



부신피질 스테로이드약의 안전하고 유효한 사용법에 대해서

Mark G. Papich, DVM, MS

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

이 성 희 역

인제축산업 협동조합, 동물병원장

— 서 문 —

코티코-스테로이드(부신피질 스테로이드)는 수의 임상에서 사용하는 항염증약 중에서는 가장 약효가 강하다. 급성염증에 대한 사용은 적당치 않다. 고용량에서는 면역억제효과를 발휘하며 면역원성 질환의 진료에 사용된다. 코티코-스테로이드는 그루코코티코이드라고도 부른다. 당대사에도 영향을 미치기 때문이다. 그루코코티코스테로이드를 투여하면 혈당치가 상승한다. 인슐린의 작용에 길항하며, 지방산이나 아미노산을 기질로해서 사용하여 당신생을 촉진하기 때문이다. 코티코스테로이드는 수분조절에도 영향을 미친다. 그루코코티코이드 투여의 공통된 부작용은 다뇨와 갈욕항

진이다. 이 강연에서는 그루코코티코이드약제(스테로이드)의 작용기전을 총괄해서 가축에 대한 효과적이고 안전한 사용법에 대해서 고찰코자 한다.

대사효과

부신피질로부터의 코티졸 분비는 ACTH가 자극한다. 하수체로부터의 ACTH의 분비는 시상하부에서 CRF(Corticotropin Releasing Factor)가 자극한다. 스트레스, 사아카디안리즘, 사이토카인, 프로스타그란딘 등이 CRF의 유리를 야기시킨다. ACTH와 CRF는 공히 약물로서 투여된 코티코스테로이드 나 내인성 코티코스테로이드에 의해서 네가티브피드백을 받는다. 시상하부·뇌하수체·부신피질축(HPA-axis)이다.



ACTH의 분비가 장기간 정지되면 부신위축이 야기된다.

그루코코티코이드에 의한 부신위축은 개에 있어서 상당히 연구되고 있다. 텍사메타존 0.1mg/kg을 1회 투여하면 건강견에서 32시간동안 부신피질기능이 억제된다. 프레드니솔론은 24~36시간 억제한다. 부신키능의 억제는 코티코스테로이드의 국소(피부·안)투여에서도 일어나는 경우가 있다. 이 억제는 개에 있어서는 곧바로 원상복구한다. 완전한 HPA axis회복에는 프레드니솔론 연일투여를 중지, 2주간이 필요하다는 보고가 있다. 고양이에는 부신키능에 대해서는 개보다 내약성이 있는 것 같다.

▲ 항염증효과

코티코스테로이드는 순환하고 있는 성숙호중구수를 증가시킨다. 이것은 호중구의 주변푸우루로부터의 유리, 염증조직에 대한 이행의 감소 때문이다. 이 작용은 혈관내피에 대한 응집의 감소와 혈관으로 부터의 혈구의 유출감소, 더욱 코티코이드에 의해서 영향을 받는 염증세포는 마크로파아지, 호산구, 임파구이다.

코티코스테로이드는 말초순환에 있어서 임파구수를 감소시킨다. 이것은 순환하고 있는 임파구의 재분포 때문이다. 또 임파구활성을 감소시켜 염증반응에 대한 임파구의 관여를 적게한다. T세포는 B세포보다 영향을 받기 쉽다. 고용량의 장기 투여는 항체합성을 저하시킨다(후술의 면역억제 효과의 항을참조).

코티코스테로이드는 미소혈관의 구축을 개선하여 혈관투과성을 감소시킨다. 때문에 미소순환이 개선된다. 혈류동태를 안정시키는 작용은 일부는 혈관에 약리작용을 갖는 물질(히스타민이나 5HT 등에 대한 길항작용에 의한다. 염증매개물질의 합성저해(프로스타그란딘 이나 TNF-a 등)도, 그 작용에 관계하고 있는 것 같다.

코티코스테로이드가 아라키돈산가스케이드를 2중으로 방어크한다는 실험증명이 있다. 그 결과 프로스타그란딘, 프로스타사이클린, 트롬복산, 로이코트리엔의 농도는 저하한다. 또 프로스타그란딘 합성효소(COG)에는 I 형과 II 형의 2가지가

있다는 것을 알았다. 이들의 효소는 약해서 COX-I과 COX-II로 부른다. COX-I은 혈소판과 혈관내피세포에 있으며 혈행동태를 정상으로 보전하는 역할을 하고있다. COX-II는 염증시에만 출현해서 기능을 발휘한다. NSAID는 COX-II뿐만 아니라 COX-I에도 작용한다. 코티코스테로이드는 COX-II의 유전자표현체를 억제하는 것 같은데 이 기전은 임상상의 귀결이 확실치 않다.

▲ 면역억제 효과

그루코코티코이드의 항염증효과와 면역억제효과를 나누는 것은 어렵다. 어떤 종의 면역성 질환에서는 유용한 것은 항면역작용이다. 중도의 면역성질환(예를 들어 자기면역피부병 면역원성용혈성빈혈, 혈소판감소증, 전신성홍반성낭창, 관절염)에는 그루코코티코이드가 효과적이다. 이들 질환에 대한 효과는 항염증성 치료에 필요한 량보다도 고용량이 필요하다. 면역억제의 본태는 아마도 다형핵백혈구(PMN)와 마크로파아지 기능의 억제나 임파구(특히 T임파 세포)활성의 억제에 관계가 있는 것으로 생각된다. 코티코스테로이드는 마크로파아지가 세포를 겨안을 능력을 저하시켜 항원의 처리과정을 억제한다. 이 처리과정이 면역반응을 자극하는데 중요하다. T세포(헤루파아), 마크로파아지 항원, 세포메디에이타아의 상호관계의 복잡한 흐름이 면역반응의 전체에 필요하다. 항체합성은 고용량의 그루코코티코이드를 감소시킬 수가 있다. 그것은 코티코스테로이드가 면역반응의 포현에 필요한 약세사리 세포의 성격을 변경시킴으로써 간접적으로 B 세포에 영향을 주기 때문인 것 같다. 그러나 항염증용량으로는 동물이 정상적으로 갖는 면역반응을 증강하는 능력(예를들면 백신투여)은 감소하지 않는다.

▲ 코티코스테로이드류의 비교

코티코스테로이드의 작용을 이하의 표에 제시한다. 용법의 차는 ①그루코코티코이드(그리고 항염증)활성의 강도 ②효과의 지속시간 ③HPA axis 억제의 길이의 3가지에 의해서 결정된다.

● 표 1. 여러가지의 코루치코이드염기의 비교

약물	작용시간 (시간)*	효율비**	장기간투여 코르티코이드작용
하이드로코르티손 (코루치코이드)	8~12	1	+2
프레드니솔론	12~36	4	+1
프레드니손	12~36	4	+1
메칠프레드니솔론	12~36	5	0
트리암시노론	12~36	5	0
푸루메타손	32~48	15	0
덱사메타손	32~48	30	0
메타메타손	32~48	30	0
푸루메타손	>48	120~240	0
데옥시코르티코스테론 (DCCA)	0	6	200
푸루메타손 (Flormet)	0	10	250

* HPA-axis억제가 종료하기까지의 시간
** 코루치코이드의 효력을 1로하고, 그것과 비교해서 수치가 증가하면, 효력도 증가한다.

▲ 코티코스테로이드의 제형

인산에스텔라 호박산에스텔: 이들의 에스텔은 용해성이 좋고, 작용발현이 빠르다. 정주하면 급속하게 혈청농도가 상승한다. 프레드니솔론 sodium succinate(Solu-Delta-cortef), 메칠 프레드니솔론 sodium succinate(Sola-Medol), 덱사메타손 sodium phosphate (Aqium Sp. 기타) 등이 있다.

초산에스텔과 아세토니토에스텔 : 이들은 수용성이 낮다. 근육, 피하주, 관절강내 주로 투여한다. 작용지속시간은 길다. 흡수는 늦어 종료까지 수일에서 수주간 걸린다. 지속적으로 약리효과를 발휘한다. 메칠프레드니솔론 acetate(Depo-Medrol), 트리암시노론 acetonide (Vetalog)가 있다.

수현탁제 : 이 제형이면 근육 피하주 후의 흡수는 빠르다.

용제 : 덱사메타손의 프로필렌그리콜이나 알코올의 용액(Azium)이 있다.

▲ 그루코코티코이드의 부작용

고루치코스테로이드의 부작용은 항염증효과의 강도는 비례하지 않는다. 부작용 빈도는 높고 더욱 중도이기 때문에 임상사용의 횟수나 사용기간은

제한할 필요가 있다. 코티코스테로이드는 신체의 모든 기관에 영향을 미친다. 특히 중요한 부작용은 간장해(스테로이드성 간장해) 면역억제와 히요리미감염, 위장관장해(하리와 궤양), 단백이화작용(창상부위의 치유지연), 성장장해, 장해에 민감, 내분비이상(부신위축, 항인슈린효과, 사이룩 신농도저하), 다뇨와 갈욕항진이다.

▲ 코티코스테로이드 투여계획

단기간(2주간이내)의 치료에는 그루코코티코이드는 유효용량을 사용한다. 치료는 적극적으로 해야하며, 치료허용량의 투여는 증상을 장기지연시킬 뿐이다. 투여기간이 짧으면 투여량을 감소시킬 필요는 없다. 장기투여 하지않으면 투약을 급히 중지해도 부작용은 거의 나타나지 않는다.

HPA-axis 억제와 부신위축은 거의 없을 것이다. 장기투여의 경우 유효용량을 어림잡아 유효최소량을 발견하여 투여한다. 경우에 따라서는 1일간격으로 투여(EOD)하는 것도 고려한다.

작용시간이 48시간 이내의 구푸코코루치코이드(프레드니솔론, 트리암시노론, 표참조)을 사용하면 HPA-axis는 차회투여까지에는 회복해 있을 것이다. EOD투여면 부신위축의 발현빈도는 감소하고 면역억제도 대사에 대한 부작용 빈도도 감소한다. 그러나 부작용이나 부신억제·위축이 나타나지 않는 일은 없다. 부작용을 최소로 하기 위해서 이와같은 투여법이 사용되고 있다.

장기간 투여후에는 많은 수의사들은 「이유기간: weaning off」을 길게 취해서 코티코스테로이드의 용량을 점점 감소하는 처방을 한다. 최후에는 코티코스테로이드가 생리적으로 순환하고 있는 레벨량을 투여해서 부신피질기능실조(아지손증후군)가 야기되지 않도록 한다. 실제로는 스테로이드 투여를 급히 중지해도 부신피질기능실조는 희소하게만 발생한다. 또 동물에서 이 문제가 생긴다는 것을 예측하기는 곤란하다. 건강견에 대한 실험에서는 HPA-axis로 부터 완전회복하려면 프레드니솔론의 연일투여를 중지하여 2주간이 걸린다는 것이 증명되고 있다. 만일 부신피질 실조의 증후가 나타나면 특히 스트레스시에는 스테로이드의 생리적인 레벨을 투여한다. 코루치코이드의



생리적분비량은 1일 1kg당 1mg으로서 이량을 프레드니솔론 또는 푸레드니손으로 환산하면 1일당 0.2~0.25mg/kg에 상당한다.

▲ 코티코스테로이드약의 선택

관절염 : 관절염이 중도로서 NSAID만으로는 증상개선이 되지 않을 경우 코티코스테로이드의 사용을 고려해야 한다. 단, 부작용 증강의 가능성이 있기 때문에 동시투여는 하지 않는 것이 좋다. 코티코스테로이드를 사용할 경우는 항염증작용이 강한 단·중시간작용형의 광질 코루치코이드 작용이 적은 약을 고려한다. 대부분의 경우 프레드니솔론과 푸레드니손이 이 기준에 맞는다. 항염증용량을 초과하지 않도록 노력한다. 무릎관절염의 실험견에서 프레드니솔론 0.25~0.3mg/kg/일의 경구투여 또는 트리암시노론의 5mg/관절강/일의 관절강내 투여로 연골손상의 중독도와 골증체(osteophyte)의 감소가 보였다고 한다.

염증성피부질환: 이질환의 치료는 대부분의 경우 「수의사 울리기」이다. 약에 대한 반응이 각양각색이기 때문이다. 그것은 원인이 다양하기 때문에 당연하다면 당연하다. 개의 염증성피부질환의 치료에는 그루코코티코이드가 최적이라고 한다. 그러나 임상효과를 내기 위해서는 상당한 량의 과잉투여가 필요하며 그것은 질환의 원인을 방지하고 약에만 의존하기 때문이다. 즉, 베틀의 구제 대책을 세우지 않고 베틀알리지 피부염의 치료에 코티코스테로이드를 사용하는 예이다. 작용시간이 짧은 코티코스테로이드를 사용하는 것이 중요하다. 프레드니솔론, 푸레드니손, 트리암시노론이 통상의 선택약이다. 단시간으로부터 중정도시간작용형 스테로이드를 사용한 경우 부신위축과 중도의 면역억제는 피할 수 있다. HPA-axis 억제효과는 24시간정도 밖에 지속되지 않기 때문이다. 처음의 용량 1mg/kg/일을 5~10일간 투여하고 다음에 1mg/kg을 하루걸러서 5~10일간 투여한다. 최후에 0.5mg/kg을 하루 걸러 투여한다. 이것이 전형적인 항염증유지요법이다. 환축에 따라서는 용량을 전체적으로 감소해도 좋다. 코티코스테로이드의 용량을 제한하는 것이 좋은 환축이나 투여해도 별로 임상효과가 나타나지 않

는 환축의 경우 항히스타민약(지펜하이드라민, clemastine, trimeprazine) 이라든가 오메가 지방산제제의 사용을 고려해보는 것도 하나의 방법이다. 고양이는 개보다도 고용량이 필요하다. 때로는 2배가 필요하다. 그러나 고양이는 개보다도 부작용에 대해서 강하다. 메칠프레드니솔론 초산염의 서방제제(Depomedrol)를 근주한다. 용량은 20mg/고양이 이다.

▲ 면역성질환시의 약물선택

천포창(pemphigus), 유천포창(pemphigoid), 홍반성낭창양 증후군, 자기면역성 용혈성빈혈, 면역원성 혈소판 감소증과 같은 혈구형성이 상의 상태에 대해서는 그루코코티코이드가 제1선택 약으로 된다. 장기에 걸친 치료에서는 부작용을 피하는 의미에서 단시간 작용형 스테로이드(프레드니솔론, 푸레드니손)를 사용한다. 면역억제 상당용량을 투여하고 있는한 텍사메타존의 쪽이 프레드니솔론보다 효과적이라는 과학적 근거는 없다. 어떠한 약제를 사용해도 질병이 중도하게 되면 보다 고용량이 필요하게 된다. 이와같은 경우 부작용 발현은 통상적으로 일어난다는 것을 축주에게 말해두어야 한다.

초기용량은 1일에 2.2-6.6mg(프레드니솔론, 푸레드니손)의 범위이다. 피부질환의 최적초기용량은 개에 있어서는 6.6mg/kg/일 이라고 하는 실험보고가 있다. 초기용량 사용기간중, 1일 용량을 둘로 나누어서 12시간 간격으로 투여한다. 초기용량(7~10일간 또는 동물이 반응을 보일 때까지) 후 투여간격을 1일 1회로 하여 7일간 투여한다. 다음단계에서의 용량은 반분해서 1일 1회 7일간 투여한다. 최후에 1일간격으로 투여한다. 모든 자기면역질환이 코티코스테로이드의 동일용량으로 개선되지 않는다는 것은 알아두어야 한다. 예를들어 전신성홍반성낭창은 프레드니솔론의 초기용량 1mg/kg, 1일 2회로 반응을 보이지만 천포창에 있어서는 더욱 고용량을 투여해야만 한다. 초기 코티코스테로이드투여로 개선이 보이지 않는 질환의 경우 타의면역억제제, 세포독의 cyclophosphamide(Cytoxan), aqathioprine (Imuran)을 투여계획에 추가한다.

수강