

비 스테로이드계 항염증약의 진보

Robin G stanley, BVSc(Hons), FAVSc

이 성 희** 譯

서 문

비 스테로이드계 항염증약(NSAID)은 염증과 염증 시의 페인콘트롤(pain control)에 사용하는 중요한 약물군이다. 그 하나에 아스피린이 있다. 아스피린은 사용하기 시작해서 100년이상 경과했다. 현재 많은 NSAID가 판매되고, 더욱 개발중의 약제도 많다. NSAID는 치료효과도 강하지만 부작용도 상당히 강하다. 임상약리학의 전반에 걸쳐서 지식을 갖는 것이 NSAID에 의한 사용과오나 부작용을 방지하는데 필요하다.

NSAID는 대부분의 가축에서 골이나 근육의 손상, 폐혈증성소크, 감염증 등의 급성질환시 관절염과 같은 골격·근장해, 항혈소판 치료를 요하는 만성 신장 질환 등 여러가지의 염증성 질환에 사용되고 있다.

물리화학적 프로필

NSAID는 화학적 구조에서 그룹으로 나누어진다. 에놀산군(enolic acids)에는 페닐부타존(phenyl butazon)이나 디피론(dipyron), 칼본산군(carboxylic acid)에는 살릴산(salicylates), 프로피오산군(propionic acid)에는 이부프로펜(ibuprofen)이나 나프로센(naproxen), 인돌

군(indoles)에는 인도메타신(indometacin), 아미노니코친산군(aminonicotinic acid)에서는 홀니키신(flunixin)이 있다. 화학구조가 달라도 NSAID 공통의 특징이 있다. 약산일 것(살릴산(salicylates)의 pka는 3.5), 알부민과 고도로 결합할 것(페닐부타존(phenol butazon)은 개와 말에서 혈장단백과 92~96% 결합). 작용기전이 시크로 옥시게나아제 효소(COG) 억제와 관련하고 있는 것 등.

작용기전

프로스타그란딘(Prostaglandin) 합성효소 억제 : 1970년대 초기에 Dr. Vane의 연구가 세상에서 인정된다. 그것은 NSAID의 가장 중요한 작용기전은 PG합성 효소(COG)의 억제라고 하는 설도 있다. 현재 PG합성 효소는 합성효소 I과 II의 2가지가 있다고 한다. 이들의 효소는 약해서 COX-I과 COX-II로 부르고 있다. COX-I은 혈소판과 혈관내피세포에 있으며 혈액동맥을 정상으로 보전하는 역할을 하고 있다. COX-II는 염증시에만 출현한다. NSAID속에는 COX-I에게만 작용하는 것과 양쪽의 효소에 작용하는 것이 있다. 코티코스테로이드(cortico-steroid)는 COX-II의 유전자 표현계를 억제하는 것 같다는 말을 하기 시작하게 됐다. 만약 COX-II만을 선택적으로 억제하는 NSAID가 개발된다면 강력한 항염증 효과를 갖으며 더욱 소화관 케양이나 항혈소판 효과와 같은 부작용의 위험도 없는 꿈과 같은 약제가 출현할 것이라는 의미로 이 학설이 진짜라면 큰 사건이다. 또 이 학설은 무엇보다도 코티코스테로이드(cortico-steroid)가 강력한 항염증을 발휘

Diplomate American College of Veterinary Clinical pharmacology, Associate professor of Clinical Pharmacology, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, Raleigh

* North Carolina 27606, U.S.A., phone : 919-829-4221;

fax : 919-829-4465, email : mpapich @sn1. cvm. ncsu. edu

** 이성희(역자) 인제축산업협동조합, 동물병원장

하며 더욱 NSAID에 공통하는 혈소판에 대한 작용이나 궤양발현에는 영향하지 않는가 등에 대해서 힌트를 줄지도 모른다.

이들의 중요한 발견에 더해서 최근 NSAID의 항염증 작용은 PG합성억제만으로는 완전한 설명이 될 수 없다는 사실을 알게 됐다.

기타의 작용기전

PG억제가 가장 중요한 작용기전으로 생각되고 있지만 타의기전도 무시할 수 없다. PG의 합성저해로 항발열작용 중 정도의 진통효과, 항혈소판효과, 항염증효과의 일부는 설명할 수 있다. 그러나 PG의 항염증효과는 기타의 작용기전이 있는 것 같으며 그것이 용량의존성이라는 것이 명백하게 됐다. 기타의 작용기전으로 말이 되고 있는 것은 NSAID가 세포의 지질 2중층 속으로 뚫고 들어가 정상적인 세포막내 신호를 흔들어 세포막에서의 단백질과 단백질의 상호작용을 혼란시킨다는 설이다(NSAID는 염증조직과 같은 pH가 낮은 장소에서는 더욱 지질친화성이 잘된다). 특히 임상적인 작용이 호중구의 응집을 억제하여 호중구에 의한 스파옥시드 산생을 감소시켜 리포키시게나제를 억제한다.

NSAID의 임상효과

항염증작용 : 상술한 COG억제와 기타의 작용기전 중 어떤 쪽이 NSAID의 항염작용에 대해서 중요한가는 불명하다. 그러나 PG가 염증에 중요한 역할을 하고 있다는 것은 사실이기 때문에 NSAID에 의한 PG합성억제는 항염증효과의 큰 원인으로 되어 있는 것은 확실할 것이다.

진통작용 : NSAID의 진통작용은 일부는 COG억제에 의해서 설명할 수 있다. 그러나 일부의 약물(아세트아미노펜 : Tylenol)은 PG합성억제와는 별도의 작용기서로 진통작용을 야기하고 있는 것 같다.

항혈소판작용 : 트롬보키산(TXA₂)과 프로스타사이클린(PGI₂)의 혈소판기능 조절기구에 대한 역할은 지금 활발하게 연구되고 있는 중이다. TXA₂는 현재 알려지고 있는 혈관수축물질 중에서 가장 강력한 물질

의 하나이다. 더욱 혈소판응집작용을 갖고 있다. 그리고 PGI₂는 혈소판응집을 억제하며 혈관확장작용을 갖고 있는 물질이다. 이 양자를 합쳐서 프로스타노이드라고 부르며 협력해서 정상적인 혈행동태를 유지하고 있다.

하열작용 : 백혈구에 의한 인터아로키신 I의 유리는 PGE의 합성을 자극해서 시상하부에서의 발열반응이 시작된다. NSAID는 PG합성을 억제해서 하열약으로서 작용한다. NSAID는 타의원인(예를 들어 히이트스트레스)에 의해서 생긴 발열에는 효과가 없다.

NSAID의 부작용 : 유용한 치료효과가 에이코사이드 합성억제에 기인하는 것과 같이 NASID의 문제가 되는 부작용은 에이코사이드 합성저하에 관계한다. 즉, 치료효과 발현과 부작용 발현의 사이에는 희미하고 가느다란 선밖에 없는 경우도 있다는 것이다.

위장관에서의 부작용 : PG 특히 E형(PGI₂와 PGF_{2α}에 그 작용이 없지도 않다)이 위산분비액을 억제하고 위장관에서의 점막으로부터 중조분비를 증가하며 혈관확장작용에 의한 점막혈류를 유지한다. PG류는 위장관에서의 분비와 정상적인 점막보호작용의 쌍방에 관계하고 있다. 더욱 점막세포의 대사회전과 세포성숙을 자극하는 세포내 전달자(intracellular messenger)의 작용도 하고 있는 것 같다.

NSAID의 작용 : NSAID는 PG합성을 억제하기 때문에 위장관에서의 사이토프로텍션(cytoprotection)능은 저하한다. 또 아스피린이나 기타의 살칠산염은 그대로는 위장관점막에 대해서 자극작용을 갖는다(많은 제품에서 자극작용을 완화시킬 수 있는 제제상의 연구가 진행중이다).

신독성 : PG는 신에서 복수의 생리적 기능에 관계하고 있다. 신혈류의 조절과 사구체 여과가 그중에서도 특히 중요하다. 신장에서의 PG(예를 들면 PGI)의 합성을 억제하면 신장은 허혈의 상태로 되어 신기능이 저하하고 있는 환측에서는 급성 신질환이 생긴다. 다음이 그 때문에 야기되는 증상이다. 사구체여과의 저하, 급성 신질환, 간질성 신염, 유두괴사. 혈액용량의 저하, 울혈성 심질환, 당뇨병, 만성 신부전의 동물에서는 NSAID의 투여는 위험하다.

개개의 NSAID에 대해서

살칠산염(Salicylates) : 살칠산염에는 아스피린(acetylsalicylic acid, ASA), 살칠산마그네슘(magnesium salicylate), 살칠산나트륨, diflunisal(Dolobid[®])과 같은 비아세틸화살칠산이 있다. 아스피린만은 경구제형도 판매되고 있다. 약산이기 때문에 상부위장관에서의 산성환경에서 잘 흡수된다. 그러나 기타의 소장부위에서도 상당함량이 흡수된다. 개에서는 장용제형의 아스피린은 위에서 자극이 완화된다. 그러나 흡수가 불안정·불완전하다. 살칠산염과 그 대사물은 요중으로 배출된다. 소실속도에 심한 차이가 있으며 반감기는 고양이에 있어서는 40시간이나 걸리지만 말에서는 1시간이다.

아스피린은 경도·중정도의 염증시에 사용된다. 골격·근실조에 특히 좋다. 이허가 보통 용량이다. 개: 10~25mg/kg, 8~12시간마다 고양이: 10~25mg/kg, 24~48시간마다 아스피린은 5그레인(3.25mg) 또는 1.25 그레인(80mg) 정제로 판매되고 있다.

Phenyl butazon(Butagone, "Bute") : 페닐부타존(phenyl butazon)(PBZ)은 아스피린에 유사하며 개에게 통상적으로 쓰이고 있는 NSAID이다. 고양이에 대한 사용보고는 거의 없지만 아마도 부작용의 문제때문일 것이다. 개에게는 PBZ를 15mg/kg 8~12시간마다의 용량으로 사용한다. 22mg/kg의 용량의 경우도 있다. 부작용은 희소하지만 위장관에 대해서 부작용(말에 대한 부작용으로서 가장 중요)을 고려해야 한다. 사람에게 있어서는 백혈구장해가 잘 나타난다고 보고되고 있지만 개에 있어서는 희소하다.

Flunixin meglumine(Banamine[®]) : 중요한 NSAID이며 대동물에서 잘 쓰이고 있다. 소동물에서도 쓰인다. 아메리카합중국 FDA는 소동물에 대한 사용은 승인되지 않고 있다. 그러나 유럽에서는 전용의 Flunixin 정제가 판매되고 있다.

임상용 : 쇼크나 장염(파루보바이러스)을 일으킨 소동물에 대해서 급성증상시에 사용한다. 관절염에도 쓰인다. 소동물용의 용량은 1일 1회 1mg/kg이다. 사용은 3일까지. 그 이상 사용하면 개에 있어서 부작용이 일어난다. 코루치코스테로이드(예를 들어 푸레드니조론)를 동시에 사용하면 위장관의 부작용이 증가될 염려가 있다.

Propionic acid derivatives : 이 그룹의 NSAID는 강

력하며 사용수도 급격히 증가하고 있다. 화학구조는 유사하며 작용기전도 같고 즉, PG합성의 억제이다. 사람에게 있어서는 관절염 치료의 중요약제이다. 다음과 같은 약물이 있다. 이부프로펜(Motrin, Advil, Nuprin), 케토프로펜(Ketoten, Orudis), Meloxican(metacan), 카루프로펜(Zenecarp, Rimadyl), tiaprofenic acid(Surgam), 페노프로펜(Nalfon), flurbiprofen(Anasid), 나프로키센(Naprosyn, Anaprox, Aleve).

나프로키센 : 개와 말에 사용되고 있다. 약국에서 살 수 있는 OTC 약이기 때문에 관심이 높아지고 있다. 소실은 중 특이성이 크고 말에 대한 반감기는 4~5시간, 사람에서는 12~15시간, 개에서는 35~74시간이다. 따라서 사람에서의 투여계획으로 개에 투여하면 당연 축적이 일어난다. 개에서 중도의 부작용이 보고되고 있다. 개에게 관절염과 같은 골격·근계의 장애에 대해서 우선 선택약으로서 사용하는 의사도 있다. 고양이에게는 사용치 않고 있다. 개는 위장관의 부작용이 염려되기 때문에 용량을 줄여서 2mg/kg 48시간 간격으로 투여한다.

이부프로펜 : 사람에게 인기 있는 NSAID이다. 처방전 없이 살 수 있으며 잘 선택되고 있다. 소동물의 임상에서는 골관절염의 개에게 투여하는 경우가 있다. 작용기전 등은 타의 NSAID와 같다고 생각되고 있다. 개에 있어서 아스피린의 효력비는 불명하며 루우친으로 사용되는 안전한 투여계획은 아직은 없다. 12~15mg/kg의 8시간 간격의 투여가 항염효과농도의 유지에 필요하며 이 투여계획이면 2~4일 후에는 구토나 위장장애의 증후가 나온다. 8mg/kg로 하면 임상효과와 질이 안전하고 더구나 이 용량으로도 개의 위장장애에서의 미란이나 궤양이 나타난다. 사람은 30mg/kg까지 투여량을 올려도 견딜 수 있다.

케토프로펜 : 아메리카합중국에서는 말의 골격·근장애의 치료약으로서 판매되고 있다. 사람의 경구제(Orudis)도 있다. 개·고양이용의 경구정제는 캐나다나 기타의 나라에서 판매되고 있다. 1mg/kg/일의 5일간이 투여량이다. 케토프로펜은 PG합성 뿐만아니라 로이코트리엔의 합성도 억제한다고 주장하고 있는 논문이 수편 있지만 그것을 부정하고 있는 논문도 있다.

카루프로펜 : 프로피온산계의 새로운 NSAID이지만 합중국에서는 아직 판매되지 않고 있다. 판매되고 있

는(Zenecarp) 나라도 있다. 1~2mg/kg 12시간 간격 7일간 투여된다. 관절염의 개에서의 치료시험에서는 골관절염의 개에 푸라세보 이상의 효과가 증명됐다. 더구나 부작용도 거의 없었다.

치아프로펜산 : 사람의 류우마치성 관절염에 사용한다. 새로운 프로피온산 유도체이다. 실험동물에서는 관절염골의 프로테오구리칸 합성을 증가시켜 소위 「연골보호효과」를 갖고 있다고 한다.

Piroxicam(Feldene) : 오키시캄류의 NSAID이다. 사람의 관절염 치료용으로 비교적 최근에 판매되고 있다. 약효는 아스피린이나 타의 NSAID와 같은 정도이다. 사람에서 사용되고 있는 것은 반감기가 45시간으로 길고 계속 복용하는 번거로움이 없다는 것이다. 개에 있어서도 평균반감기가 40시간이다. 2일마다 10mg/두를 투여하고 있다. 아주 최근에는 2일마다 0.3mg/kg을 투여하고 있다. 고용량 투여로 개에서 중도의 위장관독성이 보고되고 있다.

Meclofenamic acid : 사람과 말(Arquel)에서 사용되고 있다. 염증치료의 효력과 약효는 아스피린과는 같은 정도이다. 말에 있어서는 제염염, 주상골장해, 골관절염 때에 쓰이고 있다.

Indomethacin(Indocin) : 인돌류의 NSAID이다. 가장 강력한 NSAID의 하나이다. 수의임상에서는 사용하고 있지 않다. 개에 있어서 사용하지 않는 것이 좋다. 위장관 독성은 당연히 있을 수 있다.

Phenacetin derivatives·A Cetaminophen(Tylenol) : 항염증활성은 낮다. 그러나 사람과 일부의 동물에서의 시험에서 경도의 통증에 대해서 유효하다는 것이 인정되고 있다. 사람에게 있어서는 슬골관절염에 대해서 이부프로펜과 동 정도의 효과가 증명되고 있다. 개에서 15mg/kg, 8시간마다 투여해서 효과가 있다는 임상가들의 평가는 있지만 이와같은 투여계획에 의한

과학적인 약효증명은 없다. 두당 500mg을 8시간마다 4일간 투여해서 진통·항염증효과가 있으며 부작용은 없었다는 연구보고가 있다. 그러나 많은 수의사들은 이와같은 용량은 너무 많다고 생각하고 있으며 아세트아미노펜은 입상의 현장에서는 루우킨으로는 사용하고 있지 않고 있다. 1일 33mg/kg을 수술후의 중창·염증모델에 사용해서 검토한 실험에서는 푸라세보 이상의 증상개선은 증명할 수 없었다. 고양이에게는 독성이 있다.

Diclofenac(Valtaren) : 페닐초산계의 새로운 사람용 NSAID로서 수의사도 일부 사용하고 있다. COG 효소와 강하게 결합하고 있는 가장 강한 COG억약의 하나이다. 실험동물에서는 혈청중보다 관절액중에 길게 존재하고 있는 것이 명백히 되고 있다. PG합성억제는 그 작용기전을 부분적으로 설명할 수 있지만 실험동물에서는 관절염의 모델동물에서 연골보호작용을 가지고 있는 것도 증명되고 있다. 실험견을 사용한 실험에서는 0.7mg/kg/일 8일간 계속해도 현저한 부작용은 볼 수 없었다.

Ketorac tromethamine(Toradol) :

강력한 NSAID로 사람에게 주사(술후의 통증 콘트롤)와 경구투여로 쓰인다. 사람을 사용한 술후진통효과시험에서는 몰핀의 60mg에 상당하는 효력을 증명했다. 사람에서는 단기간의 사용에 한해서 권장되고 있다. 아직 동물에 대한 사용보고는 없다.

Etodolac(Lodine) : 최근 사람의 관절염 치료용으로 판매되고 있다. 동물에 대한 사용은 실험단계에 있다. 개에서 반감기는 12시간, 사람에서는 7시간이다. 상당한 항염증효과를 갖고 있지만 위장관에서의 PG합성은 감소시키지 않는 것 같다. 위장관에 대한 부작용은 드문일이다.