

약물요법

올바른 스테로이드 약물 사용법

저자 **최 선**

서울성모병원 약제부 UM

약학정보원 학술자문위원

개요

1940년대 개발된 이후 코르티코스테로이드 제제들은 다양한 염증성 질환과 자가 면역질환에 가장 널리 사용되는 효과적인 치료제 중 하나가 되었다. 그러나 이 약제들의 다양한 효능에도 불구하고 장기적으로 사용할 경우 골다공증 및 골절, 부신기능 억제, 고혈당증과 같은 널리 알려진 부작용을 유발할 수 있어, 이는 이러한 스테로이드 제제의 사용 제한 이유 중 하나이다. 이에 최근 발표된 review article을 중심으로 이러한 코르티코스테로이드 제제의 장기사용과 관련된 가장 일반적인 이상반응들과 모니터링 방법에 대해 알아보려고 한다.

키워드

스테로이드제제

1. 개요

코르티코스테로이드 제제는 부신피질에서 생성되는 천연 스테로이드 호르몬의 합성 동족체 약물들을 일컫는데, 이러한 합성 제제들도 천연 호르몬과 동일하게 글루코코르티코이드 작용과 미네랄코르티코이드 작용을 동시에 갖는다. 미네랄 코르티코스테로이드는 신세뇨관의 상피세포에서 이온 수송에 영향을 미치고 전해질과 수분 균형 조절에 관여한다. 또한 한편으로 이 약물들은 항염작용, 면역억제, 항증식작용 및 혈관수축작용 등을 나타내는데 이러한 작용은 항염증성 유전자들의 발현 증가 또는 염증성 유전자들의 발현 억제를 통해 다수의 염증 전구물질 생성을 억제함으로써 나타낸다.

2. 코르티코스테로이드의 성분별 특징

다수의 코르티코스테로이드 제제가 시판되어 사용되고 있으며, 이들 약물은 코르티코스테로이드의 유효성과 치료적 사용을 결정 짓는 역가(potency)나 지속시간, 미네랄코르티코이드 대 글루코코르티코이드 특성비가 각 특성별로 다르게 나타나고 주로 사용되는 전신성 코르티코스테로이드와 외용 코르티코스테로이드 성분의 특성은 다음과 같다.

1) 전신 코르티코스테로이드

Prednisone은 가장 널리 사용되는 전신성 코르티코스테로이드 성분이며 미네랄코르티코이드 활성에 비해 상대적으로 높은 글루코코르티코이드(Glucocorticoid, GC) 활성을 보이기 때문에 주로 항염증제 및 면역억제제로 사용된다. Methylprednisolone의 경우, prednisone 및 prednisolone과 유사하긴 하지만 미네랄코르티코이드 활성이 더 적기 때문에 수분저류와 같은 미네랄코르티코이드 활성이 더 적게 나타나야 하는 경우에 선호된다. Dexamethasone 역시 미네랄코르티코이드 활성이 적지만 prednisone이나 prednisolone에 비해 상

대적으로 더 긴 작용시간과 활성을 가진다. 따라서 장기간 사용할 시 심각한 HPA축 (Hypothalamic-pituitary-adrenal) 억제 작용을 나타낼 수 있어 중증의 급성 증상에 대해 단기간으로 사용하는 것이 바람직하다.

Cortisone 및 hydrocortisone의 경우에는 가장 약한 GC 활성을 갖고 있으며 미네랄코르티코이드 및 GC 활성 모두를 가지기 때문에 부신 기능 부전인 환자들에게 사용하기 적합하다. Fludrocortisone은 GC 활성에 비해 매우 높은 미네랄코르티코이드 활성을 가지기 때문에 일반적으로 애디슨 질환(Addison's disease)에서 알도스테론 대체 효과를 위해 사용된다.

표1. 전신 스테로이드의 특성 및 hydrocortisone에 대한 상대적 역가

| | Approximate equivalent dose* (mg) | Relative glucocorticoid activity | Relative mineralocorticoid activity | Duration of action (hours) | General therapeutic indications |
|----------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Glucocorticoids | | | | | |
| <i>Short-acting</i> | | | | | |
| Hydrocortisone | 20 | 1 | 1 | 8-12 | • Relatively high mineralocorticoid activity makes it suitable for use in adrenal insufficiency |
| Cortisone | 25 | 0.8 | 0.8 | 8-12 | • Similar to hydrocortisone |
| <i>Intermediate-acting</i> | | | | | |
| Prednisone | 5 | 4 | 0.8 | 12-36 | • High glucocorticoid activity makes it useful for long-term treatment, and as an anti-inflammatory/immunosuppressant |
| Prednisolone | 5 | 4 | 0.8 | 12-36 | • Similar to prednisone |
| Methylprednisolone | 4 | 5 | Minimal | 12-36 | • Anti-inflammatory/immunosuppressant |
| Triamcinolone | 4 | 5 | 0 | 12-36 | • Anti-inflammatory/immunosuppressant |
| <i>Long-acting</i> | | | | | |
| Dexamethasone | 0.75 | 30 | Minimal | 36-72 | • Anti-inflammatory/immunosuppressant; used especially when water retention is undesirable given its minimal mineralocorticoid activity • Usually reserved for short-term use in severe, acute conditions given its high potency and long-duration of action |
| Betamethasone | 0.6 | 30 | Negligible | 36-72 | • Similar to dexamethasone |
| Mineralocorticoids | | | | | |
| Fludrocortisone | ** | 10-15 | 125-150 | 12-36 | • Used for aldosterone replacement |

Table adapted from NICE, 2012 [1]; Furst et al., 2012 [8].

*Equivalent dose shown is for oral or IV administration. Relative potency for intra-ocular or intramuscular administration may vary considerably.

**Glucocorticoid doses which provide a mineralocorticoid effect that is approximately equivalent to 0.1 mg of fludrocortisone are: prednisone or prednisolone 50 mg, or hydrocortisone 20 mg.

Ref. A practical guide to the monitoring and management of complications of systemic corticosteroid therapy
Leu et al. *Allergy, Asthma & clinical Immunology* 2013,,9:30

2) 외용 스테로이드 제제

외용 스테로이드제제의 상대적 역가는 다양한 방법을 통해 측정할 수 있는데, 기제에서 약물이 방출되어 피부를 통과하는 능력, 약물 수용체에서의 활성도, 도포된 부위에서 소실되는 속도 등에 기초한 혈관 수축능이 가장 널리 사용되는 방법이다. 상대적 역가는 질환에 따른 적절한 약제 선택의 기준이 되며 우리나라에서는 가장 강한 역가를 가지는 Class 1 에서부터 가장 약한 역가를 가지는 Class 7 까지 총 7단계로 분류하는 방법이 주로 사용된다.

외용 스테로이드는 제형에 따라서도 역가가 달라지는 특징을 갖는데 그것은 외용제에 사용되는 기제가 약물의 흡수나 소실 속도에 영향을 많이 미치기 때문이다.

외용 스테로이드제제에서 가장 널리 사용되는 크림제형의 경우 유화된 형태의 제형이기 때문에 물에 잘 씻길 수 있지만 함유된 부형제에 따라서는 자극감을 줄 수 있다. 크림과 유사한 로션 제형은 물 성분의 함량이 더

높아 넓은 부위에 적용하기에 적합하다.

연고제의 경우에는 밀폐효과를 가지기 때문에 동일 성분에서 동일한 농도의 크림 제형보다 약물 침투가 더 빨리 일어나므로 건조한 피부에 적용할 때 효과적이다. 이외에도 젤 타입 등 다양한 제형이 시판되어 사용된다.

| Potency | Corticosteroids |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Class I (Super potent) | Augmented Betamethasone dipropionate 0.05% (o, c) Clobetasol propionate 0.05% (c, o) Diflorasone diacetate 0.05% (c, o) Halobetasol propionate 0.05% (c, o) |
| Class II (potent) | Amcinonide 0.1% (o) Betamethasone dipropionate 0.05% (c) Betamethasone dipropionate 0.05% (o) Desoximethasone 0.25% (c, o), 0.05% (g) Diflorasone diacetate 0.05% (o) Fluocinonide 0.05% (c, g, o, s) Halcinonide 0.1% (c) Mometasone furoate 0.1% (o) Triamcinolone acetonide 0.5% (o) |
| Class III (potent) | Amcinonide 0.1% (c, l) Betamethasone 0.05% (c) Betamethasone dipropionate 0.05% (c) Betamethasone valerate 0.1% (o) Diflorasone diacetate 0.05% (c) Fluticasone propionate 0.005% (o) Fluocinonide 0.05% (c) Halcinonide 0.1% (o) Triamcinolone acetonide 0.1% (o), 0.5% (c) |
| Class IV (mid-strength) | Betamethasone valerate 0.1% (l) Desoximethasone 0.05% (c) Fluocinolone acetonide 0.2% (c), 0.025% (o) Flurandrenolide 0.05% (o) Hydrocortisone valerate 0.2% (o) Hydrocortisone butyrate 0.1% (o) Mometasone furoate 0.1% (c) Triamcinolone acetonide 0.1% (c) |
| Class V (mid-strength) | Betamethasone dipropionate 0.02% (l), 0.05% (l) Betamethasone valerate 0.1% (c, l) Clocortolone 0.1% (c) Fluocinolone acetonide 0.025% (c) Flurandrenolide 0.05% (c) Fluticasone propionate 0.05% (c) Hydrocortisone butyrate 0.1% (c) Hydrocortisone valerate 0.2% (c) Prednicarbate 0.1% (c) Triamcinolone acetonide 0.1% (l) |
| Class VI (mild) | Alclometasone dipropionate 0.05% (c,o) Betamethasone valerate 0.1% (l) Desonide 0.05% (c) Fluocinolone acetonide 0.01% (c, s) Triamcinolone acetonide 0.1% (c) |
| Class VII (mild) | Dexamethasone 0.1% (c, g) Hydrocortisone 0.25% (l), 0.5% (o,c,l), 1% (o,c), 2% (l), 2.5% (o,c,l) Hydrocortisone acetate 0.5% (o,c), 1% (o, c) Methylprednisolone 1%, prednisolone |

* o: ointment, c: cream, l: lotion, g: gel, s: solution

Ref. 일차진료 의사를 위한 외용스테로이드제제의 사용 지침, 문상은, 가정의학회지 제21권 제9호 2000

3. 스테로이드 사용과 이상반응

스테로이드 요법을 장기간 사용하게 될 경우 다양한 이상반응이 알려져 있는데 전신 약물요법 사용시 주요 부작용을 요약하여 정리해보면 다음과 같다.

1) 골 관련 부작용

스테로이드 약물들은 장기간 사용시 골 대사에 영향을 주게 되는데 한 메타분석에서는 성인이 1일 5mg 이상의 prednisolone(또는 대응량)을 사용하는 경우 중대한 골밀도 감소를 보이는 것으로 나타났으며, 치료 후 3개월에서 6개월 사이에 골절 위험이 증가하는 것으로 나타났다. 이러한 골절 위험 증가는 환자의 연령, 성별, 기저 질환과는 독립적으로 나타나는 것으로 보고되고 있다.

또한 스테로이드 장기 사용시 골괴사가 나타나기도 하는데 이는 스테로이드성 골다공증의 발생이 없었던 경우에도 보고되고 있다.

2) 부신 위축

부신 위축은 외인성 스테로이드 성분에 HPA 축이 노출된 결과 부적절한 코르티솔이 생성 또는 감소되어 나타난다. 이러한 부신 위축은 스테로이드 치료 기간이나 용량과 절대적으로 비례하지는 않아서 고용량 스테로이드 요법의 경우에는 5일 정도의 단기 치료에서도 나타날 수 있다. 부신위축과 관련하여 유의할 점은 전신 스테로이드 요법 뿐 아니라 외용 스테로이드 제제 사용시에도 전신 흡수를 통해 이와 같은 이상 반응이 나타날 수 있다는 점이다.

장시간형 제제들이 이러한 이상 반응과 더 관련성이 높으며, 스테로이드 제제의 투여 시간도 부신 위축과 관련되는 것으로 보고되고 있다. 아침 시간의 스테로이드 투여가 저녁시간 투여보다 부신 위축 부작용 발생 위험이 더 낮은 것으로 알려져 있고, 매일 투여 요법 보다는 격일 투여가 더 부신위축 발생 빈도가 낮은 것으로 알려져 있다.

3)쿠싱 증후군 및 체중 증가

장기간 스테로이드 요법이 체중 증가와 쿠싱증후군을 유발하는 것은 잘 알려져 있는 사실이다. 쿠싱 증후군은 스테로이드 약물 요법을 시작한 후 첫 두 달 이내에 나타날 수 있으며 이러한 합병증의 위험은 용량 및 사용 기간 모두에 비례하는 것으로 보고되고 있다. 이러한 이상반응의 위험은 어린 환자들에서 더 높게 나타나며, 더 높은 BMI를 갖는 경우와 1일 칼로리 섭취량이 높은 경우에 상대적으로 더 높다는 연구 결과도 있다.

4)고혈당 및 당뇨

외인성 스테로이드의 사용은 고혈당과 관련되는데, 이는 스테로이드가 특히 고용량에서 인슐린 저항성을 증가시키기 때문인 것으로 알려져 있다. 혈당 관련 이상반응 역시 스테로이드 투여 용량 및 기간과 관련이 있으며, 한 연구에서는 hydrocortisone 대응량에 따라 고혈당의 오즈비가 증가하는 것으로 보고되었다. 이러한 혈당 상승은 식후 혈당 보다는 공복시 혈당 수준에 더 큰 영향을 미치는 것으로 보고되고 있다.

5) 안과적 부작용

스테로이드 사용은 백내장 및 녹내장을 유발하는 것으로 알려져 있으며, 백내장의 경우에는 주로 국소 요법 보다는 전신요법을 사용한 경우에 더 흔하게 나타난다. 백내장 발생은 경구 prednisone(또는 대응량)을 1일 10mg 이상 최소 1년간 복용한 경우에 발생하는 것으로 알려져 있고, 녹내장은 스테로이드 사용에 따른 더 심각한 안과적 부작용인데, 전신 스테로이드 요법으로 안압 상승, 시야 손실, 시신경 위축등과 같은 녹내장 증상이 유발될 수 있다. 전신 약물 요법을 중단하면 안압 상승은 수주 내에 소실되지만 시신경 손상은 비가역적으로 나타나므로 유의해야 할 부작용 중 하나이다.

6) 피부 이상 반응

스테로이드는 위축성 변화를 통해 피부가 얇아지고 약해지는 현상을 일으키게 되고 착색을 유발하기도 한다. 피부가 얇아지는 현상은 투약 중단 시 소실되지만 색소 침착은 영구적으로 나타나기도 한다.

약사 Point

1. 다양한 질환에 효과적으로 적용할 수 있는 스테로이드제제는 질환별 진단에 따라 적절한 성분을 선택하여 사용하여야 한다.
2. 또한 각 제제별 작용 시간 및 역가에 있어서 각기 다른 특성을 보이므로 장기간 사용시에는 반드시 부작용에 대한 모니터링과 함께 필요한 실험실적 검사가 병행되어야 할 것 이다.



참고문헌 ■

Leu et al. A practical guide to the monitoring and management of complications of systemic corticosteroid therapy Allergy, Asthma & clinical Immunology 2013,9:30

문상은, 일차진료 의사를 위한 외용스테로이드제제의 사용 지침, 가정의학회지, 제21권 제9호 2000