

안과 영역에서 고용량 단기 부신피질호르몬 투여 후 부작용

김지연 · 안 민

전북대학교 의과대학 안과학교실

목적 : 안과 영역에서 단기간의 정맥내 고용량 부신피질호르몬 치료 후 발생할 수 있는 부작용에 대해 살펴 보고자 한다.
대상 및 방법 : 2005년 6월부터 2006년 6월까지 하루에 1000 mg씩 3일간 부신피질호르몬 치료를 받은 27명을 대상으로 신체질량지수, 혈당, 혈압, 세극등 검사, 안압, 흉부 방사선 촬영, 열이나 기타 감염 관련 증상이나 위장관, 또는 피부 증상등에 대한 문진을 시행하였다.
결과 : 총 27명의 환자 중 남자는 16명, 여자는 11명이었고 평균 연령은 35.8세였다. 해당 질환으로는 시신경염 13명, 외상성 시신경병증 10명, 가성종양 3명, 외안근염이 1명이었다. 치료 전 평균 신체 질량지수는 23.09 (kg/m²)였으나 치료 후 3개월째 23.73(kg/m²)으로 의미있게 상승된 소견을 보였다. 모든 환자에서 치료 중에 공복 혈당이 상승된 소견을 보였으나 3개월 경과 후 검사한 공복 혈당은 1명을 제외하고는 모두 정상 소견을 보였다. 환자들이 호소하던 불편감으로는 체중 증가가 24명으로 가장 많았다.
결론 : 고용량 단기 부신피질 호르몬 투여 후 발생하는 부작용들은 일시적이거나 내과적 치료로 쉽게 조절할 수 있지만 드물게 진단되지 않은 당뇨가 있는 환자에서 급격한 혈당상승이나 이와 관련된 심각한 합병증을 보이며, 체중증가는 대상이 된 환자들에서 전반적으로 나타나는 뚜렷한 부작용이므로 이를 설명하고 주의를 주는 것이 좋을 것으로 사료된다.
<한안지 49(1):14-18, 2008>

단기간 고용량 부신피질호르몬(pulse methylprednisolone) 치료는 보통 1~2 g의 고용량 부신피질 호르몬을 1~5 일 사이(주로 3일)의 단기간에 정맥내 투여 하는 것을 말하며 여러 염증성이나 면역학적 질환에서 사용되고 있다.^{1,2} 안과적으로도 단기간 고용량 부신피질호르몬 투여는 다른 투여 방식에 비해 보다 적은 부작용과 질병의 관해를 유도할 수 있다고 알려져 신경염, 심한 포도막염, 각막이식 후, 거짓종양, 외안근염 등에서 사용되고 있다.³⁻⁵

이러한 고용량의 단기 부신피질호르몬의 투여는 잘 알려진 혈당 상승 효과와 더불어 감염이나 심각한 심혈관계의 합병증을 나타낼 수 있어 고용량 단기 부신피질 호르몬 투여 시에 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다.^{2,6-9}

따라서 안과적으로 사용된 고용량 단기 부신피질호르몬 투여가 환자들에게 미치는 영향을 알아 보고자 하였다.

대상과 방법

2005년 6월부터 2006년 6월까지 3일간 6시간마다 250 mg씩, 1일 1 g의 methylprednisolone을 사용하는 단기간의 고용량 부신피질호르몬을 정맥내 투여받았던 환자 중 단기 고용량 부신피질호르몬치료를 받은 후 3개월이상 경과 관찰이 가능했던 27명을 대상으로 하였다.

각 고용량 부신피질호르몬치료는 매회 250 mg을 0.9% sodium chloride 50 ml에 희석하여 하루에 4번씩 3일간 정맥 주사로 투여 되었으며, 그 후 부신피질호르몬은 경구로 복용시키면서 용량을 감량하여 모든 환자에서 1달 이내에 스테로이드 복용을 중지하였다.

대상이 된 환자들은 치료 시작시 내분비 내과에 협진 의뢰 되었으며, 신체질량지수(Body Mass Index : BMI), 혈당, 당화 혈색소 및 흉부 방사선 촬영 검사를 시행하였고, 열이나 기타 감염 관련 증상이나 위장관 또는 피부 증상 등의 여부에 대해 질문을 실시하였다.

<접수일 : 2007년 5월 7일, 심사통과일 : 2007년 8월 14일>

통신저자 : 안 민
전북 전주시 덕진구 금암2동 634-18
전북대학교병원 안과
Tel: 063-250-1965, Fax: 063-250-1960
E-mail: ahnmin@chonbuk.ac.kr

* 이 논문은 전북대학교병원 임상연구비에 의해서 연구되었음.

투여 기간 중 하루 4차례 공복시 혈당을 측정하였으며 혈당이 상승된 경우에도 특별히 혈당 강하를 위한 치료는 시행하지 않았으며 모든 환자에서 특별히 식이요법이나 운동 등도 시행하지 않았다. 또한 안과적으로도 시력, 안압, 안저 검사, 안구 운동 검사, 세극등 검사 등의 기본적인 안과적 검진을 시행하였다. 치료 전에 무증상 세균뇨의 선별 검사를 시행하였다. 또한 각각의 고용량 부신피질호르몬치료 전, 후에 심전도 검사와 혈압검사를 시행하였다.

기존의 당뇨나 내당능 장애 등의 기왕력이 있는 환자는 대상에서 제외하였으며 투여 전 당화 혈색소를 측정하여 정상범위의 경우에만 대상에 포함하였다. 또한 재발성 질환 등으로 인해 이미 경구 스테로이드 투여를 받았던 환자의 경우도 대상에서 제외하였다.

통계학적 분석은 SPSS version 10.1 프로그램을 사용해 paired t test 를 이용하였고, 통계적 유의성은 p값이 0.05 미만인 경우로 정의하였다.

결 과

고용량 단기 부신피질호르몬 투여 후 3개월의 임상 경과 기간동안 대상이 된 27명의 환자 중 남자는 16명, 여자는 11명이었고 평균 연령은 35.8세 였다. 해당 질환으로는 시신경염 13명, 외상성 시신경병증 10명, 가

Table 1. General characteristics of patients

Age (years)	35.8 +/- 17.9
Gender	
Male	16
Female	11
Disease	
Optic neuritis	13
Traumatic optic neuropathy	10
Orbital pseudotumor	3
Orbital myositis	1

Table 2. Differences between before and after the treatment by paired t-test

	Before treatment	3 months after treatment	P value
Body Mass Index (kg/m ²)	23.09 +/- 0.09	23.73 +/- 0.14	0.019
HgA1c (%)	6.2 +/- 1.4	6.8 +/- 1.1	0.549
Blood pressure (mmHg)			
Systolic	117.8 +/- 10.4	125.8 +/- 34.2	0.446
Diastolic	76.7 +/- 10.75	77.9 +/- 8.61	0.756
Intraocular pressure (mmHg)	15.4 +/- 3.6	16.2 +/- 2.4	0.778

HgA1c, blood pressure, and intraocular pressure were not significantly increased.

Body mass index was significantly increased after the treatment.

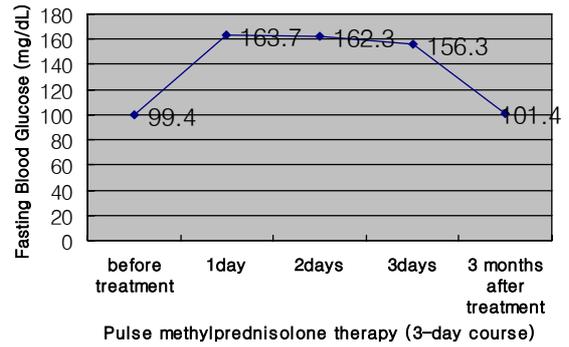


Figure 1. The changes of fasting blood glucose.

성종양 3명, 외안근염이 1명이었다(Table 1).

스테로이드 치료 전 환자들의 평균 신체 질량지수는 23.09 (kg/m²)였으나 치료 후 3개월째 23.73 (kg/m²)으로 의미있게 상승된 소견을 보였다(P=0.019, Table 2). Pulse methylprednisolone therapy 시행동안 대부분의 환자에서 매번 투여 후 공복 혈당의 증가를 보였다. 투여 전에는 99.4 mg/dL, 투여 첫날 평균 혈당은 163.7 mg/dL, 둘째날 평균 혈당은 162.3 mg/dL, 셋째날 평균 혈당은 156.3 mg/dL 이었다 (Fig. 1). 부신피질 호르몬 투여 후 1주 및 1달, 3달 후 외래 경과관찰 하였으며 부신피질호르몬 투여 중단 후 26명의 경우 정상 혈당으로 회복하였으나 1명의 환자에서는 투여 후 2차례의 추적 관찰 시 지속적인 혈당 상승 소견을 보이다가 3개월 후 당뇨 진단을 받았다. 당뇨 진단을 받았던 환자의 경우 34세 남자 환자로 외안근염의 진단 하에 pulse methylprednisolone therapy를 시행하였던 경우였으며 치료 후 염증소견은 많은 호전을 보였으나 투여 기간 내내 평균 400 mg/dL 이상의 공복 혈당 소견을 보였고 3개월 후 본원 내과에서 당뇨 진단 후 insulin therapy중이다.

스테로이드 치료 전 환자들의 평균 당화 혈색소는

Table 3. Discomforts after the treatment

Symptom	Person
Gain of weight	24
Erythema or edema of face	19
Skin lesion (inclusion acne)	14
Increase of appetite	9
Unstable state of mood	7
Edema of whole body	4

6.2%이었으며 3개월 후 평균 당화 혈색소는 6.8%로 증가하였으나 통계적으로 의미는 없었다(P=0.549, Table 2). 치료 전 환자들의 평균 수축기 혈압은 117.8 mmHg이었으며 평균 이완기 혈압은 76.7 mmHg이었다. 치료 후 3개월째에 다시 측정한 평균 수축기 혈압은 125.8 mmHg이었으며 평균 이완기 혈압은 77.9 mmHg로 치료전보다 상승한 소견보였으나 이것도 통계적으로 의미있는 소견은 아니었다(Table 2).

환자들 중 한명에서 치료 전부터 고혈압이 있었으나 현재 잘 조절되고 있고 부신피질호르몬 투여를 받은 환자들에서 뚜렷한 혈압상승이나 무증상성 심근 경색 같은 심각한 합병증은 발생하지 않았다. 대상이 된 환자에서 무증상 세균뇨는 발견되지 않았다.

고용량 단기 부신피질호르몬 투여 후 환자들이 호소하던 불편감으로는 체중 증가가 24명, 안면 부종 및 홍조가 19명, 여드름 등 피부질환 발생이 14명, 식욕 증가가 9명, 우울증 등의 기분변화가 7명, 전신 부종이 4명이 있었다(Table 3).

백내장이나 녹내장 발생 등 안과적 부작용은 관찰되지 않았다. 환자들의 치료 전 평균 안압은 15.4 mmHg이었으며 치료 3개월 후 안압은 16.2 mmHg로 증가한 소견 관찰되었으나 통계적으로 의미있는 결과는 아니었다(P=0.778, Table 2).

고 찰

부신피질호르몬은 염증반응과 면역체계에 작용하여 우수한 치료적 효과를 나타내지만 고용량을 사용하거나 장기간 사용할 경우 고혈당, 안면 홍조, 관절통, 우울증, 정신증 등의 가벼운 합병증부터 부정맥, 고혈압, 전해질 불균형, 무균성 관절 괴사, 위장관계 출혈, 심부전, 급사 등의 여러 가지 합병증을 초래할 수 있다.^{10,11} 하지만 pulse methylprednisolone 치료를 시작하면서 초기에 공격적으로 고용량의 부신피질호르몬을 사용하여 치료 효과를 나타낼 수 있게 했고 또한 좀더 빠른 부신피질호르몬의 투여 중지를 가능하게 했으며 장기간 사용과 투여 용량과 관련된 합병증을 줄이면서 고

용량의 부신피질호르몬을 유용하게 사용할 수 있었다.^{2,10-12}

그러나 1971년 신장이식 후 거부반응에서 고용량 단기 부신피질호르몬 투여를 보고 한 이후 30년 이상 고용량 단기 부신피질호르몬 투여와 관련된 작고 일시적인 부작용부터 생명을 위협하는 심각한 합병증까지 다양하게 보고 되고 있다.^{9,13} 대개 사망의 원인은 감염이나 심혈관 질환들로 환자들이 갖고 있는 기저 질환 같은 문제와 연관되어 있는 경우가 많다.¹⁴

1980년 전신성홍반성루푸스 환자에서 cyclophosphamide같은 면역 억제제를 투여 받는 환자에서 고용량 단기부신피질호르몬 치료 시에 잠복감염의 활성화로 사망을 초래한 심각한 감염증이 보고된 바 있고 1994년 피부과적 질환으로 고용량 단기 부신피질호르몬 치료를 받은 188명 중 4명이 패혈증으로 사망한 보고가 있었다.^{15,16} 그러나 1993년 284명의 류마티스 질환을 가진 환자에서 1400예와 1983년 240명의 다발성 경화증을 가진 환자에서 1000예의 고용량 단기부신피질호르몬 치료 시에는 사망한 경우는 발견되지 않았다.^{8,17} 또한 본 저자들의 경우에도 고용량 단기부신피질호르몬 치료 후 사망자는 없었으며 무증상 세균뇨나 다른 잠복감염의 증후는 보이지 않아 고용량 단기부신피질호르몬 치료를 받은 환자들에게 항생제를 투여하지 않았고 다른 기회 감염증이 발생한 경우는 보지 못했다.

심혈관 질환으로는 다른 보고들에서는 특이할만한 혈압상승이나 협심증의 발생이 보고 된 바는 있으나 본 저자들에서는 발견되지는 않았다. 그러나 무증상 심근 경색이나 협심증의 경우 드물게 발생하지만 심각한 전신 합병증이므로 심전도 검사 등을 시행해야 할 것으로 보인다.^{8,17-19}

당뇨병 환자와 당뇨병이 없는 환자에서 혈당 상승은 완전히 다른 기전에 의해 일어남에도 불구하고 당뇨병이 없는 환자에서도 고용량 단기부신피질호르몬 치료 후에 혈당이 상승하는 보고가 있고 또한 두 집단에서 모두 고용량 부신피질호르몬 투여 후 비슷한 시기에 혈당이 상승하는 것으로 보고 되고 있으나 당뇨병이 있는 군에서는 자기 조절력이 없이 혈당상승이 지속되나 당뇨병이 없는 군에서는 혈당이 서서히 조절되어 특별한 합병증 없이 조절되는 것을 알 수 있다. Feldman et al⁹은 pulse methylprednisolone 치료 시에 당 불내성이 없었던 정상 환자에서 투여 첫날의 혈당이 가장 높았던 것은 즉각적인 생리적 조절 반응으로 인해 둘째 날부터의 혈당 상승 효과가 제한되었기 때문이라고 하였고 이런 환자들의 경우 당 내성이 매우 좋아 혈당 저하를 위한 치료는 필요 없었고 따라서 비 당뇨병환자에 있어서 pulse methylprednisolone 치료시에 혈당

의 엄격한 관리는 필요 없다고 하였다. 그러나 제2형 당뇨병 환자의 경우 투여후 지속적으로 누적된 혈당 상승 효과가 나타나며 엄격한 혈당 조절이 필요하다고 보고하였다.¹⁴

본 저자들의 경우 고용량 단기 부신피질호르몬 투여 후 혈당은 상승하였으나 특별한 조절없이 정상으로 회복되었고 치료 후 당이 조절되지 않았던 1예에서 당뇨병 진단을 받았다. pulse methylprednisolone 치료 후 당뇨가 발생하였는데 이는 기존에 당 불내성을 가지고 있던 환자가 pulse methylprednisolone 치료 후 당뇨병으로 발전한 경우로 생각이 되며 이런 경우를 고려할 때 치료 전과 치료가 끝난 후에 환자의 혈당이 정상으로 회복되는지의 검사가 필요할 것으로 보이며 치료 중 대부분의 환자에서 상당한 혈당 상승이 있음을 고려해보면 식이 조절이나 적절한 운동을 통해 혈당 조절을 해주는 것이 좋을 것으로 사료된다.

본 연구에서 27명의 환자 중 24명이 치료 후 체중 증가에 대한 불편감을 호소하였고, 실제로 평균 신체 질량지수가 의미있게 증가했음을 알 수 있었다. 치료받은 군의 평균 연령이 35.8세로 비교적 젊은 나이의 환자로 안과적 증상이 개선되었음에도 불구하고 비만으로 인한 불편감을 상당히 호소하였다. 부신피질 호르몬 치료가 지방 축적 작용을 하여 비만이 초래된다는 사실을 치료 전에 충분히 설명하고 치료 시작시부터 환자에게 충분한 운동과 식이요법의 당위성을 설명해야 함을 알 수 있었다.

그 외의 불편감으로는 안면 부종 및 홍조가 19명, 여드름 등 피부질환 발생이 14명, 식욕 증가가 9명, 우울증 등의 기분변화가 7명, 전신 부종이 4명이 있었다.

결론적으로 고용량 단기 부신피질 호르몬 투여 후 발생하는 부작용들은 일시적이거나 내과적 치료로 쉽게 조절할 수 있는 정도이나 드물게 진단되지 않은 당뇨병이 있는 환자에서 급격한 혈당상승이나 이와 관련된 심각한 합병증을 보이므로 이를 피하기 위해 정기적인 혈당 검사와 임상적 관찰이 필요하리라 사료된다. 또한 체중 증가는 대상이 된 환자들에서 전반적으로 나타나는 뚜렷한 부작용이므로 이를 설명하고 주의를 주는 것이 좋을 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Boumpas DT, Chrousos GP, Wilder RL, et al. Glucocorticoid therapy for immune-mediated disease: basic and clinical correlates. *Ann Intern Med* 1993;119:1198-208.
- 2) Sabir S, Werth VP. Pulse glucocorticoid. *Dermatol Clin* 2000;18:437-46.

- 3) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, et al. The Optic Neuritis Study Group. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med* 1992;326:581-8.
- 4) Wakefield D, McCluskey P, Penny R. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in severe inflammatory eye disease. *Arch Ophthalmol* 1986;104:847-51.
- 5) Lam DS, Wong AK, Tham CC, Leung AT. The use of combined intravenous pulse methylprednisolone and oral cyclosporin A in the treatment of corneal graft rejection: a preliminary study. *Eye* 1998;12:615-8.
- 6) McMahan M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:17-30.
- 7) Pandit MK, Burke J, Gustafson AB, et al. Drug-induced disorders of glucose tolerance. *Ann Intern Med* 1993;118:529-39.
- 8) Baethge BA, Lidsky MD, Goldberg JW. A study of adverse effects of high dose intravenous (pulse) methylprednisolone therapy in patients with rheumatic disease. *Ann Pharmacother* 1992;26:316-20.
- 9) Feldman-Billard S, Lissak B, Benrabah R, et al. Intravenous pulse methylprednisolone therapy in eye disease: effect on glucose tolerance. *Ophthalmology* 2003;110:2369-71.
- 10) Cupps TR, Fauci AS. Corticosteroid-mediated immunoregulation in man. *Immunol Rev* 1982;65:133-55.
- 11) Fan PT, Yu DT, Clements PJ, et al. Effect of corticosteroids on the human immune response: Comparison of one and three daily 1-gm intravenous pulses of methylprednisolone. *J Lab Clin Med* 1978;91:625-34.
- 12) Melby JC. Clinical pharmacology of systemic corticosteroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997;17:511-27.
- 13) Bell PR, Briggs JD, Calman KC, et al. Reversal of acute clinical and experimental organ rejection using large doses of intravenous prednisolone. *Lancet* 1971;1:876-80.
- 14) Feldman-Billard S, Lissak B, Kassaei R, et al. Short-term tolerance of pulse methylprednisolone therapy in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 2005;112:511-5.
- 15) Badsha H, Edwards CJ. Intravenous pulses of methylprednisolone for systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2003;32:370-7.
- 16) White KP, Driscoll MS, Rothe MJ, Grant-kels JM. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol* 1994;30:768-73.
- 17) Lyons PR, Newman PK, Saunders M. Methylprednisolone therapy in multiple sclerosis: a profile of adverse effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:285-7.
- 18) Renoux M, Hilliquin P, Menkes CJ. Bolus of methylprednisolone in rheumatic practice. *Ann Med Interne* 1994;145:133-9.
- 19) Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990;301:92-5.

=ABSTRACT=

Side Effects of Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Eye Diseases

Ji Yeon Kim, M.D., Min Ahn, M.D.

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University, College of Medicine, Jeonju, Korea

Purpose: To determine the side effects of short-term high-dose methylprednisolone therapy (pulse methylprednisolone therapy), which was used to treat patients with optic neuritis, traumatic optic neuropathy, orbital pseudotumor, and orbital myositis.

Methods: All 27 patients treated with pulse methylprednisolone therapy from June 2005 to June 2006 were included in this study. Each patient was injected with 1 g per day of methylprednisolone intravenously, administered in 250 mg doses every 6 hours, for 3 days. We measured body mass index (BMI), fasting glucose, HbA1c, blood pressure, and intraocular pressure. In addition, we performed slit lamp examination and chest X-ray.

Results: The average age of the 27 patients was 35.8 years, including 16 males and 11 females. Thirteen patients had optic neuritis, 10 patients had traumatic optic neuropathy, 3 patients had orbital pseudotumors, and 1 patient had orbital myositis. Before treatment, the average of body mass index (BMI) was 23.09 (kg/m²), but at 3 months after treatment it was 23.73 (kg/m²). All patients had fasting glucose levels higher than the normal range during the treatment. However, all fasting glucose levels returned to within the normal range at 3 months after treatment, except in 1 patient. In addition, a major complaint among patients was an increase in body weight.

Conclusions: We performed a close observation of controlled diet and exercise on patients who were treated with pulse methylprednisolone therapy because we knew it would have a hyperglycemic effect. An increase in body weight is the most common complaint of steroid therapy. Even after treatment is completed, it is important to monitor glucose level and weight.

J Korean Ophthalmol Soc 49(1):14-18, 2008

Key Words: High dose pulse methylprednisolone therapy

Address reprint requests to **Min Ahn, M.D.**

Department of Ophthalmology, Chonbuk National University, College of Medicine

#634-18 Geumam-dong, Dukjin-gu, Jeonju 560-182, Korea

Tel: 82-63-250-1965, Fax: 82-63-250-1960, E-mail: ahnmin@chonbuk.ac.kr