

## 만성 기관지천식 환자에서 deflazacort(®Calcort)와 prednisolone투여의 골대사에 미치는 영향 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실

박중원·김철우·임승길·홍천수

### 서 론

스테로이드는 장에서의 칼슘흡수를 억제하고 조골세포에서의 골형성을 억제하여 골생성이 저하될 뿐 아니라 부갑상선 호르몬의 분비 증가에 의한 골 흡수도 촉진하여 장기간 사용시 30-50%의 환자에서 골다공증이 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>.

Deflazacort는 prednisolone의 oxazolone 유도체로서 1967년 Nathanson 등이 처음 합성하였으며<sup>3)</sup> 단기 및 중장기 임상 시험상 prednisolone과 비교시 항 염증효과는 0.84배로 큰 차이는 없으나<sup>4)</sup> 스테로이드에 의한 장에서의 칼슘 흡수 억제 및 뇨중 칼슘 배설을 증가시키는 효과가 적어 골대사에 미치는 부작용은 비교적 적은 것으로 보고되고 있어<sup>5-8)</sup> 만성 염증성 질환 환자에서의 부작용이 적은 새로운 스테로이드 제제로 제시되고 있으나 그 임상적인 효용성에 대해서는 아직 논란이 많다<sup>9-11)</sup>. 지금까지의 대부분의 연구는 스테로이드를 처음 투여하는 환자를 대상으로 조사하거나 prednisolone과 deflazacort의 단기간 투여후의 골대사

에 미치는 효과를 비교한 것으로 기존에 이미 스테로이드를 장기간 투여한 만성 염증환자를 대상으로 deflazacort로 전환하여 투여하였을 때 골대사에 미치는 영향에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다.

이에 경구용 스테로이드를 복용중인 만성 기관지천식 환자를 대상으로 투여중인 스테로이드와 동일한 항 염증 효과를 나타낼 수 있는 용량의 deflazacort로 전환하였을 때 deflazacort가 기관지천식의 치료 효과 및 골대사에 미치는 영향에 대해서 알아보하고자 본 임상 실험을 시행하였다.

### 연구대상 및 방법

#### 1) 연구대상

연세대학교 의과대학 신촌 세브란스 병원 알레르기 내과 외래에서 치료받고 있는 기관지천식 환자 중 천식 증상 조절을 위해 경구용 스테로이드를 지속적으로 복용하는 총 19명의 남자환자를 대상으로 deflazacort 전환 투여군 10예와 prednisolone 지속 투여군 9예를 무작위 추출하였다.

Deflazacort 투여군의 평균 연령은  $55.7 \pm 9.9$ 세였으며 기관지천식의 이환기간은 평균  $136.7 \pm 95.7$ 개월 그리고 스테로이드 평균 복용기간은  $44.0 \pm 23.6$ 개월이었으며 prednisolone 투여군의 평균 연령은  $45.8 \pm 13.9$ 세, 평균 복용기간  $59.6 \pm 38.0$ 개월, 그리고 평균 이환기간은  $123.2 \pm 96.2$ 개월로 두군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

Deflazacort 투여군의 처음 투여량은  $12.9 \pm 8.7$ mg이며 prednisolone 투여군의 경우에는  $9.9 \pm 6.8$ mg으로 deflazacort(항 염증 효과: prednisolone의 0.84배)와 prednisolone의 항 염증 효과의 차이를 고려할 때 두 군의 초기 투여량에 차이가 없었으며 경과 관찰 3개월, 6개월에서의 투여량도 큰 변화가 관찰되지 않았다(Table 1).

## 2) 연구방법

대상 환자는 deflazacort 및 prednisolone의 임상실험 전, 투여 후 3개월, 6개월에서의 기관지천식 증상의 변화를 판정하기 위하여 천식 발작 유무, 기침증상, 객담 배출상태, 일상생활에 미치는 영향, 야간 수면장애, 그리고 호흡곤란 정도를 측정하였고 말초 호산구 수 및 spirometer 폐기능검사를 시행하였다.

Deflazacort와 prednisolone이 골대사에 미치는 영향을 판정하기 위하여 외래 내원시 공복 혈청을 채혈하여 혈청내 calcium, phosphate 농도와 total alkaline phosphatase 농도는 Hitachi autoanalyzer 747을 이용하여 각각 비소법, phosphomolybdate 환원법, 그리고 Bessey-Lowry 법으로 측정하였다.

Osteocalcin 농도는 immunoradiometric assay kit(ORIS group, France)를 이용하여 측정하였다. 또한 아침 2시간 동안의 배뇨량을 측정하여 신장에서의 calcium 배설량을 반영하는 소변내 calcium/creatinine 비를 측정하였고 또 골흡수를 반영하는 것으로 알려진 deoxy-pyridinoline(DPD) 치는 competitive enzyme immunoassay 방법을 이용한 pyrilinks™-D kit (Metra Biosystems Inc, USA)를 이용하여 측정하였으며 소변내 DPD 배설량은 DPD/Cr 비를 구하여 결정하였다.

## 3) 통계방법

모든 표의 결과는 평균±표준 편차로 기술하였으며 모든 통계는 SAS version 6.04를 이용하여 실행하였다. 양군에서의 기저값과 3개월, 6개월 투여후의 말초 호산구 수, 천식 증상점수 그리고 혈청 및 소변의 생화학적 검사 지표

**Table 1. Clinical characteristics of studied patients**

	Deflazacort group (n=10)	Prednisolone group (n=9)
Age	$55.7 \pm 9.9$	$45.8 \pm 13.9$
Duration of asthma(mo.)	$136.7 \pm 95.7$	$123.2 \pm 96.2$
Duration of previous steroid administration(mo.)	$44.0 \pm 23.6$	$59.6 \pm 38.0$
Dosage of steroid at baseline, 3rd and 6th month(mg)		
baseline	$12.9 \pm 8.7$	$9.9 \pm 6.8$
3rd month	$11.5 \pm 7.7$	$9.8 \pm 8.2$
6th month	$13.1 \pm 7.4$	$10.8 \pm 5.9$

변화는 repeated measure ANOVA로 분석하였으며 유의 확률은 Bonferroni 방법으로 수정하였다. 양군의 연령, 기관지 천식 이환기간, 스테로이드 복용기간, 그리고 deflazacort 투여군 중 5례에서 다시 prednisolone으로 3개월 전환 투여한 후의 생화학적 지표의 변화 분석에는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였다.

**결 과**

- 1) Deflazacort 투여군 및 prednisolone 투여군에서의 천식 증상, 말초호산구 수 그리고 폐기능 소견의 변화

Deflazacort 투여군의 경우 천식 증상점수는 prednisolone 투여시의  $8.5 \pm 2.9$ 에 비하여 Deflazacort 투여후 3개월, 6개월에는 각각  $8.2 \pm 2.4$ ,  $7.8 \pm 1.9$ 로 차이가 없었으며 말초호산구 수도 투여전 ( $301.3 \pm 243.4/\text{mm}^3$ )과 비교시 투여후 3개월 ( $297.1 \pm 242.1/\text{mm}^3$ ), 6개월 ( $200.3 \pm 135.1/\text{mm}^3$ )에 약간 감소하였으나 통계학적 의미는 없었고 폐기능 소견도 투여전, 후에 차이가 관찰되지 않았다(Table 2. 참조). Prednisolone 지속 투여군의 경우에도 천식증상 점수 및 말초호산구 수에 차이가 관찰되지 않았고 폐기능 소견은 기저값에 비해 3개월, 6개월 경과시 PEFr, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>50</sub> 값 모두 저하되었으나 통계적인 의미는 찾을 수 없었다

**Table 2. Clinical responsiveness and results of pulmonary function test in deflazacort group**

	Deflazacort administration		
	baseline	3rd month	6th month
Sx. Score	$8.5 \pm 2.9$	$8.2 \pm 2.4$	$7.8 \pm 1.9$
Eos. count(/ $\mu\text{L}$ )	$301.3 \pm 243.4$	$297.1 \pm 242.1$	$200.3 \pm 135.1$
Pulmonary Function Test(% pred)			
PEFR	$59.9 \pm 26.8$	$55.7 \pm 21.9$	$56.2 \pm 24.6$
FEV <sub>1</sub>	$66.2 \pm 20.2$	$69.5 \pm 25.5$	$66.7 \pm 22.7$
FVC	$87.4 \pm 21.0$	$78.6 \pm 24.5$	$86.8 \pm 20.5$
FEF <sub>50</sub>	$28.6 \pm 12.8$	$31.4 \pm 16.7$	$29.5 \pm 15.3$

**Table 3. Clinical responsiveness and results of pulmonary function test in prednisolone group**

	Prednisolone Maintenance		
	baseline	3rd month	6th month
Sx. Score	$9.2 \pm 4.5$	$9.2 \pm 3.9$	$9.1 \pm 3.6$
Eos. count(/ $\mu\text{L}$ )	$484.0 \pm 185.7$	$496.9 \pm 361.9$	$260.6 \pm 216.4$
Pulmonary Function Test(% pred)			
PEFR	$74.9 \pm 24.4$	$63.0 \pm 30.0$	$55.0 \pm 33.4$
FEV <sub>1</sub>	$82.9 \pm 21.3$	$70.3 \pm 25.6$	$61.8 \pm 32.4$
FVC	$92.1 \pm 18.9$	$87.0 \pm 19.2$	$78.2 \pm 36.5$
FEF <sub>50</sub>	$47.7 \pm 28.0$	$32.6 \pm 24.2$	$31.0 \pm 24.9$

(Table 3).

또한 deflazacort 와 prednisolone 투여에 따른 경과 관찰 중에 임상 증상( $p=0.4537$ ), 말초호산구수( $p=0.0993$ ) 그리고 폐기능 소견 (PEFR,  $p=0.3940$ ; FEV<sub>1</sub>,  $p=0.3522$ ; FVC,  $p=0.6581$ ; FEF<sub>50</sub>,  $p=0.2305$ )에 있어서 두군간에 유의한 차이를 발견할 수 없었다.

2) Deflazacort 투여군 및 prednisolone 투여군의 골대사를 반영하는 혈청 및 소변 내의 생화학적 지표의 변화

Deflazacort로 전환 투여군의 경우 혈중 calcium 및 phosphate치는 prednisolone 투여시와 비교할 때 차이가 관찰되지 않았으며 total alkaline phosphatase와 골생성을 반영하는 것으로 알려진 osteocalcin치는 prednisolone 투

여시와 비교하였을 때 deflazacort 투여 후 3개월, 6개월에 큰 변화가 없었으며 골흡수를 반영하는 소변내 deoxypyridinoline/creatinine치는 6개월에 증가하였으나 통계학적 의미는 없었고 calcium/creatinine에도 유의한 변화가 관찰되지 않았다(Table 4, Fig. 1, 2, 3, 4 참고). Prednisolone 대조군의 경우에는 혈중 calcium, phosphate, total alkaline phosphatase, osteocalcin치 그리고 소변내 deoxypyridinoline/creatinine 및 calcium/creatinine 비에서 주의할 만한 변화가 관찰되지 않았다(Table 5, Fig. 1, 2, 3, 4 참고).

또한 deflazacort 및 prednisolone 투여에 따른 경과 관찰중에 혈중 calcium( $p=0.80$ ), phosphate( $p=0.88$ ), total alkaline phosphatase

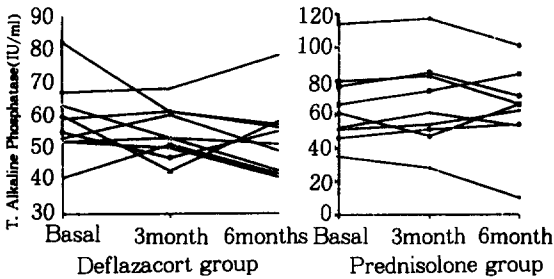


Fig. 1. Change of serum total alkaline phosphatase in deflazacort and prednisolone group

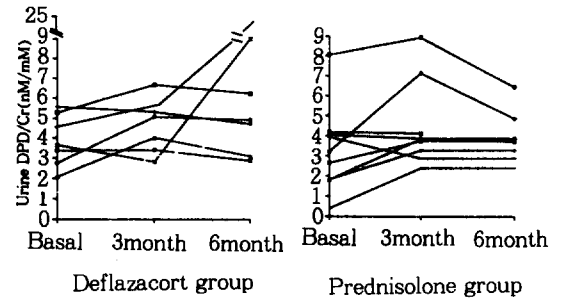


Fig. 3. Change of urine DPD/Cr in deflazacort and prednisolone group

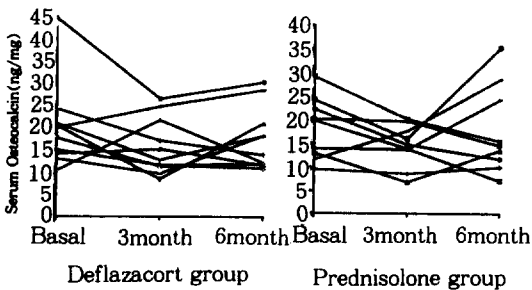


Fig. 2. Change of serum osteocalcin level in deflazacort and prednisolone group

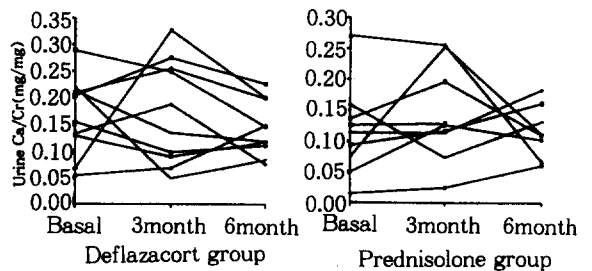


Fig. 4. Change of 2hr urine Ca/Cr ratio in deflazacort and prednisolone group

tase( $p=0.25$ ), osteocalcin( $p=0.68$ ) 그리고 소변내 deoxypyridinoline/creatinine( $p=0.40$ ) calcium/creatinine( $p=0.15$ )치에 있어서 두군간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다.

3) Deflazacort 6개월 투여후 prednisolone으로 전환 투여군에서의 골대사를 반영하는 혈청 및 소변내 생화학 검사 지표 변화.  
6개월간 deflazacort를 투여한 10례 중 5례

는 다시 prednisolone으로 전환 투여하였으며 혈청 및 소변내 생화학적 지표를 3개월에 다시 측정하여 deflazacort 투여시와 비교한 바 prednisolone으로 전환시 혈중 total alkaline phosphatase치는  $49.2 \pm 7.4$  IU/dl에서  $55.8 \pm 2.8$  IU/dl로 증가하는 경향이 관찰되었으나 통계학적 의미는 찾을 수 없었으며( $p=0.068$ ), 소변내 DPD/Cr치( $5.17 \pm 2.58$  vs.  $3.75 \pm 1.54$ ,  $p=0.138$ )와 Ca/Cr치( $0.15 \pm 0.05$  vs.  $0.09 \pm 0.07$ ,  $p$

**Table 4. Biochemical parameters before and after substitution of prednisolone with deflazacort**

	Deflazacort Substitution		
	baseline	3rd Month	6th Month
Serum			
calcium(mg/dl)	$9.0 \pm 0.3$	$8.9 \pm 0.3$	$8.9 \pm 0.3$
phosphate(mg/dl)	$3.2 \pm 0.4$	$3.5 \pm 0.3$	$3.4 \pm 0.4$
T. alk phos(IU/dl)	$58.4 \pm 11.0$	$54.7 \pm 7.6$	$53.0 \pm 10.9$
osteocalcin( $\mu$ g/L)	$20.2 \pm 9.6$	$16.0 \pm 6.4$	$17.8 \pm 7.0$
Urine			
DPD/Cr(nM/mM)	$3.57 \pm 1.40$	$4.30 \pm 1.34$	$6.47 \pm 5.66$
Ca/Cr(mg/mg)	$0.17 \pm 0.07$	$0.17 \pm 0.10$	$0.14 \pm 0.05$

T. alk phos: total alkaline phosphatase

DPD/Cr: deoxypyridinoline/creatinine, Ca/Cr: calcium/creatinine

**Table 5. Biochemical measurement in serum and urine during the maintenance with prednisolone**

	Prednisolone maintenance		
	baseline	3rd Month	6th Month
Serum			
calcium(mg/dl)	$9.1 \pm 0.4$	$9.2 \pm 0.4$	$8.5 \pm 1.4$
phosphate(mg/dl)	$3.5 \pm 0.5$	$3.4 \pm 0.5$	$3.2 \pm 0.6$
T. alk phos(IU/dl)	$64.7 \pm 23.5$	$66.7 \pm 26.2$	$63.0 \pm 25.0$
osteocalcin( $\mu$ g/L)	$18.2 \pm 6.5$	$14.6 \pm 4.6$	$17.9 \pm 9.4$
Urine			
DPD/Cr(nM/mM)	$3.35 \pm 2.16$	$4.47 \pm 2.15$	$3.99 \pm 1.19$
Ca/Cr(mg/mg)	$0.12 \pm 0.07$	$0.14 \pm 0.08$	$0.12 \pm 0.04$

statistics: Wilcoxon signed rank test, \* :  $p < 0.05$  between initial and 3rd month, T. alk phos: total alkaline phosphatase  
DPD/Cr: deoxypyridinoline/creatinine, Ca/Cr: calcium/creatinine

**Table 6. Change of biochemical markers at 3rd months after substitution to prednisolone in patients treated with deflazacort**

	Deflazacort	Prednisolone	P-value
Serum			
Alk prednisolone(IU/dl)	49.2±7.4	55.8± 2.8	0.068
Osteocalcin(μg/L)	19.0±7.4	16.1±10.7	0.500
Urine			
DPD/Cr(nM/mM)	5.17±2.58	3.75±1.54	0.138
Ca/Cr(mg/mg)	0.15±0.05	0.09±0.07	0.080

T. alk phos: total alkaline phosphatase

DPD/Cr: deoxypyridinoline/creatinine, Ca/Cr: calcium/creatinine

=0.08) 모두 prednisolone 전환 후 감소하는 경향이 관찰되었으나 통계적 의미는 없었다.

### 고찰 및 결론

경구용 스테로이드는 만성 기관지천식 환자에서 가장 중요한 치료 약제로 알려져 있으나 그 부작용으로 부 갑상선 호르몬의 분비 증가에 따른 골 흡수 촉진과 조골세포 억제에 의한 골생성이 저하되는 것으로 알려져 있으며 조직 형태학적 연구에 의하면 cortical bone 보다는 trabecular bone의 손실이 현저하여 장기간 사용시 투여환자의 30-50%에서 골다공증이 초래되는 것으로 알려져 있고<sup>1,2)</sup> 스테로이드를 복용하는 기관지천식 환자에서도 골다공증에 의한 골절이 큰 문제로 대두되고 있다<sup>2)</sup>. Deflazacort는 prednisolone에 비해 항염증 효과는 비슷하나 골대사에 미치는 영향이 비교적 적은 것으로 알려져 있어 본 연구에서 장기간 경구용 스테로이드를 사용한 만성 기관지천식 환자를 대상으로 기존의 스테로이드 제제와 동일한 항염증 효과를 지닌 deflazacort 용량으로 전환 투여하여 기관지 천식의 치료효과와 골대사에 미치는 효과를 비교한 바 deflazacort 전

환 후에도 폐기능 및 기관지천식의 증상에는 차이가 없어 prednisolone과 비교시 동일한 천식 치료효과를 나타낼 수 있으나 골대사에 미치는 영향은 전환 전과 후에 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 Gray 등<sup>9,10)</sup>의 보고와는 차이가 있다. 그러나 이들은 만성 염증 환자 중 스테로이드를 처음 투여하는 환자이거나 6개월 미만 투여한 환자를 대상으로 연구한 바 deflazacort 투여군이 prednisolone 투여군에 비해 혈중 osteocalcin 분비 억제가 적을 뿐 아니라 비록 공복시의 소변내 칼슘 배설은 유의한 차이가 없었으나 24시간 소변내 calcium 배설량도 적어 deflazacort가 prednisolone에 비해 골대사에 미치는 영향이 적을 수 있음을 제시하였고 Gennari 등<sup>5)</sup>은 deflazacort 투여군이 prednisolone 투여군에 비해 혈중 osteocalcin치 등 생화학적 지표 이외에 골밀도에서도 유의하게 골보존 효과가 있는 것으로 보고하였다. 이와 반해 본 연구에서는 스테로이드를 장기간(평균:51개월) 사용하여 스테로이드에 의해서 이미 골대사 장애가 발생되었을 것으로 판단된 기관지천식 환자를 대상으로 하여 6개월간 조사한 것으로 연구 대상 및 연구 기간에 차이가 있으며 골대사를 반영하는 혈청 및 소변내 생화학적 지표를 중심으로 연구하였

다. 본 연구에서는 양 군의 환자 모두에서 가능한 한 경구용 스테로이드 투여 용량을 적게 하기 위하여 흡입용 budesonide를 병행 사용하였다. 흡입용 스테로이드가 골대사에 미치는 영향에 대해서는 서로 상반된 보고가 있으나 최근 들어 혈중 osteocalcin 농도를 낮추는 것으로 보고되고 있다<sup>13-17)</sup>. 따라서 이러한 흡입용 스테로이드에 의해서 deflazacort 및 prednisolone이 골대사에 미치는 효과가 일부 가려졌을 수 있으며 환자의 식이 습관, 신체 활동 양상, 기후 등의 변화에 의해서도 골대사를 반영하는 생화학적 지표에 영향을 줄 수 있으리라 생각된다. 본 연구에서는 성별에 따른 골대사에 미치는 영향을 배제하기 위해서 대상 환자를 모두 남자로 국한하였다. Osteocalcin은 골에서 비 콜라겐 결합을 하는 단백질의 20%를 차지하며 혈중 농도는 골생성을 반영하는 지표로 알려져 있으며<sup>19,20)</sup> 연령 및 성별에 의해 정상치에 차이가 있다. 본 연구에서의 osteocalcin 농도 측정법의 최하 측정 농도가 0.4ng/ml로 대상 환자의 평균 연령 (deflazacort 투여군-55.7세), 기존의 스테로이드 복용 등에 의하여 osteocalcin 혈중 농도가 일반 모집단보다 비록 낮다 하더라도 정확히 검출할 수 있었다.

스테로이드에 의한 골소실은 투여용량에 비례하며 치료 시작 처음에는 현저하나 5-7개월 후에는 골소실 정도가 고평부에 도달하는 것으로 알려져 있다<sup>2,16)</sup>. Deflazacort 투여 대상 환자들의 스테로이드 투여 기간이 평균 44개월로 이미 스테로이드 투여 기간에 따라서 deflazacort의 골보존 효과에 차이가 있을 수 있을 가능성을 제시할 수 있을 것으로 생각된다. 물론 지금까지의 연구 결과들은 deflazacort가 prednisolone에 비해 골대사에 미치는 효과에 차이가 없음을 나타내는 소견이라고 볼 수도 있다. 만성 염증 환자에서

deflazacort가 골대사에 미치는 임상효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으며 더 많은 임상 연구가 필요한 실정이다. 많은 연구자가 deflazacort가 prednisolone에 비해 골보존 효과가 있는 것으로 보고하였으나, deflazacort 투여군에서도 골다공증에 의한 다발성 척추 골절등이 보고되는 등 주기적인 골밀도 측정이 요구되고 있으며<sup>11)</sup>, Cascio 등<sup>22)</sup>은 prednisolone 단기 투여군과 deflazacort 단기 투여군에서의 초기의 골 조직 형태학적 비교를 시행한 바 두 군간에 차이가 없음을 보고한 바 있고 Canalis 등<sup>23)</sup>은 조골세포에서 cortisol과 deflazacort간에 골형성을 반영하는 IGF-1의 표현 억제에 큰 차이가 없는 것으로 보고하였고 O'Conell 등<sup>24)</sup>은 난소를 절제한 염소를 대상으로 연구한 바 deflazacort 투여군에서 prednisolone 투여군에 비해 오히려 혈중 osteocalcin 농도가 더 저하되는 것으로 보고한 바 있다. 그러므로 많은 연구자 등이 deflazacort 투여군에서 비록 골대사를 반영하는 생화학적 지표에 차이가 있는 것으로 보고하고 있으나 임상적으로 과연 골 보존효과가 있는가 하는 문제는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

결론적으로 deflazacort는 스테로이드 의존성 만성 기관지천식의 6개월간 치료에서 관찰한 바 항 염증 효과는 prednisolone과 유사한 결과를 보임을 알 수 있었으나 골대사에 미치는 영향은 prednisolone과 뚜렷한 차이는 관찰할 수 없었다.

## 요 약

연구배경 : Deflazacort는 prednisolone의 oxazolone 유도체로서 항 염증 효과는 prednisolone에 비해 0.84배로 큰 차이는 없으나 골대

사에 미치는 부작용은 비교적 적은 것으로 보고되고 있다.

연구목적 : 스테로이드를 복용중인 만성 기관지천식 환자에서 기존의 스테로이드를 deflazacort로 대체한 군과 prednisolone를 지속 투여한 군간에 천식의 치료효과와 골대사에 미치는 영향에 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

연구결과 : Deflazacort 전환 투여군 및 prednisolone 지속 투여군 모두에서 투여 3개월, 6개월 후 증상 점수와 말초호산구 수 그리고 폐기능 소견(PEFR, FEV<sub>1</sub>, FVC, FEF<sub>50</sub>)은 기저값과 비교하여 차이가 없었다. 또한 투여 약물에 따라 경과 관찰중의 임상증상, 말초호산구 수 그리고 폐기능 소견에 차이가 있는지 조사하였으나 통계학적 차이를 찾을 수 없었다.

혈중 calcium, phosphate, 총 alkaline phosphatase 그리고 osteocalcin치는 deflazacort 투여군 및 prednisolone 투여군 모두에서 기저값과 비교시 3개월 6개월에 통계학적으로 유의한 차이를 찾을 수 없었다. 요중 DPD/Cr치는 양군 모두에서 유의한 변화가 관찰되지 않았으며 요중 Ca/Cr치는 deflazacort 투여군에서 6개월 투여후 저하되는 경향이 관찰되었으나(0.17±0.07 vs. 0.14±0.05) 통계학적 의미는 찾을 수 없었다. Deflazacort 및 prednisolone에 따라 혈중 calcium(p=0.8040), phosphate(p=0.8896), 총 alkaline phosphatase(p=0.2556), osteocalcin(p=0.6886) 그리고 소변내 DPD/Cr(p=0.4004), Ca/Cr(p=0.1571) 치에 변화가 있는지 조사하였으나 유의한 차이는 관찰되지 않았다. Deflazacort를 6개월 투여한 후 다시 prednisolone으로 전환한 군에서는 총 alkaline phosphatase치는 증가하였고(49.2±7.4 vs. 55.8±2.8; p=0.062) 뇨중 Ca/Cr치는 감소하였으나(0.1488±0.0531 vs. 0.

0883±0.0728; p=0.08) 통계학적 유의성은 없었다.

결 론 : 이상의 결과로 보아 deflazacort는 스테로이드 의존성 만성 기관지천식의 치료에 유용함을 알 수 있었으나 골대사에 미치는 효과에 대해서는 prednisolone에 비해 뚜렷한 차이가 관찰되지 않았다.

- Abstract -

**Clinical study on the effects of deflazacort (®Calcort) on bone metabolism in steroid-dependent chronic bronchial asthmatics**

Jung Won Park, M.D., Cheol Woo Kim, M.D.,  
Sung Kil Lim, M.D.,  
and Chein-Soo Hong, M.D.

*Department of Internal Medicine,  
College of Medicine, Yonsei University*

Deflazacort, a synthetic oxazolone derivative of prednisolone with 0.84 times antiinflammatory effect of prednisolone, was reported to have less impairment of the bone formation-resorption rate than prednisolone. So deflazacort and prednisolone were compared in their influences in symptoms, pulmonary functions and biochemical parameters that reflect bone metabolism in steroid dependent chronic asthma(mean duration of previous oral steroid administration: 51months). The differences in the pulmonary function,



symptom scores and peripheral eosinophil count from baseline to 3rd and 6th month were not significant in both deflazacort(n=10) and prednisolone(n=9) groups. Furthermore no significant difference was found in these parameters between deflazacort and prednisolone. Comparing with baseline, no significant difference in serum concentration of calcium, phosphate, total alkaline phosphatase, osteocalcin and urinary DPD/Cr was seen at 3rd and 6th month in both two groups. From baseline to 6th month, the urinary Ca/Cr excretion was slightly decreased in deflazacort group( $0.17 \pm 0.07$  vs.  $0.14 \pm 0.05$ ) but we could not find statistical significance. As we compared deflazacort with prednisolone, there was no significant difference in serum concentration of calcium( $p=0.8040$ ), phosphate( $p=0.8896$ ), total alkaline phosphatase( $p=0.2556$ ), osteocalcin( $p=0.6886$ ), urinary DPD/Cr( $p=0.4004$ ), and urinary Ca/Cr excretion ratio( $p=0.1571$ ). When the prednisolone was substituted for deflazacort with equipotent dosage in 5 out of 10 deflazacort administered patients, the concentration of serum total alkaline phosphatase was increased( $49.2 \pm 7.4$  vs.  $55.8 \pm 2.8$  IU/ml;  $p=0.062$ ) and urinary Ca/Cr excretion ratio was decreased( $0.1488 \pm 0.0531$  vs.  $0.0883 \pm 0.0728$ ;  $p=0.080$ ).

Therefore we concluded that treatment with deflazacort might be an effective alternative to prednisolone treatment in steroid dependent chronic asthma. But we could not observe significant change in biochemical indices of bone turnover after prednisolone was substituted by deflazacort.

---

**Key words** : deflazacort, prednisolone, asthma, osteoporosis

### 참 고 문 헌

- 1) Lukert BP, Raisz LG: Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.* 112:352-64, 1990
- 2) Gennari C, Civitelli R, Agnusdei D.: Corticosteroid-induced osteoporosis In: Christiansen C, Overgaard K. *des Osteoporosis 1990.* Copenhagen, Osteopress Aps, 1529-38, 1990
- 3) Nathanson G, Winters G, Testa E: Steroids possessing nitrogen atoms. III: synthesis of new highly active corticosteroids [17 $\alpha$ , 16 $\alpha$ -d] oxazolino steroid. *J Med Chem* 10:799-802, 1967
- 4) Imbimbo B, Tuzi T, Porizio F, Xchiavetti L: Clinical equivalence of a new glucocorticoid. Deflazacort and prednisolone in reumatoid arthritis and SLE patients. *Adv Exp med Biol* 171:241-56, 1984
- 5) Gennari C: Differential effect of glucocorticoids on calcium absorption and bone mass. *British J Rheumatology* 32 (suppl 2) : 11-14, 1993
- 6) Hahn TJ, Halstead LR, Strates B, Imbimbo B, Baran DT: Comparison of subacute effects of oxazacort and prednisolone on mineral metabolism in man. *Calcif Tissue Int* 31:109-15, 1980
- 7) Gennari C, Imbinbo E, Montagnani M,

- Bernini M, Nardi P, Avioli LV: Effects of Prednisolone and Deflazacort on mineral metabolism and parathyroid activity in humans. *Calcif Tissue Int* 36:245-52, 1984
- 8) Nagant de Deuxchaisnes C, Devogelaer JP, Esselinckx W: The effect on bone mass in rheumatoid arthritis: a cross-sectional and a longitudinal study using single photon absorptiometry. *Adv Exp Med Biol* 171:209-39, 1984
- 9) Gray R, Harrington C, Coulton L, Galloway J, De Broe M, Kanis JA: Long-term treatment of chronic inflammatory disorders with Deflazacort. *J Orthopaedic Rheumatology* 3:15-27, 1990
- 10) Gray R, Dorherty SM, Galloway J, Coulton L, de Broe M, Kanis JA: A double blind study of Deflazacort and prednisolone in patients with chronic inflammatory disorders. *Arthritis and Rheumatism* 34:287-95,
- 11) Falcini F, Trapani S, Ermini M, Bartolozzi G: Deflazacort in pediatric rheumatic diseases needs a frequent follow up of bone densitometry. *Pediatrics* 95:318, 1995
- 12) Adinoff AD, Hollister JR: Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma. *N Engl J Med* 309(5):265-8, 1983
- 13) Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K, Karonen SL, Sorva A: Effects of inhaled budesonide on serum marker of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 90: 808-15, 1992
- 14) Toogood JH, Jennings B, Hodsmann AB, Baskerville JC, Fraher LJ: Effects of dose and dosing schedule of inhaled budesonide on bone turnover. *J Allergy Clin Immunol* 88:572-80, 1991
- 15) Toogood JH, Baskerville JC, Markov AE, Hodsmann AB, Fraher LJ, Jennings B, Haddad RG, Drost D: Bone mineral density and the risk of fracture in patients receiving long-term inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 96:157-66, 1995
- 16) Bolulel LP, Giguere MC, Milot J, Brown J: Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J Allergy Clin Immunol* 94:796-803, 1994
- 17) Meeran K, Hattersley A, Burrin J, Shiner R, Ibbertson K: Oral and inhaled corticosteroids reduce bone formation as shown by plasma osteocalcin levels. *Am J Respir Crit Care Med* 151:333-6, 1995
- 18) Ruegsegger P, Medici TC, Anliker M: Corticosteroid induced bone loss. A longitudinal study of alternate day therapy in patients with bronchial asthma using quantitative computed tomography. *Eur J Clin Pharmacol* 25:615-20, 1983
- 19) Poser JW, Esch FS, Ling NO, Price PA: Isolation and sequence of the vitamine K-dependent protein from human bone. *J Biol Chem* 255:8685-91, 1980
- 20) Gundberg C, Lian VB, Gallop PM, Steinberg JJ: Urinary  $\gamma$ -carboxyglutamic acid serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 57:1221-5, 1983

- 21) Aicardi G, Milani S, Imbimbo B, Vignolo M, Battista ED, Gusamano R, Terragna A, Cordon G, Cottafava F, Coppo R, Sernia O, Porcellini MG, Sardella ML, Barotto M, Benso L: Comparison of growth retarding effects induced by two different glucocorticoids in prepubertal sick children: An interim long-term analysis. *Calcif Tissue Int* 48:283–7, 1991
- 22) Cascio VL, Kanis JA, Beneton MNC, Bertoldo F, Adamin S, Poggi G, Zanolin ME: Acute effects of deflazacort and prednisolone on rates of mineralization and bone formation. *Calcif Tissue Int* 56: 109–12, 1995
- 23) Canalis E, Avioli L: Effects of deflazacort on aspects of bone formation in cultures of intact calvariae and osteoblast-enriched cells. *J Bone Mineral Reserch* 7: 1085–92, 1992
- 24) O’Connell SL, Tresham J, Fortune CL, Farrugia W, McDougall JG, Scoggins BA, Wark JD: Effects of prednisolone and deflazacort on osteocalcin metabolism in sheep. *Calcif Tissue Int* 52(2):117–21, 1993