

천식 치료시 흡입 요법

성균관대학교 의과대학 내과학교실

최 동 철

Inhaled drugs for treatment of bronchial asthma

Dong-Chull Choi, M.D.

Department of Medicine College of Medicine Sungkyunkwan University

서 론

20여년 전 까지만 해도 기관지 천식의 치료약제로는 기관지 확장제와 경구 스테로이드제제만이 사용되었으나, 기관지 천식의 병태생리에서 가장 중요한 이상이 기도의 염증이라는 사실이 알려짐에 따라 기관지 천식의 치료에서 기도의 염증을 치료하기 위한 약제들의 개발이 이루어졌으며, 치료효과를 높이고 전신적인 부작용을 줄이기 위하여 보다 선택적인 흡입 약제들이 개발되어 널리 사용되게 되었다.

기관지 천식의 치료약제는 β_2 교감신경자극제, theophylline, 항콜린제제 등의 기관지 확장제와 corticosteroid, sodium cromoglycate, nedocromil sodium 등의 항염증제제들이 있으며, 이들 중 theophylline 이외의 약제들이 흡입제의 형태로 사용되고 있다.

교감신경자극제(β_2 -adrenergic agonist)

1. 작용기전

인체의 기도에서는 α_1 , α_2 , β_1 , β_2 수용체가 모두 존재하며, 기도 확장을 위해서는 β_2 수용체의 자극이 가장 효과적이다.

β_2 교감신경자극제가 임상적으로 효과를 나타내는 기전으로는 기도平滑근의 긴장도(tone)를 감소시키고, mucociliary clearance를 증가시키며, 혈관의 투과성을 감소시키는 작용을 들 수 있다.

2. 임상적인 사용

1) 급성 천식발작시의 사용

급성 천식발작시에는 속효성(short acting) β_2 교감신경자극제의 흡입요법이 가장 효과적인 치료이며, 흡입 후 수분 내에 기관지 확장효과가 나타나고, aminophylline의 정맥투여에 비하여 훨씬 강력한 기관지 확장효과를 나타낸다.

투여 방법으로 흡입요법보다 피하나 정맥 주사가 더 효과적이라는 증거는 없으며, 환자가 의식이 있고 약제를 흡입할 수 있는 상태라면, 흡입요법을 우선 시도하도록 권장되고 있으며 권장 용량은 Table 1, 2와 같다.

흡입방법으로는 nebulizer를 이용하거나 정량식 분무 흡입기(metered dose inhaler, 이하 MDI) 혹은 dry powder inhaler(이하 DPI)를 이용할 수 있는데, DPI의 경우에는 약제를 효과적으로 흡입하려면 환자가 60L/min 이상의 high inspiratory flow로 흡입할 수 있어야 하므로, 충분한 inspiratory force로 흡입하기가 어려운 천식 발작시에는 DPI보다는 nebulizer나 MDI를 이용하는 편이 흡입하기 용이하며, MDI를 사용하여도 충분한 기관지 확장효과가 없는 경우에는 nebulizer를 이용하여 흡입하도록 하는 편이 좋다.

2) 운동유발성 천식의 예방

운동유발성 기관지 수축(exercise induced bronchospasm, 이하 EIB)은 매우 흔하여 기관지 천식환자의 80% 에서 까지 나타날 수 있다.

정확한 발생 기전은 밝혀지지 않았지만, β_2 교감신경

Table 1. Dosages of inhaled 2 agonist in treatment of acute asthma(in adults)

| Drug | Available form | Dosage | Comments |
|---|--|---|--|
| Salbutamol (=albuterol) MDI(Ventolin [®]) | MDI: 90 μ g/puff (100 μ g/puff in Korea) | 2-4 puffs q 20min x 3 then 2 puffs q 1-2 hr | safe for patients cardiovascular diseases |
| | Nebulizer solution 0.5%(5mg/ml) | 0.5ml diluted in 2-3ml saline x 3, then q 1-2 hr | |
| Metaproterenol MDI | 650 μ g/puff | 2 puffs | not available as MDI in Korea |
| Nebulizer solution | 5%(50mg/ml) | 0.3ml diluted in 2-3 ml saline x 3, then q 1-2 hr | not available in Korea |
| Isoetharine Nebulizer solution | 1%(10mg/ml) | 0.5ml diluted in 2-3 ml saline x 3 then q 1-2 hr | not available in Korea |
| Terbutaline MDI | 200 μ g/puff | 2 puffs q 20 min x 3 then 2 puffs q 1-2 hr | available as DPI (500 μ g/puff)in Korea |
| Nebulizer solution (Bricanyl [®]) | UDV(unit dose vial) | ? | not FDA approved |
| Fenoterol MDI (Berotec [®]) | 400 μ g/puff (60 mg in 15 ml) | ? | not FDA approved |

자극제를 운동 전에 흡입하면 운동유발성 기관지 수축을 효과적으로 억제할 수 있다. 작용시간이 짧은 salbutamol이나 terbutaline은 3-4시간동안 억제효과를 나타내는 데에 비하여, salmeterol이나 formoterol은 12 시간까지 예방효과를 나타낸다.

3. 장기간의 규칙적인 사용시의 부작용에 관한 논란

1) β_2 교감신경자극제의 장기 사용과 천식환자의 사망률에 관한 논란

2교감신경자극제를 사용한 경우의 안전성에 처음으로 의문이 제기된 것은 1960년대에 들어 고용량의 isoproterenol 사용의 증가와 더불어 기관지 천식으로 인한 사망률의 증가가 보고된 후이며, 여러 보고자들에 의해 천식으로 인한 사망률의 증가가 isoproterenol의 사용과 관련이 있으리라고 의심되었고, 이러한 사망률의 증가는

isoproterenol대신 선택적인 2교감신경자극제를 사용한 후에는 다시 이전 수준으로 감소하였고, 이후 20여년간은 문제가 되지 않았다.

1970년대에 들어 뉴질랜드에서 선택적 2교감신경자극제인 fenoterol 흡입제의 사용량 증가와 더불어 천식환자의 사망률이 증가하여, β_2 교감신경자극제의 안전성에 대한 의문이 제기되었고, fenoterol의 과다한 사용이 천식환자에서 사망률 증가와 관련이 있으리라고 보고되었으며 salbutamol이나 fenoterol을 사용하는 기관지 환자들에서 흡입제의 사용량이 많을수록 천식으로 인한 사망확률이 증가한다는 보고가 있었다.

최근 Mullen등은 meta-analysis의 결과, 비록 β_2 교감신경자극제의 사용과 사망률사이에 통계적으로 유의한 관계가 있기는 하지만 그 상관정도가 극히 미미하고 ($r=0.055$, $p<0.05$), 경구복용이나 MDI를 사용한 경우에

Table 2. Dosages of inhaled 2 agonist in treatment of acute asthma(in children)

| Drug | Available form | Dosage | Comment |
|---------------------------------|--|---|---|
| Salbutamol (=albuterol) | | | |
| MDI(Ventolin [®]) | 90 μ g/puff | 2 inhalations q 5 min (total 12 puff) | If not improved, switch to nebulizer If improved, decrease to 4 puffs q 1 hr |
| Nebulizer solution | 0.5%(5 mg/ml) | 0.1-0.15 ml/kg/dose up to 5 mg q 20min for first 1-2 hrs (minimum dose 1.25 mg/dose | If not improved, switch to continuous inhalation If improved, decrease to q 1-2 hrs |
| | | 0.5 mg/kg/hr by continuous inhalation | maximum 15 mg/hr |
| Metaproterenol | | | |
| MDI | 650 μ g/puff | 2 puffs | Frequent high dose inhalation is not evaluated & Not available in Korea |
| Nebulizer solution | 5%(50 mg/ml) 0.6% UDV of 2.5 ml (15 mg/vial) | 0.1-0.3 ml(5-15 mg) do not exceed 15 mg as above | |
| Terbutaline | | | |
| MDI (Bricanyl [®]) | 200 μ g/puff | 2 inhalations q 5 min (total 12 puffs) | not available as MDI in Korea |
| | Nebulizer solution | ? | not FDA approved |
| | Injectable solution | | not FDA approved |

UDV: unit dose vial

는 사망률과 유의한 상관관계가 없으며 단지 nebulizer를 이용하여 β_2 교감신경자극제를 투여한 경우에만 어느 정도의 상관관계($r=0.103$, $p<0.05$)를 보였다고 보고하였고, 영국의 경우에 1980년부터 1990년사이에 β_2 교감신경자극제의 사용량이 급격히 증가하였음에도 불구하고 천식으로 인한 사망률은 변화가 없었다는 보고도 있어, 사망률의 증가는 약제의 부작용등에 의한 것이라기 보다는 중증도가 심한 천식환자들이 β_2 교감신경자극제를 더 많이 사용하기 때문이라고 생각되고 있다.

2) 2교감신경자극제의 규칙적인 사용과 이환율(morbidity)의 논란

현재 내릴 수 있는 결론은 일반적으로 권장되는 용량의 β_2 교감신경자극제의 사용은 천식의 이환율을 증가시키지 않는다는 점과, 천식 환자에서 β_2 교감신경자극제의 사용량이 증가하는 경우에는 천식이 제대로 조절되지 않고 있음을 의미하므로 스테로이드 흡입제등의 치료가 필요하다는 점이다.

3) β_2 교감신경자극제의 규칙적인 사용에 따른 내성(tolerance)

정상인에게 β_2 교감신경자극제를 장기간 투여하면 전신적인 효과 및 기관지 확장효과에 대한 내성이 생기는

연구결과를 보면 천식환자에서도 장기 투여 시 내성이 생기리라고 추측할 수 있으며, 실제로 천식환자에서 β_2 교감신경자극제를 장기간 투여하면 빈맥이나 진전(tremor)등의 폐외 장기에 대한 β_2 교감신경 자극효과에 대하여 내성이 생기는 사실이 잘 알려져 있다.

기관지 천식환자에서 β_2 교감신경자극제에 대한 내성은 기관지 확장 효과(bronchodilatory effect)에 대한 내성과 기관지 수축 물질들에 의한 기관지 수축을 억제하는 효과(anti-bronchoconstrictive effect)에 대한 내성의 두 가지 측면을 생각할 수 있으며, 현재까지의 연구 결과들을 살펴보면 기관지 수축을 억제하는 효과에 대한 내성에 관한 보고들이 많다.

4. 작용시간이 긴 β_2 교감신경자극제

최근에 개발된 salmeterol과 formoterol은 작용시간이 긴 β_2 교감신경자극제들로 12시간 이상의 기관지 확장 효과를 나타낸다.

작용시간이 긴 β_2 교감신경자극제의 장점은 야간 천식발작의 치료에 효과적이고, 1번 흡입하면 운동유발성 기관지 수축을 12시간까지 억제할 수 있으며, 스테로이드를 흡입하던 환자에서 스테로이드의 용량을 증가시키지 않고도 천식 증상의 호전과 최대 호기유속의 호전을 가져올 수 있다는 점들을 들 수 있다.

그러나 작용시간이 긴 β_2 교감신경자극제들도 기도의 염증에는 아무런 영향을 미치지 못하며, 기존의 약제들에 비하여 임상에서 사용한 경험이 적고, 장기간 사용했을 때 내성의 발현에 대한 결론이 내려져 있지 않은 문제점들이 있다.

현재 내릴 수 있는 결론은, 작용시간이 긴 β_2 교감신경자극제만 단독으로 천식의 치료에 사용하는 것은 바람직하지 않으며, 스테로이드와 같은 염증을 억제하는 약제들과 병용하도록 하는 것이 바람직하다는 것이다.

항콜린제제(Anticholinergics)

Atropine은 흡입 시에 흡수되어 구내건조(dry mouth), 빈맥, 소변의 저류(urinary retention)등의 전신적인 부작용을 나타내므로, 전신적으로 흡수되지 않는 atropine의 quaternary isopropyl derivative인 ipratropium bromide가 널리 사용되고 있다.

항콜린제제는 β_2 교감신경자극제에 비해 기관지 확장 효과가 약하고, 느리게 나타나므로 천식발작의 1차적인

치료제는 아니지만, β_2 교감신경자극제와 동시에 투여한 경우에 β_2 교감신경자극제에 의한 기관지 확장효과를 증강시킬 수 있다는 보고들도 있어 β_2 교감신경자극제와 스테로이드 치료에 반응하지 않는 심한 천식발작의 경우에 시도해 볼 수 있다.

소아에서도 별로 부작용 없이 사용할 수 있었다는 보고도 있으며, 소아의 천식발작이나 세기관지염(bronchiolitis)에 의한 천명에 효과적이라는 보고도 있다.

운동 유발성 기관지 천식에 대한 예방효과는 2교감신경자극제보다 떨어지며⁸⁾, 장기간 사용하더라도 기관지 과민성을 호전시키지는 못하므로 천식발작의 예방 목적으로는 사용하지 않는 것이 좋다.

국내에는 1회당 20 μ g이 분무되는 정량식 분무흡입기(MDI)와 바이알당 500 μ g이 들어있는 nebulizer용 unit dose vial(UDV)이 있다.

흡입 스테로이드

스테로이드는 가장 효과적인 천식 치료약제이며, 흡입 스테로이드는 만성 천식의 1차적인 치료약제로 권장되고 있다.

그러나 흡입 스테로이드의 사용이 권장되고 있음에도 불구하고 장기간의 스테로이드 사용으로 초래될 수 있는 부작용에 대한 염려때문에 사용을 꺼리는 경우도 많다.

흡입 스테로이드는 천식환자들의 기관지 점막에 호산구의 침윤을 수반한 만성적인 염증이 존재한다는 사실이 알려지기 이전부터 사용이 시도되었으며, 최초에는 만족할 만한 효과를 얻을 수 없었는데 이는 기도점막의 수용체에 선택적으로 결합하지 못하고 단시간 내에 흡수되어 버리는 hydrocortisone을 흡입 요법에 사용하였기 때문이었다.

그 후 beclomethasone dipropionate(이하 BDP)와 같은 국소에서의 항염증작용이 강하면서 전신적인 흡수가 잘 되지않는 제제가 개발되었고, 흡입 스테로이드는 처음에는 경구 스테로이드를 사용하던 천식 환자들에서 경구 스테로이드의 용량을 감량하기 위한 방법으로 사용되다가 Laitinen등에 의하여 천식 증상이 경미한 환자들의 기관지 점막에서도 호산구의 침윤을 수반한 만성적인 염증이 있음이 보고됨에 따라서, 경증 천식환자들에서도 치료의 초기 단계에서 흡입 스테로이드의 사용이 권장되기에 이르렀다.

1. 흡입 스테로이드의 효과

1) 기도 염증에 대한 효과

기관지 천식환자에서 기관지 내시경을 이용한 기도 점막의 생검을 통하여 흡입 스테로이드가 기도의 염증 세포의 수를 감소시키고 염증 세포들의 활성화를 억제하는 사실이 알려졌다.

2) 기도 과민성에 대한 효과

흡입 스테로이드 치료는 allergen 기관지 유발시험 시에 후기 반응 및 이에 수반되는 비특이적인 기도과민성의 증가를 억제하며, 장기간 투여 시에는 조기 반응도 억제할 수 있다.

흡입 스테로이드의 1회 투여는 methacholine이나 histamine에 의한 기관지 수축을 억제하지 못하지만 장기간 투여 시는 methacholine 및 histamine에 의한 기관지 수축을 억제하며, 이러한 비특이적인 기도과민성의 감소는 수 주간에 걸쳐 일어나지만 최대로 호전되는 데에 3개월 이상이 걸리는 경우도 있다. 운동 유발성 천식도 1회의 흡입 스테로이드 투여로는 예방되지 않지만 장기간 투여 시에는 억제된다.

2. 천식환자에서의 임상적 효과

흡입 스테로이드는 모든 연령의 천식환자에서 천식의 중증도에 상관없이 가장 효과적인 항염증 치료약제이며, 많은 controlled study들에 의해 그 효과가 보고되었다.

흡입 스테로이드를 사용하면 대개 수 주 내지 수 개월에 걸쳐 폐기능의 호전 및 기관지 과민성의 호전이 일어나지만 더 빨리 호전되는 경우도 있으며, 폐기능이 먼저 호전되어 고평부(plateau)에 도달한 후에 기관지 과민성의 호전이 일어난다.

흡입 스테로이드를 사용하다가 중단하면 천식 증상의 재발과 기관지 과민성의 악화가 나타난다.

천식치료의 초기 단계부터 흡입 스테로이드를 사용하는 것이 폐기능의 비가역적인 감소를 억제하는 데에 효과적일 것으로 생각되고는 있으나 천식 증상이 나타나지 얼마 만에 사용하는 것이 좋은지, 중증도가 얼마나 되는 환자들에서 사용을 시작하여야 하는지에 대해서 뚜렷한 결론은 내려져 있지 않다.

3. 임상적인 사용과 의문들

1) Dose-dependence가 있는가?

현재 사용되고 있는 흡입 스테로이드들을 제조회사의 권장량만큼 사용하면(Table 3) 임상적으로 효과가 있다는 사실은 분명하지만, 더 많은 양을 사용하는 경우에 항상 치료효과가 증가하는지는 논란이 있다.

현재 내릴 수 있는 결론은 환자 개인마다 천식 조절에 필요한 흡입 스테로이드의 용량을 결정하고 천식이 조절되는 최소량으로 감량하도록 노력하는 것이 바람직하다는 것이다.

2) Equivalent doses에 대하여

동물실험에서 흡입 스테로이드간의 상대적인 염증 억제효과를 비교한 보고가 있기는 하지만, 천식에 대한 치료효과를 비교할 만한 적절한 동물model이 없으며, 개개의 제제들이 성분도 다르고 흡입기의 형태도 다르기 때문에, 현재까지 여러 흡입스테로이드 제제간의 상대적인 효과를 비교하기에 연구는 많지 않다.

현재까지의 결론은 특정한 약제가 다른 약제들에 비하여 특별히 우수하다는 객관적인 증거는 없다는 것이다.

3) 흡입 스테로이드의 부작용

(1) 국소적인 부작용

① 구강 및 인두 칸디다증(oropharyngeal candidiasis)

구강 및 인두 칸디다증은 하루의 총 사용량이 많을수록 빈도가 증가하며, 흡입 스테로이드를 하루 2회 사용하는 경우보다 4회 사용하는 경우에 더 빈도가 증가한다. 대용량의 spacer(large-volume spacer)를 이용하면 빈도를 줄일 수 있다.

경구 및 흡입 스테로이드의 병용 시 빈도가 더 증가한다는 증거는 없으며, 고용량의 흡입 스테로이드를 사용하면 식도에도 발생할 수 있다.

경구 칸디다증이 생기더라도 약제의 투여를 중지할 필요는 없으며, nystatin이나 amphotericin B를 사용하면 치료된다.

② 발성장애(dysphonia)

발성 장애는 구강 칸디다증보다 흔하며 흡입 스테로이드를 사용하는 환자의 1/3정도에서 경험할 수 있다. 흡입 스테로이드에 의한 후두의 근병증(steroid myo-

Table 3. Dosage of inhaled corticosteroids

| Drug | Available form | Dosage | Comments |
|-----------------------------|--|-------------------------|---|
| Beclomethasone dipropionate | Metered dose inhaler Becotide [®] | 50 μ g/puff | up to 2000gg/day (use lowest effective dose) |
| | Dry powder inhaler Becodisk [®] | 100 or 200 μ g/puff | |
| Budesonide | Metered dose inhaler Pulmicort [®] | 200 μ g/puff | maximum dose: ? |
| | Dry powder inhaler Pulmicort turbuhaler [®] | 200 μ g/puff | (use lowest effective dose) |
| | Metered dose inhaler Triamcinolone acetonide Azmacort [®] | 100 μ g/puff | up to 3200gg/day |
| Fluticasone propionate | Metered dose inhaler Flixotide [®] | 50 μ g/puff | Up to 2000gg/day |
| | Metered dose dry powder inhaler(MDPI) | 100, 250 μ g/puff | |
| Flunisolide | Metered dose inhaler Aerobid [®] | 290 μ g/puff | not available in Korea up to 2000gg/day |
| | | | |

pathy)이나 MDI의 추진제로 이용되는 freon에 의한 후두의 자극이 원인으로 생각되고, 목소리를 많이 사용하는 사람에서 더 흔하며, throat clearing을 빈번하게 하면 악화될 수 있다.

흡입 스테로이드의 사용을 중단하면 쉽게 회복되지만, 다시 사용하면 재발하는 경우가 흔하며, large-volume spacer가 도움이 된다는 보고들이 있는 반면 도움이 되지 않는다는 보고들도 있다.

(2) 전신적인 부작용

① 시상하부-뇌하수체-부신체계(이하 HPA axis)의 억제

흡입 스테로이드의 사용시의 HPA axis의 억제 가능성에 대해서는 20년 이상 광범위한 연구가 이루어졌으며, 흡입 스테로이드의 사용량 및 사용기간, 사용빈도, 사용시간, 흡입기의 종류, 및 HPA axis의 억제를 조사하는 방법에 따라 보고자마다 차이를 보이고 있다.

가장 많이 연구된 약제는 BDP와 budesonide로, 보고자마다 차이는 있으나 현재까지는 소아의 경우 하루 400

μ g, 성인의 경우에는 하루 800 μ g이하는 임상적으로 의미를 가지는 HPA axis억제를 일으키지 않는다고 생각되고 있다.

② 골다공증

흡입 스테로이드는 bone turnover의 여러 지표들을 변화시킨다고 보고되었으나, 현재까지 통상적인 용량의 흡입 스테로이드의 투여가 소아나 성인에서 골다공증이나 골절의 위험을 증가시킨다는 증거는 없다.

③ 성장에 미치는 효과

경구 스테로이드는 하루 2.5mg 내지 5mg만 사용하더라도 소아의 성장을 둔화시키며, 성장장애는 투여기간, 투여량 및 투여빈도에 비례한다.

흡입 스테로이드 중 budesonide는 하루 400 μ g을 투여한 경우에는 유의한 lower leg의 성장장애를 일으키지 않았고 800 μ g을 투여한 경우에는 성장 속도를 둔화시켰으나 prednisolone 2.5mg에 비해서는 그 정도가 덜하였다고 보고되었다.

BDP는 하루 400 μ g투여 시에 성장장애를 일으켰으

며 그 정도는 prednisolone 2.5mg과 비슷하였다고 보고 되었다^{173, 174)}.

④ 백내장

현재까지 통상적인 치료 용량의 흡입 스테로이드가 소아나 성인에서 백내장의 빈도를 증가시킨다는 증거는 없다.

4) 투여빈도 및 투여시간(Chronotherapy)에 대하여

기관지 천식환자에서 circadian rhythm의 변화에 따라 천식의 양상이 변화하는 사실은 잘 알려져 있고, 이런 사실들로부터 스테로이드 투여 시에 투여시간에 따라서 같은 양의 스테로이드에 의한 폐기능의 호전이 다르리라는 가정을 할 수 있다.

현재 흡입 스테로이드제제는 대개 하루 2-4회로 나누어 흡입하도록 처방되고 있는데, 1일 2회로 나누어 흡입하는 경우와 4회로 나누어 흡입하는 경우 치료효과는 비슷하다.

4. 새로운 흡입 스테로이드제제

그 동안 사용되던 BDP, budesonide, triamcinolone

acetonide 외에 최근에 개발된 약제로는 fluticasone propionate가 있다.

Fluticasone propionate는 BDP의 1/2의 용량만을 투여한 경우에도 천식을 효과적으로 조절할 수 있었고 유의한 부작용을 일으키지 않았다는 가 있으나 아직까지 기존의 약제들에 비하여 임상에서의 사용 경험이 많지 않으며 가격이 비싼 단점이 있어 과연 기존의 약제에 비하여 장기간 사용 시에 유리한지에 대해서는 논란이 있다.

REFERENCES

- 1) 대한 알레르기학회: 한국의 기관지 천식 치료지침서. 천식 및 알레르기 18:341-390, 1998
- 2) 김유영: *Treatment guideline of adult asthma*. 알레르기 14:147-51, 1994
- 3) 윤혜선: *Treatment guideline of childhood asthma*. 알레르기 14:152-6, 1994
- 4) US Department of Health and Human Services. *Global Initiative for Asthma*. National Institute of Health Publication No. 95-3659, 1995