전신성 홍반성 루푸스 및 전신성 경화증에 동반된 말초혈관 질환에 대한 Lipo-PGE1(Eglandin^R)정주 요법

이상현 · 박윤미 · 오은숙 · 민준기 · 홍연식 · 박성환 · 조철수 · 김호연

= Abstract =

Intravenous Lipo-PGE1(Eglandin^R) Therapy in Peripheral Vascular Diseases
Secondary to Systemic Lupus Erythematosus and Systemic Sclerosis.

Sang-Heon Lee, M.D., Yun-Mi Park, M.D., Eun-Sook Oh, M.D., Jun-Ki Min, M.D.,

Sung-Hwan Park, M.D., Chul-Soo Cho M.D., and Ho-Youn Kim M.D.,

Department of Internal Medicine, Kangnam St. Mary's Hospital,

Catholic University Medical College, Seoul, Korea.

Background : Prostaglandin E1 (PGE1), a potent vasodilator and an inhibitor of platelet aggregation, has been reported to be useful in the treatment of peripheral vascular diseases and severe Raynaud's phenomenon. Lipo-PGE1 which is a drug preparation of PGE1 incorporated in lipid microspheres has advantage for its longer action and smaller requirement dosage because of less inactivation in the lung than original PGE1.

Methods : We evaluated the efficacy and safety of Lipo-PGE1 in the treatment of peripheral vascular diseases including ulcer, gangrene, and severe Raynaud's phenomenon in systemic lupus erythematosus (SLE) and systemic sclerosis (SSc). The study population included 25 patients[mean age: 36.7±12.8, F:M=23:2; SLE(13), systemic sclerosis(12)]. Intravenous lipo-PGE1 (10 µg) was infused every day for 4 weeks. The assessment of efficacy was monitored by patient's subjective questionnaire, ulcer size and digital hemodynamics using finger systolic pressure.

Results : The overall patient's assessment by subjective symptoms including coldness, numbness or rest pain were improved in 17 patients (68%), but not changed in 8 patients. The decreases of ulcer or gangrene size were noted in 21 patients, but 4 patients remained unchanged. There was a significant increase in the finger systolic pressure at 15 minutes following cold stimuli after the treatment ($P<0.01$). Significant adverse reactions were not found except pain on injected site(2), mild transaminase elevation(1) and

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

교신저자 : 이상현

서울특별시 서초구 반포동 505 강남성모병원

TEL: (02)590-1662 Facsimile (02)599-3589

fever(1).

Conclusion : These data suggested that lipo-PGE1 is relatively safe and beneficial as well as convenient for administration in the treatment of peripheral vascular disease secondary to connective tissue diseases.

KEY WORDS : Systemic sclerosis · Systemic lupus erythematosus · Lipo-PGE1 · Digital ulcer.

에 대한 치료 효과를 알아보고자 하였다.

서 론

연구 대상 및 방법

Prostaglandin E1 (PGE1)은 강력한 혈관확장작용 및 혈소판 응집억제 작용을 가지고 있어 만성 동맥폐쇄증에 수반하는 혈행장애성 궤양 등의 치료에 이용되어 왔다¹⁾. 교원성 질환에서는 혈관염, 과도한 혈소판 응집 등 여러 원인에 의해 말초혈관장애가 흔히 동반되며 이러한 경우에도 PGE1이 효과가 있는 것으로 알려졌다²⁾. 그러나 PGE1정주 요법의 경우 폐에서 단 시간내에 불활성화되므로 치료효과를 나타내기 위해서 대량의 PGE1을 주사하여야 하는 단점이 있다. 이외에도 주사한 부위의 발적 및 저혈압, 설사 등의 전신적 부작용이 우려되기도 한다.

Lipo-PGE1은 미세한 지방입자중에 PGE1을 용해한 리포화제제 (Lipo-PGE1)로 약물의 담체로 이용된 지방입자가 특이적으로 병변 혈관에 분포하는 특성을 이용하여 효율적으로 PGE1을 집적시킬 수 있고, 또 생체내에서 쉽게 불활성화되지 않으며 주입부위의 자극성을 감소시키는 장점이 있어 새로이 개발된 약제이다^{3,4)}.

Mizushima등⁵⁾은 다기관 임상을 통해 교원성 질환에 동반된 말초혈관질환에서 lipo-PGE1이 기존 PGE1제제에 비해 치료 효과가 우수하고 보다 더 안전하다는 연구결과를 발표한 바 있다. 본 연구에서는 이러한 결과를 바탕으로 교원성 질환중 말초혈관 질환이 흔히 합병되는 전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, 이하 SLE) 및 전신성 경화증(systemic sclerosis, 이하 SSc)에서 궤양, 괴저 등의 말초혈관장

1. 대상 환자

1995년 11월부터 1996년 2월까지 가톨릭의대부속 강남성모병원 류마티스 클리닉에서 전신성 홍반성 루푸스(SLE) 및 전신성 경화증(SSc)으로 치료중인 25명의 환자(남자 2, 여 23, 평균연령 36.7±12.8, SLE;13, SSc;12)를 대상으로 하였고, 피부 궤양 및 괴저 등의 말초혈관장애를 수반하고 있는 경우로 제한하였다. 중증 간질환, 신질환, 혈액질환이 합병되어 있거나 녹내장, 임신부 및 심부전 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 약제투여방법 및 평가

매일 1회씩 Lipo-PGE1 10 µg을 증류수 10 ml에 희석하여 약 30초간에 걸쳐 서서히 주입하였고 이를 외래에서 4주간 지속적으로 시행하였다. 원칙적으로 약효 평가에 영향을 미칠 수 있는 혈관확장제, 혈전용해제 등의 약제는 병용하지 않았다. 외과적 요법은 병용하지 않았고 물리요법은 시험개시전부터 행하고 있었던 경우는 시험기간에 계속하였으나 새로 시작하지는 않았다.

치료의 평가는 약제 투여 직전과 4주간 약물을 투여한 시점에서 시행하여 비교하였다. 환자의 주관적 증상 평가는 전반적 증상의 호전 및 레이노현상에 대해 평가하여 궤양 및 괴저로 인한 동통 및 감각이상으로 인해 마약성 진통제의 투여가 요구되었던 경우를 5(severe), 일반 소염진통제 등의 약제로 증상이

조절되는 경우는 moderate(4), 말초혈관 허혈증세를 나타내지만 지속적인 진통제의 투여가 필요하지 않은 경우는 mild(3), 말초혈관 증상이 거의 없는 경우는 little symptom(2), 증상이 완전히 소실된 경우는 no symptom(1)의 5단계로 구분하여 증상 기록부를 작성하여 표기하였고 치료전후의 차이가 2점이상 감소는 매우 호전, 1점은 호전, 1점이상 증가는 악화로 판정하였다. 의사의 객관적 평가로는 검사자간 오차를 줄이기 위해 동일한 의사에 의해 궤양 및 괴저의 크기를 치료 전후에 각각 자로 측정하여 면적을 계산하였다 (intraobserver differences : 3.2%). 궤양면적이 30% 이상 감소된 경우를 궤양 감소로 정의하였고, 10-30%는 약간감소, 10%이내는 불변으로 판정하며, 약간감소 이상을 효과가 있는 것으로 판정하였다. 궤양 및 괴저가 둘이상 경우는 궤양면적이 큰 부위를 대상으로 면적 감소를 계산하였다.

수지 말단 부위의 혈류량을 측정하기 위하여 Nielsen⁶⁾의 방법을 변형하여 찬물 (-4°C)에 3분간 손을 담근 후 electrophysygomameter-physiograph (Narco Biosystems Inc, Houston, TX)를 이용하여 5, 10, 15분 간격으로 압력 변화를 측정하였고 이를 치료 전후에 측정 비교하였다.

임상 검사로는 치료시작전, 1주, 종료시에 혈구검사, 생화학 검사, 뇨검사를 시행하여 약제투여 후 변화를 조사하였다.

3. 통계학적 방법

통계 소프트웨어인 SAS (ver 6.03)를 이용하여 치료 전후의 검사 항목 및 cold challenge전후의 수지 혈류량의 변화를 paired t-test로 분석하였고, 유의성의 수준은 $P<0.05$ 인 경우로 하였다.

결 과

대상 환자 25명 모두에서 중도 탈락없이 치료 종료 및 추적 조사가 가능하였고, 치료 효과의 평가는 동통 및 마비감등 전반적 증상에 대한 주관적 만족도와

레이노 현상, 궤양 및 괴저에 대해 조사하였다. 치료 시작전 'severe'단계에 속하는 경우가 10예, 'moderate'에 속하는 환자가 13예, 'mild'가 2예로 나타났고, 환자의 주관적 증상 개선은 20%에서 매우호전, 48%에서 호전을 보여 68%에서 증상의 개선을 확인하였다 (Table 1).

반면에 레이노 현상의 개선은 2점이상의 호전을 보인 경우는 8%에 불과하였고, 64 %에서 약간 호전, 나머지 28%에서는 변화가 없어 전반적 증상의 개선도에 비해 개선율이 낮았다 (Table 2). 대상 환자중 궤양 및 괴저는 중수지절관절에 나타난 1예를 제외하고는 모두 수지말단에 있었고 궤양 18예, 괴저 3예, 궤양과 괴저가 동반된 경우가 4예로 나타났고, 8예에서는 다발성 궤양이 나타났다. 전체 환자중 21명(84%)에서 궤양 및 괴저의 감소를 보였으며 이중 6명(24%)에서는 30%이상의 궤양 면적 감소를 나타내었다 (Table 3). 다발성 궤양의 경우 가장 큰 것을 대상으로 평가하였으나 나머지 궤양의 경우도 악화된 예는 없었다.

약제투여에 따른 냉은 유발후 수지 말초혈류량의 차이를 알아보기 위하여 electrophysygomameter-physiograph를 이용하여 수지 혈류압을 측정하였다. 그림 1에서 보는 바와 같이 냉온에 폭로된 후 5분 후에 수지 혈류압이 감소되고 이후 점차 증가하는 소견을 볼 수 있다. Lipo-PGE1치료 종료시에 냉은 폭로후 15분의 수지 혈류압이 치료전에 비해 유의하게 증가됨을 알 수 있었다 ($P<0.05$).

Table 1. Patient's subjective overall response

Response	No.(%) of patients(n=25)
Marked improvement	5 (20)
Improvement	12 (48)
No change	7 (28)
Aggravation	1 (4)

Table 2. Changes in raynaud phenomenon

Response	No.(%) of patients(n=25)
Marked improvement	2 (8)
Improvement	16 (64)
No change	7 (28)

Table 3. Decreases in the size of ulcer or gangrene after the treatment

Size decrement	No.(%) of patients(n=25)
> 50%	2 (8)
30-50%	4 (16)
10-30%	15 (60)
< 10%	4 (16)

Fig. 1. Changes of finger systolic pressure after cold challenge using electrophygomanometer-physiograph before and after the treatment.

약제의 안전성을 알아보기 위하여 혈구검사, 혈청생화학 검사 및 뇨검사를 시행하였으나 투여전에 비해 유의한 차이는 발견되지 않았다. 1명의 환자에서 경미한 간효소치의 상승이 관찰되었으나 치료 종료후 다시 정상치로 회복되었다. 부작용으로는 혈관주위에 동통을 호소한 경우가 2예 발견되었으나 시간이 지나면서 사라졌다. 이외에 약제 투여후 38°C의 고열을 나타낸 경우가 1예 있었으나 해열제 투여로 즉시 사라졌고 이후에 약제투여를 지속할 수 있었다 (Table 4).

Table 4. Adverse reactions

total number of side effect(3)	No. of cases
angialgia along the injection site	2
transaminase elevation	1
fever	1

고 안

PGE1은 혈관 평활근을 이완시킴으로써 혈류량을 증가시키고 혈소판 응집 억제를 나타내는 작용이 있어 말초혈관 질환의 치료에 사용되어왔다^{1,7)}. 교원성 질환에서는 주로 전신성 홍반성 루푸스 (SLE) 및 전신성 경화증 (SSc)에서 말초혈관질환이 흔히 합병되어 나타난다. SLE에서는 말초혈관에 면역복합체 침착으로 인한 혈관내피 손상이 나타나고, SSc의 경우 구심성 세동맥의 혈관운동장애, 혈관내 증성구 유착 및 혈소판 응집의 증대, 내피세포의 손상 및 부종등으로 인해 혈류 장애가 유발되어 말초혈관질환이 자주 합병된다^{2,8)}. PGE1은 체내에서 순환 면역복합체를 감소시키고, 증성구의 이동 및 활성화를 방지하는 효과가 밝혀져 교원성 질환에 동반된 말초혈관질환의 치료에 이용되고 있다^{9,10)}. 그러나 PGE1은 주사할 경우 폐순환을 한 번 거치는 동안 여러 효소에 의해 약 95%정도가 불활성화되어 지속적인 효과를 유지하기 위해서는 많은 양을 장기간 투여하여야 하는 문제점이 있어 임상적 적용에 어려움이 있어 왔다.

최근에 약물전달체계 (drug delivery system)에 많은 발전이 이루어져 왔는데 이중 대표적인 것이 지방입자 (lipid microsphere)을 약물의 담체로 이용하여 병변 부위에 약물을 주로 집중시키고 필요이외의 부위에는 분포를 억제하여 치료의 효율을 극대화하고 부작용을 최소화하는 기술이다³⁾. lipo-PGE1은 이러한 개념에서 0.2 μm의 직경을 가진 지방입자로 PGE1을 둘러싸서 PGE1의 체내 효율을 높이기 위해 개발된 약제이다.

본 연구에서는 lipo-PGE1제제의 임상적 유용성을 알아보기 위하여 4주간 매일 주사 후 치료 효과를 평가하였다. 수시간에 걸쳐 주사하여야 하는 기존 PGE1제제에 비해 외래에서 간편히 투여할 수 있는 장점이 있어 모든 환자에서 임상 시험을 마칠 수 있었다. 교원성 질환과 연관된 말초혈관질환의 임상양상은 피부 궤양 및 괴저, 수지 냉감, 마비감, 레이노 현상등으로 나타나게 된다. 따라서 본 연구에서도 치료 평가의

객관성을 높이기 위하여 폐양 및 괴저가 있는 환자로 국한하여 조사를 실시하였다. 폐양 및 괴저의 크기가 10%이상 감소한 경우가 전체 환자의 84%로 나타나 폐양 치료 효과를 확인할 수 있었다. 대조 약물을 통한 비교 조사가 이루어지지 못했지만 혈관에 작용하는 다른 모든 약제를 배제하여 PGE1에 의한 효과로 생각된다. 이미 여러 보고에서 PGE1은 교원성 질환과 연관된 말초혈관질환에 효과가 있음이 입증되고 있다.

Martin²⁾은 SSc에 합병된 말초혈관질환을 대상으로 PGE1 주사치료를 단일 맹검 교차실험을 실시하여 PGE1 치료군에서 84%의 임상 개선율을 보여 대조군의 25%에 비해 월등히 높은 치료 효과를 보고하였다. Hosh¹¹⁾은 free PGE1 (40 µg/day)와 lipo-PGE1 (5 µg/day) 정맥주사를 단일 맹검 교차실험하여 lipo-PGE1이 말초혈관질환의 전반적 개선율이 현저히 높다고 하였다. Mizushima⁵⁾은 135명의 많은 교원성질환 환자를 대상으로 이와 관련된 피부폐양 및 괴저 등 말초혈관질환에서 lipo-PGE1의 효과를 이중맹검시험으로 입증하였다. lipo-PGE1투여군의 63.2%에서 중등도 이상의 폐양 치유 효과를 보여 대조군의 29.2%에 비해 뚜렷한 효과를 보고하였다.

수지 폐양 및 괴저의 발생기전은 위에 열거한 원인들 외에도 온도 변화에 따른 혈관의 과민성 수축이 원인이 되기도 한다. 본 연구에서는 냉온에 노출된 후 수지 혈류량의 변화를 알아보기 위하여 수지 혈류압을 측정하여 치료 후 냉온 노출 후에 정상 혈류량으로의 회복이 치료전에 비해 빠르게 나타남을 알 수 있었다. 그러나 질환에 이차적으로 합병되어 나타난 레이노 현상에는 다른 연구자의 보고^{12,13)}와 마찬가지로 효과가 뚜렷하게 나타나지 않았다. 이는 아마도 레이노 현상의 발생기전이 다양한 원인으로 발생되기 때문인 것으로 생각된다.

본 연구에서 사용한 PGE1의 용량은 10 µg/day로 일반적인 PGE1 용량인 60-80 µg/day에 비해 훨씬 적은 양을 사용하여 치료 효과를 나타내었다. Lipo-PGE1이 free PGE1에 비해 적은 양으로 효과를 나타내는 기전은 다음과 같이 설명되고 있다. 첫째 지방질 입자(lipid microsphere)로 약물을 포장하여 free PGE1

에 비해 폐에서 불활성화가 감소되고, 둘째로 리포솜(liposome)같은 지방질 입자가 주로 염증성 병변부위와 혈관손상부위에서 주로 축적된다는 사실이 동물실험의 전자현미경 결과에서 입증되었다^{4,5,11)}. 따라서 투여량이 적어짐으로 인해 용량에 따른 약제에 의한 부작용 즉, 혈관 주사부위 자극성과 저혈압, 심계항진, 안면홍조 등의 혈관확장에 따른 전신 부작용을 줄일 수 있다. 이전의 연구⁵⁾와 마찬가지로 본 연구결과에서 lipo-PGE1이 혈관 주사부위의 자극성이 10%미만에서만 나타났고 혈관 확장에 따른 전신적 부작용도 나타나지 않았다. 기존 PGE1제제와 동시 투여하여 비교하지는 못했으나 타 연구자들의 보고 및 이전의 투여 경험으로 미루어 볼 때 전신 작용은 매우 미미한 것으로 사료된다. 약제 투여 후 혈액 및 뇨검사에서 이상을 나타낸 경우는 없었으나 단지 1예에서 약제 투여 종료 후 경미한 간효소치의 상승(AST/ALT; 36/32 → 66/78)을 나타냈으나 이후 2개월내에 정상치로 회복되었다. 이 환자의 경우는 소염진통제 및 항류마티스 약제를 같이 복용중이어서 PGE1에 의한 것이라고 결론내리기는 어렵지만 타 연구⁵⁾에서도 약 5%정도에서 간효소치의 상승을 보고하고 있어 정기적 간기능 검사가 요구된다고 본다.

본 연구의 결과로 lipo-PGE1은 기존 free PGE1제제에 비해 적은 투여 용량으로도 교원성 질환에 합병된 폐양 및 괴저 같은 말초혈관질환의 치료에 효과적이며, 외래에서도 단시간내 주사할 수 있는 잇점이 있고, 다량투여에 의한 전신 부작용을 줄일 수 있는 약제로 사료된다.

요 약

연구배경 :

Lipo-PGE1은 기존의 PGE1제제를 지방입자에 포장시켜 치료의 효율성을 높인 약제로 폐에서 불활성화를 억제하고 투여량을 줄일 수 있는 잇점이 있어 개발된 약제이다.

방 법 :

수지 폐양 및 괴저와 같은 말초혈관질환을 동반한

25명의 전신성 홍반성 루푸스 및 전신성 경화증 환자를 대상으로 lipo-PGE1을 매일 10μg씩 4주간 주사하여 효과 및 부작용을 조사하였다.

결 과 :

전체 환자중 68%에서 증상개선도를 보였고 84%에서 궤양 감소의 치료 효과를 보였다. 냉은 폭로후 15분에 수지 혈류압은 치료전에 비해 유의하게 상승하였다. 부작용은 매우 미미하였으며 주사부위의 혈관동통이 2예, 경미한 간효소치 상승 및 고열이 각각 1예에서만 관찰되었다.

결 론 :

이상의 결과로 lipo-PGE1제제는 기존 제제에 비해 투여가 간편하여 외래에서 손쉽게 주사할 수 있고, 적은 용량으로도 우수한 치료 효과를 나타내었고, 부작용도 경미하여 말초혈관질환이 합병된 교원성 질환에서 유용한 치료약제로 여겨진다.

References

- 1) Carlson LA, Olsson AG : Intravenous prostaglandin E1 in severe peripheral vascular disease. *Lancet* 1976; 2: 810.
- 2) Martin MFR, Dowd PM, Ring EFJ : Prostaglandin E1 infusions for vascular insufficiency in progressive systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1981; 40: 350-354.
- 3) Mizushima Y : Lipid microspheres as novel drug carriers. *Drugs Exptl Clin Res* 1985; 11: 595-600.
- 4) Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K : Prostaglandin E1 is more effective when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular disease in man. *J Pharm Pharmacol* 1983; 35: 666-667.
- 5) Mizushima Y, Shiokawa Y, Homma M, Kashiwazaki S, Ichikawa Y, Hashimoto H, Sakuma A : A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE1 incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. *J Rheumatol* 1987; 14: 97-101.
- 6) Nielsen SL, Lassen NA : Measurement of digital blood pressure after local cooling. *J Appl Physiol* 1977; 43: 907-910.
- 7) Clifford PC, Martin MFR, Sheddon EJ : Treatment of vasospastic disease with prostaglandin E1. *Br Med J* 1980; 281: 1031-1034.
- 8) Roberts WN, Hauptman HW, Ruddy S : Reversal of the vasospastic component of lupus vasculopathy by prostaglandin E1 infusion. *Arthritis Rheum* 1989; 32: S74.
- 9) Fantone JC, Kunkel SL, Zurier RB : Effects of prostaglandins on in vivo immune and inflammatory reactions. In Goodwin JS(ed.): *Prostaglandins and Immunity*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 123-127, 1985.
- 10) Yashikawa T, Suzuki H, Kato H, Yano S : Effects of prostaglandin E1 on collagen disease with high levels of circulating immune complexes. *J Rheumatol* 1990; 17: 1513-1518.
- 11) Hoshi K, Mizushima Y, Kiyokawa S : Prostaglandin E1 incorporated in lipid microspheres in the treatment of peripheral vascular diseases and diabetic neuropathy. *Drugs Exptl Clin Res* 1986; 12: 681-685.
- 12) Mohrland JS, Porter JM, Smith EA : A multiclinic, placebo-controlled, double blind study of prostaglandin E1 in Raynaud's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1985; 44: 754-760.
- 13) Pardy BJ, Hoarse Mc, Eastcott HHG : Prostaglandin E1 in severe Raynaud's phenomenon. *Surgery* 1982; 92: 953-965.