

소동물에서 NSAID 치료의 최근 연구 동향 IV

정 언 승

서울대학교 수의과대학 외과학교실 박사과정

NSAID

NSAID는 PGE2의 생성을 억제하는 데 사용된다. PGE2는 arachidonic acid로부터 합성되고 국소염증을 자극한다. PGE2는 혈관확장, 모세혈관 투과성의 증대, 골흡수 증가 그리고 통증에 민감한 관절조직의 감수성을 증가시킨다. 관절염을 가진 관절에서 인지질의 손상은 그 세포막을 파괴시켜 인지질을 arachidonic acid로 전환시킨다. 이 때 arachidonic acid는 COX에 의해 활성화되어 PG, TXB 그리고 prostacycline를 생산하거나 Lipoxygenase에 의해 LT를 생산한다. PG와 같이 LT는 강력한 염증의 자극물이다. COX 효소에는 정상적인 조직에 존재하는 본질의 COX-1과 질병이 있는 경우에 유발되는 COX-2로 크게 두 가지가 있다. COX-1은 신체에서 정상 생리 기능을 위해 필요한 PG의 생산을 담당하므로, 많은 조직과 기관에서 건강 및 생존을 유지하는 데 중요하다. COX-2는 염증전 PG의 생산을 유발한다. 그러므로 COX를 억제하기 위해 NSAID를 사용할 때는 COX-2만을 억제하며 COX-1에 작용하지 않는 것이 바람직

하다. LTB4는 호중구, 호산구 그리고 단핵구의 화학주성을 일으킨다. 이는 백혈구가 혈관내피세포에 부착하는 것을 증가시켜 백혈구에 의한 가수효소와 활성산소의 분비를 증가시킨다.

그러므로 이상적인 NSAID는 cytokine, MMP 그리고 자유기를 억제하며 연골을 보호하고 연골 수복을 자극하는 COX-2에 높은 선택성을 지녀야 더 낮은 독성을 갖게 된다. 예를 들어 Meloxicam은 COX-1보다 COX-2에 더 높은 활성을 보이기에 상대적으로 안전한 NSAID라 할 수 있다. Meloxicam은 또한 산화질소와 일부 cytokine 생성을 억제한다. Tenidap은 COX와 lipoxygenase를 억제하여 IL-1, TNF-, IL-6의 생산을 감소시키고 또한 콜라겐분해효소(collagenase)의 활성을 억제하는 성질을 보인다.

Acceclofenac은 IL-1 생산의 억제를 보이고, COX를 억제할 뿐만 아니라 Glucosaminoglycan 생성을 자극한다. 이들 후자 두 개의 NSAID는 개에서 너무 독성이 커서 사용해서는 안 된다.

현재 개에서 사용할 수 있는 수많은 NSAID가 존재한다. 만성 골관절염 치료를 위해 가장

일반적으로 사용되는 두 가지는 Meloxicam과 Carprofen이다. 그러나 한 개에서는 일부 NSAID가 효과적이라 하더라도 다른 곳에서는 그렇지 않을 수도 있다는 것도 사실이다.

때때로 코르티코스테로이드는 골관절염을 치료하기 위해 사용된다. 이들은 기대했던 것보다 활액에서 많은 다형핵세포를 가지면서 상대적으로 백혈구의 수치가 높은 경우, 특히 질병의 급성 증가(acute 'flare-up')가 있을 때 주로 사용된다. 코르티코스테로이드는 또한 활액도말에서 크리스탈의 침착이 있는 경우 또는 심하게 관절이 뻠뻠해지는 경우, 감소된 운동범위를 가진 환자에서도 또한 사용될 수 있다. 때때로 코르티코스테로이드는 모든 NSAID에 반응을 보이지 않는 환자에서 사용된다. 그러나 코르티코스테로이드의 부작용이 적은 용량이라 하더라도 장기간 사용되는 경우 부작용을 보일 수도 있다.

MMP의 억제제

MMP를 억제하는 많은 화합물이 있다.

Tetracycline계 약물(특히, doxycycline)은 MMP의 활성을 억제하나 임상에서 그들의 가치는 아직까지 확실히 보이지 않고 있다. 이용할 수 있는 많은 합성화합물이 존재하고 그들 중 일부는 현재 임상에서 사용되고 있다. 이들은 골관절염 뿐만 아니라 종양성 질환을 치료하기 위해서도 사용된다. 예를 들어, RO32-3555, mari-mastat과 Bay12-9566 등을 들 수 있다. 하나의 MMP만을 억제하는 것은 그다지 효과적이지 않은 것 같으며, 광범위 억제제의 사용은 더 부작용을

유발하기 쉽다. 골관절염에서 비효소적 방법으로 연골기질은 깨어질 수 있는 것이 사실이다. 그러나 TNF-의 직접적인 작용인 경우, MMP억제제는 전혀 효과가 없게 된다.

골관절염에서 천천히 작용하는 약물들(SSARDs)

골관절염에서 천천히 작용하는 약물들(slow acting drug in OA)은 크게 두 가지 범주로 나눌 수 있다. 질병수정 골관절염 약물(DMOADS; Modifying OA drug)와 증상에 천천히 작용하는 약물(SYSADOAS; symptomatic slow acting drug in OA). 대부분의 경우 임상에서 특히 약물들의 질병 수정 효과를 확연하게 보이기 어렵기 때문에 이 둘을 구분하는 것은 어렵다. 소위 질병 수정물질의 한 그룹은 연골보호제, 아마도 연골 기질 보충제라 부르는 것이 더 나을 듯 싶다. 기본적으로 이들 약물들은 관절 연골 기질에서 발견되는 프로테오글라이칸 단량체(monomer) 또는 응집체로 구성된다.

이들 약물들은 관절강내, 근육, 피하 주사를 통해 주어질 수 있다. 현재 이러한 특이 성분을 함유한 경구용 제제가 많으므로, 골관절염을 치료하는 경우 사용하는 것이 추천된다.

이 경구용 제제는 주사 화합물보다 엄격한 허가 과정을 요구하지는 않기 때문에 약물이라기보다 영양제로 자주 불린다. 이 약물들은 배양되고 있는 연골세포와 활액세포에 관한 연구에서 일부 MMP에 억제효과를 보이는 것이 관찰되어 이론적으로 질병수정효과를 갖는 것으로 보인다. 그러나 이들 약물은 관절염을 가진 관절에 다른 효과들도 보이므로, 치료가 향상되는 것은 다른 작용방식과 더 연관되어

있다고도 주장된다. 예를 들어, 이들 약물들은 활액염증을 감소, 연골하골을 통한 혈류증가, 활액점도를 증가를 통해 활액염증을 감소시킨다고 주장된다. 비록 임상적으로 향상이 되는 것이 보인다 하더라도(보통 치료 시작후 3-4주 안에 일반적으로 보이므로 감소된 활액 염증 또는 증가된 활액점도를 보인다), 이 치료를 가지고 개가 나아질 것인지 예측하기는 어렵다. 활액의 질을 향상시키기 위해 사용될 수 있는 다른 약물로 sodium hyaluronate을 들 수 있다.

유전자 치료

유전자 치료는 정상적인 세포기능을 복구하기 위하여 환자의 세포내에 유전물질의 주입과 발현을 통해 질병을 치료하는 방식이다. 골관절염을 가진 관절에서 유용한 유전자 치료의 형태는 체성 세포 유전자 치료(somatic cell gene therapy)다. 유전자 치료를 실시할 때 아래의 사항을 고려해야 한다.

- a) 질병의 병인은 가능한 한 완전히 이해할 것
- b) 목표가 되는 유전자를 선택
- c) 숙주 표적 세포를 확인
- d) 가능한한 표적 세포 특이성이 향상되어진다면 선택된 유전자의 조절기전이 이용가능
- e) 실험모델과 임상적용을 실시하기에 앞서 관심있는 유전자가 조직배양세포에 주입될 것
 - f) 선택된 유전자의 발현이 확인
 - g) 유전자의 유효한 효과가 확인될 것

관절염의 병인의 이해를 기초로 하여 유전자 치료는 아래와 같이 골관절염에서 치료를 하게 된다.

- 1) 이화성의 cytokine을 억제 가능하다. ILRAP을 위한 유전자가 관절 세포에 주입되어 ILRAP의 생성을 자극하고 이는 IL-1의 효과를 억압한다. 또한 TNF 수용성 수용체를 위한 유전자는 TNF-의 생성을 억제할 것이다.
- 2) TIMP1과 TIMP2을 생성을 담당하는 유전자는 또한 관절 조직으로 주입되어 MMP의 생성을 억제할 수 있다.
- 3) 동화성의 cytokine의 하나인 TGF-를 위한 유전자 또한 사용하여 연골 수복을 자극하는 데 도움을 줄 수도 있다.

초기에 치료목표가 되는 유전자는 증폭되어 표적세포(활액 세포 또는 연골세포 등)에 전이되어야 한다. 만일 다수의 관절 치료를 하는 경우 특히 골수에 있는 전구세포를 복제 가능한 것이 바람직하다. 유전자 운반은 국소 치료 또는 전신치료 모두가 관여할 수 있으나 대부분의 경우에 있어서(골관절염은 단지 임상적으로 하나 또는 두 개의 관절에 영향을 주는 경향이 있다) 국소 치료가 가능하다. 유전자들은 영향받은 관절속으로 직접 운반되거나 또는 간접적으로 생체의 접근법이 사용될 수 있다(예; 관절 연골 생김을 위해 배양된 연골세포와 활액세포에 관심 유전자를 주입하고 배양되어 전이된 세포를 관절염을 가진 관절에 주입한다). 관절강으로 직접적으로 유전자(naked DNA)의 주입하는 방법은 관절세포속으로 유전자를 주입하는 방법보다 그다지 효과적이지 않다. 다양한 벡터체계(vector)가 유전자를 활액 또는 연골세포에 주입하는 데 사용될 수 있다. 리트로바이러스 벡터(Retroviral vector)가 사용될 수 있는데, 대표적으로 쥐백혈병 바이러스와

고양이 백혈병 바이러스를 들 수 있다. 대체로 아데노바이러스 벡터(adenoviral vector)가 사용될 수 있는데 개의 아데노바이러스에 기초한 이들 대부분은 Glasgow에서 개발되었다. 이 모든 바이러스 벡터들은 운반체로서 안전성을 인증받기 위해 많은 인위적인 교정을 거쳤다. 리트로바이러스 벡터(Retroviral vector)의 장점 중 하나는 전이된 유전자를 부여받은 세포의 유전 물질에 집적되므로 세포가 분열할 때 복제가 가능하다는 점이다. 리트로바이러스 벡터(Retroviral vector)는 활발히 분열되는 세포에서 주로 감염되므로, 관절염을 가진 관절의 경우 이는 활액세포경계에만 영향을 줄 수 있다. 이와는 달리 아데노바이러스 벡터는 분열 또는 비분열 세포 모두 영향을 미칠 것이다.

그러나 전이된 유전자는 아데노바이러스 벡터를 가진 숙주세포의 유전물질속에 집적되지 않을 것이다. 개에서 아데노바이러스 벡터는 이에 대한 면역 반응 때문에 개에서 적용될 수 없는 경우가 있다. 또한 벡터로 개발된 렌티바이러스(lentiviruses)는 비분열세포에서 전이될 수 있으며 유전자를 집적시킨다. 관심유전자를 숙주세포로 주입할 수 있는 또 하나의 방법은 유전자총을 사용하는 것이다.

아주 작은 금가루가 유전자로 덮여 헬륨을 이용한 유전자총으로 세포막을 통해 주입될 수 있다. 유전자총의 끝은 멸균하여 수술시 임상에 적용할 수도 있다.

골관절염의 유전자 치료를 실현 가능하게 만든 수많은 연구가 진행되고 있다. 예를 들어 Roessler 등은 배양하던 활액세포를 감염시키기 위해서 인간의 ILRAP에 대한 cDNA를 포함한

아데노바이러스 벡터를 사용해 이를 관절내 주사를 토끼의 관절속에 생체내 주입을 통하여 실시하였다. ILRAP의 생리적 활성은 IL-1에 의해 유발된 PGE2 합성을 억제, GAG 분해를 억제하는 능력으로 확인되었다. 저자는 적어도 4주간의 효과를 보았다. Bandra 등은 리트로바이러스 벡터(Retroviral vector)와 인간의 ILRAP를 사용했다. 활액세포는 배양시 형질을 도입해 실험토끼의 관절내로 주사되었다. ILRAP의 발현은 3달간 보고되었다. 관절은 IL-1의 관절내 주사에 따른 백혈구 증가증으로부터 보호되었다. Barage 등은 ILRAP 유전자를 가지고 형질도입한 배양에서 골관절염 연골 이식체를 연구했다. 이들 외식체들은 IL-1에 의한 연골파괴에서 보호되었다. Ghivizzani 등은 실험토끼를 사용해 다수의 유전자(예; ILRAP와 수용성 TNF 수용체)를 주입했다. 이 흥미로운 연구에서 두 유전자가 함께 상승효과를 보였다. TGF- 유전자를 사용한 쥐에서의 연구는 유발된 관절염의 collagen에 좋은 효과를 보였다. 관절염증의 감소, 다른 관절로의 전파 감소, 항콜라겐 항체들의 감소 그리고 MMP활성의 일시적인 감소를 보였다. 개에서 십자인대 실험모델을 사용한 Pelletier 등에 의한 연구는 ILRAP을 주입한 활액세포에서 골관절염의 진행이 감소되었다. ILRAP는 2주동안 높은 수준으로 발현되었다가 그 후 뚜렷한 감소를 보였다. 이는 아마도 ILRAP에 대한 면역학적 반응 때문으로 이는 개의 유전자가 아닌 사람유전자를 사용했기 때문인 것 같다. 종특이적인 유전자를 사용하는 것이 유전자 치료에 있어서 중요하다. 류마티스 관절염을 가진 사람에서 관절에 도입할

ILRAP의 안전성, 유용성 그리고 효율성을 평가가 미국에서 임상적으로 시도되고 있다.

3. 외과적 치료법

관절 대체 보철물

현재 전고관절 대체법(total hip replacement)은 개에서 확립이 잘 된 치료법이다. 시멘트와 비시멘트 모두가 사용되고 있으나 모양설계 및 보철물로 사용가능한 생물질 등을 위한 많은 연구가 여전히 진행되고 있다. 시멘트를 이용한 보철물이 가장 일반적으로 사용되고 있다. 비시멘트를 이용한 보철물은 이를 수여자의 뼈에 고정시키는 데 많은 문제점들을 일으키고 있다. 코팅물질로 hydroxyapatite를 사용한다. 시도가 있으며 보철물 속으로 뼈 생성을 도울 동화성의 cytokine과 성장인자의 사용이 평가되고 있다. 유전자치료는 비시멘트 보철물을 사용하여도 가능할 것 같다. 예를 들어, 골의 형태생성단백질과 골의 생성을 자극할 TGF-를 생성할 유전자를 가지고 형질도입된 세포를 코팅하는 것은 현실적인 가능성이 있다.

관절 당김(joint distraction)

Utrecht에서 최근 연구는 원형의 외고정물이 관절을 건너 적용되어 관절 표면을 당기며, 통증을 지닌 관절염에서 임상증상의 소실을 보일 수 있음을 보였다. 이에 대해 설명은 아직 확실하지 않다. 또한 얼마나 길게 임상효과가 지속될 지도 명확하지 않다.

관절수복(Cartilage repair) 및 관절 재표면화(joint resurfacing)

만일 관절내의 연골표면에 체중부하가 없다면, 골격의 일부에서 다른 부위로의 일부 이식물을

사용한 수복은 유용한 치료수단일 수 있다.

골관절염과 같은 만성퇴행성 질환에서 나타나는 상황을 반영할 필요가 없는 경우, 연골 재표면화에 대한 대부분의 연구는 실험적으로 유발된 창상성 결손시 사용이 가능하다. 이러한 연구들은 완전한 연골 결손이 일어난 경우 연골의 부분적인 결손보다 치료가 쉽다라고도 보고하였다. 대부분의 경우 수복을 수행하기 위하여 결손부로 이주하는 활막세포가 나타난다. 부분결손의 문제점 중 하나는 활막세포가 관절연골 결손부위의 표면을 찾기가 어렵다는 것이다. 이는 chondroitinase를 가지고 연골 결손부를 치유함으로써 부인될 수 있다. 인슐린유사 성장인자 또는 TGF-와 같은 성장인자의 사용은 또한 활막세포에 의해 이들 결손부의 수복을 자극할 것이다. 결손부로 피브린 덩어리를 주입하는 것 역시 활막세포가 이주할 수 있는 골격이나 뼈대로 작용하여 이를 도울 것이다. 관절연골의 부분적 결손을 채우기 위해 한 연구 논문은 생리적으로 분해되는 기질을 사용했다. 이 기질은 세포분열 및 화학주성 인자로서 작용하기 위해 낮은 농도의 TGF-를 함유했다.

또한 그 안에 TGF- (이는 활막세포를 연골세포로의 조직분화를 증진시키는 능력을 보유함)를 고농도로 함유한 라이소좀을 갖고 있었다. Wakitani 등은 관절연골의 완전결손부를 치유하기 위하여 collagen gel안에 골수에서 유래한 간질간세포(mesenchymal stem cell)을 이식했다. 비록 연골하골의 두께가 증가하고 재모델화되는 것과 같은 치유는 있었지만, 연골자체는 정상보다 더 얇아지는 결과를 보였다. 연골하골의 두께의 증가가 관절연골에 받아들이기 힘든

충격을 주는 힘을 가져온 것 같았다. 많은 다른 이식물들이 다양한 실험에 사용되고 있다.

예를 들면, 연골과 골막주위 이식물, 연골 또는 골연골이식물, 세포이식물(연골세포, 연골아세포, 기질세포 등)이 사용되고 있다. collagen-gel 안에 동종이식편의 연골세포가 사용되고 있는데, 이는 gel 안에서 연골세포가 탈-분화되는 것을 막아주기 때문이다. 이와 더불어 다른 합성물질(피부린, 콜라겐-젤라틴 그리고 생분해성 폴리머 등)이 사용되고 있다. 비록 정형외과의는 육아 조직의 형성을 자극하기 위하여 연골하골을 제거하거나 자주 드릴링을 실시하지만, 이의 유용성은 아직 정확히 증명되지 않았다. 미란성의 연골성형술 또는 섬유화된 연골을 깎아내는 것은 치유를 자극하는 것을 돕지만 아직 효과는 의심스럽다.

관절세척(joint irrigation)

가끔은 전신마취하에서 골관절염을 지닌 관절을 씻어내는 것이 적어도 몇 달동안 임상증상의 향상을 보일 수 있다. 이는 작은 관절절개술을 실시하여 요관 또는 관절카테터를 사용하거나 관절경검사법 과정의 일부로 진행될 수 있다. 관절경검사법이 수행된 경우 생리식염수를 이용해 씻어내는 것이 필요하다. 어린 동물에서 주관절이형성의 1/3이상에서 진단적 관절경 검사법을 시행한 후 즉시 향상되는 것이 관찰되었다. 이는 아마도 매우 광범위한 관절강 세척이 이때 수행되기 때문이라 생각된다.

기타 수술적 방법들

관절염을 가진 관절에서 통증 완화를 위해 일부 구조 과정이 실시될 수 있다. 이에 관절고정술

(대부분 앞발목에 실시)이나 관절성형술(대부분 고관절에 적용)중 절단을 택하는 방법이 있다.

2. 다양한 종에서 관절/연골 대사에 있어 Meloxicam의 잠재적 효과

K.D. Rainsford, Biomedical Research Centre Division of Biomedical Sciences, Sheffield Hallam Univ., Sheffield, UK

서론

NSAID는 소동물과 인간에서 관절염과 다른 근골격계 질환에서 발생하는 관절통과 염증의 완화를 위해 광범위하게 사용된다. 인의에서 사용을 위해 원래 개발된 많은 NSAID가 소동물 임상에서 특히 골관절염치료와 슬후 진통을 위해 많이 적용되고 있다. 따라서 NSAID의 잠재적인 부작용 예를 들어 위장관계에서의 궤양과 출혈 그리고 골관절염성 관절의 연골 파괴 가속화 등과 같은 부작용에 대한 관심이 커지고 있다.

Meloxicam은 COX-1(보호작용의 PG의 점막생성에 영향을 미치는 경향)에 작용이 적어 위장관 부작용이 더 적다고 보고된 새로운 enolcarboxamide ('oxicam') 그룹의 하나이다.

많은 연구들이 Meloxicam은 염증 자극에 의해 유발된 COX-2에 작용하여 염증성 PG의 생성 억제에 더 뛰어난 효과를 가진 것을 보여주고 있다.

Meloxicam은 혈장 반감기가 20~22시간이므로 하루에 일회 투여가 가능해 장기간의 통증완화를 수행할 수 있다. 그러나 초기의 oxicam 약물(piroxicam, tenoxicam)은 더 길고 더 다양한 반감기를 가졌음에도 이들을 제거하거나 해독하는

능력이 감소된 경우 위장관의 출혈 및 궤양의 위험성의 증가를 보였다.

최근의 많은 자료에서 meloxicam은 다른 NSAID보다 위장관 부작용이 더 적은 경향이 있다고 말한다. 이는 COX-1에서 유래한 점막 보호 PG 생성의 선택적인 여분의 개념과 적절한 반감기가 이러한 감소된 부작용의 양상과 관련이 있기 때문이다.

골관절염에서 연골의 파괴를 가속화시키는 NSAID의 잠재성은 이런 약물들을 장기간 투여하는 경우 특히 관심대상이다.

이 부작용은 선택적 관절성형술(elective arthroplasty) 처치를 받은 골관절염 환자를 일년 이상 NSAID 계열의 indomethacin을 투여하여 장기간 조사한 결과에서 나타난다. 또한 다른 NSAID와 비교하였을 때 나타난 좁아진 관절강의 방사선학적 소견과 점진적인 조사에서 가장 잘 나타나고 있다. 이는 연골 프로테오글라이칸, 활액과 조직에서의 PGE2와 TXB2의 감소와 관련된다. 연골 프로테오글라이칸과 PG에 대한 NSAID의 효과의 연관성은 연골대사와 연골세포기능의 다양한 구성물에 대한 PGE2의 효과해 근거해 제안되고 있다. COX-2 선택적인 억제제들의 개발로 인하여, '이러한 약들이 더 선택적으로 활막과 연골의 COX-2에서 염증성 PG의 생성에 더 영향을 줄 수 있는지 또는 COX-1에서 유도된 PG가 연골세포에서 정상적인 프로테오글라이칸의 생성과 다른 생리적 기능을 정상적으로 조절할 수 있는지'에 대한 의문점이 들게 된다.

게다가 현재 NSAID에 의한 조절의 일부는

다양한 비-PG기전과 관련된 염증과정과도 관련되어 있다는 것이 알려지고 있다. 특히 골관절염에서 연골퇴행의 조절에 대한 관심은 염증성 cytokine(다양한 세균종에서 나온 TNF-, IL-1 그리고 LPS 등)에 의한 다형핵백혈구세포의 활성화에 의해 생성된 반응성 산소종(ROS; reactive oxygen species)의 생성이다. 대부분의 NSAID들은 다형핵백혈구에서의 ROS의 생성을 조절하는 능력을 갖고 있다. 이는 다른 것보다 더 강력하다고 알려져 있다.

다형핵백혈구에서 프로테오글라이칸의 대사와 ROS생성 모두에 NSAID의 강력한 유의성이 있다는 관점에서, 우리는 다른 NSAID와 Meloxicam의 작용을 비교하여 조사하였다. 첫째는 프로테오글라이칸의 대사(개, 돼지 그리고 인간의 연골외식체에 의해 기준치와 자극시의 IL-1 수준)이고 둘째는 정상적인 돼지와 인간 OA의 활액에서의 염증성 cytokine의 생성이고 셋째는 다양한 염증물질로 자극받은 인간 다형핵백혈구에 의한 ROS의 생성에 대한 것이었다.

프로테오글라이칸 대사

(a) 시험관내 연구

개, 돼지 그리고 인간연골의 외식체들은 모두 동일하게 IL-1의 존재여부와 상관없이 Meloxicam 0.5~100 mmol/L의 농도에서 방사선 황산기를 붙인 프로테오글라이칸의 합성에 전혀 영향을 미치지 않았다. 이와는 달리, indomethacin은 50 mmol/L이상의 농도에서 모든 세포 조직에서 프로테오글라이칸의 합성을 억제하였고, 같은 조건하의 salicylate 역시 돼지 조직에서

마찬가지였다. 혈장 또는 염증활액에서 정상적으로 존재하는 Meloxicam의 농도는 대략 4 mmol/L이다. 이 논문에서 관찰된 100 mmol/L 이상에서도 억제 효과가 적은 것은 이 약물이 연골 프로테오글라이칸 대사의 약리학적 작용 뿐만 아니라 내재성의 독성 또한 적음을 반영하는 것이다.

(b) 개에서 생체의 논문

이들의 연구는 meloxicam(0.2 mg/kg), indomethacin(0.2 mg/kg) 그리고 위약으로 생리식염수를 8시간마다 3번 투여하여 24시간째 그 효과를 비교하였다. 이 연구에서 16마리는 초기에 밤새 절식시켰고, atropine과 acepromazine으로 전처치하고 마취 후에 calcium pyrophosphate dihydrate(CPPD) 크리스탈을 우측 무릎관절에 관절강내 주사하여 급성 활막염을 유발하였다. 주사제는 크리스탈 15 mg을 멸균한 발열물질이 없는 생리식염수에 녹여 만들었다. 왼쪽 관절은 1.0 ml의 생리식염수를 단독 투여하였다. 그런 후에 동물들은 임의적인 순서에 의거하여 약물투여 또는 대조군 처치를 받았다. 그 후 동물들의 관절통증의 증세를 조심스럽게 관찰하였다. 뒷다리에 체중을 실으려 하지 않는지, 다리 조작시 경향 등을 파악하였다. 통증이 나타나면 buprenorphine의 주사가 주어졌고 이는 관절통증에 있어 평가자료로 사용되었다. 동물들은 26시간 후 모두 안락사시켰고, 활액을 천자하여 부피를 측정하고 Wrightis 염색을 통해 관절내 세포의 침윤의 정도를 정량화하였다. 연골은 따로 절제하여 위에서 언급한 시험관내에서 적용된 프로테오글라이칸의

합성을 측정하기 위하여 방사선회성의 sulphate와 함께 이를 배양하였다.

NSAID를 정맥으로 투여받은 군과 우측무릎에 CPPD를 투여한 대조군은 유발된 통증반응에 통증의 평가결과에 있어 현저한 차이를 보였다. 우측관절에 크리스탈을 투여받은 대조군은 buprenorphine 진통을 필요로 했으며 통증의 등급은 각 치료군과 급격한 차이를 보였다.

통증등급화(0~5점)점수는 대조군에서 가장 심했고 5마리 모두 buprenorphine를 필요로 하였다. 통증은 CPPD 크리스탈의 주사후 6~8시간까지 지속되었다. 이들 대부분은 주사받은 뒷다리를 보호하려 하거나 체중부하를 피하려는 증세를 보였다. 부검시 육안적, 현미경적 소견은 주사받은 부위의 연골과 활막에서 분명한 차이를 보이지는 않았다. 많은 양의 액이 대조군 모두에서 그리고 NSAID군의 일부에서 우측관절에 축적되어 있었다. 왼쪽과 비교시 우측의 염증부의 활액의 모양은 모든 처치그룹에서 CPPD를 주사한 관절의 전신적인 염증상태를 동일하게 반영하였다. Meloxicam으로 치료받은 동물의 우측관절에서의 전체 백혈구의 수는 대조군보다 더 낮았으나 이들의 수치는 indomethacin을 투여받은 동물과의 통계학적 유의성을 보이지 않았다.

놀랍게도 시험관내 결과에서, CPPD를 주입하여 염증반응을 일으킨 오른쪽 무릎관절은 어느 군에서도 생리식염수를 주입한 좌측관절 사이에 연골 프로테오글라이칸의 합성에서 아무런 차이도 보이지 않았다. 또한 비염증성 관절과 비교하여 염증성 관절의 연골에서 배양기 속으로

방출되는 프로테오글라이칸 또는 glycosaminoglycan 분절의 합성에도 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과들은 프로테오글라이칸의 합성에 대한 염증상태의 효과의 부족이 어떻게 각기 관절에서 관절염증의 명백한 증거와 대조되는지를 보여준다.

시험관내 조사에서 indomethacin 치료의 효과의 부재, 감소된 프로테오글라이칸과 GAG의 증거는 indomethacin을 1년이상 치료받은 골관절염을 가진 인간환자의 연골에서 프로테오글라이칸의 감소된 농도의 증거만큼이나 놀라운 일이다.

십자 인대가 절단된 무릎관절을 가진 개에서 이 약을 장기간 투여받은 연골에 대한 효과도 마찬가지다. 이 전의 증거를 가진 현재의 결과의 가능한 조정은 indomethacin의 급성효과는 가역적이라는 점이다. 아마도, 이 약의 반복적인 투여는 프로테오글라이칸의 hep 환원에 관계한 생합성계에서 비가역적인 변화를 유발한다.

생체내에서 억제효과의 부재는 indomethacin이 프로스타글란딘/GAG 생합성에 급성의 비가역적인 작용의 부재를 의미한다고 여겨야 한다.

Meloxicam의 뚜렷한 통증완화를 일으키는 진통 효과는 항염증효과와는 별도임을 보인다. 더 적은 양의 indomethacin은 임상증상과 활액구성물에 있어서 양적인 변화에 대한 이들 약물의 효과의 부족과 대조를 이룬다. 이러한 연구의 종료결과 meloxicam의 상대적으로 낮은 혈중 농도는 본 연구에서 사용된 같은 용량 또는 고용량으로 다른 치료를 장기간 사용한 후에 얻은 더 높은 수치와 대조를 이룬다. 이를 통해 저용량에서 일어나는 진통효과와 항염효과를

분리하는 것이 가능하다. 항염효과는 indomethacin에서는 고용량에서 기대될 수 있다.

NSAID의 저 진통용량에서 연골기능의 퇴화를 기대할 수 없을 것으로 보인다.

세포외/세포내 다형핵백혈구의 Superoxide생성


여기에 적용된 방법들은 위에서 언급한 내용들과 같다. 94%이상의 다형핵백혈구를 얻기 위해 신선한 acidic-citrate-dextran안에 사람의 혈액을 넣었다. 여기에서 Ficoll-Hypaque 경사에 의한 침전법을 사용해 호중구를 얻었다. 자극받은 PMN에 의해 생성된 세포외 superoxide의 양은 환원 cytochrome c(80 umol/L)에 의해 결정되었다. PMN에서 hydrogen peroxide의 생성은 2',7' - dichlorofluorescein diacetate(DCF)와 함께 세포를 배양하여 얻었다. 이 물질은 세포 안으로 들어가 첫 번째로 분해되어 diphenol로 되고 다음에 세포내 hydrogen peroxide에 의해 산화되어 염색물질(2',7' -dichlorofluorescein)이 된다. Dihydrorhodamine-12(DHR)은 peroxidase 기능을 평가하기 위해 fluorochrome으로 사용되었다. 형광염색된 세포들은 flow cytometry에 의해 분석되었다. 정제된 다형핵백혈구는 PMA, fMLP, C5a 또는 TNF- 단독 또는 DMSO안에 첨가된 약물과 병행되어 자극받았다. 그 결과는 opsonized Streptococci에 의해 자극받아 생산된 세포외 superoxide와 관련이 있는 oxycam과 phenylbutazone(10-50umol/L)의 양상과 비슷하다.

인간 PMN에서 'respiratory burst'의 세포내구성물에 대한 Meloxicam의 영향은 더 복잡했다. 그리고 적용된 자극에 더 특이성을 보였다. 그러므로, 자극유발로써 TNF-와 fMLP의 조합을

Scientific Report

사용하여 Meloxicam과 다른 enolcarboxamide계 약물은 myeloperoxidase-independent system에 의해 증대된 oxy-radical의 생성을 특히 azide의 존재시 억제하였다. TNF-와 fMLP의 상승작용으로 자극된 수용체에 의해 증대되는 체계는 더 복잡한 반응을 유발한다. Meloxicam과 다른 oxicam들은 이러한 자극에 반응하는 세포내 조절경로에 다양한 효과를 발휘한다. fMLP는 arachidonic acid의 방출(이는 Ca²⁺와 관련되어 'respiratory burst'의 구성물과 연관됨)을 자극할 뿐만 아니라 인지질분해효소(phospholipase C와 D)를 자극한다. 반면 TNF-는 arachidonic acid의 방출을 자극하는 반면 'respiratory burst'에서 생성되는 oxy-radical을 통한 지방산의 산화를 더 이상 유발하지는 않는다. 이러한 점에서, 이 cytokine은 후에 'respiratory burst'를 위한 priming(기폭성) 호중구에 의해 작용을 보이게 된다. 아마도, 이들의 작용은 호중구 활성화에 대한 fMLP와 TNF-의 결합으로 관찰된 상승작용을 강조한다.

이들의 연구는 세포의 oxy-radical 생성은 Meloxicam에 의해서도 억제될 뿐만 아니라 Meloxicam과 다른 Oxicam들이 다양한 세포내 작용도 갖고 있음을 보여준다.

결론적으로, 이들의 연구는 indomethacin과 반대로 Meloxicam은 시험관내에서 연골 프로테오글라이칸의 합성에 억제효과가 없음을 보여준다. 다른 oxicam과 같이 이 약물은 염증성 cytokine을 증가시키지 않는다. 그러므로 Meloxicam은 관절염을 가진 관절의 염증부에서 세포내 염증반응을 조절할 능력을 갖으나 연골 보호의 프로테오글라이칸에 대한 다른 NSAID에서 나타난 원치 않는 효과는 없게 된다. 또한 정맥내 Meloxicam의 투여는 관절염증반응에서 구별될 수 있는 양호한 통증 완화 특성이 있음을 보여준다. 

부스틴-에스와 바디컨디션(BCS)과의 관계를 알고 싶습니다.

바디컨디션이란 체중의 증감이 아닌 체지방의 축적정도를 표시하는 것입니다. 젓소는 체지방을 이용하여 우유를 생산하는데 바디컨디션이 3.0이상이 되면 젓소에 무리없이 큰 효과를 기대할 수 있지만 2.5 이하가 되면 큰 효과를 볼 수 없었으며 다음 비유기에 정상적인 상태로 도달되기 어렵고 대사성 질병에 걸릴 확률이 높습니다. 결론적으로 부스틴-에스를 투여할 경우 체내의 체지방 분해가 많아지므로 적정 사양관리가 이루어지지 않을 경우 바디컨디션이 떨어질 수 있습니다.