류마티스 관절염 환자의 치료에서 Deflazacort와 Prednisolone의 효과 및 골/당 대사에 미치는 영향

김현아¹ · 임용성¹ · 송영욱¹ · 김호연² · 박성환² · 유 빈³ · 문희범³
최승원³ · 이수곤⁴ · 이지수⁴ · 이윤우⁵ · 전용관⁶ · 박수연⁶

= Abstract =

Effect of Deflazacort and Prednisolone on Bone and Glucose Metabolism in Patients with Rheumatoid Arthritis

Hyun-Ah Kim,¹ Yong-Sung Lim,¹ Yeong-Wook Song,¹ Ho-Youn Kim²
Sung-Wan Park,² Bin Yoo,³ Hee-Bum Moon,³
Sung-Won Choi,³ Soo-Kon Lee,⁴ Ji-Soo Lee,⁴
Yun-Woo Lee,⁵ Yong-Kwan Chun,⁶ Soo-Yun Park⁶

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital,¹
Kangnam St. Mary's Hospital,² Asan Medical Center,³ Yonsei Medical Center,⁴
Paek Hospital,⁵ Marion Merrell Dow Co.⁶

Background : Deflazacort is a new oxazoline derivative of prednisolone, and considered to have equal anti-inflammatory effect as and less metabolic side effects than prednisolone. In this multi-center controlled study, we tried to compare deflazacort with prednisolone in terms of the efficacy in rheumatoid arthritis as well as effects on bone metabolism, glucose metabolism, and endogenous cortisol secretion, and side effects.

Methods : We randomly allocated patients with rheumatoid arthritis to either deflazacort or prednisolone. Patients were given 5mg/day of prednisolone(or equivalent dose of deflazacort with 6mg/day) at minimum. Dosage of each drug was titrated according to patient's symptom. Clinical parameters, such as height, weight, blood pressure, tender joint count, swollen joint count, and activity of daily living score, were measured at baseline, 1st, 3rd, and 6th month of treatment. Complete blood count, chemistry including liver function test, BUN/Cr, fasting glucose, and urinalysis were also done at baseline, 1st, 3rd, and 6th month of treatment. Serum osteocalcin, 24 hour urine calcium, 24 hour urine deoxypyridinoline, morning cortisol, and glucose tolerance test were done at baseline, and 3rd month of treatment. Bone densitometry was performed at baseline and at 6th month of treatment.

*본 연구의 일부는 1994년도 서울대학교병원 위탁 연구비(06-94-029) 지원에 의해 이루어진 것임.
서울대학교 의과대학 내과학교실,¹ 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실,² 서울중앙병원 내과학교실,³ 연세대학교 의과대학 내과학교실,⁴ 인제대학교 의과대학 내과학교실,⁵ 주식회사 마리오 메렐다우⁶
교신저자 : 송영욱, 서울시 종로구 연건동 28번지 서울대학교병원 내과학교실

전화 : 760-2234 Fax : 762-9662

Results : Both deflazacort and prednisolone groups showed improvement in tender joint count, swollen joint count, activity of daily living score, Westergren ESR, and hemoglobin level. Degree of improvement was not significantly different between two groups. Changes of serum osteocalcin, 24 hour urine calcium, 24 hour urine deoxypyridinoline, morning cortisol, and glucose tolerance test were not significant during study period in both groups. Bone density at femur neck decreased significantly only in prednisolone-treated group. Frequency of side effect was not different in both groups.

Conclusions : Efficacy of deflazacort was comparable to that of prednisolone. Bone loss as measured by bone densitometry was less in deflazacort-treated patients.

KEY WORDS : Deflazacort · Prednisolone · Rheumatoid arthritis.

서 론

스테로이드 제제가 임상적으로 이용되어 온 이래로 본 제제는 뛰어나고 신속한 염증 억제 효과로 많은 질환에 유용하게 적용되어 왔지만, 장기적인 치료시 많은 부작용이 동반됨이 알려져 있다. 스테로이드 제제는 류마티스 질환의 치료에도 중요한 역할을 하는데, 진신성 홍반성 낭창이나 염증성 근병증 등의 치료에는 중심적인 역할을 하며, 류마티스 관절염의 치료에서도 심한 증상의 완화, 2차 약제의 효능이 나타날때까지의 교량 역할(bridge therapy), 혈관염 등의 합병증의 치료 등 다양한 경우에 적용이 되고 있다. 그러나 장기적인 질병 경과를 갖는 류마티스 질환에서 스테로이드 제제의 부작용은 때때로 환자에게 큰 손실을 끼치기도 하여 문제가 되고 있다.

Deflazacort는 prednisolone의 oxazoline유도체로 prednisolone의 기본핵에서 탄소 17번 위치에 oxazoline 고리구조를 가지고 있는 화합물이다. 스테로이드 계열 호르몬제제는 cortisol, cortisone 등의 천연 화합물과 합성 화합물로 분류할 수 있고 합성 화합물은 다시 3세대로 나뉘어지는데 제 1세대에는 prednisolone, prednisone, methylprednisolone등이 속하고 제 2세대에는 betamethasone, dexamethasone 등이 있다¹⁾. Deflazacort는 제 3세대 스테로이드로 간주되며 그 효능은 제 1세대 약물과 비슷하지만 체내의 각종 대사과정에 미치는 영향은 다음과 같은 차이를 보인다.

첫째, deflazacort는 prednisolone에 비해 장관의 칼슘 흡수 감소 효과가 작고 소변으로의 칼슘과 hydroxyproline 배설효과가 작아 골 흡수에 대한 영향이

적음이 알려져 있다²⁾. 골아세포 활성에 미치는 영향도 작아 혈청 alkaline phosphatase의 증가도 작음이 알려져 있다³⁾. 이러한 효과는 수개월 이상 장기간 deflazacort를 쓴 이후 골밀도 검사를 했을때 prednisolone을 쓴 경우보다 골 소실이 적음을 보임으로 입증된 바 있다⁴⁾.

둘째, 당내인성, 당이용을 및 인슐린 감수성에 대한 영향이 적어 공복시와 당 부하시 혈당치의 증가가 prednisolone을 쓴 경우보다 작음이 알려졌다⁵⁾.

셋째, prednisolone에 비해 내인성 cortisol의 분비능 감소가 적은 것이 보고되었다⁶⁾. 이외에도 성호르몬 저하, 소아에서의 성장발육 저해 등의 부작용이 prednisolone을 쓰는 경우에 비해 적은 것이 알려지면서⁷⁾ deflazacort는 스테로이드 치료에 수반되는 많은 문제점을 덜어 줄수 있는 새로운 치료제료의 가능성을 보이고 있다.

본 연구는 장기간의 부신피질 호르몬제의 투여를 요하는 류마티스 관절염 환자에서 deflazacort와 prednisolone을 각각 무작위로 투여하고 각 약제의 효능, 안전성 및 골, 당대사, 내인성 스테로이드 분비능에 미치는 영향을 비교 평가하기 위해 시행되었다.

연구 방법

1. 연구 대상

본 연구는 5개 연구 기관에서 공동으로 시행된 다기관 공동 연구이다. 대상 환자는 1987년 개정된 미국 류마티스 협회의 진단 기준을 만족하는 류마티스 관절염 환자로 과거 부신피질 호르몬제 투여의 병력이 없는 환자들

을 대상으로 하였다⁸⁾. 환자는 무작위로 deflazacort 혹은 prednisolone 치료에 배정하였다. 다음과 같은 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

- 1) 나이가 16세 이하이거나 75세 이상
 - 2) 활동성 결핵, 만성 신질환, 만성 간질환, 골감소증을 일으키는 대사성 골질환, 부갑상선 기능 항진증, 호르몬 의존성 종양 등의 동반질환을 갖는 환자
 - 3) 스테로이드의 대사에 영향을 주는 남성 호르몬제, 에스트로겐, 항 경련제 등을 복용하는 환자
 - 4) Prednisolone외의 부신피질 호르몬제를 복용하는 환자
 - 5) Methotrexate, cyclosporin-A, azathioprine 등의 약물을 연구 시작 전 3개월 이내에 병용한 환자
- 모든 환자에서 동의를 받았다.

2. 약제의 투여

모든 환자는 우선적으로 비스테로이드성 항염제를 투여하여 만족할 만한 반응이 없는 경우 본 연구 대상으로 고려되었다. 치료 용량은 1일 최소 5mg prednisolone 이상의 용량을 투여하고 deflazacort는 6mg이 prednisolone 5mg에 해당하는 것으로 등가 용량을 책정하고 투여하였다. 환자의 증상에 따라 최적 용량을 조절하였다. 시험 시작 3개월 후부터 참가자 전원에게 1일 500mg에 해당하는 칼슘을 병용 투여하였다. Prednisolone/deflazacort의 최소 투여 용량만 정한 것은 본 스테로이드 제제의 대사 작용에 미치는 영향을 보기 위해서는 생체의 자연적인 스테로이드 분비량 이상의 용량 투여가 필요할 것으로 사료되었기 때문이었다. 장기간의 스테로이드 제제 투여시 골밀도에 대한 영향을 보기 위해서는 시험 시작 시부터 칼슘을 투여하는 것이 원칙이나 본 연구에서는 deflazacort의 단기적인 대사 작용에 대한 영향을 보기 위해 시험 시작 3개월 후부터 칼슘 투여를 시작하였다. Disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD)으로 시험 시작 3개월 이전부터 병용하던 금제제, 항말라리아제, sulfasalazine, d-penicillamine의 병용은 허용하였다. 병용 약물은 시험 기간 중에는 투여 용량을 일정하게 유지하도록 하였다. 시험 기간은 55명의 환자에서 3개월, 36명의 환자에서 6개월 간으로 하였다.

3. 평가

이학적 검사로 시험 시작시 신장, 체중, 혈압, 일상생활 활동도(activity of daily living, ADL) 점수, 그리고 54개의 가동 관절에 대한 압통/종창 관절 수를 측정하였다. 1, 3, 6개월에 이들 지표를 반복 측정하였다.

임상 화학적 검사로 일반혈액검사(헤모글로빈, 헤마토크리트, 백혈구 수치, 혈소판 수치, 적혈구 침강 속도), 일반 화학 검사(칼슘, 인, Na, K, Cl 등의 전해질 농도, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase, 크레아티닌, 공복 혈당 등), 요검사를 시험 시작 시, 1, 3, 6개월에 각각 측정하였다.

두 약제의 내당능에 미치는 영향을 보기 위해 설탕 75gm을 경구 부하한 후 30분, 1시간, 2시간에 혈당을 측정하는 당부하 검사를 시험 시작 시와 3개월에 각각 시행하였다. 또한 내인성 스테로이드 분비능에 미치는 영향을 보기 위해 시험 시작 시와 3개월에 오전 8시의 혈중 cortisol을 측정하였다. 골대사에 대한 영향을 보기 위해서는 radioimmunoassay(Radim, Italy)를 이용한 혈청 osteocalcin 검사, 24시간 뇨를 수집하여 측정하는 urine calcium, deoxypyridinoline(DPD, Pyrilinks-D assay kit을 이용한 ELISA, Metra Biosystems, USA)을 시험 시작시와 3개월에 각각 시행했다. Dual energy X-ray absorptiometry를 이용한 골밀도 측정을 시험 시작시와 6개월에 시행하였다.

Table 1. 대상 환자의 탈락 사유

	Deflazacort	Prednisolone
부작용	1	
과량 투여	1	
Non-compliance	9	14
계	11	14

Table 2. 대상 환자의 특성

	Deflazacort (n=53)	Prednisolone (n=38)
평균 연령	43	41
여성(%)	83	87
이환 기간(개월)	44	34
과거에 DMARD 를 쓴 병력(%)	9	13
평균 일일 용량(mg)	8.84	6.53

Table 3. 체중, 혈압의 변화

개 월	Deflazacort			Prednisolone		
	0	3	6	0	3	6
체중(Kg)	53.2±1.2	53.8±1.2	53.9±2.0	54.3±1.3	55.0±1.3	53.1±1.7
Systolic BP(mmHg)	122±2	122±2	114±5	122±4	118±3	117±5
Diastolic BP(mmHg)	79±2	80±2	76±3	79±3	76±2	76±3

(평균±표준 오차)

Fig. 1. 종창 관절 수(가), 압통 관절 수(나), 일상 생활 활동도 점수(다)의 변화(평균±표준 오차, *는 시험 시작 시에 비해서 유의한 차이를 의미 함, $p < 0.05$).

4. 부작용의 평가

각 환자에게 외래 방문시마다 가능한 각각의 부작용의 발생을 질문하는 설문지를 기입하도록 하였다.

5. 통계처리

시간에 따른 각 군에서의 임상적 지표 및 검사실 소견의 변화, 각 군에서의 변화의 차이에 대한 검정을 반복적 분산 분석(repeated ANOVA)과 Student t-test로 검정하였다. 비 연속적인 변수의 경우에는 χ^2 -test로 분석하였다.

결 과

1. 환자의 특성

116명의 환자가 연구 대상으로 등록되었고 이 중 91명의 환자(deflazacort 53명, prednisolone 38명)가 임상

시험을 마쳤다. 도중 탈락은 deflazacort군에서 11명, prednisolone군에서 14명이었고 각각의 탈락 사유는 Table 1과 같았다. 91명의 환자의 기본 특성은 Table 2와 같았다. 각 군 사이에 연령, 질병 이환 기간, 과거에 disease modifying anti-rheumatic drug(DMARD)을 썼던 병력의 유무, 성별 등은 유의한 차이가 없었다. 시험기간 중 복용한 각 약제의 평균 용량은 deflazacort 8.48 ± 3.05 mg, prednisolone 6.53 ± 2.02 mg(평균±표준편차)이었다. Deflazacort군에서 35명, prednisolone군에서 20명이 3개월간, deflazacort군에서 18명, prednisolone군에서 18명이 6개월간의 임상 시험을 마쳤다.

2. 임상적 지표의 변화

양 군에서 대상 환자의 혈압과 체중은 임상 시험 기간 중 유의한 변화가 없었다(Table 3). 압통 관절의 수는

Fig. 2. Westergren ESR(가)와 hemoglobin(나)의 변화(평균±표준 오차, *는 시험 시작 시에 비해서 유의한 차이를 의미함. P < 0.05).

Table 4. 검사실 소견의 변화

개 월	Deflazacort		Prednisolone	
	0	3	0	3
Morning cortisol (ug/dl)	1.05±0.09	1.16±0.13	1.17±0.1	1.00±0.2
Glucose tolerance (mg/dl)				
baseline	87±2.3	86±2.4	86±2.8	88±2.3
1 hour	154±5.7	147±6.2	157±8.2	161±7.8
Alkaline phosphatase (IU/l)	89±8.0	77±8.8	88±8.5	89±9.0
Osteocalcin (ng/ml)	2.42±0.3	2.73±0.7	2.51±0.4	2.5 ±0.4
24hr urine calcium/24hr urine DPD	0.17±0.02	0.18±0.02	0.19±0.02	0.16±0.02
24hr urine DPD/24hr urine creatinine(nM/mg)	0.29±0.08	0.22±0.04	0.37±0.1	0.26±0.05

(평균±표준 오차)

deflazacort 군에서 시험 시작 시 21.8 ± 2.6 (평균±표준 오차), 6개월에 13.8 ± 4.6 , prednisolone 군에서 시험 시작 시 29.6 ± 4.3 , 6개월에 20.5 ± 7.1 로 양군 모두에서 시간에 따라 유의한 감소를 보였다. 두 군사이에 변화의 정도는 유의한 차이가 없었다. 종창 관절의 수는 deflazacort 군에서 시험 시작 시 14.6 ± 2.0 , 6개월에 8.5 ± 3.5 , prednisolone 군에서 시험 시작 시 18.2 ± 3.0 , 6개월에 12.4 ± 3.7 로 양군 모두에서 시간에 따라 유의한 감소를 보였다. 두 군사이에 변화의 정도는 유의한 차이가 없었다. 일상 생활 활동도 점수는 deflazacort 군에서 시험 시작 시 19.2 ± 0.8 , 6개월에 14.0 ± 1.4 , prednisolone 군

에서 시험 시작 시 21.2 ± 0.9 , 6개월에 13.7 ± 1.2 로 양군 모두에서 시간에 따라 유의한 감소를 보였다. 두 군사이에 변화의 정도는 유의한 차이가 없었다(Fig. 1).

3. 검사실 소견의 변화

헤모글로빈 수치는 deflazacort 군에서 시험 시작 시 11.3 ± 2.0 g/dl (평균±표준 오차), 3개월에 11.9 ± 2.3 g/dl, 6개월에 11.1 ± 8.1 g/dl, prednisolone 군에서 시험 시작 시 10.9 ± 3.2 g/dl, 3개월에 11.6 ± 2.9 g/dl, 6개월에 11.1 ± 3.8 g/dl로 deflazacort 군에서는 3개월에, prednisolone 군에서는 3개월, 6개월에 유의한 증가를 보였다. 두 군사이에 변화의 정도는 유의한 차이가 없었다

Fig. 3. 골밀도 검사의 변화(평균±표준 오차. *는 시험 시작 시에 비해서 유의한 차이를 의미함. $P < 0.05$).

Table 5. 부작용

	Deflazacort (n=53)	Prednisolone (n=38)
상복부 불편감/오심	4	7
월상안	1	2
월경 불순	2	1
심계 항진	1	0
체중 증가 > 5Kg/3개월	0	2
당뇨의 발생	1	1
계 (%)	9(17)	13(34)

다(Fig. 2).

적혈구 침강 속도는 deflazacort군에서 시험 시작 시 63.64.8mm/hr, 6개월에 46.3±8.0mm/hr, prednisolone군에서 시험 시작 시 67.5±5.3, 6개월에 44.2±6.7로 양군 모두에서 시간에 따라 유의한 감소를 보였다. 두 군 사이에 변화의 정도는 유의한 차이가 없었다(Fig. 2).

혈청 cortisol, alkaline phosphatase, osteocalcin, 당부하 검사, 24시간 뇨 칼슘 배설량과 deoxy-pyridinoline 배설량은 양 군 모두 시간에 따른 유의한 변화가 없었다(Table 4).

골밀도 검사 소견은 제 2~4 요추의 경우 deflazacort군에서 시험 시작 시 1.018±0.033g/cm², 6개월에 1.043±0.031g/cm², prednisolone군에서 시험 시작 시 1.071±0.042g/cm², 6개월에 1.054±0.042g/cm²로 양군 모두 시간에 따라 유의한 차이가 없었으나 대퇴 경부의 경우 deflazacort군에서 시험 시작 시 0.790±0.030g/cm², 6개월에 0.807±0.018g/cm², prednisolone군에서 시험 시작 시 0.849±0.035g/cm², 6개월에 0.815±0.032g/cm²로 deflazacort군에서는 유의한 차이가 없었으나 prednisolone군에서 유의한 감소를 보였다($p < 0.05$ by paired t-test, Fig. 3).

4. 부작용 (Table 5)

의미있는 부작용의 발생 빈도는 Table 5와 같다. 두 군 사이에 부작용 발생의 빈도는 의미있는 차이가 없었다. 부작용으로 중도 탈락한 경우는 deflazacort군에서 1명이었고 상복부 동통으로 탈락하였다.

고 안

부신 피질 호르몬에 의한 골 손실은 늑골, 척추 및 장

골통과 같이 지주골(trabecular bone)의 양이 많은 부위에서 더 뚜렷하게 나타나는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 골손실은 성별, 폐경의 여부, 원 질환의 활동도, 환자의 활동정도, 칼슘 섭취/흡수력 등의 다양한 인자에 의해 영향을 받는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾. 스테로이드에 의한 골손실은 치료 초기부터 나타나기 시작하는 것으로 알려져 있으나 일일 10mg이하의 저용량에서도 그러한 효과가 있는지는 확실하지 않다¹¹⁾. 부신 피질 호르몬에 의한 골손실의 기전은 크게 골형성의 감소와 골흡수의 증가의 두 가지로 대별할 수 있다. 우선 조골세포의 수용체에 직접 억제 효과를 가져와 골 형성 능력을 저하시키는데 스테로이드 투여 중 골형성 능력의 지표인 osteocalcin의 혈중 농도가 현저히 감소되는 것이 확인된 바 있다¹²⁾. 또한 스테로이드 투여 시 조골세포의 부갑상선 호르몬과 1,25-dihydroxyvitamin D 수용체가 증가되는 것도 알려져 있는데 이들 물질이 파골세포의 골흡수 작용을 증가시킬 것으로 생각되고 있다¹³⁾. 간접적으로 부신피질 호르몬은 파골세포의 활성화에 영향을 주는 부갑상선 호르몬의 분비를 증가하거나 calcitonin의 분비를 감소시킴으로 골흡수를 증가시키기도 한다. 또한 부신피질 호르몬은 장과 신장에서의 칼슘 흡수를 저해하고 이로 인해 뼈로부터의 칼슘 유리를 증가시키는 효과를 가져오게 되어 간접적으로 골량의 감소를 일으키기도 한다¹⁴⁾. 근래에 들어서는 골조직이 다양한 cytokine이나 growth factor와 같은 펩티드 조절 인자들에 반응하는 것이 알려지고 여기에는 interleukin-1, -3, -6, -8, tumor necrosis factor- α , insulin-like growth factor, transforming growth factor- β 등의 골세포에서 직접 생성되는 인자들이 포함된다. 이 인자들의 대다수가 염증 매개 물질로 부신피질 호르몬의 투여에 의해 그 분비에 영향을 받기 때문에 이에 의한 골생성의 조절도 가능한 기전으로 생각되고 있다¹⁵⁾.

Deflazacort는 prednisolone의 새로운 oxazoline 유도체로 여러가지 측면에서 prednisolone에 비해 골대사에 영향이 적을 것으로 생각되고 있다. 지금까지 보고된 deflazacort의 골에 대한 효과는 다음과 같다. 첫째, prednisolone에 비해 조골세포의 골 형성 억제가 적다. 이것은 골형성의 예민한 지표인 혈중 osteocalcin 농도의 저하가 prednisolone을 쓴 경우에 비해 deflazacort

를 쓴 경우에서 1/4정도로 작았다는 보고가 뒷받침해 준다¹⁶⁾. 둘째, 류마티스 관절염 환자와 sarcoidosis 환자에서 1개월간 prednisolone 20mg/일과 deflazacort 30mg/일을 교차 투여한 결과 골흡수의 지표인 소변 내 hydroxyproline 배설이 prednisolone투여시 보다 deflazacort투여 시 적었다는 보고는 deflazacort가 파골세포의 골 흡수를 어느 정도 억제한다는 증거로 제시되고 있다¹⁷⁾. 셋째, 장관에서의 칼슘 흡수 능력에 대한 영향도 있을 것으로 생각된다. 최근의 보고에서 류마티스 관절염 환자를 대상으로 prednisolone 10mg/일 혹은 20mg/일, betamethasone 1.5mg/일 혹은 3mg/일, 그리고 deflazacort 12mg/일 혹은 24mg/일을 각각 투여하였을 때 저용량에서는 betamethasone외의 약제는 장관의 칼슘 흡수력을 억제하지 않았지만 고용량에서는 deflazacort외에는 장관의 칼슘 흡수를 억제하는 것으로 나타났다. 따라서 deflazacort는 prednisolone이나 betamethasone이 갖는 용량 의존적 장관 칼슘 흡수 억제 효과가 없는 것을 알 수 있다¹⁸⁾. 이때 혈중 1,25-dihydroxycholecalciferol 농도는 변화하지 않아 장관의 칼슘 흡수 억제는 이와 무관한 기전에 의해 작용함이 알려졌다. 종합적으로, 많은 연구들이 prednisolone과 deflazacort의 병행 투여 시 deflazacort 투여군의 환자에서 골밀도 검사상의 골손실이 유의하게 낮음을 보고하고 있다^{3,4,19)}. 그러나 실질적인 골절의 감소 효과 등은 아직 입증되지 않았으며 더 오랜 기간의 임상 경험의 있어야 할 것으로 사료된다. 본 연구에서는 저용량의 deflazacort와 prednisolone 사용 시 골형성/골흡수의 지표 등은 유의한 변화가 없었으나 6개월 사이의 골밀도의 변화가 prednisolone군에서만 유의한 감소를 보여 deflazacort의 골밀도 감소 억제 효과에 대한 기존의 보고들과 부합되는 결과라 하겠다.

부신피질 호르몬제의 다른 부작용으로 당내성의 저하가 있는데 그 기전으로는 말초 조직에서의 당 이용능의 저하, 간에서의 당 생성 증가, 그리고 당전달의 저하에 의한 인슐린 내성 등이 제시되고 있다¹⁰⁾. Deflazacort는 prednisolone, betamethasone 등에 비해 공복시 혈당과 당부하 후의 혈당치의 증가를 적게 하며 공복시 인슐린, C-peptide의 분비에 대한 영향도 적음이 알려져 있어 당뇨 환자나 내당력에 문제가 있는 환자에서 선호할

수 있는 스테로이드 제제임이 보고된바 있다⁵⁾. 본 연구에서는 공복시 및 당 부하시의 혈당치가 prednisolone 군이나 deflazacort군 모두에서 약물 투여 전후 유의한 변화를 보이지 않았고 임상 시험 기간 중 당뇨가 발생한 환자는 각 군당 1명 씩으로 관찰되었는데 이러한 결과는 본 연구에서 투여한 스테로이드의 용량이 대부분 10mg이하의 저용량이었기 때문일 것으로 사료된다. 한편 deflazacort가 prednisolone에 비해 시상하부-뇌하수체-부신 축에 미치는 억제 효과가 적을 것이라는 보고들에 비해^{6,20)} 본 연구에서 아침 공복 시 cortisol농도의 변화는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이것 역시 저용량의 스테로이드 투여에 일부 기인할 것으로 사료된다.

본 연구에서 deflazacort와 prednisolone의 역가 비는 1.2 : 1로 정하였고 두 약제간에 동 역가에서 중창 관절 수, 압통 관절 수, 일상 생활 활동도 점수로 본 임상적 효능에는 유의한 차이가 없었다. 지금까지의 연구에서 알려진 deflazacort/prednisolone의 역가 비는 1.14-1.46으로 되어 있으나 근래들어 용량에 따라 역가비가 달라질 수 있다는 보고도 나오고 있다²¹⁻²²⁾. 이상의 결과로 류마티스 관절염에서 deflazacort의 임상적 효능은 prednisolone과 비슷하였다. deflazacort 투여군에서는 골밀도의 변화가 없는 반면 prednisolone 투여군에서는 대퇴경부의 골밀도가 유의하게 감소 되었다. 반면 골대사를 반영하는 생화학적 지표들, 내당능, 내인성 스테로이드 분비능 등에 대한 영향은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. 향후 deflazacort의 장기간 투여에 의한 골밀도의 변화를 추적 관찰하는 것이 필요하다고 사료된다.

요 약

연구배경 :

본 연구는 장기간의 부신피질 호르몬제의 투여를 요하는 류마티스 관절염 환자에서 deflazacort와 prednisolone을 각각 무작위로 투여하고 각 약제의 효능, 안전성 및 골, 당대사, 내인성 스테로이드 분비능에 미치는 영향을 비교 평가하기 위해 시행되었다.

방 법 :

1일 최소 5mg prednisolone 이상의 용량을 투여하고 deflazacort는 6mg이 prednisolone 5mg 해당하는 것으로 등가 용량을 책정하고 투여하였다. 이학적 검사로 시험 시작시 신장, 체중, 혈압, 일상생활 활동도(activity of daily living) 점수, 그리고 54개의 가동 관절에 대한 압통/중창 관절수를 측정하였다. 임상 화학적 검사로 일 반혈액검사, 일반 화학 검사, 요검사를 시행하였다. 대사 작용에 대한 영향을 보기 위해 당부하 검사, cortisol, osteocalcin, 24시간 뇨 calcium, deoxypyridinoline, 골밀도를 측정하였다.

결 과 :

1) 중창 관절 수, 압통 관절 수, 일상 생활 활동도 점수로 평가한 임상적 효능은 두 군에서 모두 유의한 호전을 보였고 두 군 사이에 유의한 차이는 없었다.

2) Westergren ESR, 헤모글로빈 수치도 두 군 모두 치료 전에 비해 유의한 호전을 보였으나 두 군 사이의 차이는 없었다.

3) 혈청 osteocalcin, 24시간 소변 칼슘 분비, 24시간 소변 deoxypyridinoline분비로 평가한 골대사의 지표는 두 군 모두 치료 전후 유의한 변화가 없었다.

4) 골밀도 검사상, 제 2~4요추의 골밀도는 유의한 변화가 없었으나 대퇴 경부에서는 prednisolone군에서만 치료 종료 시 유의하게 감소되었다.

5) 아침 공복시 혈중 cortisol로 평가한 내인성 스테로이드 분비능은 두 군 모두 치료 전후에 유의한 차이가 없었다.

6) 포도당 75gm 투여 후 시행한 당내성 검사상 두 군 모두 치료 전후에 유의한 차이는 없었다.

7) 두 군 사이에 임상적으로 의미있는 부작용의 빈도는 유의한 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 류마티스 관절염에서 deflazacort의 임상적 효능은 prednisolone과 비슷하였다. deflazacort 투여군에서는 골밀도의 변화가 없는 반면 prednisolone 투여군에서는 대퇴경부의 골밀도가 유의하게 감소 되었다. 향후 deflazacort의 장기간 투여에 의한 골밀도의 변화를 추적 관찰하는 것이 필요하다고 사료되었다.

References

- 1) Imbimbo B, Tuzi T, Porzio F, Schiavetti L : *Clinical equivalence of a new glucocorticoid, deflazacort, and prednisolone in rheumatoid arthritis and SLE patients. Adv Exp Med Biol* 1984 ; 171 : 241-256
- 2) Gennari C, Civitelli R : *Glucocorticoid-induced osteoporosis. Clin Rheum Dis* 1987 ; 12 : 637-654
- 3) Gennari C : *Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : S11-14
- 4) Olgaard K, Storm T, Woweren NV, Daugaard H, Egffjord M, Lewin E, Brandt L : *Glucocorticoid-induced osteoporosis in the lumbar spine, forearm, and mandible of nephrotic patients : a double-blind study on the high-dose, long-term effects of prednisolone versus deflazacort. Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : S15-23
- 5) Pagano G, Bruno A, Cavallo-Perin P, Cesco L, Imbimbo B : *Glucose intolerance after short-term administration of corticosteroids in healthy subjects. Arch Intern Med* 1989 ; 149 : 1098-1101
- 6) Gray RES, Doherty SM, Galloway J, Coulton L, DeBroe M, Kanis JA : *A double-blind study of deflazacort and prednisolone in patients with chronic inflammatory disorders Arthritis Rheum* 1991 ; 34(30) : 287-295
- 7) Aicardi G, Milani S, Imbimbo B, Vignolo M, Di-Battista E, Gusmano R, Terragna A, Cordone G, Cottafava F, Coppo R, Sernia O, Porcellini MG, Barotto M, Benso L : *Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoids in prepubertal sick children. Calcif Tissue Int* 1991 ; 48 : 283-287
- 8) Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, Healey LA, Kaplan SR, Liang MH, Luthra HS, Medsger TA, Mitchell DM, Neustadt DH, Pinals RS, Schaller JG, Sharp JT, Wilder RL, Hunder GG : *The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum* 1988 ; 31 : 315-324
- 9) Mellish RWE, O'Sullivan MM, Garrahan NJ, Compston JE : *Iliac crest trabecular bone mass and structure in patients with nonsteroid treated rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis* 1987 ; 46 : 830-836
- 10) Woolf AD : *Osteoporosis in rheumatoid arthritis-the clinical viewpoint. Br J Rheumatol* 1991 ; 30 : 82-84
- 11) Sambrook PN, Eisman JA, Yeates MG, Pocock NA, Eberl S, Champion GD : *Osteoporosis in rheumatoid arthritis : safety of low-dose corticosteroids. Ann Rheum Dis* 1986 ; 46 : 950-953
- 12) Peretz A, Praet JP, Bosson D, Rozenberg S, Bourdoux P : *Serum osteocalcin in the assessment of glucocorticoid induced osteoporosis. J Rheumatol* 1989 ; 16 : 363-366
- 13) Reid IR : *Steroid osteoporosis. Calcif Tissue Int* 1989 ; 45 : 63-67
- 14) Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BEC : *Malabsorption of calcium in corticosteroid-induced osteoporosis. Calcif Tissue Int* 1990 ; 46 : 305-308
- 15) Russell RGG : *Cellular regulatory mechanisms that may underlie the effects of corticosteroids on bone. Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : S6-10
- 16) Gennari C, Civitelli R, Agnusdei D : *Corticosteroid-induced osteoporosis. In : Christiansen C, Overgaard K, eds. Osteoporosis, Copenhagen : Osteopress APS, 1993 ; 1529-1538*
- 17) Gennari C, Imbimbo B, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV : *Effect of prednisolone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in human. Calcif Tissue Int* 1984 ; 36 : 245-252
- 18) Loftus J, Allen R, Hesp R, David J, Reid DM, Wright DJ, Green JR, Reeve J, Ansell BM, Woo PM : *Randomized, double-blind trial of deflazacort versus prednisolone in juvenile chronic arthritis : a relatively bone-sparing effect of deflazacort. Pediatrics* 1991 ; 88(3) : 428-436
- 19) Pagano G, Cavallo-Perin P, Cassader M : *An in vivo and in vitro study of the mechanism of prednisone-induced insulin resistance in healthy subjects. J Clin Invest* 1983 ; 72 : 1814-1820
- 20) Gray R, Harrington C, Coulton L, Galloway J, DeBroe M, Kanis J : *Long-term treatment of chronic inflammatory disorders with deflazacort. J Orthop Rheu-*

- 김현아 등 : 류마티스 관절염에서 Deflazacort와 Prednisolone의 효과 및 골/당 대사에 미치는 영향 -

matol 1990 ; 3 : 15-27

21) Avioli LV : *Potency ratio-a brief synopsis. Br J Rheumatol* 1993 ; 32 : S24-26

22) DiMunno O, Imbimbo B, Mazzatini M, Milani S, Occhipinti G, Pasero G : *Deflazacort versus methyl-*

prednisolone in polymyalgia rheumatica : clinical equivalence and relative antiinflammatory potency of different treatment regimens. J Rheumatol 1995 ; 22(8) : 1492-1498