

경구용 부신피질호르몬 (Glucocorticoid) 과 합병증(Complications)

이화여자대학교 의과대학 피부과학교실

국 홍 일

글루코코르티코이드 (glucocorticoid)는 환자를 치료하는데 있어 마치 총검같은 역할을하는 것으로 잘알려져 있어서 많은 임상가들은 많이 애용하는 경향이 있다. 또한 glucocorticoid로 인한 합병증(complication)도 많은 문헌에 보고된 바가 있으나 저자는 여기서 일반적인 합병증과 잘알려지지 않은 합병증에 대해 살펴보고자 한다.

1) 약리학적 고찰 (pharmacologic considerations):

21-탄소 부신피스테로이드(21-carbon adrenal Steroids)는 탄수화물 대사 혹은 나트륨에의 작용의 효과에 따라 글루코코르티코이드(glucocorticoid)와 미네랄코르티코이드(mineralocorticoid)의 2가지로 나눈다. 코티솔(cortisol)은 글루코코르티코이드로 부터, 알도스테론(aldosterone)은 미네랄코르티코이드로부터 생기는 생산물이다. 모든 글루코코르티코이드(glucocorticoid)는 공통의 스테로이드 핵(steroid nucleus)을 가지며 자연적으로 배출된 21-탄소 스테로이드인 코티솔(cortisol)은 합성된 글루코코르티코이드(glucocorticoid)의 표본이 된다. 코티솔(cortisol)의 c-1, c-2 위치에 이중 결합이 덧붙여지면 코티솔(cortisol)의 글루코코르티코이드(glucocorticoid)작용이 4배 더 강화되게 된다. 또한 c-9 자리에 플루오르화물(fluoride)이 붙으면 베타메타손(beta-methasone)이 되고 c-16 자리에 메틸기(methyl group)이 붙으면 덤사메타손(dexa-methasone)이 된다.

간(Liver)은 글루코코르티코이드 대사작용의 장소인데 간기능의 변화는 프레드니손(prednisone)을 프레드니솔론(prednisolone)으로 전환되지 못하게하여 경구 투여의 글루코코르티코이드(oral glucocorticoid)의 전신적인 작용에 영향을 미치게 된다.

Lewis와 Josko는 240명의 환자에게서 글루코코르티코

이드(glucocorticoid)의 합병증의 빈도와 프레드니손(prednisone)의 하루 투여 용량 그리고 환자의 혈청내 알부민(albumin)농도와와의 관계를 보고한 바 있다. 혈청내 알부민치가 2.5gm/dl 이하이면 합병증의 빈도는2배 정도로 증가하게 되며 하루에 26mg이하 정도로 투여받은 환자중 12%에서, 25~50mg 정도로 투여받은 환자는 17%에서 50mg이상은 28%환자에게서 합병증이 발생되었다고 보고하였다.

2) 시상하부-뇌하수체-부신 축 (Hypothalamic-pituitary-Adrenal Axis) :

부신으로 부터의 분비는 Hypothalamic-pituitary-Adrenal Axis에 의해 조절된다. 여기서 조절하는데 필요한 요소로는 중간분비물질(Intermediate releasing factor)와 호르몬(Hormones)등이 있는데 역작용에(feedback loop)의해 조절되게 된다. 이러한 조절체계에 있어서 외부에서 투여된 코르티코스테로이드(corticosteroid)도 많은 영향을 미치게 된다. 글루코코르티코이드(Glucocorticoid)의 양에 따라 Hypothalamic-pituitary-Adrenal기능이 억압되는 정도로 달라지는데 억압의 정도와 기간도 환자에 따라 많은 변화가 따른다.

투여하고 있던 글루코코르티코이드(Glucocorticoid)를 천천히 줄이는 것은 장기간 동안의 치료로 인한 위험이 증가하는 것을 가능한한 막고 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis를 보호하는 효과를 가져오게된다.

3) 글루코코르티코이드(Glucocorticoid)와 감염(Infection) :

글루코코르티코이드(Glucocorticoid)는 몇몇 감염질환의 치료에 있어 보존적인 수단으로 사용된다. 대표적인 감염질환으로는 심한 장티푸스(Severe typhoid fever) 패혈증속(Sepic Shock), 결핵성 뇌막염(Tuberculous meningitis), 백일해(Pertussis)등이 있다. 또한 글루코

콜티코이드는 대상포진이 있는 환자에게 약 4주동안 투여하며 포진후 신경통(Postherpetic neuralgia)을 예방하는데도 유용하다. 글루코콜티코이드가 포도상구균 폐혈증(Staphylococcal Septicemia)에 치료제로써 사용되면 병의 진행과정과 사망률의 증가에는 아무런 변화를 초래하지는 않는다.

임상적인 실험에서 보면 세포의 기능보다는 세포의 운동(활동: Kinetics)에 변화를 초래하여 프레드니손(Prednisone) 5mg이하를 경구투여하면 말초혈액내 백혈구 수에 변화가 일어나 중성구(Neutrophils) 수는 증가하게 되고 단핵구(Monocytes) 수는 감소하게 된다. 또한 중성구의 생존기간도 늘려서 말초혈액 세포들의 재분비가 일어나게 된다. 이러한 변화는 투여후 4시간이 되면 최고조에 달했다가 24시간이 지나면 정상화된다.

하루씩 걸러서 글루코콜티코이드를 복용한 환자는 감염빈도가 증가된다는 보고는 없다. Skin window 실험에서 보면 하루에 한번씩 복용한 환자에서는 중성구의 수가 감소된 반면 하루씩 걸러서 복용한 환자의 중성구에는 거의 정상과 비슷하였다. 튜베르쿨린 반응 검사를 이용하여 글루코콜티코이드 복용환자의 지면면역 반응을 보면 매우 감소되어 있는 것을 볼 수 있다. 이것은 T-세포 기능이 감소되었다기 보다는 오히려 대식세포(macrophage)의 점증원(Recruitment)의 감소로 인해 온것으로 생각해 볼 수 있다.

바이러스, 혹은 진균으로 인한 감염, 기회감염 또 기생충 감염에 있어서 글루코콜티코이드의 효과는 확실하지는 않다.

결론적으로 종합해 보면 글루코콜티코이드(Glucocorticoid)치료를 받은 환자는 감염의 빈도가 증가되지만 실제로는 글루코콜티코이드의 치료효과 때문에 감염된 소견이 감추어질 뿐이다.

4) 글루코콜티코이드의 위장기관에서의 합병증(Gastrointestinal Complications of Glucocorticoid therapy) :

경구용 글루코콜티코이드 복용후에 흔히 발생하는 위장계 합병증으로는 위경련(Gastric Upset), 구토(Vomiting), 식욕불량(Anorexia) 등이 보고되었으며 전위장계의 염증성 점막 손상 그리고 궤양등이 생겼다고 보고된 바 있다. 그러나 이러한 궤양 형성이 어떠한 이유에 의해 흔히 발생하는지 이유는 확실히 밝혀진 것은 없지만 글루코콜티코이드를 이미 복용한 환자에게는 궤양 형성이 더 잘되는 소인이 있다고 주장하는 사람들도 있다.

실험적으로 동물에게 글루코콜티코이드를 투여해 보면 지방간(Fatty liver)이 생기는 것을 볼 수 있는데 이

것이 사람에게도 생길 수 있다는 것도 염두에 두어야 한다.

또 드물게는 급성 췌장염(Acute Pancreatitis)도 발생할 수 있으며 그 이외에도 식도(Esophagus), 위(Stomach), 소장(small bowel), 그리고 대장(colon)의 천공도 발생할 수 있다. 이밖에도 위장계의 출혈도 유발될 수 있으므로 글루코콜티코이드를 경구 투여 하고자 할 때에는 위장계통을 면밀히 조사해 보는 것도 필요하다.

5) 글루코콜티코이드 치료의 결합조직에서의 합병증(connective tissue complications of Glucocorticoid therapy) :

글루코콜티코이드를 생리적 용량 이상으로 수년동안 사용하게 되면 골다공증(Osteoporosis)가 생기게 된다. 이때에는 나이가 들어서 생기는 골다공증(Senile Osteoporosis)와 비교해보아야 하는데 글루코콜티코이드로 인해 골다공증인 경우에는 피골격(Cortical bone)보다는 주골격(Trabecular bone)에 더 심한 변화를 초래하게 된다. 또한 골격의 손상 정도는 글루코콜티코이드 복용 기간과 관계가 깊다는 것도 명심해 두어야 한다. 골다공증을 일으킬 만한 소인도 생각해 볼 수 있는데 ① 나이가 드는것, ② 폐경기의 여자, ③ 상피소체 기능 항진증, ④ 영양 불량, ⑤ 운동 부족 등이다.

폐질환 치료를 위해 glucocorticoid를 사용한 환자의 약 1%에서는 무균 괴사(Aseptic necrosis)가 발생되었다고 보고된 바가 있는데 이것의 원인은 확실히 밝혀진 바는 없다.

이밖에도 구혈성 괴사(Avascular necrosis), 근육통증(Disabling myalgia), 신체의 변화(Alteration of body habitus) - 체중 증가(weight gain), 체간비대(Truncal obesity), buffalo hump, moon face, 인대파열(Tendon rupture), 국소적인 지방축적(localized fat deposits), 타박의 증가 경향(increased bruising), 선조증(Striae), 다모증(Hypertrichosis), 조모증(Hirsutism), 전반적인 탈모증(Diffuse alopecia) 등을 들 수 있다.

전신적으로 투여한 글루코콜티코이드(Systemic glucocorticoid)를 갑자기 중단하면 본래 있었던 피부병변이나 걸음으로 드러나지 않았던 병변이 더욱 악화될 수 있으므로 중단할 때에는 조심해서 시행해야 한다.

6) 중추신경계의 합병증과 글루코콜티코이드의 치료(Central Nervous system complication of Glucocorticoid therapy) :

글루코콜티코이드는 인간의 행동을 결정하는데 있어서 매우 중요하다. 인위적으로 많은양을 주게 되면 정신병(Psychosis), 격앙(불안, 흥분: agitation), 자살의도

(Suicide ideation), 불면증 (insomnia), 약물의존 (Dependence), 우울증 (Depression), 긴장병 (Catatonia), Munchausen's Syndrome 등이 초래되게 된다.

글루코코르티코이드로 인해 행동 양상이 변화 (Glucocorticoid-induced altered behavior)는 글루코코르티코이드의 양을 감소시키거나 혹은 항정신병약을 투여함으로써 치료할 수 있다. 리치움 카보네이트 (lithium carbonate)가 이러한 정신병적 문제를 치료하고 예방하는데 크게 도움이 되는 것으로 널리 알려져 있다.

어린이에게는 대뇌 위종양 (Pseudotumor cerebri) 등도 흔히 생길 수 있다. 이러한 것의 원인은 아직 확실히 밝혀진 바는 없지만 신부전 (Renal insufficiency)로 인한 것이 아닌가 생각하고 있다.

7) 안과적 합병증 (Ophthalmic complications) : 후피막하 백내장 (Posterior Subcapsular Cataract)이 글루코코르티코이드와 연관되어 생긴다는 것은 1960년 Black 등에 의해 처음 보고되었는데 이러한 질환이 생기는 기전은 렌즈형 변화 (lenticular changes)에 의한 것으로 간주되고 있다. 어린이에게서 그리고 신장증 (nephrosis)가 있는 환자에서 보다 흔히 발생된다. 글루코코르티코이드 백내장 (Glucocorticoid cataract)은 보통 양쪽 눈에 발생되며 시력에는 변화를 초래하지 않는다. 그러나 병변이 일단 성립되면 수명 (photophobia), 현휘장애 (glare disturbance)를 호소하게 되며 환자의 약 9%에서는 수술로 치료를 해야할 만큼 심해지기도 한다.

이밖에 생길 수 있는 합병증으로는 안압증가 (Increased intraocular pressure), 안구 돌출증 (Exophthalmos), 하수증 (Ptosis) 및 결막부종 (Chemosis), 울혈유두 (Papilledema), 감염의 증가 (Increased incidence of infection) 등이 있다.

8) 임신과 생식에 발생할 수 있는 합병증 : (Complications in Pregnancy and Reproduction) 월경주기의 불규칙 (Irregularities of the menstrual cycle)은 주로 여자에게서, 생존 정자수의 변화는 남자에게서 흔히 생길 수 있다.

임신된 동물에서 실험해본 결과 태아에게서 기형 (malformation)과 성장 부진 (growth retardation)을 볼 수 있었다고 보고된 것도 있다.

9) 소아과적 합병증 (Pediatric Complications) : 성장억압 (Growth Suppression)이 어린이에게 생기는 가장 흔한 합병증이다. 주로 장골 (long-bone) 성장을 억압하게 된다.

체표면적이 1㎡ 인 아이에게서 성장억압을 초래하는 글루코코르티코이드의 양은 5mg/day 이상으로 알려져 있다.

이밖에도 피하성유염 (Panniculitis)와 심한 저칼슘증 (Profund hypocalcemia) 등이 테타니 (Tetany)와 동반되어 생기기도 한다.

10) 심장혈관계 합병증 (Cardiovascular effects) : 체액의 정체로 인한 앵가나 (Angina)와 체중증가 (weight gain), 부정맥 (Arrhythmia) 등이 잘 생기고 동맥 경화증 (atherosclerosis)도 유발되기도 한다.

동맥류 (aneurysm)가 생긴 다음에는 아주 천천히 치유되며 심부 정맥의 혈전증 (Deep Vein thrombosis)이 생겼다는 보고도 있다. 또한 글루코코르티코이드 치료 받은 환자의 대부분에 있어 이미 있던 고혈압 (Hypertension)이 악화되거나 고혈압이 새로 생기기도 한다.

11) 약물과 글루코코르티코이드 치료 (Drug and glucocorticoid therapy) :

글루코코르티코이드는 살리실산 (salicylic acid)의 신배설을 증가시키며 쿠아마딘 (coumadin)의 항응고성 작용 (Anticoagulant activity)의 길항작용을 돕게 된다.

인슐린 저항 (Insulin resistance)이 증가시키며 리팜핀 (Rifampin)과 이소니아지드 (INH)의 신배설을 증가시킨다.

12) 글루코코르티코이드와 악성종양 (Glucocorticoids And Malignancy) :

글루코코르티코이드 치료는 암치료에 오랫동안 사용되어 왔다. 여러종류의 면역억제 약물 (Multiple immunosuppressive drugs)을 복용한 신이식 환자에서 악성종양의 발생빈도가 증가하였다고 보고되어 왔다.

유방암이나 카포시 육종 (Kaposi sarcoma)이 있는 환자가 글루코코르티코이드 치료를 받았어도 전이나, 원래 종양이 악화되는 것과는 무관하다고 하였다.

일반적으로 글루코코르티코이드 자체는 악성종양의 빈도 증가와는 서로 관계가 없다.

REFERENCES

- 1) Storrs FJ : Use and abuse of systemic corticosteroid therapy. *J Am Acad Dermatol* 1979; 1 : 95-105
- 2) Lewis G, Josko W : Prednisone side effects and serum protein levels. *Lancet* 1971, 2 : 778-781
- 3) Cunliffe W, Burton J, Horti G, et al : Hazards of steroid therapy in hepatic failure. *Br J Dermatol* 1975, 93 : 183-185
- 4) Klinefelter H, Winkerwerden W, Bledsoe T : Single daily dose prednisone therapy. *JAMA*

1979, 241: 2721-2723

- 5) Dale D, Fauci A, Wolff S : *Alternate-day prednisone. N Engl J Med* 1974, 291: 1154-1158
- 6) Fritz K, Weston W : *Systemic glucocorticoid therapy of skin disease in children. pediatri Dermatol* 1984, 1: 236-245
- 7) Baylink D : *Glucocorticoid-induced osteopenia. Arch Intern Med* 1983, 308: 306-308
- 8) Giles C, Mason G, Duff I, et al : *The association of cataract formation and systemic corticosteroid therapy. JAMA* 1962, 182: 719-722
- 9) Hosshaw R, Schwartz R : *Kaposi's sarcoma after immunosuppressive therapy with prednisol. Arch Dermatol* 1980, 116: 1280-1282