Methylprednisolone Aceponate(MPA) 0.1% 연고를 이용한 습진 환자의 치료효과에 대한 연구

김종혁 · 강병덕 · 계영철 · 김수남

= Abstract =

Clinical Investigation on the Therapeutic Efficacy of Methylprednisolone Aceponate(MPA, Advantan®) 0.1% Ointment in various forms of Eczema

Chonghyeok Kim, Byeongdeog Kang, Youngchul Kye, Soonam Kim

Department of Dermatology, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : In order to confirm the clinical usefulness of 0.1% methylprednisolone aceponate (MPA), an open study was performed.

Method : In 43 patients suffering from various types of eczema, 0.1% of MPA ointment was applied once a day for maximum of 3 weeks. Two examinations were performed on days 10 ± 2 and 21 ± 2 , we assessed the subjective, objective symptoms, adverse effects and overall skin condition. And, at the point of time of the last assessment, we graded the global assessment of therapeutic effect as compared to baseline on a five point scale : "complete healing", "distinct therapeutic effect", "moderate therapeutic effect", "no effect", "deterioration".

Results : At the final assessment, the result of the overall skin condition was 86.0% "very good", 9.3% "good", and 4.7% "moderate". The global assessment of the therapeutic effect of MPA was 55.8% "complete healing", 30.2% "distinct therapeutic effect", 9.3% "moderate therapeutic effect". The tolerance of MPA ointment was good and local concomitant symptoms were diagnosed in 2 cases.

Conclusion : Methylprednisolone aceponate is a topical corticosteroid with high efficacy and on optimal mode of application-once daily-to meet the needs of patients.

KEY WORDS : Methylprednisolone aceponate, Eczema.

서 론

습진은 여러요인에 의한 복잡한 염증 과정으로 습진성 발진의 특징의 많은 부분은 상피내의 특이한 염증과정, 특히, 소양감, 해면화, 각질화 장애 등에 의해 좌우된다. 이러한 습진의 치료에 있어 근본적인 원인을

제거하는 것을 제외하고는 국소 코티코스테로이드를 사용하여 염증을 억제시키는 것이 가장 효과적인 치료법으로 알려져있다¹⁾.

피부과 영역의 치료에 있어 가장 큰 혁명으로 여겨지는 국소 코티코스테로이드가 1950년대 초기부터 사용되어 많은 영역의 피부 질환, 특히 습진성 피부

고려대학교 의과대학 피부과학교실

교신저자 : 김수남, 서울시 성북구 안암동5가 126 고려대학교 부속병원 피부과학교실

질환이나 건선에 사용되고 있다. 그러나, 이러한 약제를 장기간 사용할 경우 이화나 변성 작용, 피부 위축, 팽창 선조, 감염, 여드름성 발진 등의 국소 부작용 및 전신적인 부작용이 발생할 수 있으며 이는 사용하는 외용제의 제형(연고, 크림, 젤, 로션 등), 약제의 농도, 사용 방법(밀폐요법 등), 치료 부위 및 치료 기간에 좌우된다²⁾. 따라서 좀 더 좋은 경피 흡수와 역가를 나타내며 부작용이 적은 새로운 제제를 만들기 위한 노력이 계속되고 있다. 코티코스테로이드의 역가를 개선하기 위해서는 피부 흡수를 증가시키기 위해 지방 친화력을 증가시키거나 효소에 대한 안정성을 개선시키는 방법, 세포내 코티코스테로이드 수용체에 대한 결합 친화력을 높이는 방법 등이 있다³⁾.

Methylprednisolone aceponate(Fig. 1, 이하 MPA, Advantan[®])는 6- α -methylprednisolone을 모핵으로 하는 새로운 비할로겐형 코티코스테로이드로 습진성 피부 질환의 치료를 위해 개발된 이 제제는 0.12% betamethasone 17-valerate 보다 강한 국소 항염증작용을 나타낸다⁴⁾. 현재 사용중인 대부분의 코티코스테로이드와는 달리 MPA는 상피와 진피에서 주로 대사되며 수용체에 대한 친화력 및 지방 친화력이 매우 강하기 때문에 전신적 부작용 및 부신 피질의 기능에 미치는 영향이 약하여 국소 항염증작용과 전신적 부작용의 분리가 가능한 외용 스테로이드제로 시사되고 있으며⁴⁾ 5) 1일 1회 외용법으로 적절한 치료가 이루어지는 것으로 알려져 안전성면에서나 환자의 순응도에 있어 진보된 외용제로 알려져 있다⁶⁾⁷⁾⁸⁾. 이에 저자들은 새로운 스테로이드 제제인 0.1% methylprednisolone ace-

ponate(Advantan[®]) 연고의 각종 습진에 대한 유효성 및 안전성을 평가하기 위하여 1일 1회 도포 요법으로 공개, 비대조 임상시험을 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

생후 4개월 이상의 아토피 피부염, 접촉 피부염, 화폐상 습진, 지루성 피부염, 한포진 및 자극 피부염을 포함하는 그 이외의 습진성 질환을 갖고 있는 환자중 임상 시험에 동의한 사람을 대상으로 하였으며 임신 중이거나 수유중인 경우, 심한 동반 질환을 앓고 있는 경우, 스테로이드제제 및 연고 부형제에 대하여 과민 반응이 있었던 기왕력이 있는 환자, 피부 매독과 결핵 같은 특이한 피부 질환, 바이러스성 피부 질환이나 세균성, 진균 감염이 있는 경우, 여드름이나 주사, 구순 주위염 피부염이 있는 경우, 예방 접종후, 진피의 위축이 있는 경우는 본 시험에서 제외되었다. 또한 전신 또는 국소 항생제나 코티코이드류를 병용하는 경우도 제외되었으며 전신적 스테로이드는 임상 시험 4주전에, 국소 스테로이드제는 시험 3일전에 중단한 이후 시험을 시작하였고 항히스타민제의 복용은 허용하였다.

2. 연구방법

시험 기간은 3주간으로 본 약제를 피부 병변 부위에 1일 1회 도포하게 하였으며 치료 개시 10 $\pm$ 2일 후와 21 $\pm$ 2일째 되는 날 6가지의 객관적 증상(홍반(erythema), 낙루(weeping), 가피(incrustation, scratch effect), 인설(scaling), 구진 및 수포(papulo-vesicle), 태선(lichenification)), 4가지의 자각 증상(소양감, 작열감, 통증)을 각각 4단계(0: 없음, 1: 경미, 2: 보통, 3: 심함)로 평가하였으며 국소 및 전신 부작용을 조사하였다. 3주 이전에 모든 피부 병변이 소실되어 치료

Fig. 1. Structural formula of methylprednisolone aceponate(MPA).

Table 1. Four point scale of overall skin condition

Skin condition	①	②	③	④
	Very good	Good	Moderate	Bad
Subjective symptoms	0-2	3-5	6-11	12-18
Objective symptoms	0-1	2-3	4-5	6-9

Table 2. Diseases and age distribution of 43 patients(number of cases)

Age	Atopic dermatitis	Contact dermatitis	Nummular eczema	Seborrheic dermatitis	Dyshidrotic eczema	Other Eczema
0-10	13	1				1
10-20	1		1			1
20-40	5	8	1	2	1	2
40-		4		1	1	
Total	19	13	2	3	2	4

되었다고 판단된 경우에는 3주 이전에 치료를 종료 하였으며 부작용이 발생하였거나 병변의 호전이 없는 경우, 환자가 지속적인 치료를 원하지 않을 경우 또한 치료를 종료하였다. 위에서 관찰된 객관적 증상의 합(0~18)과 자각적 증상의 합(0~9)을 Table 1을 기준으로 하여 전반적 피부 상태를 4단계(①: 극히 양호—증상이 거의 없는 상태, ②: 양호—약간 경미한 증상이 남아 있음, ③: 약간 양호—주로 중등도의 병변이 남아 있음, ④: 심함—증상이 심한 상태)로 평가하였고 기준에 일치하지 않는 경우는 높은 점수의 증상을 기준으로 하였다. 이러한 기준을 중심으로 치료 효과(유용성)에 대한 평가를 다음과 같이 5단계로 시행 하였다.

- (1) 극히 유용 : 실제로 모든 객관적, 자각적 증상의 소실
- (2) 유용 : 객관적, 자각적 증상의 정도와 수의 현저한 감소
- (3) 약간 유용 : 객관적, 자각적 증상의 정도와 수가 다소 감소
- (4) 무용 : 객관적, 자각적 증상의 정도와 수가 변화 없음
- (5) 악화 : 객관적, 자각적 증상이 악화

결 과

1. 역학적 자료

9개월에서 65세 사이의 환자 60명(남자 22명, 여자 38명) 중 추적 관찰이 되지 않아 치료 종료시까지 관찰할 수 없었던 17례를 제외한 43명을 대상으로 하였다. 이중 아토피 피부염 19례, 접촉성 피부염 13례, 화폐상 습진 2례, 지루성 피부염 3례, 한포진 2례, 자극 피부염을 포함하는 그밖의 피부염이 4례였고(Table 2) 이중

20명에서 경구 항히스타민제를 병용하였다. 연구 대상인 피부 질환의 총 유병 기간은 1주 이내가 6례, 1~2주 사이가 11례, 2~4주 사이 3례였으며 2례는 1년 이내, 21례가 1년 이상으로 반 수 이상이 만성이거나 재발된 예였다.

2. 전반적 피부 상태의 평가

최종 관찰일에 치료 개시일과 비교한 전반적 개선도는 전반적인 피부 상태를 기준으로 하였을때 치료 개시시 극히 양호 2명, 양호 12명, 중등도 27명, 심함 1명으로 부터 치료 종료시 극히 양호 37명, 양호 4명, 중등도가 2명이었으며 심한 것으로 평가된 예는 없었다. 따라서, 86.0%에서 극히 양호의 소견을, 95.3% 이상에서 양호 이상의 소견을 보였다(Fig. 2, Table 3). 항히스타민제를 병용한 20예에서는 극히 양호 15명, 양호 4명, 중등도 1명으로 95%에서 양호 이상의 소견을 보였다.

Fig. 2. Assessment of overall skin condition.

Table 3. Assessment of overall skin condition

Skin diseases	Skin condition (four point scale)	Day 0 (No.of cases)	Day 10±2 (No. of cases)	Final assessment (No.of cases)
Atopic dermatitis n=18	①		13	16
	②	6	4	3
	③	13	2	
	④			
Contact dermatitis n=12	①	2	7	12
	②	3	6	1
	③	8		
	④			
Nummular eczema n=2	①		1	1
	②			
	③	2	1	1
	④			
Seborrheic dermatitis n=3	①	1	2	2
	②			
	③	1	1	1
	④	1		
Dyshidrotic eczema n=2	①			2
	②	2	2	
	③			
	④			
Other eczema n=4	①		4	4
	②	1		
	③	3		
	④			

n : number of patients ① : very good ② : good ③ : moderate ④ : bad

Table 4. Global assessment

Skin diseases	Global assessment(No. of patients)					Total	No.of useful case*	Usefulness (%)
	C H	D E	M E	N E	D T			
Atopic dermatitis	10	6	3			19	16	84.2
Contact dermatitis	8	4	1			13	12	92.3
Nummular eczema		1			1	2	1	50
Seborrheic dermatitis	1	1			1	3	2	66.7
Dyshidrotic eczema	1	1				2	2	100
Other eczema	4					4	4	100
Total	24	13	4	0	2	43	37	86.0

CH : complete healing DE : distinct therapeutic effect ME : moderate therapeutic effect

NE : no therapeutic effect DT : deterioration

* : number of complete healing and distinct therapeutic effect

3. 유용성

전 기간을 통해 전반적 개선도, 부작용을 종합하여

판정한 유용성에 대한 평가상 극히 유용한 경우와
유용한 경우를 기준으로 하였을때 85.4%의 유용율을
보였다(Table 4).

4. 부작용

부작용은 2례로 화폐상 습진과 지루 피부염에서 각각 1례씩 조사되었는데 2례 모두 국소적인 부작용으로 홍반, 발진, 작열감, 소양감 등이 발생되었으며 치료 중단 후 호전되었다.

고 안

Methylprednisolone aceponate($C_{27}H_{36}O_7$, 분자량 427.58)는 비할로겐성 코티코스테로이드로서 각종 습진성 질환의 국소 치료를 위하여 개발된 약제로 0.1% MPA는 혈관수축 평가(vasoconstrictor assay)상 0.12% betamethasone 17-valerate 보다 유의하게 강하여 Miller와 Munro의 분류⁹⁾에 의해 "potent corticosteroid" category No. 2의 범주에 포함되고 있다. 다른 코티코스테로이드와는 달리 MPA는 상피와 진피에서 6- α -methylprednisolone 17-propionate로 주로 대사되는데 이러한 대사 물질은 MPA보다 코르티코이드 수용체에 대한 친화성이 3배 이상 커서 체내로 흡수시 빠르게 glucuronic acid와 결합하여 불활성화되고 대부분이 소변으로 배설된다¹⁰⁾. 비임상실험에서 MPA는 각종 염증 모델에 대해 강력한 국소항염증 작용을 가지는데 비해 홍선위축 등의 전신적 영향이 약해 국소의 항염증 작용과 전신적 부작용의 분리가 가능한 진보된 외용 코티코스테로이드제로서 시사되고 있다. 이 약제에 대한 국소 코티코스테로이드의 주요한 전신적 부작용인 부신기능 억제에 대한 위험성은 건강한 자원자 및 광범위한 피부 병변을 갖고 있는 환자에서 4개월 이상 치료한 후 검토된 바 있는데 혈중 코티솔의 일중 변동은 정상 범위였으며 소변내의 코티솔의 농도도 감소되지 않았다⁴⁾. 또한, 국소피부에 대한 영향을 평가하는 6주간의 밀봉도포 시험에서도 0.1% MPA의 피부 위축 작용은 기제보다는 강하였지만, 0.1% hydrocortisone 17-butyrate, 0.12% betamethasone 17-butyrate 와는 거의 같은 정도, 0.05% clobetasol 17-propionate나 0.064% betamethasone 17, 21-dipropionate보다는 명확히 영향이 적음이 보고⁶⁾되고 있다. 본 시험에서 코티솔의 농도는 측정하지 않아 전신적 영향은 명백히 평가하지 못하였으며 2례의 국소 자극 증상을 제외한 피부 위축이나 팽창 선조, 여드름양 발진 등은 발생

되지 않았지만 이러한 부작용을 관찰하기에는 시험 기간이 다소 짧은 것으로 사료되었다. Advantan 연고는 0.1%의 methylprednisolone aceponate를 주성분으로 하는 새로운 스테로이드 연고 제형으로 백납(cera alba), 유동 파라핀, 데히몰스 이(dehymuls E), 백색 바셀린, 30% 정제수 등의 기제로 구성되어 있다. 2례에서 발생한 국소 부작용에 대해서는 MPA 자체에 의한 부작용인지 또는 부형제에 의한 것인지는 연고의 각 성분에 대한 첩포검사를 시행하기 않았기 때문에 어떠한 성분에 의한 자극, 또는 접촉 피부염이었던지는 확인할 수 없었다.

MPA의 임상적인 최적농도는 심상성 건선을 대상으로 한 지적농도설정시험에서 0.1%가 타당한 것으로 알려져 있으며⁶⁾ 또한, 습진 피부염군 및 심상성 건선을 대상으로한 MPA 외용제와 betamethasone 17-butyrate 외용제의 좌우비교시험에서는 MPA가 보다 보다 좋은 효력을 가지고 있는 것으로 조사되었다⁶⁾.

외용 스테로이드제의 임상평가는 일반적으로 1일 2~3회의 외용으로 검토되는 경우가 대부분이며, 도포하는 횟수에 대한 유효성에 대해서는 거의 검토가 되지 못하고 있는 실정이다. 그러나, 안정성면에서 유아 및 임신부, 장기간의 스테로이드제의 사용이 필요한 환자 등에서는 1일 1회 요법이 장려되고 있다. 이러한 점에서 외용 코티코스테로이드제의 습진 피부염에 대한 1일 외용 횟수별 유효성을 검토하기 위하여 0.1% MPA연고 및 유성연고를 시험 약제로하여 1일 1회 외용과 2회 외용에 관한 효과를 이중맹검법을 이용해 좌우비교 시험이 실시된 바 있었는데 유용성의 비교는 1일 1회 외용군과 2회 외용군과의 유의한 차이는 없었지만 좌우우열비교에서 1일 2회 외용군이 다소 우수한 경향을 보였다⁸⁾. 따라서 0.1% MPA 연고의 1일 1회 요법이 적절한 투여 방법으로 사료되고 있다. 본 시험에서도 1일 1회 외용으로 85% 이상의 유용율을 보였으며 항히스타민제를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자 사이의 큰 차이는 없었다. 또한, 본 시험에서 다른 습진군에 비해 유용성면에서 화폐상 습진과 지루피부염에서 낮은 이유는 이 질환에 대한 약제의 효과가 적다기 보다는 대상의 증례의 수가 적었으며 각각 1례에서 부작용이 발생되었기 때문으로 사료되었다. Albrecht¹¹⁾ 등은 prednicarbate 0.25% (Der-

matop[®])의 효과에 대한 3주간의 임상시험을 시행하였는데 80%에서 매우 우수한 효과, 16%는 중등도로 치료되었고 4%의 환자에서는 어떤 만족할 만한 결과를 보지 못한 것으로 보고하였으며 이는 본 연구의 결과와 유사한 결과를 보였다.

이와 같이 MPA는 강한 항염증 작용을 나타내며 전신적인 부작용이 적은 진보된 코티코스테로이드 외용제로 1일 1회 외용으로 환자의 순응도를 높일 수 있어 여러 유형의 환자 및 질환에 효과적으로 사용할 수 있을 것으로 사료 되었다.

요 약

연구배경 :

저자들은 강력한 항염증 작용을 나타내는 methylprednisolone aceponate 0.1%의 다양한 습진에 대한 유용성과 안정성을 평가하고자 하였다.

연구방법 :

여러 종류의 습진 환자 43명을 대상으로 0.1% MPA 연고를 1일 1회, 최고 3주간 도포하게 하였다. 치료 10일, 3주후에 환자의 주관적, 객관적 증상과 부작용을 포함한 전반적 피부 상태를 조사하였으며 치료 종료시 '극히 유용', '유용', '약간 유용', '무용', '악화'의 5가지 척도로 약제의 유용성을 평가하였다.

결 과 :

(1) 최종 평가상 전반적인 피부상태의 평가에서 86%가 극히 양호, 95.3%가 극히 양호 또는 양호의 소견을 보였다.

(2) 전 치료기간을 통해 전반적인 개선도를 평가한 유용성은 86.0%에서 유용한 것으로 평가 되었다.

(3) 2례에서 국소적인 홍반, 발진, 작열감 등의 국소 부작용이 발생되었으며 치료 종료후 호전 되었다.

결 론 :

MPA 0.1% 연고는 강력한 항염증 작용을 갖는 외용 코티코스테로이드로 전신적 부작용이 적고, 1일 1회

외용으로 환자의 순응도를 높임으로 다양한 습진의 치료에 효과적으로 이용될 것으로 사료된다.

References

- 1) Marks R : Aspect of the pharmacology of eczema. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3(suppl. 2) : 9-12
- 2) Ellis EF : Adverse effect of corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1987 ; 80 : 513-517
- 3) Snell ES : Mechanism of glucocorticoid activity-a reviews. In : Wilson L, Marks R(eds). *Mechanism of topical corticosteroid activity*. Churchill Livingstone : Edinburgh, 136-145, 1976
- 4) Zaumel R-P, Kecsks A, Tuber U, et al : Methylprednisolone Aceponate(MPA)-a new therapeutic for eczema : a pharmacological overview. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3(suppl.2) : 3-7
- 5) Haneke E : The treatment of atopic dermatitis with methylprednisolone aceponate(MPA), a new topical corticosteroid. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3(suppl. 2) : 13-15
- 6) MPA 外用劑臨床研究班 : 0.1% Methylprednisolone Aceponate 外用劑(SH 440)の各種皮膚疾患に對する有用性の検討. *臨床醫藥* 1991 ; 7 : 1267-1286
- 7) Fritsch P : Clinical experience with Methylprednisolone Aceponate(MPA) in eczema. *J Dermatol Treat* 1992 ; 3(suppl. 2) : 17-19
- 8) MPA 外用劑外用回数検討研究班 : 0.1% Methylprednisolone Aceponate 外用劑(SH440)の外用數檢に關する臨床的検討. *臨床醫藥* 1991 ; 7 : 1565-1567
- 9) Miller JA, Munro DD : Topical corticosteroid : clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1980 ; 19 : 119-134
- 10) T pert M, Olivar A, Opitz D : New developments in corticosteroid research. *J Dermatol Treat* 1990 ; 1(Suppl. 3) : 5-9
- 11) Albrecht G : Berlin multicenter study on Prednicarbate preparations in dermatologic practices. *Z Hautkr* 1986 ; 61(Suppl. 1) : 88-96