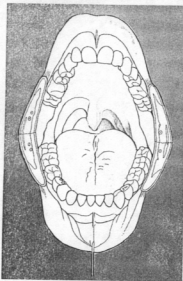
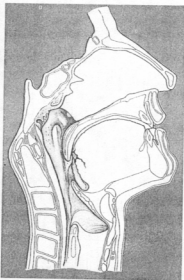
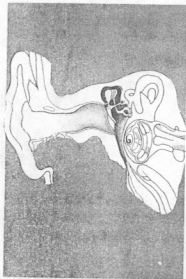


臨床耳鼻咽喉科

第 8 卷 第 1 號

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 8 No. 1



특집 :

이비인후과 질환과 스테로이드

- 1. 스테로이드 및 유사합성
제제의 약리작용
- 2. 스테로이드 제제의 사용과
부작용 및 그 대책
- 3. 이과 영역에서의 스테로이드
제제의 적용
- 4. 비과 영역에서의 스테로이드
제제의 적용
- 5. 두경부 영역에서의 스테로이
드의 역할

원 저 48

임 상 108

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 8, No. 1, May, 1997

CONTENTS

Pharmacological Action of Steroids Hormones and their Synthetic Analogs	Byung Yong Rhim	(1)
Use of Steroids, Side Effects and Countermeasures ...	Young Sik Choi, Yo Han Park	(11)
Clinical Use of Steroids in Otolaryngology	Kwang Sun Lee, Hyo Joon Kim	(21)
The Clinical Application of Glucocorticosteroids in Rhinology	Joong Hwan Cho	(31)
Role of Steroids in Head and Neck Diseases	Jong Ouck Choi	(42)
Analysis of Operative Findings of Aural Cholesteatoma in Children ...	Jung Hun Lee	(48)
The Effect of Laser-assisted Uvulopalatoplasty on the Eustachian tube Function	Si Young Park et al	(56)
Comparison of Allergic Tests in Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma Patients	Seung Heon Shin et al	(60)
Clinical Study on the Operated Cases of Unilateral Sinus Diseases	Seok Chan Hong et al	(67)
Comparative Analysis of Findings in Paranasal Plain X-Ray and Sinus CT Scan in Diagnosis of Chronic Sinusitis	Sang Hou et al	(72)
A PCR Study using Tissue Microdissection Technique in Formalin-fixed Paraffin-embedded Specimen	Jae Yul Park et al	(78)
Morphologic Study on a Vascularized Composite Flap for Tracheal Reconstruction in Rabbit : II. Electronmicroscopic study	Eun Seo Kim	(84)
Malignant Mixed Tumors arising in Submandibular Gland	Jong Ouck Choi et al	(91)
Usefulness of CCD camera in Photography using Telescope	Soo Geon Wang	(96)
Incidence of MRSA and Hospital infection on the Otolaryngological ward	Kyong Myong Chon et al	(102)
A Case of Transcochlear Approach for Acoustic Neuroma	Jae Hwan Je Kal et al	(108)
Pneumocephalus Secondary to Mastoid Surgery	Hyun Ho Lim et al	(114)
A Case of Type 2 Neurofibromatosis	Hong Lim Do et al	(119)
A Case of Cholesterol Granuloma Presenting as External Canal Mass	Sang Yeon Kim et al	(126)
Treatment of the Othematoma Using Cotton Bolster	Kyung Tae et al	(130)
A Case of Treatment of Foreign Body by use of Osteoplastic Frontal Sinus Surgery	Jin Hwan Kim et al	(135)
Two Cases of Angiofibroma in the Nasal Cavity of the Pregnant Women	Hyun Ung Kim et al	(140)
Removal of Mouth Floor Epidermoid Cyst through Intraoral Approach : 3 Cases	Jae Min Cho et al	(146)
A Cases of Tuberculosis of the Palatine Tonsil	Si Young Park et al	(154)

Published by the Pusan-Kyongnam

Otolaryngological Society

*Department of Otolaryngology, College of Medicine,
Pusan National University, 1-10 Ami-Dong, Suh-Ku
Pusan, Korea 602-739*

임상 이비인후과

제 8 권 제 1 호

1997. 5. 25

목 차

특집 : 이비인후과 질환과 스테로이드

스테로이드 및 유사합성 제제의 약리작용	임 병 용 (1)
스테로이드 제제의 사용과 부작용 및 그 대책	최 영 식, 박 요 한 (11)
이과 영역에서의 스테로이드 제제의 적용	이 광 선, 김 효 준 (21)
비과 영역에서의 스테로이드 제제의 적용	조 중 환 (31)
두경부 영역에서 스테로이드의 역할	최 종 욱 (42)

원저 :

소아 진주종성 중이염의 수술소견에 대한 분석	이 정 현 (48)
레이저 구개성형술이 이관기능에 미치는 영향	박 시 영 외 (56)
알레르기성 비염 환자와 기관지 천식환자의 알레르기 검사결과와의 비교 분석	신 승 현 외 (60)
편측성 부비동 질환의 수술례에 대한 임상적 고찰	홍 석 찬 외 (67)
만성 부비동염의 진단에서 단순 X선 촬영상과 전산화 단층촬영상의 비교검토	허 상 의 (72)

포름알린 고정 후 파라핀에 포매된 조직에서 Tissue Microdissection

Technique을 이용한 PCR 연구	박 재 욱 외 (78)
토끼 기관에 이식한 혈행성 연골막-구강점막 복합피판의 형태학적 연구	김 은 서 (84)
악하선의 악성혼합종양	최 종 욱 외 (91)
내시경을 이용한 사진촬영시 CCD 카메라의 유용성	왕 수 건 (96)
이비인후과 병동에서의 MRSA의 감염	전 경 명 외 (102)

임상 :

경와우 접근법에 의한 청신경초종 수술 1례	제갈재환 외 (108)
유양동 수술 후 발생한 기뇌종	임 현 호 외 (114)
제2형 다발성 신경섬유종종 1례	도 홍 립 외 (119)
외이도 종괴양상으로 나타난 콜레스테롤 육아종	김 상 연 외 (126)
Cotton Bolster를 이용한 이개혈종의 치료	태 경 의 (130)
골성형술을 이용한 전두동 이물 치험 1례	김 진 환 외 (135)
입신중에 발생한 혈관섬유종 2례	김 현 용 외 (140)
구강내 접근법을 통한 구강저 유포피낭종의 3 치험례	조 재 민 외 (146)
구개편도에 발생한 결핵 1례	박 시 영 외 (154)

스테로이드 및 유사 합성 제제의 약리 작용

부산대학교 의과대학 약리학교실
임 병 용

Pharmacological Action of Steroid Hormones and their Synthetic Analogs

Byung Yong Rhim, M.D.

Department of pharmacology, Pusan National University, College of Medicine, Pusan, Korea

1. 서 론

Steroid란 4개의 ring을 가진 cyclopentano-perhydrophenanthren 핵을 가진 물질을 일컫는다. 따라서 체내에는 cholesterol, ergosterol 등의 sterol로 불리는 고급 알코올과 estrogen, progesterone 등 OH기가 없는 물질을 포함하여 수많은 스테로이드 물질이 존재하며 스테로이드 호르몬은 성호르몬 (androgen, progestins, estrogens)과 부신피질에서 유리되는 호르몬을 총칭하는 스테로이드 구조를 가진 21개의 탄소로 구성된 호르몬을 총칭한다(그림 1). 그러나 일반적으로 임상적 용도로 항염증제, 면역억제제 등으로 사용하는 스테로이드 제제는 부신피질에서 유리되는 corticosteroid 중 glucocorticoid (cortisol) 유사 합성 제제를 뜻한다. 따라서 본 종설에서는 여러 가지 스테로이드 호르몬 중 glucocorticoid 및 유사 합성 제제의 약리학적 작용을 간략하게 살펴보고자 한다.

Hench (1929)가 일찌기 관절염 환자가 임신 중이거나 황달증상을 보일 때 일시적인 병세의 경감을 보인다는 사실에 착안하여 어떤 대사

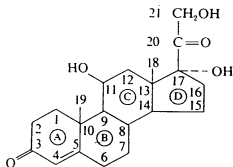


그림 1. 스테로이드 호르몬의 기본구조

산물이 병세 경감의 원인이라고 믿었다. 나아가 항류마티스성 물질로서 부신피질 호르몬이 고려되고 급성 류마티스성 관절염의 증례에서 임상실험을 하여 극적인 치료효과가 있다고 발표하였다. 그 이후에 부신피질 자극 호르몬 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)의 치료 효과도 입증되었다. 이와 같은 Hench 등 (1949)에 의한 스테로이드 호르몬의 임상적 시도는 곧바로 많은 흥미를 일으켜 관절염 치료의 여러 분야로 치료적 적용이 확대되어 현대 의학에서 하나의 경이적인 치료 약물로 등장하게 되어 각종 난치성 질환의 치료에 지대한 성과를 거두게 되었다.

KEY WORDS : Steroid Hormone · Synthetic Analogs · Pharmacological Action

임상적인 연구이외에 cortisone의 임상 분야에서의 성공은 1950년대의 기초 연구에도 촉진적인 역할을 하였으며 또한 이 시기에 현재 사용되는 대부분의 cortisol의 합성 유사 약물이 개발되었으며 cortisol류 약물의 선택을 위한 실용적인 기술이 임상에게 유용하게 되었다.

부신피질 스테로이드 제제의 효과적인 임상적인 사용은 이 약제들의 분리, 구조의 설명 및 경제적인 합성 등에 의해 가능해졌으며 화합물의 구조를 변경함으로써 다양한 합성 유사 약물을 생산하게 되어 현급에 와서는 다양한 질병에 광범위하게 사용되고 있으나 주로 항염증효과를 기대하여 치료에 이용되는 것이 대부분이다.

2. 생성 및 분비

부신피질에서 분비되는 스테로이드 호르몬들은 약 30종에 이르며 이들은 주기능에 따라서 3군으로 분류한다. 미네랄 대사에 관여하는 mineralocorticoid, 당대사에 주로 관여하는 glucocorticoid와 성호르몬 류이다. 그러나 같은 류에 속하는 것이라도 분량이 적거나 강도가 약한 것들이 대부분이기 때문에 실제 문제 시 되는 것은 수 종의 corticoid뿐이다. 미네랄 대사에 주로 관여하는 피질호르몬은 aldosterone이며 당류대사에 관여하는 것은 cortisol이고 성호르몬으로서 남성호르몬인 dehydroepiandrosterone이 분비되고 있으나 정상인에서 성호르몬의 존재의의는 별로 없다. 부신피질 호르몬은 cholesterol로부터 합성되며 이에 쓰이는 cholesterol의 대부분은 혈장으로부터 공급된다.

Glucocorticoid는 부신피질의 속상대(zona fasciculata)에서 합성되며 mineralocorticoids는 수구대(zona glomerulosa)에서, 부신 androgen는 망상대(zona reticularis)에서 생성된다.

부신피질 호르몬의 합성은 cholesterol의 측쇄가 제거되어 pregnenolone이 생성되며 이로

부터 3가지 과정으로 나누어진다. 즉 pregnenolone으로부터 직접 mineralocorticoids가 합성되는 과정, C_{17} 이 hydroxylation되어 17-hydroxypregnenolone이 된 다음 glucocorticoid가 합성되는 과정, 그리고 17-hydroxypregnenolone으로 다시 dehydroepiandrosterone이 된 다음 androgen이 합성되는 과정이다.

사람에 있어서 주된 glucocorticoid인 cortisol은 뇌하수체에서 유리되는 ACTH에 의하여 그 분비가 조절된다(그림 2). 뇌하수체에서의

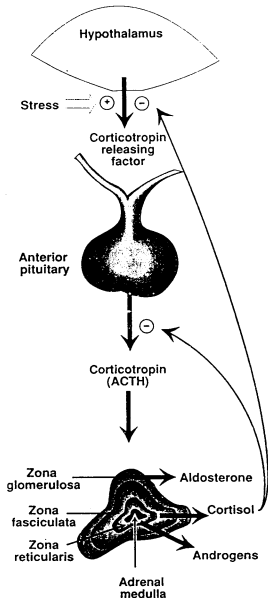


그림 2. Corticosteroid의 분비 조절

ACTH 분비는 시상하부의 정중 용기 (median eminence)로부터 유리되는 corticotropin-releasing hormone (CRH)에 의하여 조절되는데, ACTH는 부신피질의 세포막 수용체에 작용하여 부신피질 호르몬의 합성을 촉진한다. 부신피질에서의 cholesterol 동원능력은 부신피질 호르몬 생성의 속도 조절 기전이며 촉매 산화 과정은 스테로이드 생합성의 첫단계이다.

ACTH는 혈중 지질 단백질로 부터의 cholesterol 섭취를 증가시키고, 섭취된 cholesterol의 mitochondria 내 이동을 촉진하는 동시에 cholesterol을 pregnenolone으로 전환시키는 desmolase를 활성화시킨다. ACTH의 과도한 자극 또는 다른 어떤 원인 (합성 부신피질 호르몬제 투여 등)에 의하여 cortisol을 비롯한 유사물질의 혈중 농도가 증가되었을 때는 ACTH 유리가 억제되며 부신피질 스테로이드는 뇌하수체에서 ACTH 생산을 위한 mRNA의 농도를 감소시킨다.

이와같이 ACTH의 합성 이전단계에서 억제하는 되먹이 기전을 "slow feedback"이라 하며 또 하나의 되먹이 기전, 즉 glucocorticoid의 혈중 농도가 증가하기 시작할지 몇초 내지 몇분 이내에 나타나는 "fast feedback"도 있다. 이 fast feedback 기전은 아마도 뇌하수체 또는 보다 상부의 세포막에 존재하는 glucocorticoid에 대한 수용체에 의하여 매개되는 것으로 추측된다. 반대로 cortisol치가 떨어지면 CRH 분비가 증가하고 이 인자는 뇌하수체 문맥을 통해 뇌하수체의 호염기세포 (basophilic cell)로 운반되어 adenylate cyclase와 protein kinase를 활성화시켜 ACTH 분비가 항진된다. 이러한 ACTH-cortisol 조절기능은 중추신경계의 다른 부위에서 오는 자극, 즉 스트레스로 인해 많은 영향을 받으며 심한 스트레스하에서는 CRH의 계속적인 유리로 cortisol 분비가 5~10배까지 증가하는 데도 불구하고 ACTH 분비억제가 잘 나타나지 않는다. 정상인의 ACTH 및 cortisol의 분비율과 혈중농도는 주야간에 변동이 있으며 아침시간이 가장 높고 차차 감소되어 자정 가까이에서 가장 낮다.

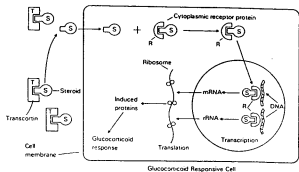


그림 3. Glucocorticoid의 작용기전

3. Corticosteroid의 일반적 작용기전

부신피질 스테로이드 (corticosteroids)는 다른 스테로이드 호르몬처럼 단백질 합성 속도를 조절함으로써 작용을 나타낸다. 즉 corticosteroid는 표적조직에 있는 특이 수용체 단백질과 반응을 하여 corticosteroid 반응성 유전자의 발현을 조절하여 여러 표적조직에서 합성되는 일련의 단백질합성 단계를 변화시킨다 (그림 3). 부신피질 스테로이드가 세포질 내에서 수용체 단백질과 결합하면 수용체로부터 heat-shock protein이라는 인산화된 단백질이 분리되고 스테로이드-수용체 복합체 (complex)에는 구조 변화가 일어난다. 그후 이 복합체는 핵으로 들어가 DNA와 결합하여 전사 (transcription)를 조절하는데 DNA의 결합부위는 glucocorticoid responsive elements (GREs)라고 하는 짧은 DNA 염기서열로 유전자의 promote 부위에 위치하고 있다. 유전자 발현과 단백질 합성의 변화를 일으키는 시간의 경과를 관찰할 경우 corticosteroid의 대부분의 효과는 즉각적이지 아니하며 수시간이 경과한 경우 명확하게 된다. 이러한 사실은 corticosteroid 치료에 대한 명확한 효과를 나타내기 전에 지연시간이 일반적으로 관찰되기 때문에 임상적으로 매우 중요하다. 비록 corticosteroid가 주로 표적유전자의 발현을 증가시키는 작용을 하지만 glucocorticoid가 표적유전자의 전사를 감소시키는 것은 잘 알려져 있다. 이러한 유전자에 대한 효과와는 반대로, 최근의 보고에 의하면 corticosteroid의 몇몇 작용은 즉각적이

며 세포막에 부착되어 있는 수용체를 매개로 이루어진다고도 한다.

4. 생리적 기능과 약리학적 작용

가. 생리학적 작용

Corticosteroid는 광범위한 작용을 나타낸다. 이러한 작용 중에는 탄수화물, 단백질, 지질 대사의 조절, 체액과 전해질 평형의 유지, 심혈관계, 면역계, 신장, 골격근, 내분비계, 그리고 신경계의 정상적 기능의 보호와 유지 등의 작용을 가지고 있다. 나아가 아직 명확한 작용 기전이 밝혀져 있지는 않지만 corticosteroid가 유기체로 하여금 해로운 자극이나 환경적 변화와 같은 스트레스 상황에 대한 대응 등 생체의 항상성(homeostasis) 유지에 중요한 역할을 한다. 이외에도 다른 호르몬 분비 즉 glucagon과 성장 호르몬 분비에도 영향을 미치고 항염증작용과 면역억제작용 등 다양한 작용을 나타내고 있다.

부신피질 호르몬의 작용은 생체가 노출되어 있는 환경 및 활동상태에 따라 투여량이 생리적일 수 있고 또한 약리학적일 수도 있다. 즉 부신피질을 제외한 동물의 생명을 유지하기 위하여 환경조건이나 음식 및 전해질 섭취를 잘 조절하면 부신피질 호르몬이 필요 없거나 또는 소량으로도 충분하지만 스트레스하에서는 많은 양이 필요하다.

최근까지 corticosteroid의 작용은 생리학적(정상적 일일 분비량의 수준에서의 corticosteroid의 작용) 또는 약리학적인(정상적인 일일 corticosteroid의 생산량을 초과한 용량에서의 효과) 면에서 관찰되어 왔다. 보다 최근의 개념으로는 corticosteroid의 항염증작용이나 면역억제작용을 제시하고 있으며, 염증반응과 관련한 많은 면역 매개 물질들이 혈관 긴장도를 감소시키며 부신피질 호르몬에 의해 억제 작용(unoppose)이 나타나지 않으면 심혈관 허탈(cardiovascular collapse)을 일으킬 수 있다.

이러한 가설은 cortisol의 일일 생산량이 심

한 스트레스 상황에서 적어도 10배 이상의 현저한 증가를 가져올 수 있다는 사실로 증명될 수 있으며 더불어 앞으로 설명하겠지만 corticosteroids의 약리학적 작용은 조직에 따른 차이를 보이고 있으며 많은 생리학적 작용들이 같은 수용체를 매개하는 것으로 추측된다. 그러므로 약물로 사용되는 다양한 glucocorticoid들이 치료효과와 더불어 생리학적 과정에 있어서 심각한 부작용을 가지고 있다.

Corticosteroids의 작용은 다른 호르몬의 복잡한 경로와 관련성이 있다. 예를 들어 지방분해 호르몬이 없는 경우 cortisol은 실제적으로 지방세포에 의한 지방분해에 대한 실제적인 효과가 없다. 뿐만 아니라 glucocorticoid가 없는 경우, epinephrine, norepinephrine 같은 catecholamine은 지방분해에 대해서 미진한 효과를 나타낸다. 그러나 소량의 glucocorticoid를 투여한 경우 이러한 amine의 지방분해 작용은 현저히 강화된다. 이러한 corticosteroid의 다른 호르몬 조절인자와의 상호작용 효과를 관용(permissive)이라고 일컬으며 대부분 스테로이드에 의한 단백질 합성에서의 변화 등의 조직 반응에 대하여는 조절작용을 나타내게 된다.

Corticosteroid는 일반적으로 Na^+ 저류, 탄수화물 대사(glycogen 당원의 간내 저장과 포도당 신생)에 대한 효과나 항염증작용에 대한 상대적인 강도에 의하여 glucocorticoid와 mineralocorticoid로 분류되어 진다.

Cortisol 같은 glucocorticoids는 간의 당원 저장 능력, 골격근 작업 능력, 림프조직 위축(involution) 및 항염증효과 등이 서로 비례하여 나타나나 Na^+ 저류에는 거의 영향을 미치지 않는다. 그러나 desoxycorticosterone 같은 mineralocorticoids는 Na^+ 저류 능력은 크나 간의 당원 저장 또는 항염증효과에는 아무런 영향을 주지 않는다. 그러나 반드시 명심해야 할 것은 많은 스테로이드가 cortisol이나 prednisone 등의 glucocorticoid로 분류되는 임상적 용도가 광범위한 스테로이드 제제들의 대부분에서 미약하나마 의미있는 mineralocorticoid 작용 즉 체내 Na^+ 저류 작용을 가지고 있는

점이다. 따라서 임상적으로 체액이나 전해질 조절에 있어서의 변화는 이러한 glucocorticoid의 mineralocorticoid 작용에 의하여 야기된다고 할 수 있다.

부신피질에서의 정상적인 분비의 경우나 전해질 조절에 영향을 미치는 최소 용량의 aldosterone은 의미 있는 glucocorticoid의 작용을 가지고 있지 않고 순수한 mineralocorticoid의 작용만을 나타낸다.

나. 탄수화물 및 단백질 대사

Glucocorticoid는 탄수화물과 단백질 대사에 대해 강력한 효과를 가지고 있다. 간장에서 간당원으로서의 포도당 침착을 촉진하거나 아미노산과 glycerol로부터의 포도당 형성을 촉진하고 단백질 이화작용(catabolism)을 항진한다. 즉 간에서 당원신생에 관여하는 많은 효소를 활성화 시킨다. 예를 들면, phosphoenolpyruvate carboxykinase, fructose-1, 6-diphosphatase 및 glucose-6-phosphatase 등의 농도가 증가된다. 그러나 이들 효소가 유도되기 까지는 장시간이 걸리므로 초기작용이라고는 볼 수 없다. 또한 tyrosine aminotransferase 및 tryptophan pyrolase와 같은 특수 효소의 합성을 자극함으로써 당원신생이 항진되는 한 요인이 되기도 한다. 말초에서는 glucocorticoid는 포도당의 이용을 감소시키고, 단백질 이용을 증가시키며, 지방분해를 활성화시킴으로 당원신생에 필요한 아미노산과 glycerol을 제공하고 혈장의 glucogen의 농도가 증가하게 되어 이 역시 당원신생을 자극하여 결과적으로 혈당을 증가시키게 된다. 포도당대사에 대한 이러한 효과 때문에 대량의 glucocorticoid로 치료하는 경우 공복시 혈당이 증가되고 insulin에 대한 저항이 상승하여 당내성(glucose tolerance)이 감소되며 당뇨가 생기는 등 당노병성 증상(diabetic syndrome)이 나타나며 심한 단백질 소모현상을 초래한다. 따라서 당뇨병 환자에서는 그 증상을 더욱 악화시킨다. 또한 질소 배설을 증가시키며 포도당 생성을 항진시키는데 이것은 단백질이 탄수화물로 전환되는 현상이다. 이와

같이 간이나 말초조직에서 당원신생이 항진되므로 많은 조직으로부터 아미노산이 동원되어 림프계와 근육이 위축(atrophy) 되든가 피부가 얇어지며 골다공증(osteoporosis) 등의 음성 질소 균형(negative nitrogen balance)을 수반한다.

다. 지질대사

Corticosteroid의 지질대사에 대한 두가지 효과에 대해 잘 알려져 있다. 첫째로는 Cushing 증후군과 같은 hypercortism의 경우 체지방의 재분포에 있어서 극적인 효과를 가지고 있다. 또 하나는 성장호르몬이나 β -아드레날린성 수용체 효현제 등의 다른 인자가 지방세포에 대한 지방분해(lipolysis)를 촉진시키는 작용이다. 즉 과량의 glucocorticoids를 장기간 투여하거나 Cushing 증후군 환자의 경우 지방의 재분포에 이상을 초래하여 목 뒤쪽에 심한 지방 축적이 나타나는 들소 목덜미(buffalo hump)나 얼굴 주위에 지방이 축적되어 월상안(moon face)을 나타내며 이때 사지의 지방은 소실된다. 이는 Cushing 증후군 환자에서 혈당량이 증가되어 그로 인해 insulin 농도가 상승되면 지방세포의 지방합성을 촉진하고 지방분해를 억제한다. 사지의 지방세포가 전신의 지방세포보다 insulin에 대해 덜 예민하기 때문이다.

라. 전해질과 수분 유지

Aldosterone과 같은 mineralocorticoid는 체액과 전해질 평형의 유지에 중요한 역할을 한다. 이러한 증거는 내피질부위를 제거함으로써 인한 glucocorticoid의 생산의 소실에도 불구하고 뇌하수체를 제거한 동물의 경우 정상적인 전해질 평형이 관찰됨으로 증명되었다. Mineralocorticoid는 신장의 원위세뇨관과 집합관에 작용을 하여 세뇨관내 체액으로부터 Na^+ 재흡수를 증가시키고 K^+ 이나 H^+ 의 신장에서의 분비를 증가시킨다.

대장, 타액선, 췌외분비선, 땀샘 등의 다른 조직에서 유사한 작용을 나타낸다. 따라서 이

호르몬의 과잉분비나 과량투여시 Na^+ 의 저류와 K^+ 의 감소로 alkalosis를 일으키고 세포외액의 삼투압의 증가로 세포내액이 세포외액으로 이동된다. 반대로 부신기능 부전시에는 K^+ 은 체내에 축적되나 Na^+ 의 배설이 증가되므로 세포외액의 삼투압이 떨어진다. 그 결과 수분은 세포외로부터 세포내로 이동되며 콩팥을 통해 배설되는 수분의 소실과 더불어 세포외액은 현저히 감소된다. 세포는 hydration되고 혈장량은 줄어들 뿐 아니라 적혈구는 팽창하므로 적혈구 용적(hematocrit)은 증가한다. Na^+ 의 배설이 증가되는 것은 콩팥의 Na^+ 재흡수가 억제된 결과이며 K^+ 의 배설이 감소되므로 체내축적에 의한 과칼륨혈증을 일으킨다. 따라서 부신기능 부전시 적절한 mineralocorticoids나 NaCl 를 투여하지 않으면 세포외액량이 감소되고 순환기능 부전 내지 신부전(renal failure)을 초래하여 사망할 수 있다.

만성적으로 과aldosterone혈증은 고혈압을 야기하며 이와는 반대로 저aldosterone혈증은 저혈압과 순환기 허탈을 야기한다. 땀샘에 있어서 mineralocorticoid의 전해질조절에 있어서의 효과 때문에 부신기능부전 환자의 경우 특히 고온환경에서 과도한 발한을 통하여 Na^+ 소실과 체액감소를 유발하게 된다.

Glucocorticoid는 또한 Ca^{2+} 대사에 대한 다양한 작용을 나타낸다. 장관의 경우, 스테로이드는 아직 알려지지 않은 작용기전을 통하여 Ca^{2+} 의 흡수를 방해하며 반면에 신장의 경우에는 Ca^{2+} 의 분비를 증가시킨다. 이러한 효과를 종합해 볼때 체내 총 Ca^{2+} 의 저장을 감소시키는 방향으로 작용한다.

다. 심혈관계

Desoxycorticosterone은 최초로 합성되어 Addison병 치료에 사용된 부신피질 호르몬으로서 glucocorticoids 효과는 전혀 가지고 있지 않으며 전해질에 미치는 영향은 aldosterone과 같으나 그 강도는 아주 미약하다.

Cortisol은 미약한 Na^+ 저류 및 K^+ 배설작용이 있으나 그 작용은 aldosterone에 비해 효

능이 아주 떨어진다. Cortisol을 급성적으로 투여해도 H^+ 의 배설이 증가되지 않으나 Na^+ 을 투여할 경우 cortisol은 Na^+ 배설을 증가시킨다. 이는 사구체여과율(GFR)을 증가시키며 신세뇨관의 분비를 자극하기 때문이다. 이런 현상은 aldosterone이나 desoxycorticosterone에서는 볼 수 없다.

부신피질 호르몬이 부족하면 혈액의 양은 감소되고 점도(viscosity)는 증가되며 저혈압, 심지어 순환계 허탈을 유발할 수도 있다. 더구나 이 호르몬이 전혀 없을 경우 모세혈관의 투과성이 증가되며 소혈관의 혈관운동에 이상이 오며 심장의 크기와 심박출량이 줄어든다. 반대로 이 호르몬이 과다하면 고혈압과 저칼륨혈증을 일으킨다. 고혈압을 일으키는 확실한 기전은 밝혀져 있지 않으나 Na^+ 의 과다 저류로 동맥벽에 부종을 일으켜 동맥 내경이 좁아짐으로 인한 말초 저항 증가가 한 원인이 되며 angiotensin이나 catecholamine에 대해 혈관이 과민반응을 일으키는 것도 한 인자가 된다고 하며 ADH도 관여한다고 한다.

Corticosteroid의 순환기에 대한 주된 작용은 일차적으로 신장에서의 Na^+ 의 저류 등 mineralocorticoid 효과에 기인한다. 고혈압은 심혈관계에 대해 동맥경화증의 증가, 뇌출혈, 뇌경색, 고혈압성 심근병증 등의 여러가지 부작용을 유발하게 된다.

Corticosteroid의 심혈관계에 대한 두번째의 중요한 작용은 다른 혈관 활동성 물질에 대한 혈관에 대한 반응성을 증가시키는 것이다. 부신기능 저하증은 일반적으로 저혈압과 norepinephrine과 angiotensin II와 같은 혈관수축성 물질에 대해 반응성이 감소되어 있다. 이러한 혈압반응성에 대한 감소는 최근의 glucocorticoid가 혈관벽의 아드레날린성 수용체의 발현을 증가시킨다는 연구로 일부나마 설명될 수 있다. 이와는 반대로, 고혈압은 glucocorticoid의 분비가 증가된 환자에서 볼 수 있으며 Cushing 증후군 환자의 대부분의 경우에서나 합성 glucocorticoid로 치료한 환자의 경우에서 볼 수 있다.

바. 골격근

골격근의 정상적인 기능유지를 위해서 적당한 량의 corticosteroid가 필요하다. 이러한 골격근의 정상적인 기능의 감소는 부신피질 기능부전의 특징적인 증후이다. Addison씨 병을 지닌 환자에서 쇠약과 피로증세는 가장 흔한 증상이며 이러한 기능장애의 가장 중요한 원인은 순환계의 기능부전 (inadequacy)이나 전해질 평형의 이상에 기인한다. Glucocorticoid나 mineralocorticoid의 과잉은 또한 근기능의 장애를 초래한다. 일차성 고aldosterone혈증의 경우 근쇠약은 골격근에 대한 mineralocorticoid의 직접적인 작용에 기인한다기 보다는 저칼륨혈증에 일차적으로 기인한다. 반대로 glucocorticoid치료나 내인성 hypercorticism 등의 장기간에 걸친 glucocorticoid의 과잉은 아직까지 알 수 없는 작용기전에 의하여 골격근의 쇠약을 가져온다. 이러한 효과를 스테로이드성 근병증 (steroid myopathy)이라하며 부분적으로 Cushing 양상을 보이는 환자에서의 쇠약과 피로의 주원인이 된다.

사. 중추신경계

Corticosteroid는 중추신경계에 대하여 직접적인 작용을 나타내기 보다는 많은 간접적인 방법을 통하여 영향을 미친다. 즉 혈압을 유지시키거나, 혈장내 포도당 농도를 정상적으로 유지시킨다든지, 적절한 전해질 농도를 유지한다든지 하면서 중추신경계에 영향을 미치게 된다. 뿐만 아니라 뇌에서의 스테로이드 수용체의 분포나 기능에 대해 잘 알려지면서 중추신경계에 대한 corticosteroid의 기분 (mood), 행동 (behavior), 뇌흥분도 (brain excitability) 등에 대하여 직접적인 영향을 미치고 있음도 알려져 있다.

중추신경계에 대한 부신피질 호르몬의 효과는 기분, 행동, 뇌전도 (EEG) 및 뇌흥분도 등에서 나타나며 Addison병에서 무관심, 우울 및 자극 과민성을 볼 수 있으며 이때 cortisol을 투여하면 효과적이다. 그러나 cortisol을 대량 투여하면 초조감 혹은 우울증을 일으키며 드

물게는 정신질환까지 유발하며 이런 증상은 투약 중지로 사라진다.

부신기능 부전시 신경조직의 흥분도는 증가되고 미각, 후각 및 청각에 대한 역치 (threshold)는 낮아지나 대량 투여 또는 부신기능 항진시에는 이와는 반대현상이 나타나는데 이는 뇌조직내 전해질 이동의 영향이라고 보고 있다.

아. 혈액 및 림프조직

Cushing 증후군에서 관찰되는 다혈구혈증 (polycythemia)의 발생이나 Addison씨 병에서 보이는 정색소성 정상혈구성 빈혈 (normochromic normocytic anemia)이 자주 발생한다는 점에서 입증되었던 것처럼 glucocorticoid는 혈액내의 헤모글로빈이나 적혈구의 함량을 증가시킨다. 보다 중요한 작용은 자가면역 용혈성 빈혈에서 볼 수 있으며 glucocorticoid의 면역억제 효과는 적혈구에 대해 자가파괴 (self-destruction)를 감소시킨다.

Corticosteroid는 또한 순환 백혈구에 대해 영향을 미친다. Addison씨 병의 경우 임파조직과 림프구의 증가와 관련이 있다. 반대로 Cushing 증후군은 저림프구혈증과 임파조직의 감소를 특징으로 하고 있다. Glucocorticoid를 투여한 경우 순환 림프구, 호산구, 단핵구, 호염기구의 감소를 가져온다. 단일용량의 hydrocortisone을 투여한 경우 4시간에서 6시간내에 이러한 순환혈구 중 림프구는 70%, 단핵구는 90%의 감소함을 볼 수 있다. 이러한 효과는 24시간동안 지속되며 파괴의 증가에서 기인한다기 보다는 말초로부터 세포의 재분포 (sequestration)의 결과로 나타난다. 이와는 반대로 glucocorticoid는 골수로 부터의 분비증가와 순환계로 부터의 제거율의 감소, 혈관벽으로부터의 demargination의 증가로 순환 다형핵백혈구 (polymorphonuclear leukocyte)의 증가를 가져온다. 임파성 악성종양의 경우 glucocorticoid의 치료로 인하여 종양이 파괴된다. 또한 동물실험에서 glucocorticoids는 림프조직, 특히 흉선 (thymus) 세포를 용해시키거나 사람에게서는 뚜렷하지 않다.

자. 항염증 작용과 면역억제 작용
 림프구 수에 대한 작용과 더불어 corticoste-
 roid는 림프구의 면역반응의 큰 변화를 야기하
 므로서 항염증 작용과 면역 억제 작용을 나타
 낸다. 염증에 대한 억제작용은 corticosteroid가
 임상적으로 매우 유용하고 광범위하게 사용되
 는데 근거를 제공한다. 과민성으로 야기되는
 여러 질병의 임상증상을 호전시키나 과민성
 내지 자가면역 질환의 중요 인자인 IgG나 IgE
 에 대해서는 별 영향을 미치지 않는다.

이식거부 반응과 같은 세포 매개성 면역반
 응 (cell-mediated immunity)을 방지하기 위하
 여 glucocorticoid가 사용되나 부신피질 호르몬
 은 정상적인 세포 매개성 면역반응 과정에는
 별 영향이 없고 오히려 과민성 반응이 나타나
 는 염증반응을 방지 또는 예방한다.

Cortisol과 그 유도체들은 방사능적, 기계적,

화학적 또는 감염성, 면역학적 항염증작용을
 가지고 있으며 염증의 초기반응인 국소부종,
 발적, 발열 및 압통 (tenderness)을 저지 혹은
 방지한다. 또한 모세혈관 확장 내지 증식, 백
 혈구 이동 및 fibrin 침착을 억제시킨다. 이는
 염증의 원인과는 상관없이 일시적으로 염증중
 상만 호전시키므로 때로는 원인질환이 악화되
 기도 하여 진단 및 치료에 혼돈을 초래하는
 경우가 있다. 예를 들면 위궤양 환자에 gluco-
 corticoids를 투여하면 아무런 증상없이 위가
 천공되는 경우도 있다. 부신피질 호르몬의 항
 염증작용의 기전에 대해서는 명백하지 않으나
 arachidonic acid 유리를 억제시켜 염증을 일으
 키는 주요인자인 prostaglandin, leukotriene 및
 thromboxane 합성을 저하시킨다는 보고도 있
 다.

Glucocorticoid를 항염증 물질로 사용하는 것

표 1. 주요 합성 steroid 제제의 약리학적 특성 및 용량

분류 및 약물명	항염증*	염분축척**	국소	경구용량 (mg)
Glucocorticoids				
단시간 지속형				
Hydrocortisone (Cortisol, CORTEF)	1	1	1	20
Cortisone (CORTONE)	0.8	0.8	0	25
Prednisone (DELTASONE)	4	0.8	0	5
Prednisolone (DELTA-CORTEF)	4	0.8	4	5
Methylprednisolone (MEDROL)	5	0.5	5	4
Meprednisone (BETAPAR)	5	0		4
중등시간 지속형				
Triamcinolone (ARISTOCORT)	5	0	5	4
Paramethasone (HALDRON)	10	0		2
Fluprednisolone (ALPHADROL)	15	0	7	1.5
장시간 지속형				
Betamethasone (BENISONE)	25	0	10	0.75
Dexamethasone (DECADRON)	25	0	10	0.75
Mineralocorticoids				
Fludrocortisone (FLORINEF)	10	125	10	2
Desoxycorticosterone (PERCORTEN)	0	20	0	-

* 항염증효과: 간장 glycogen 축척, 항염증, 지방 재분포 등 glucocorticoids 효과

** 염분축척효과: Na⁺ 축척 및 K⁺ 배설 등 mineralocorticoids 효과

*** 항염증, 염분축척 및 국소작용은 hydrocortisone의 작용 강도를 기준으로 비교하였음.

은 질병에 대한 내적인 원인을 설명할 수는 없지만 염증에 대한 억제제는 매우 임상적으로 유용할 뿐만 아니라 가장 자주 사용되는 약물 중에 하나이다. Glucocorticoid는 면역반응으로 인하여 유발되는 질환을 치료하는데 있어서 매우 효과적이다. 두드러기와 같은 체액성 면역이나 이식거부 반응과 같은 세포성 면역기전에 의한 조건 등의 다양한 범주의 질환들이 여기에 속한다. Glucocorticoid의 면역억제작용과 항염증작용은 많은 부분에 있어서 이 두 작용 모두가 백혈구의 특징적 작용을 억제함으로써 나타나기 때문에 매우 복잡하게 얽혀있다.

차. 기타작용

부신피질 호르몬은 각종 스트레스와 외부 환경 변화에 대한 저항력을 높여준다. 따라서 부신을 제거한 동물에 약간의 자극을 주어도 사망하는 경우가 있다. 소아에 투여하면 세포분열이 억제되며 골단 연골(epiphyseal cartilage)에 대한 부작용으로 성장이 지연된다.

5. 합성 부신피질 호르몬 유사약품

Cortisone이 항염증제로서 처음 사용 되었으며 구조를 변경시켜 항염증효과가 강하고 다른 작용 특히 전해질 대사에는 별 영향을 미치지 않는 새로운 호르몬이 합성되고 있다(표 1). 생물학적 작용을 가지고 있는 모든 부신피질 호르몬은 C₃의 ketone기와 C₄₋₅의 이중결합을 가지고 있다. Steroid의 구조를 변화시키면 흡수, 단백질 결합, 대사, 배설 및 약물의 효능이 달라진다(그림 1 참조).

Prednisone이나 prednisolone에서와 같이 C₄₋₂에 이중결합을 도입하면 glucocorticoid 효과가 cortisol에 비해 5배나 증가된다. B ring의 6-methylation 유도체는 항염증효과 및 Na⁺ 저류능이 증가된다. 또한 9 α 위치에 불소(F)가 결합하면 모든 약리작용이 강하게 나타난다. C ring의 C₁₁에 산소의 존재는 항염증효과와 glu-

corticoid 효과를 나타내는데 필수적이며 D ring의 C₁₆에 methyl기가 결합하면 Na⁺ 저류 효과는 없어진다.

References

- 1) 김원준: 부신피질 호르몬 및 유사합성 약물. 이우주의 약리학 강의 (홍사석 외) 3판. 서울, 의학문화사, pp 523~531, 1992
- 2) 서울대학교 의과대학 약리학교실: 부신피질 자극 호르몬과 부신피질 스테로이드. 약리학. 서울, 고려의학, pp 771~784, 1994
- 3) 홍사석: 스테로이드 요법의 약리와 기초. 대한의학협회지 24 : 939~943, 1991
- 4) Astwood EB, Raben MS, Payne RW : *Chemistry of corticotropin. Recent Prog Horm Res* 7 : 1~57, 1952
- 5) Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al : *Glucocorticoid therapy for immune-mediated disease: basic and clinical correlates. Ann Intern Med* 119 : 1198~1208, 1993
- 6) Bowman WC, Rand MJ : *The adrenal glands. In Textbook of Pharmacology 2nd ed. London, Blackwell Scientific Publications, pp 19.29~19.43, 1980*
- 7) Chrousos GP : *The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. N Engl J Med* 332 : 1351~1362, 1995
- 8) Cone RD, Mountjoy KG : *Molecular genetics of the ACTH and melanocyte-stimulating hormone receptors. Trends Endocrinol Metab* 4 : 242~247, 1993
- 9) Dallman MF, et al : *Regulation of ACTH secretion: variations on a theme of B. Recent Prog Horm Res* 43 : 133~170, 1987
- 10) Goldfien A : *Adrenocorticosteroids & ad-*

- renocortical antagonists. In *Basic and Clinical Pharmacology* (ed Katzung EG) 5th ed. Norwalk, Appleton & Lange, pp 543~558, 1992
- 11) Harris GW : Neutral control of the pituitary gland. *Physiol Rev* 28 : 139~179, 1948
 - 12) Haynes RC Jr : Adrenocorticotrophic hormone: adrenocortical steroids and their synthetic analogs: Inhibitors of the synthesis and action of adrenocortical hormones. In *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed Gilman AG, et al) 8th ed. New York, Pergamon Press, pp 1431~1462, 1990
 - 13) Imura H : Adrenocorticotrophic hormone. In *Endocrinology* (ed Degroot LJ). Philadelphia, Saunders, pp 355~367, 1994
 - 14) Jacobson L, Sapolsky R : The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis. *Endocr Rev* 12 : 118~134, 1991
 - 15) Johnson GE : Adrenal corticoid hormones. In *Pharmacology in Medicine. Principles and Practice* (ed Pradhan SW, Maickel RP, Dutta SN). Bethesda, SP Press International Inc, pp 427~443, 1986
 - 16) Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ : Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5 : 25~44, 1984
 - 17) Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC, et al : Steroid hormones. In *Lippincott's Illustrated Reviews; pharmacology* (ed Harvey RA, et al) 2nd ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, pp 263~278, 1996
 - 18) Parillo JE, Fauci AS : Mechanisms of glucocorticoid action on immune processes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 19 : 179~201, 1979
 - 19) Pilakis SJ, Granner DK : Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 54 : 885~909, 1992
 - 20) Rubin RP : Adrenocortical hormones and drug affecting the adrenal cortex. In *Modern Pharmacology* (ed Craig CR, Stizol RE) 4th ed. Boston, Little, Brown and Company, pp 731~746, 1994
 - 21) Schimmer BP, Parker KL : Adrenocorticotrophic hormones; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In *Goodmans and Gilmans The Pharmacological Basis of Therapeutics* (ed Hardman JG, et al) 9th ed. New York, McGraw-Hill, pp 1459~1486, 1996