



## 소동물에서 NSAID치료의 최근 연구 동향Ⅲ

정 언 승

서울대학교 수의과대학 외과학교실 박사과정

### Ⅲ. 급성 및 만성 관절염 - 치료고찰

#### 1. 골관절염은 무엇이고, 치료에서 어떤 것을 기대할 수 있는가?

David Bennett, Department of Veterinary Clinical Studies, University of Glasgow Veterinary School, Glasgow, UK

#### 서 론

OA(osteoarthritis)는 관절연골의 찢과상 및 영역 상실과 관절변연에서의 신생골의 형성을 특징으로 하는 유동관절의 퇴행성 장애로 정의할 수 있다. “관절염”이란 용어는 문자적으로 관절의 염증을 의미하나 광범위한 의미로 수의학 인의에서는 관절에 영향을 주는 대다수의 질환으로 인식되고 있다. 관절염은 크게 퇴행성 관절질환과 염증성 관절질환의 두 가지 범주로 나뉜다. 이 광범위한 분류는 모든 종류의 관절염이 염증성과 퇴행성 병리 변화를 보이기 때문에 임의적인 성향이 있다. 일반적으로 염증성 관절질환에서 가장 특징적인 병리 변화는 활막염이다. 또한 퇴행성 관절질환에서의 가장 큰 특징은 관절연골의 퇴행성 변화로 결론 짓는 것이 사실이다. 예를 들어, OA는 개에서

뚜렷한 염증성 구성물질을 많이 보유하게 되는데, 활막염은 이 질환의 가장 뚜렷한 특징이다. 최근 류마티스 학자들은 OA는 질환이 아니라 관절부전의 최종의 일반적인 종점이라 여긴다. 그리하여 ‘OA는 관절조직에 이상이 있는 경우, 언제든지 OA는 발생할 수 있다’고 말한다.

원발성(특발성), 속발성, 미란성의 세 가지 OA가 인지된다.

속발성 OA는 개에서 가장 일반적으로 고관절이형성, 주관절이형성, 십자질환 그리고 골연골증(OCD)와 같은 다른 이의를 달지 않는 동일함을 증명할 수 있는 관절질환에서 온 관절염이다. 또한 관절에 반복되는 스트레스나 과도한 창상은 속발성 OA를 유발할 수 있다. 원발성(특발성) OA는 항상 동일한 과정을 증명할 수 없으며, 특히 인자의 존재없어도 발생한다. 달마시안, 차우차우, 스파니엘, 복서, 골든리트리버, Saymond와 같은 종의 젊은 성견에서 여러 관절에 영향을 주는 경향이 있다. 이 경우 관절의 초기 변성을 촉진시킬 수 있는 연골의 선천성이상이나 대사 이상이 존재할 수 있다.

# Scientific Report

미란성의 OA는 일반적으로 속발성 형태이나 뼈(주로 고관절)에 파괴성의 변화가 나타난다. OA의 경우 관절이 두꺼워지게 되는 데, 비록 질병은 없을 지라도 운동감소를 보일 수도 있다. 예를 들어 불안정한 관절로 인해 다른 임상 특징이 존재할 수도 있다. 비록 연부조직변화가 일반적으로 보이고 관절강을 평가할 수 있다고 하더라도, 방사선학적 진단은 일반적으로 Osteophyte(골증식체)의 존재에 주로 근거를 둔다.

## 관절염의 분류-그림 1

A. 퇴행성		B. 염증성	
1. 골관절염		a. 세균	b. 디스크척추염
2. 창상성 관절염		c. 심내막염과 관절염	d. 보렐리아 감염
3. 혈우병 관절염	1. 감염	e. L형 박테리아	f. 결핵균
4. 신경병적 관절염		g. 마이코플라스마	h. 곰팡이
		i. 원충성	j. 바이러스
		a. 미란성	i. 류마티스
			ii. 골막 증식성 다발성 관절염
			iii 그레이하운드의 다발성 관절염
			iv Felty 증후군
		b. 비미란성	i SLE
			ii 다발성관절염
			iii 다발성관절염/뇌막염
			iv 일본 아키다 관절염
			v 중국 샤이페이의 아밀로이드증
			vi 결절성 다발성 동맥염
			vii Sjogren 증후군
			viii 특발성 - 1형(연관 없음)
			- 2형(활동성)
			- 3형(장질환성)
			- 4형(중양성)
	2. 면역원성	c. 기타	i 약물에 의한 것
			ii 백신 반응
			iii 형질세포/ 림프구 슬관절염
		a. 통풍	
	3. 크리스탈	b. 위통풍	
		c. Hydroxyapatite	

## 병리학

관절연골의 초기 육안병리변화는 섬유화와 거칠어지는 현상이다. 이는 미란(erosion)을 유발하는 것으로 진행되어 결국엔 관절연골의 궤양을 유발한다. 이 병변들은 관절의 특정부위에 한정되는 경향이 있는데 일반적으로 체중부하 부위와 관련이 있다. 관절연골은 신경 또는 혈액 공급이 없으므로 통증에 무감각하다. 일단 연골을 잃고 밑에 있는 뼈가 노출되면 뼈에는 풍부한 신경분포가 있으므로 통증이 특징적으로 나타나기 쉽다. 활막안에서의 염증은 골관절염을 가진 관절에서 또 다른 통증의 근원이 된다. 활막염은 활막경계의 증식과 비대를 특징으로 하고 단핵구 세포가 지지층안에 침윤된다. 관찰되는 주요염증세포들은 대식구와 림프구로 증례의 1/3가량에서 관찰되고 이 경우 염증 반응은 매우 뚜렷하게 나타난다.

골증식체(osteophyte)의 발생은 OA의 또 다른 중요한 특징이다. 이는 관절면의 끝에서 발생하는 경향이 있고, 조직학적으로 골관절 진행의 시작 후 3일정도로 초기에 나타난다. 이것은 자라면서 골소주골(trabecular bone)을 따라서 형성된다. 이는 곧 섬유연골로 덮힌다. 골단의 피질은 골증식체(osteophyte)가 골단구조의 일부가 되면서 흡수된다. osteophyte는 지속적으로 자라 인접한 것과 융합되며 덮고 있던 섬유연골은 관절연골 표면과 이어진다. 이는 “재모델화(remodeling)”라 불리며, 기본적으로 관절의 모양이 변화되는 기전이다. 이 이론은 ‘변형된 관절 모양이 관절로부터 오는 또는 관절염으로

발생한 이상 비정상적인 압력에 잘 대처하며, 일단 “재모델화”가 진행되면 치유는 어렵다’라고 설명한다. 특이한 osteophyte구조를 확인하는 것이 어렵고 불가능한 경우도 있음을 기억해야만 한다. 재모델화가 마지막까지 진행되는가의 여부는 관절염의 초기원인, 연령, 개체의 유전적 특성 그리고 운동량 등의 인자들에 달려있다.

## 병인

현재 OA에 대한 우리의 치료는 주로 증상치치일 뿐이다. 효과적으로 이 질병을 조절하는 물질은 아직 없다. 질병의 병인에 대한 이해를 키우는 것만이 치료율을 높일 수 있을 것이다.

### 1. 유전

인의 많은 논문에서 유전적 인자들이 OA의 위험에 본질적인 기여를 한다고 하였다. 이는 일부 실험동물모델 논문에서 뒷받침하고 있다. 일부 가계에서 OA의 이환률과 다양한 쌍둥이에 대한 연구가 인의 환자에서 수행되었다. MacGreger 등은 유전적 영향이 그 질병의 발생 및 증증도를 결정하는 데 기여한다고 하였다. 일부 콜라겐(collagen)의 결손을 가진 쥐에서의 논문 또한 OA의 발생 및 진행에서 유전적 영향을 보인다고 하였다. OA와 관련된 질병유전자를 찾기 위한 시도가 많이 진행되고 있다. 비록 아직까지 개에서 그런 연구가 진행되지는 않았지만, 같은 초기원인에서 일부 개체들이 다른 개체보다 더 심각한 형태로 발전하는 것은 잘 알려져 있다. 이는 유전적 다양성이 존재함을 의미하는 것이다.

## 2. 관절연골기질

관절연골은 골소강안에 많은 수의 세포 또는 연골세포로 구성되며, 주로 물로 구성되나 프로테오글라이칸과 콜라겐과 같은 다수의 중요한 단백질 또한 결합조직 기질에 의해 둘러싸여 있다. 이 연골기질의 원발성 프로테오글라이칸은 매우 큰 분자로 Hyaluronic acid와 응집되게 되는 데, 이를 '응집체(aggrecan)' 이라 불린다. 이 핵단백질은 keratan sulphate와 chondroitin sulphate로 구성되며 연결단백질에 의해 부착된다. Hyaluronic acid, keratan sulphate 그리고 chondroitin sulphate는 Glycosaminoglycan(GAGS)으로 불린다. Aggrecan은 아주 큰 음전하를 지니며 물무게의 50배와도 잘 결합한다. 콜라겐 2형은 관절연골에서 가장 우세한 콜라겐이다.

동물에서 일생동안 관절연골 기질의 지속적인 전환이 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 연골세포는 기질을 퇴행시킬 수도 그것을 대체할 능력 또한 모두 갖추고 있다. 이러한 파괴와 생성은 모두 엄격한 조절하에 이뤄지며 이로 인해 정상의 건강한 관절연골이 유지될 수 있다. 그러므로 이 항상성이 깨지면 질병상황이 발생하게 되는 것이다. 관절연골기질을 파괴하는 효소는 Matrix metalloproteinase(MMP)로 알려져 있으며 이들은 연골세포와 활막경계세포 모두에서 생성된다. 연골세포에서 생성되는 MMP가 연골파괴에서 가장 중요하다고 여겨지고 있다. OA의 기전을 가장 쉽게 이해하는 것중에 '일부 관절연골초기의 손상은 활막에서 염증을 자극하는 다양한 단백질(프로테오글라이칸/콜라겐)과 크리스탈의 방출을 유도하기 때문

이다' 라는 가설이 있다. 일단 활막의 염증이 일어나면 활막세포는 MMP를 생성하며 더 많은 연골손상을 유발한다. 더 중요한 것은 활막세포가 수많은 세포 cytokine(IL-1, IL-6)을 생성하고 TNF-를 생성한다는 점이다.

이러한 이화성의 cytokine은 연골세포와 활막세포 자체를 자극하여 수많은 MMP를 생성하여 더 많은 관절연골의 퇴행을 유발하며 그 결과 관절연골의 파괴를 보다 더 일으키게 된다.

## 3. PG, LT, 신경펩타이드

Cytokine, MMP와 더불어 염증상태의 활막은 다수의 다른 염증조절인자를 생성한다. 예를 들어 PG는 활막세포와 연골세포 모두에서 생성되며, 이는 다시 이화성의 cytokine의 자극에 반응한다. PG는 통증에 대한 관절조직의 감수성을 증가시키므로 PG생성의 억제는 OA의 치료시 핵심인자라 할 수 있다.

많은 다른 신경펩타이드 또한 관절에서 또한 방출되어 통증전달 및 염증성 변화의 자극에 중요한 역할을 하게 된다. 예를 들어 Substance P는 염증세포, 활막세포를 활성화하고 IL-1의 분비를 자극하며 이의 활성을 증강시킨다. 저자에 의한 최근 논문에 의하면, OA 관절에서 칼시토닌 유전자와 관련된 펩타이드의 수준이 증가함이 관찰되었다. 이 현상은 관절염이 시작된 즉시 증가하였고 질병이 진행될 때까지 지속되었다.

특히 LT중 LTB4 또한 OA 관절에서 검출되었다. 그러나 흥미로운 사실은 수많은 염증 조절인자들(cytokine, MMP, 신경펩타이드)이 OA관절에서 증가될 뿐만 아니라 반대측의 정상적인

관절에서도 또한 증가되는 것이었다. 이는 왜 이러한 질병들이 한쪽에서 발생한 경우 양측에서 증상이 나타내는 지를 설명할 수 있을 것이다.

## 4. 관절연골의 노령화

OA에서 보여지는 연골퇴행과 관절연골의 노령화의 처치에 대한 수많은 논의가 진행되고 있다. 관절연골이 노령화되어감에 따라 색깔의 변화가 나타나는데, 이때 약간 색이 무더지고 노란빛을 띠게 된다. 성장인자들에 대한 연골세포의 반응은 노령화가 진행되어감에 따라 감소되며 프로테오글라이칸의 응집체의 크기에는 감소가 보인다. 또한 이들 안에 있는 keratan sulphate의 증가가 보이거나 연결단백질의 크기는 감소했다. 또한 콜라겐 연결고리에 변화가 생겨 연골이 감소된 형태변화를 가져와 뻘뻘함이 증가된다. 이는 노령화가 진행됨에 따라 연골기질에 변화가 있기 때문인 것으로 생각된다. OA에서는 유사하나 상당히 다른 연골기질의 변화가 있다. 예를 들어, 프로테오글라이칸의 합성 특히 chondroitin sulphate의 증가와 함께 수화의 증가를 보이게 된다. 결국 프로테오글라이칸의 손실이 있게 되고, 응집체에 있어서도 감소를 보인다. Galactosamine과 gluco-samine의 비가 증가되고 염화칼슘 용액과 프로테오글라이칸 응집체의 추출성은 높아진다. 결과적으로 연골에서 수분을 잃게 되면서 기질은 부식지기 쉽고 뻘뻘함은 감소되게 된다. 비록 노령화와 OA 관절연골사이에는 이러한 변화가 있더라도 만일 다른 인자들이 관여

하게 되면 노령성 변화가 관절연골의 퇴행성 변화를 촉진시키게 된다.

## 5. Cytokine

Cytokine은 화학세포 전달물질로 모든 세포에서 생성되며, 인접세포에 영향을 줄 수도 (paracrine effect), 기원세포에 영향을 줄 수도 (autocrine effect), 기원세포에서 멀리 떨어진 세포에도 영향을 미칠 수 있다 (telecrine effect). 일부 다양한 cytokine은 OA관절에 존재하며 이들은 이화성 cytokine과 동화성 cytokine 또는 성장인자를 포함한다. 주된 이화성 cytokine은 IL-1, IL-6, TNF- 이다. 말과 개에서의 논문에서 IL-1의 증가된 수준이 보였으나 모든 OA 관절에서는 아니었다. IL-6는 OA에서 가장 공통적으로 증가하는 cytokine이다. Pond-Nikin 모델을 사용한 개의 OA에 대한 논문(전십자인대의 절단)에서 Venn 등은 IL-6, TNF-의 증가를 관찰했으나 IL-1의 존재는 증명할 수 없었다. 흥미롭게도 그들은 반대쪽 슬관절에서 IL-6, TNF-를 또한 발견하였다. 또한 그들은 MMP와 glycosaminoglycan(이는 OA와 반대쪽 관절에서 연골 파괴의 부산물)의 수준이 증가됨을 볼 수 있었다. 이화성 cytokine인 IL-1, IL-6, TNF-는 OA관절에서 많은 병리학적 변화를 일으킨다. 예를 들어, 대식구 활성화를 유발, 활액으로 단핵구의 침윤, 활막의 증식, 연골 파괴 및 골 흡수 등을 일으킬 수 있다. 이들과 반대작용을 갖는 동화성의 cytokine 또는 성장인자(TGF-)는 대식구 활성화, 단핵구 침윤, 활막혈관의 증식, 연골파괴 또는 골흡수를 억제한다. IL-1, TNF-는 또한 OA 관절에서 PG의 방출을 자극한다.

## 6. MMP(matrix metalloproteinase)

이들은 활성부위에 아연이온을 포함하는 내재성 펩타이드 분해효소이다. 그들은 불활성의 효소 원(zymogen)으로 생성되어 세포의 기질로 들어 왔다가 일단 활성화되면 연골기질을 파괴한다. 다수의 MMP중 MMP1(콜라겐분해효소), MMP2, MMP9(겔라틴분해효소), MMP3가 중요하다. 활액에서 그들의 존재는 효소분석 기술로 쉽게 증명할 수 있다. 연골세포와 활막세포에 관한 논문에서 배양시 MMP와 PG 생성에 대한 cytokine의 효과를 볼 수 있었다. TNF-와 IL-1(a와b)는 배양시 활액세포와 연골세포에 첨가시켰을 때 PGE2와 다양한 MMP의 방출을 일으켰다.

## 7. OA관절에서는 항상성을 잃는가?

정상적인 관절에서는, 연골파괴와 연골생성간에 미묘한 균형이 존재한다. OA관절에서는 파괴가 생성을 앞지르게 되어 결국 연골의 손실을 가져오게 된다. cytokine과 MMP의 이화적인 특징을 고려해볼 때, 이들의 절대적인 농도는 중요한 문제가 되지 않는다. cytokine과 MMP 수용체의 존재와 분포 또는 억제제의 존재는 역시 중요하다. 분명히 이들 cytokine과 MMP의 조절은 치료적 간섭을 위한 가능한 목표지점이 될 것이다.

대부분의 cytokine을 억제하는 자연적인 물질들이 있다. 예를 들어, IL-1은 IL-1 수용체 길항 단백질(ILRAP; IL-1 receptor antagonist protein)에 의해 억제된다. 이는 구조적으로 IL-와 관련이 있으며 같은 세포에서 생산된다. 이는 IL-1수용체에 결합해 억제 작용을 수행한다.

그러나 이를 억제하기 위해선 많은 양의 억제제가 필요한 것도 사실이다. TNF-는 TNF 수용성 수용체들(TNF soluble receptors; TNF-R1, TNF-R2)에 의해 억제된다. 이들 수용성 수용체는 세포에서 방출되어 TNF와 결합해서 TNF가 비용해성 세포 수용체와 결합하는 것을 방해한다. IL-1수용체와 TNF-R1은 OA관절에서 존재가 증명되었다. 재조합 ILRAP의 관절강내 주사는 OA의 진행을 감소시켰고 collagenase의 작용을 억제함을 보였다. 말에서 May는 정상적인 활액이 IL-1의 억제활동도 소유하고 있음을 관찰하였다. 이는 또한 초기의 관절염 질환을 가진 관절에서 뽑아낸 활액에서도 나타났으나 만성 관절염 질환(말기 골연골증, 만성 골염 등)에서는 이 억제활동이 없는 것으로 나타났다. 유사한 연구에서 정상적인 활액세포와 비교해 보았을 때 배양된 골관절염 활액세포에서는 ILRAP가 더 적음을 보였다. Smith 등은 골관절염의 증상이 더 심해질수록 IL-1과 비교해 ILRAP 양의 비가 감소함을 보였다.

MMP에서도 이를 자연적으로 억제하는 물질이 존재한다. MMP의 조직억제 물질로는 TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4가 존재한다.

그리고 소위 MMP 거대조직 억제 물질로 LIMP (Large tissue inhibitor of MMP)가 있으며, 또한 순환 -1 macroglobulin 역시 이를 억제한다. TIMP중 TIMP1, TIMP2가 가장 억제능력이 뛰어나다. 이들은 12개의 시스테인 잔기를 보유하며, 정상적으로 MMP의 과다 생산이 있는 경우 정상적으로 생성된다. 그들은 MMP의 아연 결합 부위에 결합하고 연골과 다른 세포들에

대한수의학

있는 MMP의 활성부위에 결합한다. 활성만성 관절질환에 있는 TIMP의 수준이 감소됨을 보였다.

## 8. 자유기(free radicals)

이들은 하나 또는 그 이상의 쌍이 없는 전자를 가진 원자와 분자로 정의할 수 있으며, 독립적으로도 존재할 수 있다. 그들은 양전하 또는 음전하를 띠며 산소분자, 수소원자, 산화 질소 그리고 대부분의 이형종인 금속들을 포함한다. 산소자유기는 종종 조직 손상을 유발하며, 단백질, 지질, Glucosaminoglycan 그리고 프로테오글라이칸에 손상을 유발한다. 자유 산소기는 염증반응과 조직 파괴를 증가시키며 활액 점도도 감소시킨다.

산화질소는 골관절염을 가진 관절에서 발견되는 또 하나의 중요한 자유기이다. IL-1과 TNF-모두는 활액세포를 제외한 연골 외식체(explant)에서 산화질소 생성을 자극한다. 산화질소는 정상연골과 비교해 골관절염 연골에서 더 높은 수준으로 나타나고, 연골기질 합성을 억제함으로써 또는 연골세포에 의해 IL-1 억제제의 생산을 감소시킴으로써 연골퇴행에 기여를 하게 된다. 관절염의 실험모델에서 일부관절염은 산화질소합성효소의 억제제를 사용하여서도 억압될 수 있었다.

## 골관절염의 치료 목표

골관절염에 관여하는 병리기전에 대한 논의를 위에서 살펴본 후, 치료 목표를 달성하기 위한 어떤 치료처방을 해야할지 궁금해 할 것이다. 우리는 PG, LT 그리고 자유기의 생산을 조절하는

것을 당연히 고려할 수 있을 것이다. 또한 이 화성의 cytokine(IL-1, IL-6, TNF-)의 생산을 조절하는 것을 생각할 수도 있다. 그리고 MMP를 억제함으로써 이 질병에서 볼 수 있는 진행성의 연골 파괴를 중지하거나 가역화시킬 수도 있을 것이다. 또한 동화성 cytokine이나 성장인자를 사용하여 연골 수복을 자극할 수도 있을 것이다. 만성질환에서 ILRAA의 감소 수준과 IL-1수용체의 더 큰 발현, MMP의 수준 증가, MMP억제제의 감소된 수준 등이 모든 것에서 이러한 가능성을 보인다. 만일 이것이 사실이라면 또 하나의 치료를 위한 접근을 다시 세울 수 있을 것이다.

## OA의 치료시 전신치료, 약물 치료와 외과적 치료를 고려해야 한다.

### 1. 전신적 관리

이는 OA의 치료에 있어서 가장 중요한 것이며 잊어서는 안 될 것이다. 많은 관절염 환자들은 과체중이 많으므로 체중감소는 많은 면에서 뚜렷한 임상적 향상을 기대할 수 있다.

생활방식의 교정 또한 필요할 수도 있다. 운동은 계속적으로 실시하는 것이 중요하나 특별한 형태의 운동은 피해야만 할 것이다. 수영은 관절염을 가진 관절에서 이용되나 수영과 함께 달리기 또는 진흙, 돌이 많은 해변에서의 운동은 도움이 되지 않을 수도 있다. 운동은 가능한 규칙적으로 실시되어야 한다. 자주 매일 짧은 시간의 운동은 긴시간 동안의 일회 운동보다 더 낫다. 물리치료는 또한 골관절염 환자에서 유용하므로 그 역할은 항상 고려되어야 한다.

# Scientific Report

필수 지방산의 투여는 골관절염에서 염증 하중을 감소시킬 수 있으나 골관절염을 가진 관절에 가장 유용한 지방산의 양 및 형태에 대한 더 많은 연구가 필요하다.

## 2. 약물 치료

이상적인 항관절염 약물의 특성들은 아래와 같다.

1. 통증 완화
2. 항염
3. 연골 파괴 및 손상을 예방
4. 연골 치유를 향상
5. 활액 점도와 관절 순환을 정상화
6. 질병의 진행을 예방

7. 증상을 가진 환자에게 주어졌을 때 효과적

이 중 문항(7)은 병리학에 있어서 그 질환이 증상을 나타내기 전에 장시간 존재할 수도 있으므로 가장 고려해야만 하는 것이다. 증상은 병리학적으로 진행되었을 때만 나타난다. 그러므로 약물들의 효과는 감소되는 경향이 있다. OA에 대한 주된 내과적 접근은 NSAID, MMP 억제제, 연골기질 공급 그리고 자유기 억제제의 사용을 포함한다. 관절염에 있어서 유전적 치료의 적용은 또한 이상적인 가능성중의 하나이다.

애견동물을 위한 개 종합백신

**Canigen DHAPPiL<sup>®</sup>**

**Virbac**

### 특징

유럽시장을 석권하고 있는 개 종합백신  
전 세계에서 가장 안전하고, 많이 선택하는 파보바이러스 Cornell Strain 채택

### 장점

- ① 우수한 면역효과
  - 파보바이러스(Cornell Strain)를 포함하여 우수한 면역반응을 통한 강력한 방어력 획득
- ② 안전성이 매우 뛰어납니다.
  - 생후 4일령의 어린 강아지 및 임신 45일령 모견에 접종하여도 안전함.

Parvo virus strain	Protection Rate(%)	cf.
NL 35 D*	94.30	
CPV115*** (Virbac제품)	100.0	Canigen DHAPPiL 10 <sup>5.77</sup> TCID <sub>50</sub> 함유