

# 경구 Corticosteroid 계 약물 치료한 환자에 있어서 혈중 cortisol 에 관한 연구

연세대학교 의과대학 방사선과학교실

박정희 · 김기황 · 유형식 · 이종태 · 박창윤

연세대학교 의과대학 약리학교실

유 경 자

= Abstract =

## Study on Blood Cortisol in Patients treated with Oral Corticosteroid Drugs

J.H. Park, M.D., K.W. Kim, M.D., H.S. Yoo, M.D., J.T. Lee, M.D., and C.Y. Park, M.D.

*Department of Radiology and Nuclear Medicine, Yonsei University College of Medicine*

K.J. Ryu, Ph. D.

*Department of Pharmacology, Yonsei University College of Medicine*

This is an analysis of 32 patients who received long continuous corticosteroid drug due to some diseases. Patients were collected from June 1976 to March 1980. Blood cortisol level, variation of diurnal rhythm and side effects were studied.

The Result as follows:

1. Side effects were observed in 24 patients(75%) and most common complaint was obesity.
2. Diurnal rhythm analysed by Doe's method shows abnormal diurnal rhythm is 21 out of 32(66%).
3. Mean durations of therapy of abnormal diurnal rhythm and normal diurnal rhythm were  $55.7 \pm 4.4$  months and  $43.9 \pm 7.0$  months respectively which shows statistically significant difference.
4. Mean cortisol value of steroid treated patients were lower than normal.
5. Reverse diurnal rhythm was 4 out of 21 patients.
6. 8 A.M. cortisol value is lower than 2 times of 8 P.M. in all patients who showed abnormal diurnal rhythm except one.

## I. 서 론

부신 피질 홀몬중 가장 중요한 코티솔(cortisol)의 혈중 농도 특성은 1960년 Yallow 와 Berson<sup>1)</sup>에 의해 인간에서 인술린의 방사면역측정법(Radioimmunoas-

say)이 처음 시행된 이래 종전의 여러 방법보다 간단하고 정확한 측정이 가능해 졌다. 이에 따라 뇌하수체와 부신 피질 기능에 관한 연구가 많이 보고되고 있다. 근래 임상에서 흔히 쓰이는 코티코스테로이드계 약물을 장기 복용할 경우 Cushing 증후군을 비롯한 여러 가지 부작용을 일으키며<sup>2,3)</sup> 또한 혈중 코티솔치가 감

소되고 뇌하수체-부신 기능의 저하를 초래함이 보고되어 있다<sup>4,7)</sup>. 이에 저자들은 1976년 6월부터 1980년 3월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에 입원했던 환자중 스테로이드계 약물을 장복한 병력이 있는 환자 32명에서 방사면역측정법에 의한 혈중 코티솔농도 측정과 정상인에서 보이는 코티솔의 주야간 변이, 약물 복용 기간등을 분석 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 문헌고찰과 함께 이를 보고한다.

## II. 관찰 대상 및 방법

### 1) 관찰대상

1976년 8월부터 1980년 3월까지 연세대학교 부속 세브란스 병원에 입원했던 환자중 여러가지 질환으로 인해 스테로이드계 약을 장복한 병력이 있고 혈중의 코티솔치를 측정했던 32명의 환자를 대상으로 했다. 환자의 연령, 성별, 질환은 Table 1과 같다. 여기서 대조군은 건강진단을 위해 입원했던 환자중 기본검사에서 별다른 이상이 발견되지 않았던 6명이었다.

### 2) 방 법 (Table 2)

혈중 코티솔치를 측정하기 최소 12시간 전에 약물 복용을 중단시켰고 오전 6시와 오후 8시 2번에 걸쳐 절대 안정 상태에서 정맥혈 3cc 정도 채혈하여 응고시킨후 원심분리하여  $-50^{\circ}\sim-100^{\circ}\text{C}$ 에서 보관하였다가 미국 clinical assay 사의 방사면역측정 kit를 사용하여 코티솔치를 측정하였다. 이렇게 나온 결과의 주야간변이는 Doe의 방법으로 분석하였다. 이 방법은 오전과 오후 8시의 코티솔치의 평균을 내어 이 평균에 대한 %로 표시한다. 예를 들어 오전에 150 ng/ml, 오후에 50 ng/ml이면 평균을 100 ng/ml로 오전은 150%, 오후는 50%가 되는 것이다. 저자의 대조군의  $\text{mean}\pm 2\text{ S.D.}$ 을 계산하여 정상 범위로 보게되는데 여기서 오전 8시에 127.7~160.9%이고 오후 8시에 38.1~71.3%로 오전에 127.7%이하이거나 오후에 71.3%이상일 경우 주야간 변이 이상으로 간주하였다.

## III. 연구 성적

스테로이드의 부작용을 호소한 환자는 32명중 24명(75%)였고 비만이 17명으로 가장 많았고 그외에 부종, 케양증세, 피부자반, 피부발진등의 순이었다(Table 3). 또 고혈압이 3명 있었고 혈당이 증가된 경우가 9명 있

Table 1. Materials

	Steroid treated patients	Control
Age	16~78(Mean 50)	22~65(Mean 46)
Sex	M : 13, F : 19	M : 2, F : 4
Disease	Arthralgia(arthritis) 18 RAF*(+) 11 RAF (-) 7	Physical check
	Skin disease 9	
	Others** 5	

\*\*; Addison's disease, Sheehan's syndrome, Tbc. pleurisy, Growth retardation, General malaise.

\*; Rheumatoid factor.

Table 2. Method

1. Blood sampling at 8 AM and 8 PM under absolute bed rest
2. Store plasma at deep freezer( $-50^{\circ}\sim-100^{\circ}\text{C}$ )
3. Assay by solid phase method by clinical assay kit
4. Analysis by Doe's method(1956)
  - a. mean % of 8 AM and 8 PM cortisol value
  - b. control:  $\text{mean}\pm 2\text{ S.D.}; 144.3\pm 16.6=127.7\sim 160.9\%$  at 8 AM  
 $54.7\pm 16.6=38.1\sim 71.3\%$  at 8 PM
  - c. consider abo'mal Diurnal rhythm below 127.7% at 8 AM  
above 71.3% at 8 PM

Table 3. Side Effects of Steroid Hormones

Obesity	17
Edema	14
Ulcer symptoms	8
Petechiae	7
Skin eruption	5
Osteoporosis	2
Hypertension	3
Increased blood sugar	6

24 of 32(75%)

Table 4. Relation between Duration and Side Effect

	side effect(mean±S.D.)	
	Present	Absent
Duration of Treatment	58.8±4.5m. (2m~15yrs)	36.2±2.7m. (2m~8yrs)

었다. 부작용과 약물치료 기간의 관계는 부작용을 보인 경우가 평균 약물 사용기간이 길었다. 그러나 치료기간이 2달인 경우 부작용이 생긴 예도 있고 4년 치료에 부작용이 없었던 예도 있었다(Table 4).

2. 스테로이드 치료했던 환자와 대조군의 코티솔

Table 5. Diurnal Rhythm in Steroid Treated Patients and Control

Group		Level of plasma cortisol (ng/ml)	
		8AM	8PM
Steroid treated patients	Mean	95.5	56.9
	S.D.	±66.0	±40.0
Control	Mean	180.3	69.1
	S.D.	±28.9	±2.4

농도는 Table 5와 같으며 스테로이드 치료군에서 대조군에 비해 코티솔치가 떨어져 있음을 알 수 있었다. 또 스테로이드 치료군에서 주야간 변이는 21예에서 비정상하였고 11예에서 정상이었다(Table 6). Doe의 방법에 의한 주야간 변이는 Fig. 1과 같으며 대조군의 분포에 비해 스테로이드 치료군에서 21예에서 비정상적 분포를 보이고 있었다. 주야간 변이와 약물 치료 기간의 관계는 Table 7과 같았다. (즉 주야간 변이가 비정상이었을 경우 평균 약물 사용기간이 더 길었는데 이것은 통계적으로 유의한 차이를 보였다.

3. 그외에 오전 8시보다 오후 8시 농도가 더 높았던 주야간 변이 이상을 보인 경우가 4예 있었고 주야간 변이가 비정상적이었던 경우는 1예를 제외하고 오전 8시 농도가 오후 8시 농도의 2배가 안될 경우와 일치했다. 또

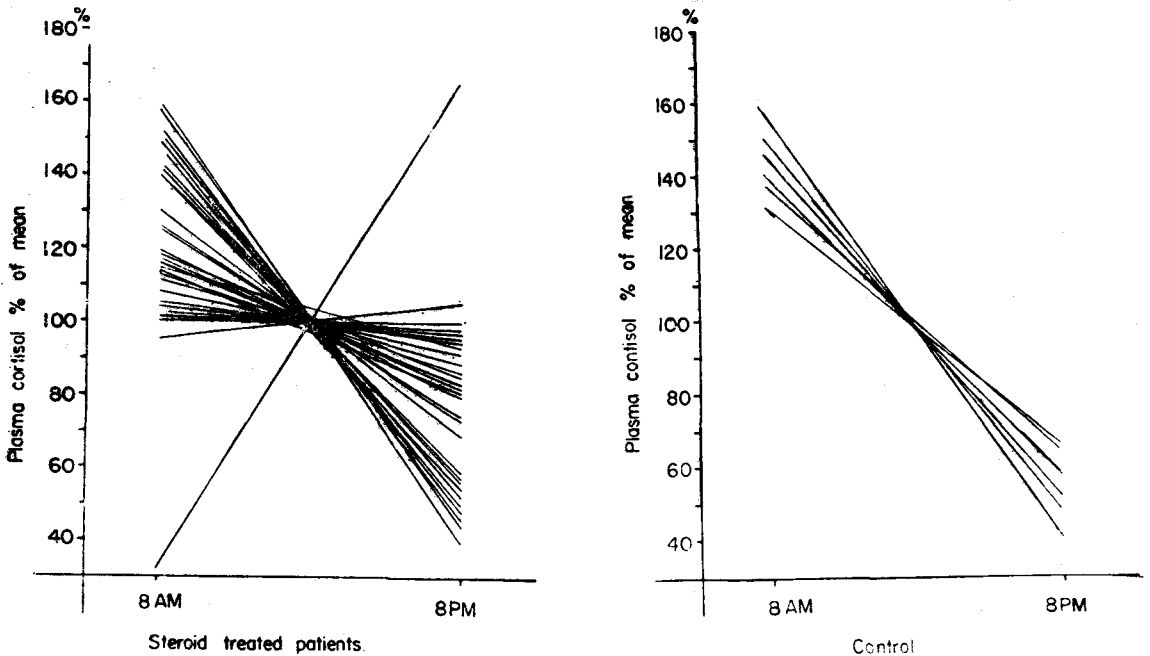


Fig. 1. Diagram of diurnal rhythm in steroid treated patients and control (by Doe method)

Table 6. Diurnal Rhythm in Steroid Treated Patients

	Diurnal rhythm		Total
	Abnormal	Normal	
Arthralgia	12 RAF(+); 6 RAF(-); 6	6 RAF(+); 5 RAF(-); 1	18
Skin disease	4	5	9
Others	5	0	5
Total	21 (65.6%)	11 (34.4%)	32 (100%)

Table 7. Relationship of Diurnal Rhythm with Duration of Therapy

	Diurnal rhythm	
	Abnormal	Normal
Duration of therapy (Months)	55.7±4.4	43.9±7.0
	p<0.0005	

Table 8.

- a. Reversed diurnal rhythm: 4 of 21  
8 AM cortisol level ≤ 8 PM cortisol level
- b. Abnormal diurnal rhythm:  
8 AM level < 2 × 8 PM level (except 1)
- c. Abnormal cortisol value: 21 of 32  
Normal value of 8AM; 70~250ng/ml  
8PM; 20~90ng/ml
- d. 8 AM & 8 PM cortisol value below normal;  
11 of 21

정상 코티솔치를 오전 8시에 70~250 ng/ml, 오후 8시에 20~90 ng/ml로 볼때 코티솔치가 이상을 보여준 예가 21예 있었고 이중 11예에서 오전과 오후 8시 농도가 모두 정상 이하치를 보여주었다 (Table 8).

#### IV. 고 찰

현재 임상에서 코티코스테로이드계 약물이 여러 질환에 널리 쓰이고 있는데 장기 사용할 경우 여러 가지 부작용을 일으키며 류마치스성 관절염 치료에 사용한 경우 13~41%에서 부작용때문에 투약을 중지해야 했다 한다<sup>2)</sup>. 부작용으로는 부신기능부전, 골다공증, 당뇨병을 일으키는 작용, 여드름, 조모증, 다모증, 비정상 지방 축적, 안전조홍, 무월경증, 피부자반, 정신질

환등이 있다<sup>2)</sup>. 저자의 경우 32예중 75%가 부작용을 호소했는데 체중증가와 비만이 제일 많았으며 2개월사 용한 경우에 부작용을 보인 예가 있었고 8년 사용한경 우에 부작용을 보이지 않은 예도 있었다. 평균 약물복 용기간은 부작용을 보인 경우에 58.8±4.5개월 (mean ±S.D.)이었고 보이지 않은 경우 36.2±2.7개월이었다. 계속적인 스테로이드계 약물 투여로 인해 뇌하수체 부 신피질 자극호르몬 부전을 초래하여 이차적으로 부신기 능 부전을 일으키게 되며 이것은 투약 중지후 보통 은 3~4개월 계속되나 11개월이상 계속될 수도 있다<sup>2)</sup>. Robinson은 스테로이드 치료후 기능저하의 회복은 개 인에 따라 차이가 있으며 1달에서 3년 반까지 치료한 17명의 환자에서 16명이 뇌하수체-부신축이 정상이었 고 1명만이 부신기능 부전을 보여주었다 한다<sup>6)</sup>. Grant 에 의하면 트리암시놀론(triamcinolone)을 8일간 단일 대량 투여로 48시간 간격으로 아침에 투여한 경우에는 부신기능 저하를 일으키지 않았으며 저녁보다 아침에 투 여할 경우에 기능저하를 일으키지 않았다 한다<sup>5)</sup>. Shu-ster<sup>7)</sup>는 정상인의 하루 코티솔 분비량은 코티손으로는 25 mg 정도(12~37 mg)이고 프레드니솔론으로는 5 mg 정도인데 스테로이드에 의한 부신기능 저하는 코티손 37 mg 이상을 평균 26개월간 치료시 생겼으며 이 이하 용량 투여시에는 저하되지 않았다 한다. 1961년 Sloc-umb<sup>8)</sup>은 류마치스성 관절염 치료에 있어서 대량을 하 루에 코티손 75~100 mg, 하이드로코티손 60~80 mg, 프레드니손이나 프레드니솔론 15~20 mg, 트리암시놀 론 12~16 mg, 텍사메싸손 2.25~3 mg 이상 투여시로 규정했고 장기 치료는 2달 이상, 단기치료는 1달에서 6 주이하로 규정했다. "대량"으로 단기 치료한 경우는 약 투여시에만 효과가 있었고 약 중단하면 금단 증세 가 심해서 다시 약을 계속해야 했다. 대량으로 장기치 료할 경우 외인성 Cushing 증후군을 일으키게 되고 소 량을 장기치료할 경우 증세 호전을 위해서는 불충분하 나 부작용을 일으키지 않았다 하는데 소량은 코티손

50 mg, 하이드로코티손 45 mg, 프레드니손 7.5 mg, 트리암시놀론 7 mg, 덱사메싸손 1.25 mg을 3번에 나눠 투여하는 것이었다. 또한 스테로이드의 용량은 환자의 나이, 성별, 내성에 따라 달라져야 한다고 했다. 저자의 경우는 32예중 최소 스테로이드 사용기간이 2달로 모두가 장기 치료했던 환자로 볼 수 있는데 환자의 대부분이 약의 용량은 알지 못했으므로 이에 대한 분석이 불가능했으나 관절통이 있었던 환자에서 프레드니솔론을 하루 10~40 mg을 8년간 투여한 사람과 하루 30 mg을 10년간 투여한 대량투여 환자들이 있었다. Weitzman<sup>10)</sup>은 정상인에서 하루 코티솔분비를 4단계로 분류했는데 1단계는 “minimal secretory activity”로 취침전 4시간과 취침후 2시간이었다. 2단계는 “preliminary nocturnal secretory episode”로 취침후 3~5시간 켜였고 3단계는 “main secretory phase”로 취침후 6,7,8시간과 기상후 1시간이었고 4단계는 “intermittent waking secretory activity”로 그사이의 11시간이었다. 보통은 오전 8~10시에 최고 분비치를 보이며 이후 점차 감소되었다가 자정을 기해 다시 올라가기 시작하는 주야간 변이를 보이며 오전 9시 농도는 자정농도의 2~3배가 된다한다. 이 주야간변이는 중추 신경계와 뇌하수체 전엽의 부신피질 자극호르몬의 조절에 의해 이루어진다고 생각된다. 즉 중추 신경계의 주기적 배출이나 부신피질 세포와 호소계의 주기적 변화에 의해 변화하며 뇌하수체 절제술을 시행하던 없어진다고 하나 정확한 기전은 밝혀지지 않았다<sup>4)</sup>. 1974년 Jasani에 의하면<sup>11)</sup> 코티코스테로이드 치료한 환자에서 투약 중지후 12시간 정도에 가장 낮은 코티솔치를 보이며 48시간 이상 경과되면 계속 스테로이드 치료하던 환자에게 위험하기도 하며 점차적으로 약물량을 줄여갈 경우에는 스테로이드 치료하고 있을 때의 코티솔분비와는 차이가 생기게 되므로 주야간 변이의 측정엔 약을 쓰는 도중이나 중단하고 12시간내에 측정해야 한다고 했다.

저자의 경우에 투약 중단후 최소 12시간내에 혈중코티솔 농도를 측정했다. Jasani의 경우 류마치스성 관절염으로 경구 코티코스테로이드 치료한 34명중 50%에서 주야간 변이 이상을 보였고 시상하부—뇌하수체—부신피질(HPA axis) 기능을 동시에 검사해본 결과 주야간 변이 측정으로 HPA axis 저하를 알수는 없었다고 했다. 또 주야간 변이 이상은 스테로이드의 종류나 하루 평균 용량에는 관계없었고 총 투여량이나 약물 치료기간과 관계가 있었다 한다. 저자의 경우 32예중 17예에서 프레드니솔론을 투여했고 4예에서 덱사메싸손

을 썼다. 10명의 소아성 류마치스성 관절염 환자에서 평균 6개월간 프레드니솔론 1.25 mg/kg 투여후 코티솔치를 측정한 결과 하루중 혈중 코티솔치가 거의 변화가 없어 주야간 변이에 이상을 보인 예도 있다<sup>7)</sup>. 저자의 경우 Doe의 방법으로 주야간 변이를 분석한 결과 32예중 21예(66%)에서 이상을 보여주었다. 주야간 변이 이상을 초래한 경우 평균 약물 사용기간은 55.7±4.4개월 정상인 경우 43.9±7.0개월로 이 차이는 통계적으로 유의한 차이가 있어 주야간 변이 이상은 약물 사용기간과 관계가 있음을 알 수 있어 Jasani의 경우와 일치했다. 또 주야간 변이 이상이 있었던 경우는 1예를 제외하고 오전 8시 농도가 오후 8시 농도의 2배가 안되는 경우와 일치했다. 또 21예중 4예에서 오전 8시보다 오후 8시 농도가 높거나 같았는데 Jasani의 경우 1/4에서 이런 예를 보여주었다.

Clinical assay사의 정상치는 오전 8시에 160±45, 오후 8시에 55±17.5n g/ml인데 이 수치를 기준으로 할 경우 오전이나 오후 농도가 정상상을 벗어난 예가 21예였는데 오전, 오후치가 모두 정상 이하로 감소된 예가 11예 있었고 스테로이드 치료군에서 대조군보다 평균 코티솔치가 더 낮음을 보여주어 부신피질 저하를 생각할수 있었다. Clinical assay사의 방사면역측정 Kit는 코티솔과 프레드니솔론이 69%의 높은 교차 반응을 보이며 그경우 높은 코티솔치를 보이게 된다 했으나 저자의 경우 1예를 제외하고는 혈중 코티솔치가 정상범위거나 그 이하치를 보여 주었으므로 교차반응이 문제되지는 않았다.

## V 결 론

32명의 코티코스테로이드제 약물용 장기간 경구 투여한 환자에서 방사면역측정법에 의해 혈중 코티솔치를 측정하고 부작용을 분석한 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Cusing 증후군을 비롯한 부작용을 호소한 환자는 32예중 24예(75%)로 비만부종이 제일 많았다.
2. Doe의 방법을 이용하여 주야간 변이를 분석한 결과 주야간 변이의 이상을 초래한 경우는 21예(66%)로 평균 약물 사용기간은 55.7±4.4개월, 이상이 없었던 경우 43.9±7.0개월로 의의가 있었다.
3. 주야간 변이 이상을 보인 경우 1예를 제외하고 오전 8시 농도가 오후 8시 농도의 2배가 안되는 경우와 일치했다. 또 주야간 변이 이상을 보인 21예중 4예는 오전 8시보다 오후 8시 농도가 높거나 같았다.

4. 32세의 평균 코티솔치는 오전과 오후 모두 정상보다 감소되어 있었고 11에서 오전, 오후 농도가 모두 정상 이하치를 보여주었다.

### REFERENCES

- 1) Yallow, R.S. and Berson, S.A.: *Immunoassay of endogenous plasma in man. J. Clin. Invest.*, 39:1157, 1960.
- 2) Charles, H. and Slocumb, M.D.: *Cortisone and related steroids in the treatment of rheumatoid arthritis. The medical clinics of North America*, 45:1209, 1961.
- 3) Agnese Kelly: *Iatrogenic Cushing's syndrome. British medical Journal*, 04:114, Oct. 1972.
- 4) Di Raimondo, V.C. and Forsham, P.H.: *Some clinical implications of spontaneous diurnal variation in adrenal cortical secretory activity. Amer. J. Med.*, 21:321, 1956.
- 5) Grant, S.D., Forsham, P.H. and Di Raimondo, V.C.: *Suppression of 17-hydroxycorticosteroids in plasma and urine by single and divided doses of triamcinolone. New Engl. J. Med.*, 273:1115, 1965.
- 6) Robinson, B.H.B., Mattingly, D. and Cope, C.L.: *Adrenal function after prolonged corticosteroid therapy. Brit. Med. J.*, 1. 1579. 1962.
- 7) Shuster, S. and Williams, I.A.: *Pituitary and adrenal functions during administration of small doses of corticosteroids. Lancet*, 2:674, 1961.
- 8) Doe, R.P., Flink, E.B. and Goodsall, M.G.: *Relationship of diurnal variation in 17-hydroxycorticosteroid levels in blood and urine to eosinophils and electrolyte excretions. J. Clin. Endocri.* 16:196, 1956.
- 9) V. Tsvetkova: *Daily fluctuations in the plasma cortisol level of children with rheumatoid arthritis before and after treatment with tetracosactrin and corticosteroid hormones. Curr. Med. Res. Opin.*, 4:477, 1977.
- 10) Elliot, D., Weitzman: *24 hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. J. Clin. Endocri.*, 33:14, 1971.
- 11) Mukundrai, K., Jasani: *Some clinical observations on the diurnal rhythm of plasma cortisol in patients with rheumatoid arthritis treated with oral corticosteroid drugs. Curr. Med. Res. Opin.*, 2:373, 1974.