

Rheumatoid Arthritis 치료제의 부작용과 대책

이 종 철

경성대학교 약학대학 명예교수

Rheumatoid Arthritis는 전신성의 파괴성, 변형성의 관절염으로 만성으로 경과한다. 병의 진행은 개인에 따라 다르며, 예후를 정확하게 예측하기는 어렵다. 그러므로 병의 경중에 따른 관리와 적절한 치료는 합병증을 예방하는데 매우 중요하다. 그러나 류마치스 관절염이 만성 경과를 밟음으로 해서 약에 의한 부작용은 병의 치료 단계에서 흔히 관찰될 수 있으며 치료의 걸림돌이 되고 만다. 그러므로 부작용을 줄이는 것이 이 질환 치료의 관건이라 하겠다. 이에 저자는 류마치스 관절염에서 쓰이고 있는 치료 약제를 소개하고 이 약제의 부작용을 원고 1편에서 다루고 원고 2편에서 이 치료제와 병행하여 투여하여 이들 부작용을 줄일 수 있는 약제를 소개하려고 한다.

다음은 Rheumatoid Arthritis의 치료 목적이다.

- 1) rheumatoid 염증을 억제한다.
- 2) 통증을 경감한다.
- 3) 진행성의 골파괴를 방지한다.
- 4) 관절기능을 유지하게 한다.

Rheumatoid Arthritis 치료는 크게 약물요법과 적절한 운동치료를 구성되는 재활 치료와 수술요법으로 크게 나누어진다. 앞에서 언급한 치료 목적을 달성하기 위해서는 단지 내과적인 약물요법 만으로는 불충분할 수 있으며 재활치료와 수술요법의 병용이 필요한 경우도 있다. 또한 환자에게는 신체적, 정신적 안정을 지시하며, 관절에 적당한 운동을 권유한다. 적당한 운동은 개인개인에 따라 다르고 일반적으로 운동후에 생긴 통증과 피로감이 다음날까지 남는 것은 과도한 운동이므로 이러한 무리한 운동은 피하도록 해야한다. 운동의 종류에도 무릎, 발목등에 체중이 가해지는 운동 및 보행은 바람직하지 않다.

1. 치료제

약물요법에서 최근 까지 사용되어온 약제를 소개하면 다음과 같다.

- 1.1 Nonsteroid Anti-inflammatory Drugs (비스테로이드 소염제)
- 1.2 경구용 금제제
- 1.3 D-penicillamine
- 1.4 면역억제제
- 1.5 Glucocorticoid (methotrexate, low-dose oral prednisone, steroid의 관절강내 주입)

1.1. 비스테로이드 소염제

현재 사용하고 있는 비steroid 항염증제는, 화학구조에서 7종으로 분류된다. 표 1의 1에서 6번까지 약제는 산성약제이며, 7번은 은 염기성약제이다. 이와같은 화학구조에 따라 약제를 분류한 것은, 같은 화학구조를 갖는 약제는 약효와 부작용이 극히 유사하며, 약제선택상 유용하다. 이러한 약제는 관절염의 치료제로 1차적으로 오래전부터 사용되어 온 매우 유용한 약이나 다음과 같은 치료 원칙을 알아두어야 한다.

- 1) 류머티스의 원인요법이 아닐 것
- 2) 작용기전이 prostglandin의 합성억제일 것.
- 3) 화학구조와 그 약제의 특징을 충분히 알고 사용할 것
- 4) 유용성 또는 약제를 선택할 것
- 5) 부작용을 정기적으로 점검할 것.
- 6) 위장장애에 대한 대책을 강구할 것.

1.2. 금제제

금제제의 적응은 성인 및 juvenile reumatoid arthritis(JRA)이다. 또한 회귀성 류머티스, 간결성 관절수종증, 건선성 관절염에도 유효하다. 류머티스의 금요법은 활동성 류머티스에 유효하며, 활동성이 없으며, 관절의 변형만이 남아 있는 증례에는 무효하다. 현재까지의 경험에도 조기활동성 류머티스에 금요법이 유효하다고 되었다. 금제제로서 주사제는 gold sodium thiomalate(GST)이며, 경구제는 auranofin이 있다.

표 1. 비스테로이드계 소염제

1	salicylic acid	각종 aspirin diflunisal	소량으로 항혈소판작용 과 진정작용, 이명(耳鳴), 위장장애.
2	allyl acetic acid	indometacin, sulindac, acemetacin, diclofenac sodium, nabumeton	효과가 비교적 강하다.
3	propionic acid	ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, fenoprofen, tiaprofenic acid pranoprofen, oxaprozin	소염, 진통, 해열, 작 용이 평균적이며, 부 작용이 비교적 적다.
4	fenamic acid	mefenamic acid tofenamic acid flufenamic acid	진통작용이 비교적 강하다
5	pyrazolone	phenylbutazone oxyphenbutazone	반감기가 길다. 부종 등, 부작용이 많다.
6	oxicam	piroxicam tenoxicam	반감기가 길다. 부작용이 비교적 적다.
7	염기성	epirizol tiaramide emorfazone	항류머티스 작용이 거의 없다.

주사용금제제의 사용법은, 점증법이 일반적이다. auranofin(1일 6 mg, 2회 분복, 아침. 저녁식후 투여, 1일 6 mg까지) 1-2주 간격으로 투여할 경우, 최초의 1-2주는 10 mg, 3-6주는 25 mg, 그 이후에는 25-50 mg을 투여한다. 통상 항류머티스 효과는 300-500 mg(총투여량)으로 인정된다.

주사용 금제제의 한번 기간의 총투여량은 1g에 달할 때까지 치료를 계속하는 것으로, 이것으로서 확실한 효과가 보일 경우는, 금요법을 중지(中止)하지 말고 계속 투여한다. 이 경우에 유지량으로서 25-50 mg를 2-4주를 투여한다. 이 표준적 투여법에 비해서 최근에는 저량요법이 실시되고 있다. 이 것은 1-2주 간격으로 10 mg를 투여하는데, 부작용이 표준법에 비해서 대단히 적다.

1.3. penicillamine

Wilson's disease에 오래 전부터 사용한 약제이다. 그 후 이것이 면역담당세포에도 작용한 것이 명확해져서, 류머티스의 치료제로 상용하게 됐다. 일일 50 mg를 투여하기 시작

해서, 부작용이 없는 것을 확인하고, 100 mg로 한다. 그 후 최저 4주간의 간격을 두고 100 mg 씩 증량한다. 투여량의 상한은, 일일 300 mg이며, 이 이상의 투여는 효과에는 변동이 없으며, 부작용만 증가한다. D-penicillamine이 유효한 경우는, 일년여 투여를 계속하는데, 투여후 4-5년에 재악화한 증례도 있다. 본제의 흡수는 식후 1시간 반에 복용한 것이 가장 좋고, 다른 비스테로이드 소염제와 1시간의 투여시간을 두고 투여한다. D-penicillamine은 vitamin B6과 길항작용이 있으며, 장기간 투여한 경우는, vitamin B6는 일일 30 mg를 복용시간을 겹치지 않도록 비켜서 투여한다.

D-penicillamine과 금제는 원칙으로 병용하지 않는다.

1.4. 부신피질 스테로이드제

Steroid제는 경구투여하거나, 관절내주사가 실시된다. 그러나 스테로이드라 할지라도, 류머티스의 원인요법이 아니고, 투여기간이 길게되면, 투여량이 증가한 경향이 있다. 일반적으로, 류머티스에는 스테로이드제를 투여하지 않는다. 사용하여도, 일일 prednisolone 환산량 10 mg이하로 한다. 그러나 류머티스에 스테로이드제가 적용하는 병태가 있다.

- (1) 비스테로이드 소염제를 충분량 투여하여도 심한 관절염이 지속한 경우
- (2) 발열, 체중감소등 전신증상이 강하다.
- (3) 용혈성빈혈을 합병할 경우
- (4) 비종(脾腫)에 의한 혈소판감소를 수반한 증후
- (5) 악성관절 류머티스(Malignant Rheumatoid Arthritis)

이들 병태 중에는, 일일 30 mg이상을 필요로 한 경우가 있다. Steroid제의 관절내주입은 이전에 많이 사용되었다. 관절내주사는 극소에 높은 약제농도가 올라가면, 확실한 효과는 있다. 그러나, 환자 특히 슬관절(膝關節)에 주입한 환자를 장기간 관찰한 결과, 그후 슬관절에 아탈구(亞脫臼)(불완전탈구라고도 부르며, 탈구에 있어서 양관절면의 일부가 접촉되고 있는 경우를 말한다)가 생기거나, 관절파괴가 진행된 증례가 보였다. 이것은 관절주입에 의해서 동통이 경쾌하기 때문에 운동량이 증가해서 역으로 관절파괴 변형이 된 원인이라 생각한다.

비교적 신중하게 투여하여도 10,000회에 1회의 감염 했다는 보고가 있다. 또한 steroid제의 기질이 원인이 되어, 관절염이 일어난 보고도 있다. 현재는 염증이 소수관절에 극한한 경우와, rehabilitation을 하기전에 투여한 경우에 한정되어 있다.

1.5. 면역억제요법

류머티스에 사용된 면역억제요법은 약제에 의한 것은 cyclophosphamide(CY), azathioprine(AZ), methotrexate(MTX), mizoribine 등이다. methotrexate는 류머티스에 특히 유용하게 사용된다.

사용법

통상, 부작용이 문제되어 소량, 즉 cyclophosphamide, azathioprine은 일일 50 mg 정도(mizoribine은 150 mg)에서 시작하는 것이 좋다. 효과와 부작용, 특히 백혈구수등을 참고해서, 배량정도까지 증량하고, 효과가 보이면 다시 감량등을 하며 유지량을 유지한다. 전체적으로 치료를 서두르는 것은 좋지 않다. methotrexate는 경구로 일일량 5-7.5 mg로 주 1회가 좋다.

골수장에는 정확하게 파악해서, 약제를 조절한 것이 좋다. 예를 들면 2주, 4주에 혈액검사를 하며, 이후 1-3개월에 한 번정도 검사한다. 백혈구수는 2,000-3,000이하가 되면 약제를 중지 또는 감량한다. 조심하면 면역억제제는 중증의 감염증은 없다.

1.6. 기 타

기타 약제로는 면역조절제로서 류머티스에 투여된 것으로 lobenzarit disodium, bucillamine, salzo sulfapyridine 등이 있다.

Lobenzarit(Carfenil)는 일본에서 개발된 면역조절제이다. 임상실험에서는 류머티스에 조기에 염증이 그다지 심하지 않을 때 사용하면 좋다. 그러나 효과가 인정된 군과 인정되지 않은 군이 있는데 최근에는 그 효과가 의문시 되고 있다.

Bucillamine은 penicillamine과 유사한 SH화합물이며, 이 항류머티스작용은 penicillamine보다 다소 강력하다. Penicillamine과 같은 면역관련의 중증 부작용은 없다. 발진은 비교적 많지만, 용이하게 관찰 되므로 penicillamine보다 가볍게 사용할 수 있다.

이 유효성은, 면역계에 작용해서 이상이 되어있는 면역상태를 정상으로 돌아 오게 하는 작용이며, 강력한 활막증식 억제작용(活膜増殖抑制作用), 혈관신생 억제작용이다. 통상은 일일 100 mg(일정)에서 시작해서, 증상을 봐 가면서 300 mg까지 투여를 원칙으로 하고 있다. 투여를 개시해서 약 일 개월에서 증상의 개선경향이 인정되며, 삼개월이 되며는 자각증상 외에, 빈혈등이 개선된다. penicillamine과 비교해서

부작용이 적고, 약의 내성도 비교적 생성되지 않은 인상을 가지고 있다. 단 300 mg 이상을 투여하면 신장애와 혈액을 만든 골수기능억제에 작용을 할 경우가 있으므로, 주의가 필요하다. 최근에는 무과립구증의 보고가 있으며, 일일량은 300 mg인데, 100-200 mg에도 유효한 예도 있다.

Sulzo sulfapyridine은 Sweden에서 개발된 약으로, 당초 궤양성대장염에 대한 치료제로서 사용됐다. 구미에서는 1970년대 후반부터 넓게 류머티스에 사용되었으며, 금제제와 penicillamine의 동등한 우수한 치료효과를 가져왔다. 일본에서 류머티스의 광범위한 임상실험을 실시하여 저명한 유효성이 확인되었다.

이상이 류머티스에 사용된 약물요법인데, 비스테로이드 소염제에 사용된 경우가 가장 많다. 류머티스의 치료약으로 비스테로이드 소염제의 사용원칙은,

- (1) 단독투여가 바람직하다. 단 병용할 경우는
 - (a) 화학구조가 상이한 것.
 - (b) 투여방법이 다른 것.
 - (c) 반감기가 상이한 것을 조합한다.

또한 비스테로이드 소염제의 선택은 소염, 진통, 해열작용을 평균해서 가지며, 부작용이 비교적 적은 propionic acid를 먼저 사용한다. 그러나 무효한 경우는 allyl acetic acid, oxicam을 사용한다.

면역억제제, 면역조절제는 어느것이나 지효성약제이다. 단독사용한 경우는 없고 비스테로이드 소염제와 병용한다. 이 중에서 금제제가 제일 선택약이며, 다음에 D-penicillamine이 된다.

2. 항염증, 항류머티스제의 부작용

2.1. 비스테로이드 소염제

류머티스에 사용되는 약제는, 비교적 부작용이 많다. 부작용으로서 발진이 대표된 약물 allergy, 위장장애, 간장애, 조혈기장애이다.

부작용은 비교적 조기에서 보이며, 투여후 수일-14일에 보이는 경우가 많다.

부작용외에 특정한 약제에 의해서 출현한 경우가 있다. Salicylic acid에 의한 이명은 잘 알려져 있다. Salicylic acid의 항류마티스 작용으로 유효 혈중농도인 20 mg/dl 이상이 되면, 약간의 이명이 나타난다. 이명이 나온 시점에서 감량, 유지량으로 한다.

Phenylbutazone에 의한 부종, indometacin에 의한 걸음이

흔들림, 현기증, 두통등의 중추신경증상, ibuprofen, sulindac 에 의한 무균성수막염(無菌性隨膜炎)은 주의를 요한다. 비스테로이드 소염제를 처방한 경우 최초의 10-14일에 일회, 이후에도 월일회이다. 다음 표와 같은 임상증상의 발현에 주의함과 동시에, 임상검사를 반복할 필요가 있다.

2.2. Steroid제

류머티스에는 steroid제는 원칙적으로 투여하지 않는다. 투여할 경우는 prednisolone 환산량으로 일일 10 mg 이내로 한다. 류머티스의 병태중에서 steroid제를 투여하지 않으면 안 되는 경우가 있다. steroid제의 부작용은, 일일 투여량이 많을수록, 투여기간이 길수록 증가한다. 대량 장기투여(40 mg 이상, 육개월) 한 군은 부작용은 감소하나, 반수는 사망한 점이 주목된다.

2.3. 금제 또는 D-penicillamine

금제제는 주사제(sodium aurothiomalate), 경구제(auranofin), D-penicillamine과 같이 항류마티스제로서 부작용이 비교적 많다.

금주사제의 부작용은, 피부발진, 단백뇨, 위장장애, 구내염, 설염, 백혈구감소, 발열, 폐선유증이다. 경구금제는, 하리, 연변, 복통, 오심, 구토등의 소화기 증상이 많다. 기타 파진, 구내염, 탈모, 빈혈등이다.

금제제는 활동성의 관절염에 유효하며, 활동성이 없는 관절의 변형만이 남아 있는 형은 무효이다. 류머티스환자로 기초요법과 비steroid 약물요법으로 개선되지 않을 때, 활동성이 강한 예에 금요법이 고려된다. 금요법의 부작용은 신장애, 습진, 조혈기장애가 있으므로, 신장애, 습진, 출혈경향이 있는 환자에는 원칙적으로 사용하지 않는다.

2.4. 면역조절제

Bucillamine등의 면역조절제는 빈혈, 신장애, 과민증상, 식욕부진, 오심, 구토, 간장애, 미각이상, 두통등이 있다. 부작용이 출현할 경우는, 중지, 감량을 한다. 비스테로이드 소염제에 의한 부작용은 위장장애, 신장장애는, prostaglandin 생성억제인 작용기서에서는 피할 수 없다. 따라서 위장장애를 적게 하기 위해서는 투여방법을 고려해야한다.

비스테로이드 소염제를 고령자에 투여할 경우 특별한 배려가 필요하다. 약제의 직접적인 부작용은 없지만, 최근 약제상호간의 작용이 주목되고 있다.

표 2. 비스테로이드 소염제에 의한 주된 부작용 점검

증상	임상검사
anaphylaxis, shock	변잡혈
파진, 광선과민증	말초혈, 출혈, 응고시간, 골수천자
천식발작유발	간장애
위통, 구기, 구토, 하리	S-GOT, SGPT, alkali phosphatase
두통, 현기증, 걸음이 흔들림	뇨검사, BUN, CRTNN
빈혈, 백혈구감소, 혈소판감소, 자반	심전도
단백뇨, 혈뇨, 침사이상, 부종	청력, 시력검사
심계항진	
난청, 시신경염	

표에 나타나지만, 비스테로이드 소염제간의 상호작용, 타 약제와의 상호작용이 있다. 이것은 단지 약효뿐 만 아니라, 부작용의 면에서 중요하다.

고령자 투여상의 유의점

1. 투여법을 준수시킨다(사용법을 항상 점검한다).
2. 효과가 나타나면 용량 및 투여회수를 줄인다.
3. 표재성의 동통은 연고류를 우선한다.
4. 부작용의 조기발견에 힘쓴다.
5. 약제의 상호작용에 조심해야 한다.

2.5. 면역억제제

면역억제제에 의한 부작용 중에서 가장 중요한 것은 약성종양의 발생이다. 기타, 백혈구감소, 혈소판감소, 빈혈로 인한 조혈기장애, 간장애, 오심, 구토, 하리, 복통, 하혈등 소화기장애, 탈모, 출혈성방광염, 무월경, 혈전성정맥염등이 보인다.

류머티스의 치료에 자주 사용된 cyclophosphamide는 탈모, 출혈성방광염, azathioprine은 간장애, methotrexate은 간장애, 폐선유증이 문제된다. 특히 조혈기는 다른 기관과 비교해서 약물의 영향을 많이 받으므로 좀 더 자세히 설명하면 다음과 같다.

약물의 약리학적 작용에 의한 조혈기 장애의 대표적인 것은 항종양제이다. 약물에 의한 조혈기장애가 나타나는 것은, 백혈구계, 적혈구계, 혈소판계의 개개의 계통이 장애가 오는 경우와, 전체가 같이 장애되는 경우가 있다. 또한, 간세포→아세포→성숙세포의 진전되는 과정에 있어서, 장애를 받는 부위에 따라 차이가 있다.

A. 백혈구장애

백혈구장애에는 수의 이상, 형태의 이상, 기능의 이상, 생화학적 이상등의 측면을 생각할수 있다.

I. 수의 증가

(1) 백혈병

약제가 원인이 되어 백혈병을 야기시킬 수 있다. 2차성 백혈병(secondary leukemia)이라고 부른다. 화학요법제로서 면역억제제인 melphalan등의 alkyl화제가 가장 문제가 되고 있다. 세포장애성으로 작용하는 것은 주로 DNA의 purine기의 alkyl화에 의한 DNA의 손상과 복제장애로, 방사선에 의한 장애와 유사하다. 한쪽의 DNA의 장애는 수복기능등에 의해서 회복 가능하지만, 2개의 DNA가 같이 파괴되면 수복이 되지 않고, 세포는 사멸하게 된다. 이와같은 기전이 한편으로는 백혈병의 치료에 응용되지만, 한쪽으로는 2차성 백혈병을 야기한다.

백혈병의 형은 급성골수성백혈병(AML)이 주이다. 대부분은 다발성골수종, 만성인파성백혈병, Hodgkin병이 기초질환으로 되고 있다. 이들은 조혈기의 증식성질환인데, 약제만으로 원인을 구하기에는 문제가 있지만, 유암과 난소암의 화학요법후에 발생한다는 보고도 있다. 화학요법 개시후 골수성백혈병은 발증까지의 기간은 2년 이상이다. 이와같은 백혈병은, 생존기간이 짧고, 급성단구성백혈병이 점유한 비율이 높다는 임상적 특징을 가지고 있다.

(2) 골수이형성증후군

백혈병을 유발한약제는, 같은 기전에 의해서 골수이형성증후군(myelodysplastic syndrome(MDS)도 유발할 수 있다. 이와같은 secondary MDS는 다음과 같은 특징을 가지고 있다.

- A) alkyl화제와 방사선에 의한 치료가 있는 후에 발증한다.
- B) 기초질환은 악성인파종, 골수종이 많을 때는 고형종창에도 나타난다.
- C) 통상의 MDS에 비하여 염색체이상의 정도가 높다.
- D) 백혈병으로 이행도가 높다.

MDS는 백혈구의 수의 이상 뿐이 아니고, 항상 형태의 이상을 수반하며, 기능의 이상을 인정할 경우가 많다.

(3) 유백혈병반응

유백혈병반응이란, 어느 특정한 기초질환이 있으며, 이에

대한 반응으로 혈액소견으로 백혈병에 유사한 것으로 정의되고 있다. 악성종창과 감염증이 2대 원인인데, 약제에도 한 원인이 되고 있다. Sulfa제, 수은, 비소제등이 유명하다.

II. 수의 감소

약제에 의한 백혈구장애의 중심이 되고 있는 것은 수의 감소(주로 과립구의 감소)이다. 보통의 치료량으로 어떤 혈액장애도 없는 약제가, 어느 특정한 사람에게 투여될 경우에 한해서, 예측할 수 없는 무과립구증 혹은 과립구감소증을 야기한 경우(allergy성)와, 대량의 약을 사용했을 때에 누구에게나 일으키는 경우(중독성)가 있다. 실제 임상상에 중요한 것인데, 증예의 경우에서 보면 후자가 실제 많다.

(1) 약물과민성 과립구감소증

약물과민증에 의해서 과립세포감소증을 일으킬 수 있다. 항부정맥약 ajmaline(탁안정화약), 항경련약 phenytoin, 진통약 sulpyrine 및 항생제 chloramphenicol등이 문제시되고 있다.

과립구감소증에서는, 인후통을 수반하는 발열로 시작하는 경우가 많다. 편도염, 구내염을 일으키며, 때때로 케양, 괴저를 나타낸다. 말초혈에서는, 백혈구 수가 2,000이하로 된다. 과립백혈구가 현저하게 감소되고, 임파구의 비교적 증다(80-90%)를 나타낸다. 더욱 진행되면 백혈구수가 1,000이하로 되어, 과립백혈구가 소실된다. 다시 말하면 무과립세포증(Agranulocytosis)의 상태를 나타낸다. 골수혈에서는, 전골수구등의 유약세포가 증가하고 있을 때는 성숙장애의 상태로, 예후가 양호하다. 더욱, 과립백혈구계의 유약세포가 소실될 경우는 예후가 불량하다.

약제에 의한 백혈구계 장애중에서는, 과립구감소증이 가장 중요하다.

(2) 중독성 과립구감소증

항종양제는 각 혈구계의 장애를 가져오는 경우가 많고, 백혈구수의 감소, 과립백혈구의 감소, 임파구의 비교적 증대를 나타낸다. 더욱 약물의 투여량과 관계하고, 투여량이 많을수록 장애는 심하다.

현재 사용된 항종양제(항백혈병제를 포함)는, 일정량 이상을 사용하면 모든 사람에게 과립구감소증을 일으키는 세포증식 저해작용을 가진 것이 태반이다.

이 작용에는 특이성이 적고, 조혈간세포에 대해서 세포증식에 대한 강한 저해작용을 가지며, 이 결과 범혈구감소증

을 가져온다. 특히 백혈구는 강한 영향을 받는다. 이형의 과립구감소증은 악성종양의 화학요법의 부작용으로 가장 쉽게 볼 수 있다. 고향종창에 대해서는, 일반의 고도의 골수억제를 가져오지 않게 항종창제의 투여조절을 많이 하고 있다. 최근에는 과립구의 증가촉진작용을 가진 약제의 투여와, 자기골수이식을 한다. 최근에는 각종 colony stimulating factor(CSF)의 사용이 가능하게 되었다. 즉 G-CSF(Granulocyte colony stimulating factor), GM-CSF(Granulocyte-macrophage colony-stimulating), M-CSF(Macrophage colony-stimulating factor) 등의 투여에 의해서 확실하게 백혈구 수를 증가시키는 것이 가능하게 되었다.

항종창제의 최대의 dose limiting factor인 골수장애가 이것에 의해서 방지되며, 항종창제 요법의 사용이 편리하게 되었다.

III. 형태의 이상

약제에 의한 말초혈 및 골수도말표본상의 혈구형태의 변화는 각종 알려져 있다. 이것은 병태의 형태학적 표현으로 해석할 수 있다.

적혈구와 백혈구 변화를 일괄해서 서술하겠다.

(1) 말초혈에 있어서 혈구형태 변화

적혈구에는 대소불동증(anisocytosis), 각종의 기형(poikilocytosis)외에, 호염기성반점(basophilic stippling), Howell-Jolly소체, 적아구의 출현이 유명하다.

항말라리아제, sulfa제, phenacetin, aspirin 등의 산화제에 의해서 Heinz소체(小體)가 보일 때가 있다. 이것은 변성한 Hemoglobin이 중합한 것이다.

상기 산화제에 의해서 Hemoglobin이 상성변화를 받아서 결과 생기는 methemoglobin이다.

백혈구는 대사길항제의 항종창제, 항경련제 등에 의해서 호중구의 과분엽(hypersegmentation)이 출현한다. 또한 항백혈병제(alkyl제)투여중에 pseudo-Pelger-Huet 핵이상이 보인다.

(2) 골수에 있어서 혈구형태 변화

핵산대사를 저해하는 대사길항성의 항종창제인 cyclophosphamide(CPA), methotrexate(백혈병치료제), fluorouracil(위암,간암치료제)나 항경련제(phenytoin, primidone)에 의해서 적아구가 거적아구로 변화(megaloblastic change)하는 경우

가 많다

IV. 기능의 이상

백혈구는 운동능, opsonin[조리소(調理素)]라고도 한다, 혈청속에 존재하며, 세균에 작용하여(식세포 먹히기 쉽게 하는 물질을 말함)작용, 빈식작용, 세포내살균의 기구에 의해서 생체방어에 큰 역할을 하고 있다.

이들이 백혈구기능에 약제가 각종 장애를 나타낸다.

임상중 가장 중요한 것은 부신피질 hormone의 운동능과 빈식살균능에 장애를 주어서, 이감염성을 일으킨다. Phenylbutazone(비steroid 항염증약)은 G-6-PD를 저해해서 호중구의 살균장애를 일으킨다. Sulfonamide제는 호중구의 진균살균능을 장애한다.

이외에 호중구주 기능을 장애시키는 약제는, tetracycline, gentamicin, prostaglandin(전립성,정낭에서 추출한 유효성분으로, 혈관확장작용을 나타내며, 장 및 자궁근층에 대한 자극제), histamine(모든 동식물의 조직에 들어 있는 아민으로, 산동,위액분비 항진작용을 나타내므로, 임상적으로는, 말초혈관질환, 류머티스성 관절염, 무통성궤양 및 자율신경 차단제로 쓰인다)등을 들 수 있다.

B. 적혈구계 장애

적혈구(erythrocytes)(red blood corpuscle,RBC)의 주된 기능은, 폐에서 제조적으로 산소의 운반과, 조직에서 생긴 이산화탄소를 배설하기 위해서 폐에 운반한 것이다. 적혈구는 중앙의 함몰한 평균직경 7.7 μm의 원반상의 무핵의 세포로서, 중량은 약 1/3의 hemoglobin(혈색소)을 함유하고 있다. hemoglobin은 4개의 Heme부와 단백질 globulin부로 되어 있으며, Heme부의 중심에는 1원자의 철 Fe가 존재하고, 폐포에서 산소와 결합해서 oxyhemoglobin(HbO₂)으로 되어, 조직에서 산소를 방출해서 탄산가스와 결합한다. 탄산가스는 적혈구내에서 중탄산 Na로 존재해서 폐포내에 방출된다. 적혈구는 정상인 혈액에 1 mm³중에 500만 전후가 존재하고, 여자는 다소 적다. 1개의 적혈구의 수명은 100-200일이다.

1) 약제기인성 용혈성빈혈

적혈구의 용혈에 의한 빈혈을 말한다. 적혈구생성은 정상인데, 빈혈증상이 나타난다. 의약품에 의한 혈액이상의 발생빈도는 비교적 낮다. 약물의 세포독작용에 의해서 적혈구가 파괴되기 때문에 생긴 용혈성빈혈은, aniline계 약제와 비소제, 아질산염의 benzene, toluene 등의 유기용매의 투여에

서 보인다. 이 증상은 원래 적혈구내 효소의 유전적결손이 있어서 적혈구가 약물의 용혈작용에 대한 감수성이 높기 때문에 유발되거나, 내복한 약물에 대한 항체가 생성되어, 적혈구가 항원항체 반응에 의해서 과민반응을 나타내어, 붕괴해서 용혈이 일어난다. 이것을 면역성 용혈성빈혈이라 한다.

자기면역성 용혈성빈혈을 유발한 대표적 약제는, 강압제로서 장기간 사용한 methyl dopa(교감신경중추억제제, 본태성고혈압, 신성고혈압, 악성고혈압제)(α -MD)이다.

적혈구 직접 Coombs시험이 양성화되는데, 본제의 소량 단기간의 투여에는 거의 양성화하지 않는데, 500 mg/일을 반년이상(半年以上) 계속 투여한 후에 나타나는 경우가 많다.

2) 거적아구성빈혈

조혈세포의 DNA 합성이 억제되어, 엽산대사, vitamin B₁₂ 대사의 저해가 부수적으로 일어나, 거적아구(형상이 현저하게 크고, 난원형의 세포)을 형성해서, 빈혈증상을 나타낸다.

엽산흡수조해에 의한 것은 phenytoin(항전간약), primidone(barbital제, 항전간약), phenobarbital, meprobamate 등이다.

엽산활성화를 조해한 엽산길항제에 속하는 것은 methotrexate, aminopterin(엽산길항제, 제암제)등에서 발생한다.

Pyridine 길항제인 fluorouracil(5FU)(대사길항약, 항암제), alkyl 화제의 cyclophosphamide(CPA)(항암제)등에서 발생한다.

3) 재생불량성빈혈

약물에 의해서 적혈구의 생성 또는 성숙이 장애되어 빈혈이 발생한 재생불량성빈혈은 순수한 적혈구계 뿐만이 아니라, 백혈구계, 혈소판계도 장애를 일으킨다.

대표적인 약제는 항종양제이다. 이것은 직접적인 골수의 조혈기능을 장애를 한다.

재생불량성빈혈은 급격하게 일어날 때는, 과립세포감소증과 같은 증상을 나타내며, 여기에 출혈경향, 빈혈이 가해진다. 서서히 진행될 때는 병초에는 빈혈이 주증을 나타낸다. 본증은 적혈구, 백혈구, 혈소판등이 같이 감소하고, 혈청철은 저하하지 않는다. 골수혈에 유핵세포는 감소하고, 망내계세포는 증가한다. 더욱 골수혈에 유핵세포가 많을 때는, 성숙장애를 의미하고, 예후는 양호하다. 골수에 있어서 적혈구계의 장애가 진행되면, 저형성에서 무형성의 상태로 되어, 즉 범골수로(汎骨髓)에 이행한다.

의약품에 의한 혈액장애 중에서 가장 중독인 질환으로, 골수에서는 적혈구, 과립세포, 거핵구계의 저형성이 인정되며, 일정량 이상을 사용하면 반드시 골수저형성을 일으킨

약물과, 특정한 체질인 사람에게만 발생하는 약물이 있다. 전자는 의약품의 중독작용에 의한 것으로, alkyl 화제, 대사길항약등의 항악성종양약의 투여와 방사선조사에 의한 골수장애로, 범혈구감소(적혈구, 백혈구, 혈소판수의 감소)를 수반하는데, 약물의 투여 또는 방사선 조사를 중지하면 증상이 회복한다. 후자는 특징인의 사람에게만이 나타나는 장애로서, 체질이 관계하고 있기 때문에, 유해작용을 예측하는 것은 간단하지 않다.

과민성반응에 의한 재생불량성빈혈은 chloramphenicol, 금제제, phenylbutazone(비steroid 항염증약)등이 발증한다.

chloramphenicol은 재생불량성빈혈 뿐만이 아니고, 과립구감소와 혈소판감소를 동시에 일으킨다. 항염증약인 phenylbutazone은 과립구나 혈소판을 감소할 뿐만이 아니라 재생불량성빈혈도 유발한다.

C. 혈소판장애

혈소판(plateletes)는 골수거핵구의 세포질에서 골수내에서 만들어지고 말초혈중에서 나타난다. 직경은 2-3 μ m의 구형의 소체이다.

혈소판은 serotonin 외에 각종 산화효소와 탈수소효소등을 함유하고, 혈관이 상해되면 여기서 생성된 thrombin의 영향으로 혈소판에서 serotonin이 방출되어 혈관이 수축하고, 또한 혈소판이 모여서 혈소판괴가 형성되어 혈관의 상해부를 덮어서 지혈한다. 이와같은 혈소판에는 자극에 대한 위축형성반응과 강한 점착(adhesion)과 응집(agglutination)이 생기는 것이 특징이다.

약제에 의한 혈소판장애는, 혈소판감소와 기능장애가 있다.

(1) 골수에 의한 혈소판생성 억제.

(2) 말초에서 혈소판소비 또는 파괴의 항진
혈소판감소에 의해서 출혈경향이 나타난다.

역치는 30,000-50,000/ μ 이며, 10,000/ μ 이하에서는 출혈경향이 저명하게 된다.

출혈의 특징은 일혈반(溢血斑)이라 불리우는 피부, 점막의 미소점상출혈이다.

1) 혈소판감소를 가져온 약제

(1) 생성감소를 가져온 것

항종양제에 의한 혈소판감소는 직접적으로 혈소판생성을 장애한다.약물과만성에 의한 혈소판감소는, 항혈소판항체의 생성에 의한 것이다.

일반적으로 항암제, 항백혈병제등은 골수억제를 가져 온

약제는, 다른 혈구성분과 같이 혈소판감소를 가져 온다. 항종양제 등에 의한 혈소판감소는 용량의존성으로, 이 감소는 가역적인 경우가 많다. Chloramphenicol에 의한 재생불량성 빈혈은 유명하다. 한편, 사용약제에 의한 골수억제는 예측할 수 없고, 약제사용 후 수주에서 수개월 후에 경과해서 골수억제가 출현한 경우가 있다. 이 기전은 골수거핵구의 직접장애와 면역학적 기전에 의한 거핵구생성 장애라고 생각한다.

(2) 파괴의 항진이 가져온 것

약제에 의해서 일어난 말초혈중의 혈소판파괴, 장애는 면역학적인 기서가 관계한 경우가 많다. 이 주된 기전은

- a) 약제의 대사물질이 혈장단백질과 결합해서 haptene-단백질 복합체를 형성해서, 현저한 항원성을 강화해서, 항체생성을 촉진한 경우.
- b) 약제에 대해서 직접 항체가 산생하는 경우, 예를 들면 heparin(동물의 조직, 특히 간에 존재하는 생리적 항응혈작용을 가진 당당류)등 이종동물유래의 고분자의 약제로 인정할 경우
- c) 약제가 혈소판표면에 부착해서 항체가 산생되는 경우가 있다.

이들의 항체와 복합체는 혈소판 Fc-receptor와 결합해서, 이것이 계기가 되어서 혈소판의 응집, 방출장애, 보체결합 등이 일어난다.

이들 장애를 일으키는 약제는 quinidine sulfate(항부정맥

약)가 가장 유명하다.

Penicillin계, cephalosporins계 항생제, cimetidine(위제양), 금제제(관절염약)등에서 나타난다. 그러나 혈중에서 실제, 약제와의 면역복합체에서 검출된 보고는 거의 없다. 면역학적 기전에 의한 혈소판감소는 최초의 약제 복용에서 1주일 이상 지나면 이 개체는 언제나 항체를 발현하게 된다. 이 경우 약제의 장기간 복용중에 혈소판감소가 나타나며, 약제를 중지하면 혈소판감소는 회복하지만, 이후 재개하면 급격하게 혈소판감소를 가져 온다. 골수거핵구는 정상 내지 상승한 경우가 많고, 말초에서는 혈소판결합항체(platelet associated IgG, PAIG)가 양성인 경우가 많다.

이 대책은 의심이 가는 약제는 즉시 중지한다. 경우에 따라 부신피질 hormone, 면역억제제를 사용하는데 효과는 적고, 중독인 경우는 면역흡수와 혈장교환이 필요할 경우가 있다.

끝맺는 말

현재 사용되고 있는 많은 약제와 또한 이들의 부작용을 소개하여 보았다. 이처럼 유용하게 현재까지 쓰고는 있지만 이들 약제의 부작용은 치명적이며 이러한 부작용을 감소시켜 줄 수 있는 약제들을 연구개발하여 특히 만성질환의 치료에 큰 변화를 주어야 할 때라고 생각한다. 저자는 원고 2편에서 원래 사용되고 있는 약제와 병행하여 사용하며 이러한 부작용을 감소시킬 수 있는 약제를 소개할 것입니다.