

관절 문제의 원인과 치료

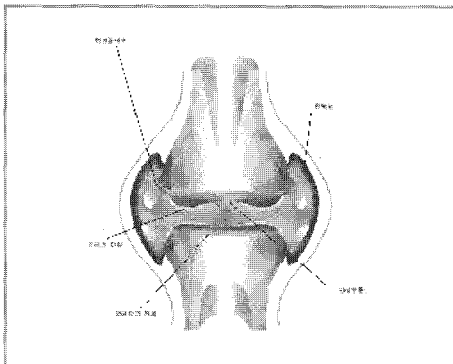
신 창 섭 | 수의사

관절증은 골 및 연골에 비대성 및 변성성 변화가 있지만 비염증성인 관절 질환을 지칭하는 용어이다. 염증은 연골의 변성에 속발하여 발생하며 이것이 통증을 유발하는 원인이 된다.

1 관절증의 원인

이 질환의 발생은 언제나 연골의 대사적 성질과 그 것과 관련된 압력의 불균형에 있다.

- ▶ 연골의 성질이 일차적으로 변화, 예를 들면 압력은 정상이나 연골의 질이 변화한 것(구조적 관절증)
- ▶ 또는 연골은 원칙적으로 정상이나, 기계적 압력이 비정상인 경우(기계적 관절증)이다.



(1) 구조적 관절증

구조적 관절증은 활막염과 연관된 연골의 변이에 의하고 원인은 다양하다.

- ▶ 자가 면역 이상(자가 면역성 관절증)
- ▶ 만성적인 관절 염증(골관절증), 만성적인 관절 불안정의 속발(염좌 등.)
- ▶ 나이(인대 또는 관절낭의 노화, 연골의 쇠약)
- ▶ 대사/유전적 요소, 종족 특이성: 차우 차우의 다발성 관절염, 달마시안, 샴모이드, 등등

(2) 기계적 관절증

가장 흔한 형태인 기계적 관절증은 정상적인 연골에서 장력, 빈도, 또는 압력의 분포 등이 변하는 등의 관절 불안정(instability) 등이 있을 시 발생한다.(예를 들면, 십자 인대 단열)

- ▶ 미세 골절, 골의 리모델링
- ▶ 비만(연골세포의 이상 대사)
- ▶ 반복성 외상, 지나친 운동(사역견들의 견갑부 또는 고관절 이상)

- ▶ 좌우 균형 장애(고관절, 주관절등의 형성장애)
- ▶ 장기간의 관절 비사용(3주 이상)

고관절 이형성은 유전적 질환으로 대형견과 사역견에서 주로 발생한다.

미국의 O.F.A(Orthopedic Foundation for Animals)에 의하면 약 80여종 이상이 다발 증으로 분류되고 있다.

(3)노령 견:다양한 원인에 의한 관절증

노령견에서는 관절증의 원인이 다양하고 복잡적이다:

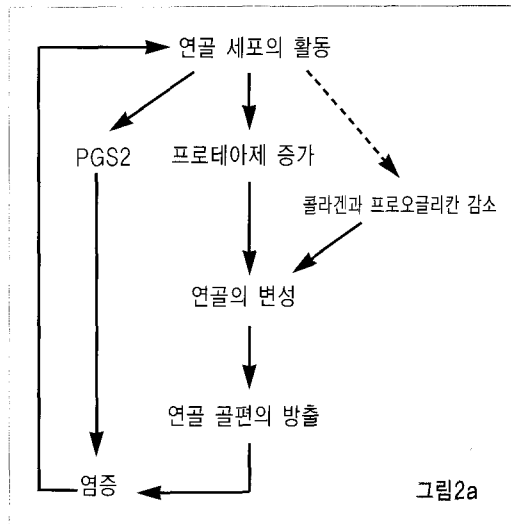
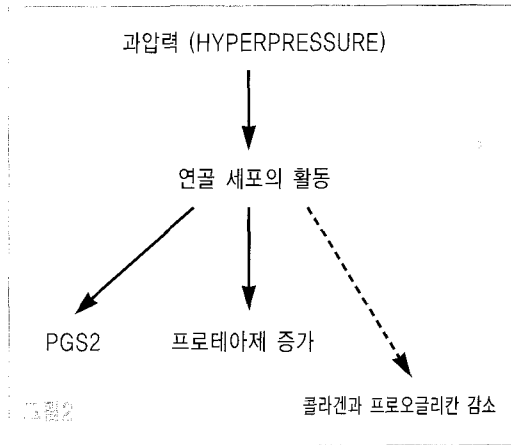
- ▶ 구조적 노화(인대와 관절낭)가 관절의 불안정성을 유발한다
- ▶ 과도한 체중 또는 비만이 관절의 장력(tension)을 저하시킴
- ▶ 연골의 퇴화, 이것은 동물의 일생동안 발생할 가능성이 있으며(예를 들어 미세 골절, 골의 리모델링 등등) 과도한 운동 등에 의한 장력의 이상 등에서도 발생된다. 유전적 소인을 지닌 동물은 다발성 관절증과 이형성 등을 나타낼 가능성이 많다.

2 관절증의 병/생리학적 검토

(1)관절증 연결고리(ARTHROIC CHAIN)

관절증의 연결고리는 아래 그림2, 그림2a, 그림2b에 나타나 있다.

모든 관절증 연결고리는 연골세포에 과압력(Hyperpressure)이 있기에 발생한다.



(2)조기 (Early Stage)

관절증의 초기 단계에서는 연골내의 수분량이 증가한다: 콜라겐네트워크가 파괴되고 구조가 변경 된다. 이 현상을 연골 연화증(chondromalacia) 단계라고 한다.(1단계): 프로테오 글리칸의 양이 감소하고 단백질 분해 효소인 프로테아제 합성을 자극하는 사이토카인의 양이 증가한다.

크랙(crack, 갈라진 금)이 연골하 골판에 형성되어 있는 콜라겐 네트워크를 따라 연골에서



나타난다.(2단계)

(3)보상성 반응

우선, 활동성 연골 세포는 그들의 합성율을 증가시킨다(단백분해 효소와 기질 성분): 이화반응과 동화 반응의 균형이 유지되지만, 기질 성분의 변환은 증가한다. 이것이 보상성 반응이다.

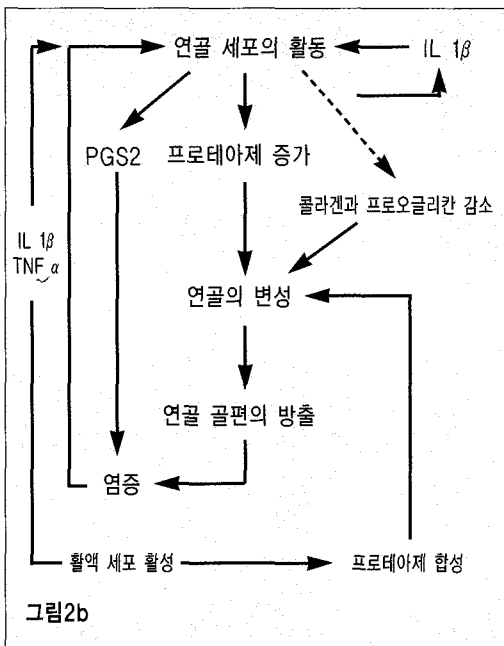


그림2b

(4)시작 단계

재생(Regeneration)은 이러한 크랙에서 반복적으로 유사분열이 시작됨에 따라 발생 된다.

이러한 것은 새로운 세포임에도 불구하고, 이동할 능력이 없으며, 단지 클론 세포의 "다발"을 형성 할 뿐이다. 더군다나, 연골 세포는 변형된 프로테오글리칸과 콜라겐이 합성을 시작한다.

(5)연골 세포의 소모

변성이 된 연골세포는 단백질 합성을 감소

시키고, 콜라겐과프로테오글리칸의 양을 감소시키지만 효소의 분비는 유지 된다.

이러한 상태가 동화작용의 비균형을 유도한다. 연골 성분의 변성은 프로테오글리칸의 양과 질의 변화가 특징이다.(May, 1994)

▶ 감소한 프로테오글리칸

연골에서 단백질분해효소가 증가함에 따라 단당체의 비율이 증가한다.

다당체만이 콜라겐 네트워크에서 수분을 보유할 수 있기에 그리고 단당체는 연골 네트워크를 이탈하려는 경향이 있기에, 수분의 손실이 발생한다. 이 탈수작용이 연골의 탄성을 약화시키고, 네트워크가 파괴되며 크랙이 발생한다.

▶ 악화되는 관절증

연골을 변성시키는 요소는 관절낭(articular cavity)에서 분비된다. 이것이 사이토카인을 분비시키는 활액세포를 자극한다. 이 사이토카인이 연골세포의 프로테아제 합성을 활성화시킨다.

그러므로, 3가지의 관절 요소(연골 세포, 활액 세포, 그리고 골아세포)가 서로 작용하여 관절증을 진행시키고, 이것들은 2가지의 악순환을 거치게 된다.:

▶ 연골간 작용(intra-cartilaginous one)

▶ 연골-활액 작용

크랙은 증가하고 깊이가 깊어진다.(3단계)

이러한 크랙의 성장은 플라그(plaque)에서 연골을 제거 시킨다.(4단계)

염증은 연골 변성의 결과이다. 관절낭에서 분비되며 활액 세포에 의해 활성화되는 사이토카인

합성을 자극한다.(May, 1994)

이 활액 세포에 의한 분비된 사이토카인은 연골 세포성 사이토카인 분비와 결합한다.

이것이, 관절증적인 연골 세포이다:

- 사이토카인 합성 능력을 증가 시킨다.(IL1 β , TNF α)
- 표면에 활동적인 사이토카인 리셉터 수를 증가 시킨다.

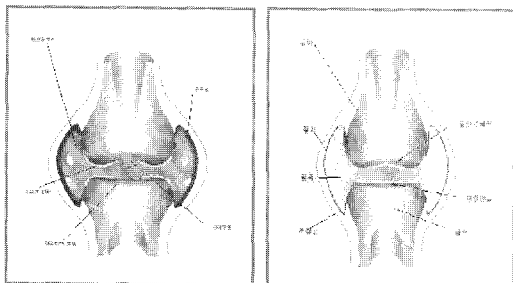
정상 연골 세포보다 IL1 β 에 높은 친화도를 나타낸다.

(6)자가 유지와 관절증의 악화

관절증의 연골 세포는 자극에 반응을 잘하고, 특히 풍부하게 합성된 사이토카인에 의해 합성된 것은 더욱 그렇다. 이러한 것이 염증의 자가 유지를 악화시키고 관절증 변성을 유발시킨다.

활액 세포에 의해 다수 생성되고 관절증에서 연골 세포를 활성화시키는 사이토카인은 2가지 역할을 관절 변성에서 하게된다.

▶ 어떠한 임상 증상이 나타나기 전에 관절증 초기 단계에서 기초적인 역할을 한다.(효소 자극)



세포간에 전 염증(pro-inflammatory) 요소로서의 역할(연골세포와 활액 세포의 조절)을 한다.

이러한 연결고리가 연골에서 조직학적인 변성을

유발한다.(그림3b)

관절증의 단계

관절증은 비가역적인 해부학적, 조직학적 그리고 생화학적 변성을 특징으로 한다.

관절증의 4단계가 관절증에서 육안적 또는 현미경적 정도의 차이로 분류될 수 있다.

(Bronhofer, 1980)

1단계와 2단계는 정도에서 중등도의 관절이상 상태를 나타내며, 부분적으로는 가역적이고 특히 통증이 있는 경우에서 그러하다.

3단계와 4단계는 X-Ray에서 진단이 가능하고, 진행된 관절증에서 볼 수 있다. 해부-병리학적 변성은 비가역적이다.

(Bronhofer의 분류)

| | 임상증상 | 육안 소견 | X-Ray |
|-----|-------------------|----------|------------------------|
| 1단계 | 미비함 | 부종과 연화 | 미비한 연골하의 경화 |
| 2단계 | 통증에 의한 운동장애 | 표재성 연골질환 | 연골상 정도의 골 증식 |
| 3단계 | 움직임이 제한됨 염증 진행 | 심재성 연골질환 | 낭의 꺾양, 관절사이 좁아짐, 골 증식증 |
| 4단계 | 근 위축 및 염증의 진행 | 연골하골의 박리 | 관절 변형, 연골의 파괴 |

관절증 치료 전략

약의 작용 기전에 따라 항관절증 치료제는 3가지로 분류된다.:

▶ 진통제: 스테로이드성 항염증제(SAID), 비스테로이드 항염제(NSAID), 이러한 제품은 증상에 대해 신속히 반응한다.



- ▶ 연골 보호제(Chondroprotector)
- ▶ Disease-Modifying Osteoarthritis Agents (DMOAs)

1. 증상 치료제 : 진통제

이러한 제품은 급성관절증시에 유용하며, 염증과 통증을 완화 시킨다.

- NSAID는 가장 흔히 사용되는 항 염증제이다. 이 성분은 Prostaglandin E의 분비를 억제하여 항염과 통증감소 효과를 나타낸다.
- AIS 또는 스테로이드는 아급성 통증 시에 사용 될 수 있다.

스테로이드는 보조적인 효과가 있고, 단백질 분해 효소를 억제하여 연골의 효소변성을 억제한다. (동화작용 저해)

그럼에도 불구하고 이러한 효과는 콜라겐과 프로테오글리칸의 합성을 억제하여 연골의 변성을 촉진시킨다.

이러한 2가지의 제제는 단기간 동안 관절증의 임상적인 증상 완화를 위하여 사용된다. 이러한 제제의 투여는 부작용(특히 신장과 소화기계의 독성) 때문에 오래 사용되어서는 안 된다.

2. 연골 보호제

I.L.A.R(Int'l League Against Rheumatism)에 의한 정의에 따르면, 연골보호제는 "사람의 관절증성 연골에서 병변을 예방, 지연 또는 회복시키는 제제"라고 정의되어 있다.

이것이 뜻하는 것은

- ▶ 방사선학적 껍의 정도를 2~4년의 기간 동안

점차 감소시킨다.

- ▶ 관절경으로 파악될 수 있는 관절 병변의 정도를 점차 감소시켜 안정화한다.

이 정의로 볼 때 지연되는 기간(약 2~4년)을 고려한다면 반려 동물의 치료에 있어서 실용성은 상당히 제한적이다.

3. Disease-Modifying Osteoarthritis Agents (DMOAs)

포티플렉스(Fortiflex, Virbac)가 이러한 계열에 속한다.(Loneux and Balligand,1999) 증상에 대한 효과 뿐 아니라, 연골을 보호하는 역할을 한다.

이 성분은 투여 후 통증 완화 및 염증 증상에 대한 반응은 지연되지만(1~2개월 후 지연 효과), 그들의 작용은 지속적(Carry Over)이어서 치료 후에도 몇주에서 2~3개월간 효과가 지속된다. (lequence,1994)

이러한 제제는 관절증의 장기간 치료에 사용된다. 내성이 강하며 진통제와는 달리 매우 안전하다.

4. 항 관절증 제제의 Summary


관절증의 의학적 치료는 다음의 2가지로 나눌 수 있다.:

급성의 경우는 신속하고 효과적인 통증 조절을 위하여 단기간 동안 NSAID를 사용한다. (내성과 부작용의 문제)

연골 변성의 조절과 이차적 관절염증을 억제하기 위해 DMOAs를 사용한다. 이 제품은:

- 장기간 사용하여도 안전하고 내성이 강하다.

- 지연성 반응을 나타낸다(3주)
- 2개월간 지속적 반응을 나타낸다.
- 연골 보호효과가 있다.

관절증은 초기에 발견하기 어렵고 시간이 많이 소요되는 질병이기에 임상가는 이 치료의 필요성과 반려 동물의 삶을 향상시킬 수 있다는 것을 보호자에게 인지시켜야 한다. 

참고서적

1. Bronhofer M., and F.J.Wagenhauser(1980): L'arthrose: etiopathogenie et diagnostic precoce.Robapharm,Bale.
2. Lequesne M.(1994): Les anti-arthrosiques sympomatiques d'action lente: un nouveau concept therapeutique? Rev.Rhum.,61(2),75-79
3. Loneux P.,Baligand M (1999): L'osteoarthrose chez le chein-II.Traitement. Ann Med.Vet.,143,165-175
4. May S.A.(1994): Degenerative joint disease(osteoarthritis, osteoarthrosis, secondary joint disease).In: Houlton and Collinson Manual of small aminal arthrology, BSAVA, chapter 5,62-74

용어정리

1. 콜라겐(Collagen)
교원질, 콜라젠. 피부, 건, 골, 연골 및 결합조직의 주요한 지지단백질로서 트로포콜라젠(tropocollagen)의 분자로 구성되었으며 끓이면 젤라틴(gelatin)으로 전환된다.
2. 프로테아제(Protease)
단백분해 효소. 펩타이드 결합의 가수분해를 촉진하는 효소.
3. 프로테오글리칸(Proteoglycan)
결합조직 세포의 기질에 있어서 볼 수 있는 공유결합형 착체의 단백질에 결합한 글라이코아미노글라이칸(뮤코다당질)
4. 사이토카인(Cytokine)
성장인자(growth factor), 림포카인(lymphokine), 모노카인(monokine)의 총칭.
 - lymphokine: 항원에 접촉하여 감작된 림프구에 의하여 방출되는 가용성 단백질물질에 대한 일반용어로, 대식세포의 활성화, 림프절전환, 세포매개 면역 등에 중요한 역할을 한다고 믿고 있다.
 - monokine: 면역반응에서 가용성매개물질을 가리키는 일반 용어로서, 항체나 보체도 아니며 단백질세포 또는 대식세포에서 생성된다.

부스틴-에스란 무엇인가?

부스틴-에스는 젖소의 뇌하수체에서 자연적으로 분비되는 산유축진 단백질을 (주)LG화학에서 유전공학 기술을 이용하여 10여년의 연구기간에 걸쳐 자체개발에 성공, '94년 10월에 시판한 「산유력증강제」입니다. 부스틴-에스는 2주 간격으로 젖소에 투여하는 제품으로 주사후 2~3일 후부터 유량이 상승, 2주간 평균 10~30% 유량증가 효과를 보입니다.