씩 배치하였다. 실험기간은 1995년 8월~10월까지이었으며 간이견사내에서 방사하였다. 사료는 견전용 고형사료인 중앙사료제품인 도그크라운4를 식수와 함께 혈액채취를 위한 절식시간(혈액채취전 10시간)을 제외하고는 자유급식시켰다.

공시약품 : 공시된 약품은 prednisolone acetate로서 1ml중에 prednisolone acetate 10mg과 benzyl alcohol 30mg이 희석되어 있는 (주)한동의 소분주사제를 사용하였다.

투약 및 혈액채취 : 대조군은 실험군과의 동일한 주사에 의한 stress를 주기 위하여 생리식염수를 0.1ml/kg의 용량을 1일 투여량으로 하여 1일 2회로 나누어 12시간 간격으로 14일간 근육주사하였다. 제1군의 8두에 대해서는 항염증(항알러지) 치료의 적정용량인 1.0mg/kg의 용량, 제2군은 실험적인 연구자료를 확보하기 위하여 항염증 용량의 10배인 10mg/kg의 용량을 대조군과 동일한 방법으로 투여하였다.

혈액채취는 10시간 절식시킨 후에 채취하였고, 채취날짜는 실험개시 3일전과 개시직전에 그리고 실험개시 후 24일까지는 3일 간격으로 혈액을 채취하였으며, 30일 이후부터 실험종료시까지 1주일 간격으로 채취하였다. 채취된 혈액은 곧바로 3000rpm으로 10분간 원심분리로 혈청만 분리하여 -20℃로 냉동보관 후 3일 이내에 검사하였다.

공시동물의 건강진단 : 공시동물의 건강상태를 확인하기 위하여 실험개시전 1주일간 육안적 검사와 이학적 검사를 실시하였으며 이 기간동안 2회 혈액을 채취하여 혈청 glucose, ALT, ALP, GGT, cholesterol, T₃ 그리고 cortisol의 정상유무를 확인하였다. 판정기준은 Kaneko³⁵의 평균범위를 참조하여 정상기준에 속하는 것을 건강견으로 판정하였다.

실험시약, 방법 및 기구 : 본 실험에 사용된 시약, 방법 및 기구는 Table 1과 같다.

결 과

공시동물의 기준범위 설정 : 공시동물의 건강상태를 판정하기 위하여 실험개시전 7일 동안 행동과 식욕상태 및 이학적 검사를 실시한 결과 모두 건강견으로 확인되었다. 혈액화학치 및 혈청 효소활성치를 검사하기 위하여 실험개시일전 3일과 실험당일 prednisolone을 투여하기 직전에 혈액을 채취하여 혈청 glucose, ALT, ALP, GGT, cholesterol, T₃ 그리고 cortisol을 검사한 결과는 Table 2에서 보는 바와 같다.

Glucose 활성은 평균 85.4±1.6mg/dl, ALT 활성은 24±7.2 IU/l, ALP는 187±54IU/l, 그리고 GGT는 3.55±1.476 IU/l로 나타났으며 cholesterol의 활성은 138.7±27.95mg/dl, T₃는 89.4±17.8ng/dl, cortisol은 2.71±0.88µg/dl로 나타났다.

임상병리학적인 변화 : 투약된 공시동물에서 일정한 간격으로 12회에 걸쳐 혈액을 채취하여 검사한 결과는 Table 3과 같다.

Table 2. Comparison Kaneko's range with 24 experimental dogs' before treatment of prednisolone

Items	Mean (normal range for 2SD)	Min-Max	Kaneko's range*
Glu(mg/dl)	85.4(73.8 - 97)	69 - 109	65 - 118
ALT(U/l)	24(16.8 - 31.2)	16.2 - 37	21 - 102
ALP(U/l)	187(133 - 241)	112 - 275	20 - 156
GGT(U/l)	3.55(2.08 - 5.02)	0.85 - 5.3	1.2 - 6.4
Chol(mg/dl)	138.7(110.8 - 166.7)	106 - 181	135 - 270
T ₃ (ng/dl)	89.4(71.6 - 107.2)	62.8 - 126	82 - 138
Cortisol(μg/dl)	2.71(1.83 - 3.59)	1.41 - 3.98	0.96 - 6.81

* From Kaneko JJ³⁵

Table 3. Mean values of serum Glucose, ALT, ALP, GGT, Cholesterol, T₃, and Cortisol activities of control and prednisolone-treated dogs

Item	Glucose (mg/dl)	ALT (IU/l)	ALP (IU/l)	GGT (IU/l)	Cholesterol (mg/dl)	T ₃ (ng/dl)	Cortisol (μg/dl)
Control	86.7±3.5	24.8±7.9	130.9±28.0	4.89±2.1	189.6±6.2	101.7±4.6	2.40±0.60
Group I	85.5±8.2	114.0±88.2 ^{**}	387.4±204.9 ^{***}	16.4±10.2 ^{**}	171.4±23.8 [*]	81.4±32.9 [*]	1.17±0.64 ^{***}
Group II	85.5±15.6	104.0±52.2 ^{***}	168.9±93.3 ^a	38.0±34.7 ^{**}	157.4±40.7 [*]	31.8±10.5 ^{***,b}	7.01±6.84 ^{*,c}

Values are mean±S.D for 12 samplings.

Significantly different from control : * p<0.05, ** p<0.005, *** p<0.001

Significantly different from group I : ^a p<0.005, ^b p<0.001, ^c p<0.01

1) **Glucose** : 실험기간동안에 대조군의 glucose 평균치는 86.7±3.5mg/dl이었으며, 제1군은 85.5±8.2mg/dl이었으며 대조군과 비교하였을 때 유의차가 없었다. 제2군에서의 평균치 85.5±15.6mg/dl이며, 투여중지 후 7일째의 최고치인 116mg/dl를 나타내었으나 10일째부터는 전상수준으로 회복되었다. 그러나 7일째의 최고치는 Kaneko³⁵의 참고범위에 포함되는 것으로서 대조군에 비하여 유의성이 없는 것으로 나타났다(Table 3, Fig 1).

2) **Alanine aminotransferase(ALT, GPT)** : 실험기간동안에 대조군의 ALT 평균치는 24.8±7.9IU/l이었으며, 대조군에 비해 제1군에서는 114.0±88.2IU/l로 상당히 유의성이 나타났으며(p<0.005), 제2군은 104.0±52.2IU/l로서 고도의 유의성을 보였다(p<0.001)(Table 3).

Fig 2에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여 12일째까지 서서히 증가하기 시작하였으나, 투여정지 1일 이후부터 급격한 증가를 나타내어 7일째에는 317IU/l로서 최고의 증가수준을 나타내었다. 회복은 투여중지후 10일경부터 시작하여 26일경에는 32.3IU/l로서 대조군 범위에 가까운 완전한 회복을 나타내었다. 제2군에서는 투여직 전에는 18.3IU/l이었으나 투여 3일째에는 184IU/l의 급격

한 증가를 나타내었으며, 투여 6일째부터 오히려 서서히 감소되어 투여종료시에는 대조군 범위에 근접한 52IU/l까지 낮아졌다. 그러나 투여가 중단되면서부터 다시 서서히 증가하여 실험종료일인 54일째까지도 140IU/l의 증가수준을 나타내었다. 또한 제2군은 제1군과 비교하여 투여 9일째부터 투여정지 10일째까지 오히려 저하된 상태를 나타냈다.

3) **Alkaline phosphatase(ALP)** : 실험기간동안에 대조군에서 혈청 ALP 평균치는 130.9±28.0IU/l이었고, 제1군에서는 387.4±204.9IU/l로 대조군에 비해 고도의 유의성을 보였으며(p<0.001), 제2군은 168.9±93.3IU/l로 대조군에 비해 유의성이 없는 것으로 나타났다(Table 3).

Fig 3에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여일로부터 급격히 증가되기 시작하여 투여 12일째는 786IU/l로 최고수준으로 증가되었다. 제2군에서는 투여일로부터 오히려 저하되기 시작하여 투여정지 1일째에 대조군 평균범위의 최저치의 102.9IU/l보다 훨씬 저하된 67.5IU/l의 최저수준을 나타내었다. 그 후로는 증가되기 시작하여 투여정지 10일째에 381IU/l의 증가를 나타내었으나 다시 저하되기 시작하여 19일째에 대조군 범위내로 회복하였다.

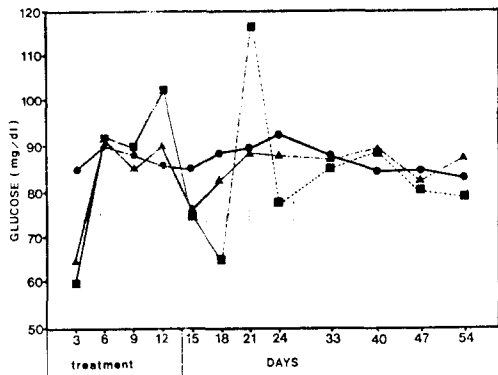


Fig 1. Mean serum glucose activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : •—• (n=8)

Group I : ▲—▲(n=8), ▲—▲(n=7), ▲—•—•▲(n=6)

Group II : ■—■(n=8), ■—■(n=6), ■—•—•■(n=3),

■—•—•■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

▨ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' glucose level before treatment of prednisolone

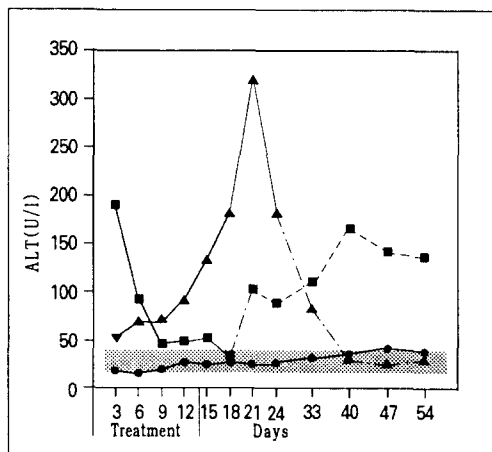


Fig 2. Mean serum ALT activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : •—• (n=8)

Group I : ▲—▲(n=8), ▲—▲(n=7), ▲—•—•▲(n=6)

Group II : ■—■(n=8), ■—■(n=6), ■—•—•■(n=3),

■—•—•■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

▨ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' ALT level before treatment of prednisolone

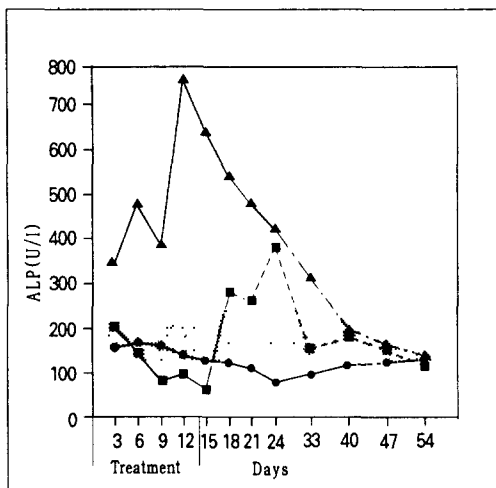


Fig 3. Mean serum ALP activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : •—• (n=8)

Group I : ▲—▲(n=8), ▲—▲(n=7), ▲—•—•▲(n=6)

Group II : ■—■(n=8), ■—■(n=6), ■—•—•■(n=3),

■—•—•■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

▨ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' ALP level before treatment of prednisolone

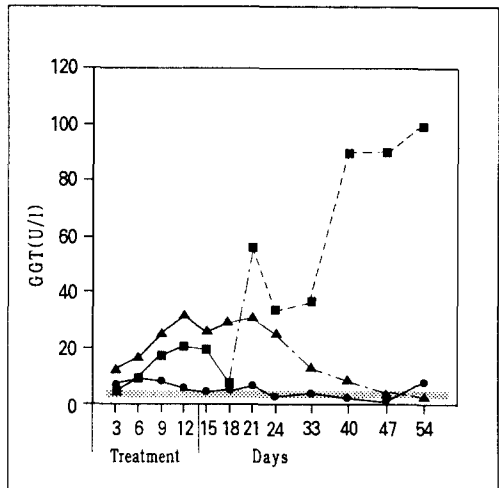


Fig 4. Mean serum GGT activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : •—• (n=8)

Group I : ▲—▲(n=8), ▲—▲(n=7), ▲—•—•▲(n=6)

Group II : ■—■(n=8), ■—■(n=6), ■—•—•■(n=3),

■—•—•■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

▨ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' GGT level before treatment of prednisolone

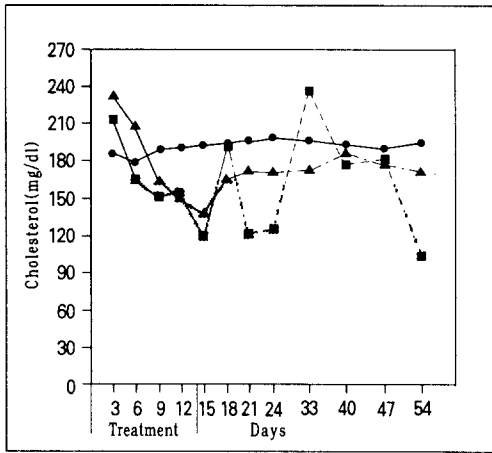


Fig 5. Mean serum cholesterol activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : —•(n=8)

Group I : - - -▲(n=8), ▲-▲(n=7), ▲ · · · -▲(n=6)

Group II : ···■(n=8), ···■(n=6), ···■(n=3),

· · · · ·■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

■ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' cholesterol level before treatment of prednisolone

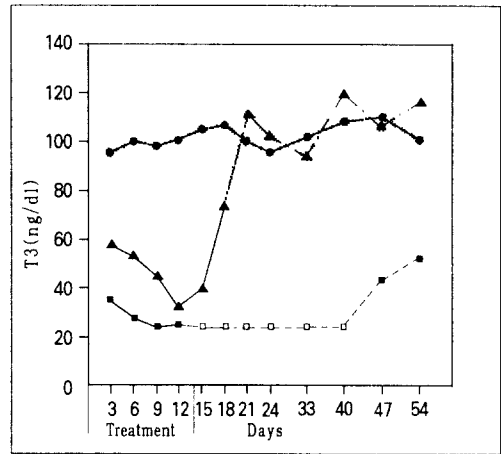


Fig 6. Mean serum T3 activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : —•(n=8)

Group I : - - -▲(n=8), ▲-▲(n=7), ▲ · · · -▲(n=6)

Group II : ···■(n=8), ···■(n=6), ···■(n=3),

· · · · ·■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

□ : under the level of 25ng/dl

■ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' T3 level before treatment of prednisolone

4) γ -Glutamyl transpeptidase(GGT) : 실험기간동안에 대조군 GGT 평균치는 $4.89 \pm 2.1 \text{IU/l}$ 이었고, 제1군에서는 $164 \pm 10.2 \text{IU/l}$ 로서 대조군에 비해 상당히 유의성을 보였으며($p < 0.005$), 제2군에서도 또한 $38.0 \pm 34.7 \text{IU/l}$ 로서 대조군과 비교하여 상당한 유의성이 나타났다($p < 0.005$) (Table 3).

Fig 4에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여되면서부터 혈청 GGT 수준이 증가되기 시작하여 투여 12일부터 투여정지 7일까지 대조군 평균치의 6배정도에 달하는 증가상태가 지속되었다. 그 이후로 서서히 저하되기 시작하여 투여정지 33일째에 3.4IU/l 로서 대조군 범위로 회복되었다.

제2군에서는 과량투여로 인한 초기의 급격한 증가와는 달리 투여일부터 투여정지 4일까지 제1군보다 낮은 수준에서 완만한 증가상태가 지속되었다. 그러나 투여정지 7일부터 제1군보다 훨씬 높은 급격한 증가를 나타내기 시작하여, 실험종료일인 54일째에 대조군 평균치의 25배정도에 달하는 120IU/l 의 증가수준을 나타내었다.

5) Cholesterol : 실험기간동안에 대조군의 cholesterol 평균은 $189.6 \pm 6.2 \text{mg/dl}$ 이었으며, 제1군에서는 $171.4 \pm 23.8 \text{mg/dl}$ 로 대조군에 비해 유의성을 보였으며($p < 0.05$),

제2군에서의 평균은 $157.4 \pm 40.7 \text{mg/dl}$ 로 대조군에 비해 유의성이 나타났다($p < 0.05$, Table 3).

Fig 5에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여 3일째에 투여직전의 145mg/dl 보다 2배정도인 229mg/dl 의 증가를 나타냈었으나, 점차 감소되어 투여정지 1일째에 최저치인 139mg/dl 를 나타내었다. 그후 다시 서서히 증가되어 대조군의 최저평균범위와 가까운 정도로 유지되었다. 제2군에서는 투여직전에는 106mg/dl 이었으나 투여 3일째에는 211mg/dl 로 증가되었다가 이후 서서히 저하되며 큰 변화없이 유지되었다. 그후로 투여정지 19일째에 239mg/dl 로 최고의 증가수준을 나타내었으나 다시 저하되어 실험종료일인 54일째에는 투여 직전상태와 근접하게 나타났다.

6) Triiodothyronine(T_3) : 대조군의 전체실험기간의 T_3 평균은 $101.7 \pm 4.6 \text{ng/dl}$ 이며, 대조군에 비해 제1군에서는 $81.4 \pm 32.9 \text{ng/dl}$ 로 유의성 있게 나타났으며($p < 0.05$), 제2군에서는 정상범위에도 못미친 $31.8 \pm 10.5 \text{ng/dl}$ 로 대조군에 비해 고도의 유의성이 나타났다($p < 0.001$) (Table 3).

Fig 6에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여 3일째부터 급격히 저하되어 투여 12일째에는 32.8ng/dl 로서 최저수

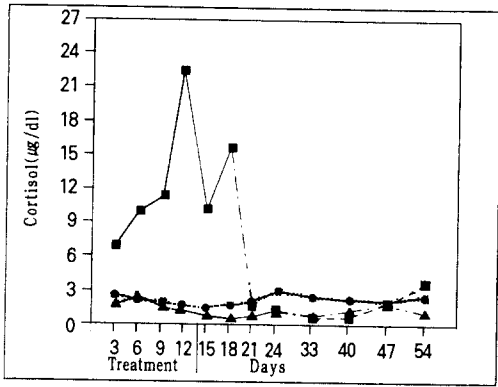


Fig 7. Mean serum cortisol activities of the control and prednisolone-treated dogs during the 54-day study.

Control : - - - (n=8)

Group I : —▲(n=8), ▲—(n=7), ▲- - -▲(n=6)

Group II : —■(n=8), ■—(n=6), ■- - -■(n=3),

■ ··· ·■(n=2)

The number of experimental dogs, 'n', indicates living dogs.

▨ : Normal range that was determined by the 24 experimental dogs' cortisol level before treatment of prednisolone

준을 나타내었지만, 투여가 중단된 후부터는 다시 증가하여 투여정지 7일째에 110ng/dl를 나타내어 대조군 평균범위로 회복되었다. 제2군에서는 투여 3일째에 제1군보다 더욱 낮은 수준인 37.5ng/dl로 급격히 저하하여 투여정지 후 1일째부터 26일까지 25ng/dl 이하의 상태로 나타났으며, 투여정지 33일째부터 다시 증가하기는 하였지만 마지막날까지도 정상범위 수준으로 회복하지 못하였다.

7) Cortisol : 대조군의 전체 실험기간의 cortisol 평균은 $2.40 \pm 0.60 \mu\text{g/dl}$ 이며, 대조군에 비해 제1군은 $1.17 \pm 0.64 \mu\text{g/dl}$ 로 고도의 유의성이 나타났으며($p < 0.001$), 제2군은 $7.01 \pm 6.84 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군에 비해 유의성이 있는 것으로 나타났다($p < 0.05$) (Table 3).

Fig 7에서 보는바와 같이 제1군에서는 투여된 후부터 서서히 저하되기 시작하여 투여정지 4일째에는 $0.4 \mu\text{g/dl}$ 를 나타내었으며, 그후 다시 증가되어 투여정지 33일째에 $1.97 \mu\text{g/dl}$ 로 대조군 범위내로 회복되었다. 제2군에서는 투여후부터 제1군과는 반대로 급격히 증가되기 시작하여 투여 12일째에 $22.1 \mu\text{g/dl}$ 로 최고의 증가수준을 나타내었다. 투여정지 1일째부터는 저하되기 시작하여 26일째 $0.64 \mu\text{g/dl}$ 의 낮은 수준을 나타낸 후, 다시 증가되어 투

여정지 33일째에 대조군 평균 범위내로 회복되었다.

고 찰

공시동물의 기준범위 설정 : 정상견의 혈액화학적 및 혈액효소 활성치의 수준에 관한 연구보고는 Kaneko³⁵, Lowseth *et al*³⁶ 그리고 Allen *et al*³⁷ 등에 의해 보고되었으나, 연구자에 따라 정상범위에 대해서 다소 차이가 있었다. 이것에 관하여 Duncan과 Prasse³⁸는 실험동물의 실험조건, 실험방법 및 분석기기가 다르기 때문에 정상범위가 달라질 수 있다고 하였다. 따라서 본 실험에서는 Kaneko³⁵의 보고를 참고하기로 하였으며, 그것과 비교한다면 그의 건강견 판정기준이 본 실험의 결과들을 포함하고 있으므로 공시동물로서 적합한 것으로 판단하였다.

임상병리학적 변화 :

1) Glucose : Glucocorticoids는 근육과 지방조직을 소비하여 혈당을 생산하는 당신생작용과 인슐린 반대작용을 통해 혈당을 높인다⁵. Prednisolone 투여후의 glucose 활성에 대하여 보고한 Dillon *et al*²⁵의 실험에서 glucose 활성은 약간의 증가를 보였지만 참고범위내에 포함되기 때문에 본 연구결과와 대체적으로 잘 일치하고 있다. 4주동안 경구적으로 투여된 항염증 용량의 prednisone은 임상적으로 정상적인 개의 glucose tolerance를 변화시키지 못하였다는 Moore와 Hoening²⁸의 보고와도 잘 일치하고 있다.

2) Alanine aminotransferase(ALT, GPT) : ALT는 개에서 간세포 피사나 세포막 변화의 지침으로서 사용되는 세포질과 미토콘드리아내의 효소이며³⁸ 당신생에 중요한 효소로서 glucocorticoid로 치료된 개에서 간세포에 의한 ALT 생산증가가 기대되며, ALT 단백질의 증가가 glucocorticoids 투여 후에 간세포내에서 증명되었다³⁹. 또한 ALT는 개에서 간질환에 특이적인 cytosol 효소로서 이것의 증가는 염증이나 피사에서 일어난 것과 같은 간세포 투과성 변화의 결과로 일어난다⁴⁰. 혈청 ALT 활성의 즉각적인 증가는 간세포의 cytosol로부터 ALT의 빠른 방출에 의한 세포막 투과성의 가역적 또는 불가역적인 변화나 간세포 손상 이후에 나타날 수 있다고 하였다⁴¹.

따라서 제1군에서 투여정지 1일째부터의 급격한 증가와 투여정지 7일째에 나타난 증가상태는 간세포손상과 간세포막 투과성의 변화에 따른 혈청 ALT 증가를 의미

하는 것으로 사료된다. 2mg의 prednisolone acetate가 14일간 투여된 개에서 14일째에 대조군의 2.6배에 달하는 증가를 나타내었고, 28일간 투여된 개에서도 14일째부터 중대하게 증가되기 시작하여 실험종료일인 28일째에는 대조군의 9배정도에 달하는 증가수준을 나타내었다고 보고한 Dillon²⁵의 실험과 비교해 볼 때 대체로 일치하였다.

14일간 prednisone(4.4mg/kg)이 투여된 개에서 혈청 ALT 활성은 3일째에 중대하게 증가되어 12일째에 기준치의 10배에 달하는 최고 증가상태를 나타내었고, 56일째에 기준치의 3배까지 점차적으로 저하되었다고한 Badylak와 Van Vleet²의 보고에 따라 급격한 증가를 기대했던 2군에서는 투여직전에는 18.3IU/l이었으나 투여 3일째에 투여직전보다 10배에 달하는 급격한 증가를 나타낸 것은 과량투여로 인한 급격한 간세포의 손상과 간세포막 투과성 변화에 의한 것으로 생각되며, 투여 6일째부터 오히려 서서히 감소되어 투여종료시에는 대조군 평균범위의 최고치와 근접하게 낮아졌다. 그러나 투여가 중단되면서부터 다시 서서히 증가되어 실험종료일인 54일째까지도 140IU/l의 증가수준을 나타내었으며 이것은 과량투여로 인한 지속된 glucocorticoid치의 높은 농도에 따른 ALT 생산증가에 의한 것으로 사료된다. 또한 제2군은 제1군에 비해 투여 9일째부터 투여정지 10일째까지 오히려 저하된 상태를 나타냈으며, 이것은 지속되는 간세포의 광범위한 괴사에도 불구하고 ALT의 활성이 초기손상 이후에 저하될 수 있다는 Strombeck⁴²의 보고와 같은 견해를 나타냈었다.

3) Alkaline phosphatase(ALP) : ALP는 여러개의 isoenzymes을 가지는 가수분해효소로서, 개의 혈청에서 구별되는 4개의 isoenzyme들은 골, 간, glucocorticoids 유발성 및 알려지지 않은 기원을 가지는 isoenzyme으로 분류된다⁴³. Glucocorticoid-induced isoenzyme은 임상적으로 정상적인 개의 혈청에서 총 ALP 활성의 15% 이하로 간주되지만, 부신피질기능항진증을 가지는 개에서는 총 ALP 활성의 최소한 85%로 추측할 수 있다⁴⁴. Glucocorticoid 투여후에 ALP isoenzyme은 증가상태로 간에 의해 생산되어지는 것으로 보여지는데^{38,43,45}, 이러한 혈청 ALP 활성증가는 부분적으로 또는 완전히 유발된 isoenzyme에 의한다고 Domer *et al*⁴⁵이 보고하였다.

따라서 제1군에서 12일째에 대조군 평균치의 6배에 달하는 증가를 나타낸 것은 prednisolone 투여로 인한 glu-

cocorticoid-induced isoenzyme에 의한 것으로 여겨진다. Badylak와 Van Vleet²의 보고에 의하면 14일간 prednisone(4.4mg/kg)을 투여한 개에서 혈청 ALP 활성은 투여되면서 급격히 증가되기 시작하여 투여정지후 20일째에 기준치의 64배에 달하는 증가상태를 나타내었다고 하였다. 그러나 Moore *et al*²⁷은 4주동안 prednisone(0.55mg/kg)의 투여는 ALP의 glucocorticoid-induced isoenzyme 활성에서 중대한 증가상태를 나타내지 않았다고 보고하였다. 이러한 차이는 투여된 glucocorticoid 형태나 용량 및 개체의 반응에 따른 차이로 사료된다.

Glucocorticoids 투여에 의한 혈청 ALP 활성치는 다른 간의 질병상태에서 보고된 것보다 훨씬 높은 혈청활성치가 나타난다는 Badylak와 Van Vleet²의 보고에 따라 과량투여로 인해 기대되었던 제2군에서는 혈청활성치의 현저한 증가상태와는 달리 대조군에 비해 큰 변화가 나타나지 않았다. 또한 제2군에서는 제1군에 비해 오히려 대조군에 근접하는 낮은 혈청 ALP 수준으로 나타난 결과와 투여 9일째에서 투여정지 1일째의 저하상태는 주목할 만한 것으로 앞으로 여기에 대한 연구가 더욱 진행될 필요가 있다고 사료된다.

4) γ -Glutamyl transpeptidase(GGT) : γ -glutamyl transpeptidase(γ -glutamyl transferase)는 세포막(특히, 담즙소관 근처)과 연관된 cytosol 속에서 발견되는 효소로서⁴³, 많은 장기들도 이 효소를 함유하지만 혈청 GGT 활성은 거의 대부분 간에서 생성되며⁴⁶, 간에 함유된 GGT는 간세포의 원형질막, 담즙소관 및 담관상피의 관강경계부에 위치해 있다⁴⁷. Schulster *et al*³⁹는 glucocorticoids는 간세포의 microsomal oxidase 체계를 자극하므로서 간접적으로 glucocorticoid 투여 이후에 혈청 GGT 활성증가가 일어난다고 보고하였다. Rogers와 Ruebner²⁴는 개에서 corticosteroids 치료가 혈청 GGT 수준의 증가를 가져온다고 보고하였다.

이와같은 보고를 토대로 하여 본 연구에서 제1군에서 투여 12일부터 투여정지 7일째까지 증가상태의 지속은 prednisolone 투여로 인한 간의 microsomal oxidase 체계 자극에 의한 것으로 사료된다. 이것은 14일간 prednisone(4.4mg/kg)이 투여된 개에서 혈청 GGT 활성은 투여 6일째에 상당히 증가되어 투여정지후 15일째에 대조군 평균치의 23배에 달하는 최고치에 도달하였고, 그후 대조군 평균치의 7배정도로 서서히 저하되었다고 보고한 Badylak와 Van Vleet²의 내용과 비교할 때, 본 연구에서 제

1군은 보다 빠른 최고 증가수준과 회복상태를 보였으며, 제2군은 보다 늦게 최고증가와 회복상태를 나타내었다. 이러한 차이는 투여된 glucocorticoid 형태와 용량 및 개체반응에 따른 차이로 사료되며 위의 보고서와 대체로 잘 일치하고 있다.

제2군에서는 과량투여로 인한 초기의 급격한 증가와는 달리 투여일부부터 투여정지 4일째까지 제1군보다 낮은 상태의 완만한 증가가 지속되었으며, 이것을 뒷받침할만한 보고서를 찾지 못하였다. 그러나 실험 21일째부터 제1군보다 훨씬 높은 증가를 나타내기 시작하여 투여정지후 40일째에 대조군 평균치의 25배에 달하는 120U/l의 증가수준을 나타내었다. 이것은 11일동안 dexamethasone phosphate(3mg/kg IV)가 투여된 개에서 혈청 GGT 활성은 투여 6일째까지는 큰 차이없이 진행되다가 투여 7일부터 상당히 증가되기 시작하여 실험종료일인 12일째에는 대조군의 10배에 해당하는 증가상태를 보였다는 Devono와 Prasse²⁶의 보고와 어느 정도 비슷한 결과를 나타내고 있다.

5) Cholesterol : Cholesterol 은 세포막을 구성하는 한 부분으로서 담즙산과 내인성 steroids의 전구체로서 지질용해에 대한 glucocorticoids 자극으로 혈청 cholesterol활성이 증가될 때, 의원성 부신피질기능항진증을 가지는 개에서 종종 상승되어진다. Methylprednisolone acetate를 투여하여 실험한 Young *et al*²⁹은 개에게 투여한 처음 2일간은 cholesterol이 높게 나타났으나 그후로 정상범위로 나타난다고 보고하여 본 실험의 결과와는 대체적으로 일치된 것으로 보여진다. Prednisolone 투여후 혈청 cholesterol 활성을 보고한 Dillon *et al*²⁵은 초기에는 대조군에 비해 약간의 증가상태를 보였지만 그후로 cholesterol 활성에 있어 중요한 변화가 나타나지 않았다고 하였는데 이러한 결과는 본 실험의 것과 거의 일치하는 것으로 사료된다. Prednisolone의 투여초기의 cholesterol의 혈청활성의 상승은 cholesterol에서 steroids로의 전환을 촉진시키는 ACTH의 방출이 prednisolone 투여로 인한 음성 feed-back 기전에 의해 저하되어, 전환하지 않은 cholesterol이 상대적으로 많이 남게 되는 일시적 현상이라 사료된다.

6) Triiodothyronine(T₃) : Corticosteroids 투여후에 갑상선 호르몬농도 저하에 대한 가능성 있는 설명으로서 Gamstedt *et al*⁴⁸은 corticosteroids 투여 이후에는 혈장의 양적 증가로 혈청내 호르몬의 수치에 대한 희석효과를

가져왔다는 것과 corticosteroids에 의한 세포내 호르몬의 농도가 증가되므로 결과적으로 세포의 호르몬농도의 저하가 있을 수 있다고 보고하였다. 또 다른 가설로는 갑상선으로부터의 합성과 방출저하가 있을 수 있으며, 이것은 약에 의한 일시적인 갑상선기능부전 상태의 가능성을 나타내는 것이다⁴⁹. Burr *et al*³²는 glucocorticoids가 특히 말초부위에서 5'-deiodinase를 억제하여 T₄에서 T₃로 전환을 감소시켜 갑상선 호르몬을 저하시킨다고 보고하였다.

개에서 glucocorticoids 투여로 인한 혈청갑상선 호르몬 활성의 억제효과에 대하여 보고한 Kempainen *et al*³¹과 Woltz *et al*³³의 실험결과와 비교하면 본 실험과 대체로 잘 일치되고 있으며, Morre *et al*²³이 보고한 prednisolone의 항염증 용량의 경구적 투여에 의한 혈청 T₃ 활성저하는 본 실험 제1군의 결과와 유사하게 나타났다.

Prednisolone을 과량투여한 제2군에서는 제1군에 비하여 저하상태가 훨씬 크게 나타났으며 회복 또한 투여정지 7일째에 대조군 범위내로 돌아온 제1군에 비하여 시험종료일까지 완전한 회복상태를 나타내지 못하였다. 이것은 glucocorticoids가 T₄에서 T₃로 전환을 감소시킨다는 Burr *et al*³²의 보고와 사람과 쥐에서 갑상선 기능에 대한 glucocorticoids의 효과는 투여용량, 투여경로, 투여기간 및 투여인자의 화학적 형태와 연관되어진다는 Woltz *et al*³³의 보고를 참고할 때, 본 결과는 과용량에 따른 갑상선의 기능부전이 지속된 결과인 것으로 사료된다.

7) Cortisol : Cortisol(hydrocortisol)은 개의 부신피질에서 분비되는 주요한 glucocorticoids이다. Hoenig와 Ferguson²¹은 외인성 glucocorticoids가 Cortisol의 작용을 대신하는 생리적 작용으로 ACTH 방출저하의 원인인 시상하부와 뇌하수체에 대한 negative feedback mechanism으로 작용하게 되고 이것은 부신피질의 자극저하와 부신피질의 세포위축을 야기시킴으로서 내인성 cortisol의 손실을 가져온다고 보고하였다. Berlinger⁴는 항염증성 steroids를 장기간 투여받는 환자들이 외인성 steroids의 갑작스런 중단과 또는 장기간 낮은 용량의 steroids를 투여받는 환자들이 갑자기 스트레스를 받았을 때(감염, 수술, 외상, 임신 등)의 방식으로 2차적인 부신피질기능부전의 상태를 나타낸다고 보고하였다.

본 실험 제1군에서는 투여 후부터 서서히 저하되기 시작하였는데 앞서의 보고에 따라 이러한 저하상태는 negative feedback mechanism의 효과와 갑작스런 투약중지

에 따른 충격효과에 의한 것으로 사료된다. Prednisolone acetate를 투여하여 혈청 cortisol 활성변화에 관한 본 실험결과는 Hoening와 Ferguson²¹의 것과 대체로 유사한 변화를 나타내었다.

Scott와 Greene²⁰은 glucocorticoids가 항염증 또는 면역억제용량으로 장기간 투여될 때 glucocorticoids 과잉으로 인한 피할 수 없는 2차적 임상징후들이 일어나며, 그러므로서 부신피질 기능항진증과 부신피질 기능저하증의 징후를 나타낸다고 하였다.

본 실험의 과용량 투여군인 제2군에서 초기에 증가상태를 보이다가 다시 저하된 것은 과량투여로 인하여 위장 및 장점막의 출혈과 같은 2차적인 임상징후 발현에 의해 투여가 계속되는 기간에는 부신피질의 기능이 항진되었다가 cortisol의 negative feedback mechanism 및 부신피질의 기능저하상태에 의해 cortisol 활성이 다시 저하한 것으로 사료된다.

참고로 실험기간중 제1군에서 2마리가, 제2군에서는 6마리가 폐사하였는데 이것은 prednisolone의 장기투여 및 과량투여에 의한 간세포 괴사와 면역기능의 저하에 따른 것으로 사료되며 앞으로 여기에 대한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

결 론

개에서 prednisolone 투여로 인한 혈청 glucose, ALT, ALP, GGT, cholesterol, T₃, 그리고 cortisol 활성의 변화상태를 규명하기 위하여 실험한 결과는 다음과 같다.

1. 평균혈청 glucose 활성은 대조군에 비해 주목할 만한 중대한 변화가 나타나지 않았다.
2. 평균혈청 ALT활성은 제1군에서는 투여일부터 서서히 증가되어 투여정지 7일째에 317IU/l로 최고치를 나타내었고 투여정지 26일째에는 32.3IU/l로 대조군 범위가 가깝게 저하되었다(p<0.005). 제2군에서는 투여 3일째에 184IU/l로 최고치를 나타내었고 투여중단에 의한 회복은 서서히 나타나 실험종료일인 54일째에도 140IU/l로서 대조군 범위로 회복되지 않았다(p<0.001).
3. 평균혈청 ALP 활성은 투여 12일째에 786IU/l로 최고의 증가수준을 나타내었고 이 후로 저하되기 시작하여 투여중지 33일째에 153IU/l로 대조군 범위로 회복되었다(p<0.001). 제2군에서는 투여되면서부터 오히려 약간의 저하를 보이다가 다시 증가되어 투여중지 10일째

에 381IU/l로 최고 증가치를 나타내었다. 그런 다음 투여정지 19일째에 대조군 범위로의 빠른 회복상태를 보였으나 대조군에 비해 현저한 변화를 나타내지 못하였다.

4. 평균혈청 GGT 활성은 제1군에서 투여 12일째에 29.3IU/l로 최고의 증가수준을 나타내었고 그 후로 서서히 저하되기 시작하여 투여정지 33일째에 대조군 범위내로 회복되었으며(p<0.005), 제2군에서는 투여 직후부터 증가되기 시작하여 실험종료일인 54일째에 102IU/l로 최고치를 나타내었다(p<0.005).

5. 평균혈청 cholesterol 활성은 제1군에서 대조군에 비해 약간씩 저하를 보였으며(p<0.05), 제2군에서도 대조군에 비해 저하를 보였다(p<0.05).

6. 평균혈청 T₃의 활성은 대조군에 비하여 제1군에서는 투여개시일부터 저하되어 12일째에 32.8ng/dl로 최저치를 나타냈었고, 투여정지 7일째에 대조군 범위로 회복되었다(p<0.05). 제2군에서는 투여개시일부터 급격히 저하되어 투여정지 1일째부터 26일째까지 25ng/dl 이하의 범위에 있었으며 그후로 서서히 증가되었으나 실험종료일까지 대조군 범위이하를 유지하였다(p<0.001).

7. 평균혈청 cortisol 활성은 대조군에 비해 제1군에서 투여후 서서히 저하되어 투여정지 4일째에 0.4µg/dl로 최저수준을 나타내었으며, 그후 증가되어 투여정지 33일째에 대조군 범위내로 회복되었다(p<0.001). 제2군에서는 대조군에 비해 투여 직후부터 급격히 상승하여 투여 12일째 22.1µg/dl로 최고의 증가수준을 나타내었으며, 투여정지 1일째부터 저하되어 투여정지 26일째에 0.64µg/dl의 최저수준을 나타낸 후 증가되어 투여정지 33일째에 대조군 범위내로 회복되었다(p<0.05).

참 고 문 헌

1. Bush BM. Disorders of the adrenal cortex. In Chandler, E.A. et al. eds. *Canine medicine and therapeutics*. Oxford : Blackwell, 342-352, 1991.
2. Badylak SF, Van Vleet JF. Sequential morphologic and clinicopathologic alterations in dogs with experimentally induced glucocorticoid hepatopathy. *Am J Vet Res*, 42:1310-1318, 1981.
3. Kemppainen RJ. Principles of glucocorticoid therapy in nonendocrine disease. In Kirk RW, ed. *Current veterinary therapy IX*. Philadelphia : WB Saunders Co,

- 954-962, 1986.
4. Berlinger LG, Use and misuse of steroids. *Post-Grad Med*, 55:153-157, 1974.
 5. Papich MG, Davis LE. Glucocorticoid therapy. In Kirk RW, ed. *Current veterinary therapy X*. Philadelphia: WB. Saunders Co, 54-62, 1989.
 6. Addison T. On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. Samuel Highley, London, 1855.
 7. Brown-Sequard CE. Recherches experimentales sur la physiologie et la pathologie des capsules surrenales. *C R Acad Sci*, 43:422-425, 1856.
 8. Harrop GA, et al. Studies on the suprarenal cortex III. Plasma electrolytes and electrolyte excretion during suprarenal insufficiency in the dog. *J Exp Med*, 58:17-38, 1933.
 9. Britton SW, Silvette H. Some effects of corticoadrenal extract and other substances on adrenalectomized animals. *Am J Physiol*, 99:15-32, 1931.
 10. Long CNH, et al. Adrenal cortex and carbohydrate metabolism. *Endocrinology*, 26:309-344, 1940.
 11. Reichstein T, Shoppee CW. The hormones of the adrenal cortex. *Vitam Horm* I, 346-413, 1943.
 12. Deming QB, Luetscher JA. Bioassay of desoxycorticosterone-like material in urine. *Proc Soc Exp Biol Med*, 73:171-175, 1950.
 13. Tait JF, et al. The effect of adrenal extract on mineral metabolism. *Lancet*, 1:122-124, 1952.
 14. Foster GL, Smith PE. Hypophysectomy and replacement therapy in relation to basal metabolism and specific dynamic action in the rat. *JAMA*, 87:2151-2153, 1926.
 15. Collip JB, et al. The adrenotropic hormone of the anterior pituitary lobe. *Lancet*, 347-348, 1950
 16. Hench PS, et al. The Effects of a hormone of the adrenal cortex(17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone. Compound E) and of the Pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc of Staff Meet Mayo Clin*, 24:181, 1949.
 17. Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD. Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *JAMA*, 149:1542, 1952.
 18. Black WC, Crampton RS, Verdesca AS, et al. Inhibitory effect of hydrocortisone and analogues on adrenocortical secretion in dogs. *Am J Physiol*, 201: 1057~1060, 1961.
 19. Anderson DC. Corticosteroid overdosage in dogs. *N Z Vet J*, 16:18-19, 1967.
 20. Scott DW, Greene CE. Iatrogenic secondary adrenocortical insufficiency in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc*, 10:555-564, 1974.
 21. Hoenig M, Ferguson DC. Hyperadrenocorticism. In; Allen DG, ed. *Small animal medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991.
 22. Spencer KB, Thompson FN, Clekis T, et al. Adrenal gland function in dogs given methylprednisolone. *Am J Vet Res*, 41:1503-1506, 1980.
 23. Moore GE, Ferguson DC, Hoenig M. Effects of oral administration of anti-inflammatory doses of prednisone on thyroid hormone response to thyrotropin-releasing hormone and thyrotropine in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*, 54:130-135, 1993.
 24. Rogers WA, Ruebner BH. A retrospective study of probable glucocorticoid-induced hepatopathy in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 170:603-606, 1977.
 25. Dillon AR, Spano JS, Powers RD. Prednisolone induced hematologic, biochemical, and histologic changes in the dog. *J Am Anim Hosp Assoc*, 16:831-837, 1980.
 26. DeNovo RC, Prasse KW. Comparison of serum biochemical and hepatic functional alterations in dogs treated with corticosteroids and hepatic duct ligation. *Am J Vet Res*, 44:1703-1709, 1983.
 27. Moore GE, Mahaffey EA, Hoenig M. Hematologic and serum biochemical effects of long-term administration of anti-inflammatory doses of prednisone in dogs. *Am J Vet Res*, 53:1033-1037, 1992.
 28. Moore GE, Hoenig M. Effects of orally administered prednisone on glucose tolerance and insulin secretion in clinically normal dogs. *Am J Vet Res*, 54:126-129, 1993.
 29. Young SD, Pestaner LC, Gibberman V. *Clinical Chemistry*, 21. 1D-32D, 1975.
 30. Wilber JF, Utiger RD. The effects of glucocorticoids

- on thyrotropin secretion. *J Clin Invest*, 48:2096-2103, 1969.
31. Kempainen RJ, Thompson FN, Lorenz MD. Effects of a prednisone on thyroid and gonadal function in dogs. *J Endocrinol*, 93:293-302, 1983.
 32. Burr WA, Griffiths RS, Ramsden DB, *et al.* Effect of a single dose of dexametasonone on serum concentrations of thyroid hormones. *Lancet*, 2:58-61, 1976.
 33. Woltz HH, Thompson FN, Kempainen RJ, *et al.* Effect of prednisolone on thyroid gland morphology and plasma thyroxine and triiodothyronine concentrations in the dog. *Am J Vet Res*, 44:2000-2003, 1983.
 34. 연도별 동물약품 등 생산판매실적자료 1978-1989. 한국동물약품공업협동조합.
 35. Kaneko JJ ed. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. 4th ed. San Diego: Academic Press Inc, 352-360, 1989.
 36. Lowseth LA, Gillett NA, Gerlach RF, *et al.* The effects of aging on hematology and serum chemistry values in the beagle dog. *Vet Clin Pathol*, 19:13, 1990.
 37. Allen DG, Kruth SA, Garvey MS, *et al.* *Small Animal Medicine*. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1991.
 38. Duncan JR, Prasse KW. *Veterinary Laboratory Medicine*. Ames, Iowa: Iowa State University Press, 79-84, 1978.
 39. Schulster D, *et al.* *Molecular Endocrinology of the steroid hormones*. New York, John Wiley and Sons, 148-163, 273-292, 1976.
 40. Kaneko, JJ and Cornelius CE. Liver function. In Kaneko JJ and Cornelius CE, eds. *Clinical biochemistry of Domestic Animals*. New York, Academic press, 161-224, 1970.
 41. Center SA. Pathophysiology and Laboratory Diagnosis of Liver Disease. In Ettinger SJ, ed. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Co, 1421-1478, 1989.
 42. Strombeck DR. *Small animal gastroenterology*. Davis, CA, Stronagate Publishing Co, 393, 1979.
 43. Hoffman WE. Diagnostic value of canine serum alkaline phosphatase and alkaline phosphatase isoenzymes. *J Am Anim Hosp Assoc*, 13:237-241, 1977.
 44. Amacher DE, Smith DJ, Martz LK, *et al.* Characterization of alkaline phosphatase in canine serum. *Enzyme*, 37:141-149, 1987.
 45. Dorner JL, Hoffman WE, Long GB. Corticosteroid induction of an isoenzyme of alkaline phosphatase in the dog. *Am J Vet Res*, 35:1457-1458, 1974.
 46. Shaw LM, London JW, Petersen LE. Isolation of γ -glutamyltransferase from human liver and comparison with the enzyme from human kidney. *Clin Chem*, 24: 905-915, 1978.
 47. Center SA. Biochemical evaluation of hepatic function in the dog and cat. in Kirk RW, ed. *Current Veterinary Therapy IX*. Philadelphia: WB Saunders Co, 924-936, 1986.
 48. Gamstedt A, Jarnerot G, Kageldal B, *et al.* Corticosteroids and thyroid function. *Acta Med Scand*, 205: 379-383, 1979.
 49. Torres SMF, McKeever PJ, Jonston SD. Effect of oral administration of prednisolone on thyroid function in dogs. *Am J Vet Res*, 52:416-421, 1991.