

## 기관지 천식에 사용하는 스테로이드 대체 기관지 염증 치료제

연세대학교 의과대학 내과학교실

홍 천 수

### Alternative Antiinflammatory Agents in Steroid Treatment of Bronchial Asthma

Chein-Soo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

기관지 천식은 기도에 발생하는 만성 염증성 질환으로 정의되고 있다<sup>1)</sup>. 기관지 천식의 기본적인 병태생리에서 관찰되는 만성 염증에 가장 효과적인 치료제는 부신피질 스테로이드이며, 전신적인 투여뿐 아니라 국소요법, 즉 흡입요법으로도 만족할 만한 효과를 볼 수 있다<sup>2)</sup>.

부신피질 스테로이드는 1950년대 초반부터 기관지 천식의 치료에 이용되어 왔으며 1968년에는 Schwartz가 6명의 스테로이드 의존성 천식환자가 대량의 prednisone 경구투여에도 불구하고 천식치료에도 반응이 없고 Cushingoid 양상도 나타내지 않은 스테로이드 저항성 기관지 천식환자를 이미 보고하였다<sup>3)</sup>. 그 후 1981년 Carmichael 등<sup>4)</sup>이 FEV1이 60%미만인 만성 천식 환자에게 prednisolone을 1일 20mg씩 7일간 투여했을 때 FEV1의 호전이 15%미만이면 스테로이드 저항성이라 하였고, 또 Alvarez는 1일 40mg 이상의 prednisone을 2주이상 사용해도 아침(6 a.m.) FEV1이 60%미만인 천식을 스테로이드 저항성이라 하였고<sup>5)</sup>, 한편 Woolcock<sup>6)</sup>는 흡입성 스테로이드를 1일 2mg 이상 사용해도 천식이 회복되지 않거나 호전상태가 유지되지 않으면 스테로이드 저항성이라 하였다. 그러나 스테로이드 투여에도 불구하고 좋은 치료 반응을 보이지 않는 경우, 스테로이드 저항성으로 진단하기 전에 반드시 다음 몇가지 점을 검토해야 한다<sup>6)</sup>. 즉 환자의 진단은 천식이 확실한지, 약제 용량은 충분한지, 원인회피는 적절히 이루어지고 있는지, 위식

도 역류등 악화 요인은 없는지, 흡입성 베타자극제를 규칙적으로 사용하고 있지는 않는지 하는 점이다.

1995년 Global Strategy for Asthma Management<sup>2)</sup>에서는 기관지 천식의 2단계 치료 즉 경증 지속성 천식의 치료에서부터 흡입성 스테로이드의 사용을 권고하였다. 스테로이드 흡입제를 소량 사용하다가 증상에 따라 사용량을 증가 시키며 성인에서 부작용 없이 사용할 수 있는 1일 최고 흡입량은 beclomethasone dipropionate 0.84mg, triamcinolone acetonide 1.6mg, flunisolide 2.0mg, budesonide 1mg으로 정하고 있다. 부신피질 스테로이드가 천식환자 기관지에서 관찰되는 만성염증치료에 가장 효과가 좋은 약제로 밝혀져 있으나 이 약제를 장기간 사용할 때에는 여러 합병증이 발생됨으로 사용상 제한 점이 있다. 이런 부작용은 주사나 경구로 투여할 때뿐 아니고 흡입제를 과량(1일 2mg이상) 사용할 때에도 전신 부작용이 나타날 수 있음으로 상세한 관찰이 요망된다<sup>7)</sup>. 1992년 Szeffler는 급성 천식 발작의 치료와 증상 조절의 유지를 위해서 과량의 흡입성 스테로이드 투여가 요구되거나, 지속적인 증상 또는 잦은 생명 위협적인 발작을 보이는 중증 천식환자로 장기간 스테로이드가 1일 10mg이상 요구되거나 스테로이드 부작용이 있는 경우<sup>7)</sup> 또 흡입성 스테로이드가 1일 2mg이상 요구되는 경우<sup>6)</sup>에는 스테로이드 대체 염증조절 약제의 투여가 요망된다고 하였다<sup>8-12)</sup>.

## Methotrexate

1988년 Mullarkey 등이 14명의 환자를 대상으로 이중맹검 (DBPC)으로 24주간 crossover trial 시행한 바 1주 15mg씩 MTX를 투여하면 MTX투여중에 prednisone 26mg 을 1일 17mg으로 36.5% 감량하였다고 보고하였다<sup>13)</sup>. 개방성으로 18개월간 25명을 대상으로 치료한 바 prednisone 27mg에서 6mg까지 감량이 가능하였으며 15명은 스테로이드 사용을 중단하였고 9명은 50%이상 감소하였다<sup>14)</sup>. 한편 Coffey 등에 의하면 prednisone 1일 30mg 복용하는 환자가 MTX를 1주 15mg씩 12주간 치료하여 스테로이드 용량이 33%이상 감량되면 MTX responder로 정의하였다<sup>15)</sup>. 일반적으로 MTX 효과는 1년뒤에 plateau를 보인다. 투여중단하면 효과가 지속되지 않는다. 스테로이드 감량효과가 더 이상 없거나, 잘 복용하지 않거나, 부작용이 발생하거나 다른 대체 약제를 투여시에는 중단토록 한다. MTX는 TAO, hydroxychloroquine 및 gold 치료에 효과가 없는 천식환자에게도 효과가 있다. MTX의 부작용은 경도-중등도 부작용으로 구역, 구토, 탈모증, 점막궤양, 간기능 장애 및 백혈구 감소증이 나타날 수 있으며 용량을 변경하거나 투약 중단으로 회복된다. MTX의 중증 부작용으로 사망할 수 있는 약물 독작용으로는 간섬유화증, 골수억제, 폐섬유화증, Pneumocystis carinii pneumonia가 발생할 수 있다. 간섬유화 예방을 위해서 MTX가 1.5 gm에 도달한 후에는 매 3년마다 간조직검사가 요망된다. MTX는 임신한 환자, 폐섬유화증, 신장질환, 활동성 간질환 및 수두(varicella)환자에게는 사용금기이다.

MTX의 약리작용으로 1) 비만세포에서 히스타민 분비억제, 2) 단핵구에서 싸이토카인(IL-1등) 분비억제, 3) 중성구 화학주성작용의 감소 등이 관찰되었으나, 기관지 천식의 항염증작용에 대한 작용기전은 아직 잘 알려져 있지 않다. 결론적으로 MTX는 스테로이드 의존성 환자에게 스테로이드 감소효과 (steroid sparing effect)가 있으나, MTX responder에 대한 예측이 불가능하며, 기류 장애 및 기관지 과반응성에 대하여 일정한 효과가 없고, 스테로이드 감소효과는 3개월이상 사용할 때 관찰되지만 사용중단하면 곧 소실

된다. 1주 15mg사용이 권고되며 경한 부작용은 흔히 관찰된다. MTX를 사용하기전에 스테로이드 감량을 시도하도록 하고, 스테로이드 장기사용 만큼 MTX사용으로 여러가지 부작용이 발생할 수 있다는 점을 명심해야 한다.

## Troleandomycin (TAO)

TAO는 methylprednisolon과 함께 사용하면 스테로이드 감량효과가 있다고 보고되었다<sup>16)</sup>. 주작용은 methylprednisolone 간재거율(hepatic clearance)를 60-65%까지 감소시켜 methylprednisolone의 생물학적 반감기를 연장시키기 때문이다. 그럼으로 진정한 의미에서 스테로이드 감소효과를 보이는 약제라 하기 어렵고 기관지 천식에서 폐기능 및 기도 과민성의 호전에는 효과가 없는 것으로 결론 지어졌다<sup>12)</sup>. 기타 다른 macrolide 항생제처럼 중성구 화학주성을 감소시키고, glucocorticoid에 의한 mitogen에 대한 림프구 증식반응을 억제시키고, 호염기구 히스타민 분비를 억제시키고, 점액분비를 감소시키는 작용이 있다. 최근에는 간독작용을 감소시키기 위하여 저용량 TAO protocol(250 mg씩 오전 1회)이 소개되었다<sup>17)</sup>. 초기의 보고에 의하면 TAO-methylprednisolone 치료군에서 Cushingoid 효과가 오히려 증가되었다. 그외 부작용으로 간효소의 증가, 위장장애, 골 미네랄 감소, 혈당증가, 혈청 IgG감소, 콜레스테롤 증가(22-78%), 및 백내장(11-33%)등이 보고 되었다.

## Cyclosporine

Cyclosporin(CSA)은 장기이식후에 널리 사용되고 있는 약물이며 여러 자가 면역성 질환 및 만성 염증성 질환에 사용이 증가되고 있다. 이 약물의 주작용은 T-림프구 활성화를 억제하는 것으로 cytokine 생산에 관여하는 T-cell signal transduction에 영향을 미치는 것으로 보고되었다. 최근 기관지 천식에서 T-세포의 역할이 강조되면서 기관지 천식치료에 CSA의 이용이 시도되고 있으며 그외에도 알레르기반응에 관련된 실험실 연구에 의하면 CSA는 비만세포, 호산구, 단핵구-대식세포 및 중성구에도 다양한 작용을 한다.

Alexander 등<sup>18)</sup>이 1일 prednisone 5mg 이상 사용하는 성인 천식환자 30명에서 12주이상 DBPC로 cross-over 로 투여한 바, CSA는 위약군에 비해서 기류속도를 뚜렷이 증가시켰고, 스테로이드 량을 감량시킬 수 있었으며 PFR의 일중 변화율이 감소 되었다. 한편 CSA는 사용을 중단하면 즉시 천식증상이 재발되며 스테로이드의 사용이 최초 수준으로 바로 복귀하게 된다. 보고자들 중에는 CSA가 폐기능과 천식증상 중에는 치료효과가 없다고 보고한 경우도 있다<sup>12)</sup>.

Alexander 등의 조사에서 CSA의 trough whole blood level을 100-250ng/ml (평균 152ng/ml)로 유지하는 것이 좋으며 혈중 creatinine이 기초치보다 30%이상 증가되거나 potassium이 5mmole/L 이상 증가되거나 고혈압이 발생되면 CSA 투여량을 감량시켜야 한다. CSA의 부작용으로 신장장애, 고혈압, potassium, urea, globulin 및 alkaline phosphatase의 상승이 관찰되고 hypertrichosis, paresthesias, tremor, headache, hypertension, 및 flue-like symptoms가 종종 발생하고 transient ischemic attack, septic cholangitis, transient peripheral neuropathy의 발생이 보고되었다.

결론적으로 CSA는 중증 스테로이드 의존성 성인 기관지 천식환자에게 사용할만한 약제이지만 부작용 발생에 대하여 세심한 관찰이 요망된다. 18개월이상 사용한 경우에도 기저 기관지 천식의 병태생리에는 residual effects를 보이는 것 같지 않았지만 장기사용에 대한 효과가 연구되어야 할 것이다.

## Gold

Gold는 류마치스 관절염에서 항염증약제로 사용되고 있다. 스테로이드 의존성 기관지 천식에서 주사용 금제제를 DBPC로 시행한 치료효과 검토에서 효능이 있음이 Muranaka 등에 의해서 보고되었다<sup>19)</sup>. Nierop 등은<sup>20)</sup> 경구용 금제제(auranofin)으로 시행하였는데 1일 prednisone 5mg 이상 복용하는 환자 28명을 대상으로 26주간 1일 3mg짜리 두알을 복용시켰다. 12주 뒤에 스테로이드 감량을 시도하였고 auranofin을 복용하는 군에서 스테로이드 용량을 감량시킬수 있었으며, 천식악화의 빈도가 감소하였으며, FEV1이 증가하였고, 증상이 감소하였다. 한편 auranofin은 실험실

실험에서 항알레르기 작용과 면역억제 작용이 있음이 밝혀졌으며, 호염기구 히스타민 유리 억제, 화학매체 유도 민무늬근 수축억제, 비만세포 히스타민 및 류코트리엔 분비억제, 및 항체생산의 억제 작용이 증명되었다. Auranofin의 개방시험에서 24개월간 투여하는 중에 스테로이드 보존작용과 기관지 과민성의 호전이 관찰되었다. 약물 사용을 중단할 정도의 부작용으로는 점막피부 발진이며 두드러기, 구내염(stomatitis) 및 피부염의 악화등이 보고되어 있다. Loose stool 및 설사등은 흔하지만 경미한 위장관 장애증상이다. 결론적으로 경구용 금제제인 auranofin은 수월할만한 독작용을 가졌으며, 단기간 사용에 스테로이드 감소효과를 보인 약물로 장기사용에 대한 효과검증이 필요하다.

## Hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine(HCQ)은 항말라리아 약제이지만 항염증작용이 있어 류마치스 관절염 및 다른 자가면역성 질환의 치료에 이용되고 있다. Charous는 11명 (5명은 스테로이드 의존성임)의 성인 천식환자에서 1일 300-400mg을 개방시험으로 28주간 투여한 바 50%에서 스테로이드 보존효과가 관찰되었다<sup>21)</sup>. 또 14명을 1년간 계속 사용한 바 7명에서 prednisone을 중단할 수 있었고 전체적으로 65% 감량(15mg에서 5mg으로)이 가능하였다. 흔한 부작용으로 위장관 증상과 발진등이며 드물게 망막병증(retinopathy)이 발생할수 있으며 백혈구 감소증, 심근장애, 신경장애, 경련등이 나타나나 안전하게 사용할 수 있다. 망막병증은 비가역성임으로 65세까지는 년 2회 그 이후는 매 3개월마다 안과검진이 요망된다.

## Dapsone

Dapsone은 sulfone계제로 나병치료제로 이용되고 있으며, 호중구의 기능억제작용 및 중성구 화학작용 억제 작용이 있어 여러 가지 류마치스성 질환의 치료에 이용되고 있다. Berlow 등<sup>22)</sup>은 성인 스테로이드 의존성 천식환자 10명을 대상으로 20개월간 dapsone을 1일 100mg씩 2회 복용시킨 바, prednisone을 80%까지 감량시킬 수 있었고 8명에서는 13개월째에

중단할 수 있었다. 증상과 폐기능은 안정되어 있었다. Dapsone은 여러 부작용이 보고되었는데 9명에서 용량의존성 용혈성 빈혈이 관찰되지만 임상적으로 특별한 의미는 없는 것으로 알려져 있다. 그리고 4명에서는 theophylline 독작용이, 3명은 무력감, 발진 및 혈소판 감소증과 정신장애 증상이 나타났으며, 7명에서 21-32개월까지 경과관찰이 가능하였는데 6명에서 스테로이드를 중단할 수 있었고 나머지 한명은 스테로이드를 43% 감량하였다. 폐기능과 증상은 안정되어 있었고 더 이상의 부작용은 관찰되지 않았다.

### Colchicine

Colchicine은 급성 통풍, 혈관염(leukocytoclast vasculitis) 및 본태성 담즙성 간경변의 치료에 이용하는 항염증성 약제이다. 경증 천식환자를 대상으로 이중맹검 조사를 시행한바 증상 및 흡입약제 사용 점수에 호전이 관찰되었다<sup>23)</sup>. Kelley 등<sup>24)</sup>은 9명의 경증 기관지 천식 환자를 대상으로 항원유발에 의한 조기 및 후기 기도반응에 대한 colchicine의 역할을 조사하기 위하여 single-blind, two-way crossover로 조사를 시행하였다. Colchicine투여군이 항원에 대한 조기 및 후기반응에 19% 와 40% 억제효과를 보였으나 methacholine에 의한 기도 과민성에는 큰 영향을 미치지 못했다. Colchicine 0.6mg 1일 2회 투여로 중성구에서 류코트리엔 B4생산이 억제됨이 관찰되었다. 그러나 실험실 연구에서 폐조직 비반세포에서 화학매체 분비 억제에는 관찰하지 못하였다. 성인 경증 천식환자에서는 치료효과가 있음이 관찰되었으나 중등증 아토피성 천식 소아에서는 치료효과가 관찰되지 않았다<sup>25)</sup>.

### Intravenous Magnesium Sulfate

민무늬근의 이완제인 magnesium은 50년전부터 기관지 천식치료에 간간히 이용되어 왔다. 중등-중증 천식환자 10명에게 MgSO<sub>4</sub> 2g을 DBPC로 투여한바 적지않은 뚜렷한 기관지 확장 효과를 관찰하였다<sup>26)</sup>. 38명의 중등-중증 천식환자에서 베타자극제 흡입요법을 2차례 시도해도 PEFR이 2배이상 좋아지지 않는 환자 38명을 대상으로 MgSO<sub>4</sub> 1.2g과 위약을 DBPC

로 투여한 후 경과를 비교한 바 MgSO<sub>4</sub>를 투여 받은 군이 PEFR의 호전이 더 컸고 입원율이 더 낮았다고 보고되었다<sup>27)</sup>. 급성 중증 천식에서 albuterol 흡입과 MgSO<sub>4</sub>정맥주입의 효과비교에서 MgSO<sub>4</sub>가 더 약하고 더 단시간 작용을 나타내었다. 한편 MgSO<sub>4</sub>의 흡입은 기관지 확장 효과가 없다. 베타자극제를 많이 사용하면 마그네슘 혈중 농도를 낮추는 효과가 있으나 급성 천식에서 MgSO<sub>4</sub>를 사용한다고 혈중 마그네슘 농도가 교정되는 것은 아니다. 특별한 부작용 없이 사용할 수 있지만 베타자극제의 심장혈관자극효과를 강화시키는 경우가 있다. 한편 최근에 시행된 몇몇 연구에서는 베타자극제와 병용으로 MgSO<sub>4</sub>를 투여해도 더 나은 효과가 없다고 보도되었다<sup>28)</sup>. 그럼으로 현재 일반적으로 응급실에서 MgSO<sub>4</sub>의 사용이 추천되지는 않지만 이 약제를 신속히 투여(2g을 2분내에 투여)하는 경우 호흡부전으로 빠질 위험이 있는 환자에서 기도삽관을 예방하는 효과가 있을 것이라는 가능성이 제기되고 있다.

### Intravenous Immunoglobulin

기관지 천식환자에게 IVIG를 사용하는데 있어 2가지 당위성을 제시하고 있다. 첫째는 천식환자는 하나 또는 그 이상의 IgG아형의 농도가 낮은 면역결핍증 유병율이 높다는 사실이고 다른 하나는 IVIG를 고농도로 투여하면 그 기전은 확실하지 않지만 면역기능 조정 능력이 있다는 사실이다. 기관지 천식환자에게 IVIG의 사용은 8명의 스테로이드 의존성 천식환아(6-17세)에 1일 체중 1Kg당 1g의 IVIG를 2일간 계속 투여하고, 매월 반복해서 6개월간 시도한 바, 스테로이드 사용량이 격감(32.5mg에서 11.5mg으로)하였으며 천식의 악화빈도도 감소하였고, 증상 및 투약점수도 감소하였다. 그러나 기관지 과민성은 변화하지 않았다. 한편 항원에 대한 즉시형 피부반응은 감소하였다. 이런 결과는 고농도의 IVIG가 알레르기성 천식에 면역조절 효과(immunomodulatory effect)가 있는 것을 나타내는 증거로 제시되고 있다<sup>29)</sup>. IVIG사용상 특별한 부작용은 보고되지 않았다. 정맥주입동안에 열, 근육통, 두통 및 기타 증상이 나타날 수 있다. IVIG의 사용은 모두 소아환자를 대상으로 조사되었다. 결론적으로 통상적인 용량(매 3-4주마다 400-600mg/Kg

of body weight 투여)의 IVIG는 반복성 부비동-폐 감염증을 동반한 천식과 IgG아형 또는 항체결핍이 동반된 천식환자에게 효과가 있을 것으로 생각되며, 또 고농도 IVIG는 스테로이드 의존성 천식환자에서 스테로이드 감소 및 면역조절 효과를 보여준다. 현재 기관지 천식의 기저 병경과에 영향을 미치는 장기간의 안정성과 그 효과에 관한 자료가 없다. IVIG는 고가임으로 경비-효과에 관한 분석이 필요하다.

### FK 506 및 Rapamycin

면역억제제로 macrolide 항생제와 유사한 구조를 가진 FK 506과 rapamycin은 장기 이식에서 거부반응을 억제하고, 동물 실험에서 자가면역성 질환의 발생을 효과적으로 억제한다고 알려져 있다. FK 506은 cyclosporin A와 유사하게 IL-2표현과 같은 초기 Ca<sup>2+</sup> 의존성 transcriptional event를 차단함으로써 T 세포의 활성화를 억제한다. 그러나 FK 506은 peptidyl-prolyl cis-trans isomerase (PPIase)와 유사한 기능을 가졌지만 cyclosporin binding protein인 cyclophilin과는 다른 단백질인 FKBP과 결합하여 작용을 나타내는데 FK 506과 rapamycin은 강력한 PPIase이다. FK 506은 dexamethasone과 cyclosporin A와 같이 용량 의존형으로 IL-5생산을 억제하였으며 또 IL-5 유전자의 표현도 용량비례로 억제하였다<sup>30)</sup>. 한편 알레르기 질환의 임상적용에 있어 T 세포 관련성 질환으로 알려진 아토피 피부염 치료에 FK 506이 매우 효과적인 것이 보고된바 있어<sup>31)</sup> T 세포가 관련된 기관지의 만성 염증성 질환으로 규명된 기관지 천식치료에도 사용하면 효과가 있을 것으로 기대된다.

### 결 론

스테로이드는 기관지 천식에서 관찰되는 기관지의 만성 염증치료에 있어 매우 효과적인 약제이지만 장기간 사용할 시에는 여러 가지 부작용이 발생되고, 또 스테로이드에 대하여 저항성이 발생하여 만족할 만한 치료효과를 얻지 못하는 경우를 종종 경험하게 된다. 지금까지 여러가지 면역억제제 및 항염증제가 스테로이드 대체 약제로 그 효과가 인정되어 소개되고 있으

나 문헌검토에 의하면 methotrexate, cyclosporin A, gold가 가장 권장할 만한 약제이다. 그럼으로 기관지 천식환자에서 스테로이드 부작용 없이 효과적으로 기관지 염증을 치료하기 위해서는 스테로이드 감소 효과를 가진 항염증제를 유효 적절히 병용사용해야 할 것으로 생각한다.

### REFERENCES

- 1) International Report: *International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma*. Eur Respir J 5:601-641, 1992
- 2) NHLBI/WHP Workshop Report: *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NIH Publication No 95-3659, January 1995
- 3) Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC: *Steroid resistance in bronchial asthma*. Ann Intern Med 69:493-499, 1968
- 4) Carmichael J, Paterson IC, Diaz P, Crompton GK, Kay AB, Grant IWB: *Corticosteroids resistance in chronic asthma*. Br Med J 282:1419-1422, 1981
- 5) Alvarez J, Surs W, Leung DYM, Ikle D, Gelfand EW, Szefer SJ: *Steroid-resistant asthma: Immunologic and pharmacologic features*. J Allergy Clin Immunol 89:714-721, 1992
- 6) Woolcock AJ: *Steroid resistant asthma: What is the clinical definition?* Eur Respir J 6:743-747, 1993
- 7) Szefer SJ: *Antiinflammatory drugs in the treatment of allergic disease*. Med Clin North America 76:953-974, 1992
- 8) Delaney SG, Taylor DR: *Steroid-sparing agents in the treatment of asthma*. Med J Australia 157:437-439, 1992
- 9) Cypcar D, Busse WW: *Steroid-resistant asthma*. J Allergy Clin Immunol 92:362-372, 1993
- 10) Mullahey M: *Immunosuppressive therapy for asthma*. Allergy Proc 16:81-84, 1995
- 11) Hill JM, Tattersfield: *Corticosteroid sparing agents in asthma*. Thorax 50:577-582, 1995
- 12) Moss RB: *Alternative pharmacotherapies for steroid-dependent asthma*. Chest 107:817-825, 1995
- 13) Mullarkey MF, Blumenstein BA, Andrade WP, Bailey GA, Olason I, Wetzel CE: *Methotrexate in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. A double blind-cross-over study*. N Engl J Med 318:603-607, 1988

- 14) Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA: *Long-term methotrexate treatment in corticosteroid-dependent asthma*. *Ann Intern Med* 112:577-581, 1990
- 15) Coffey MJ, Sanders LW, Eschenbacher WL, Tsien A, Ramsesh S, Weber RW, Toews GB, McCune WJ: *The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma*. *Chest* 105:177-121, 1994
- 16) Spector SL, Katz FH, Farr RS: *Troleandomycin: Effectiveness in steroid-dependent asthma and bronchitis*. *J Allergy Clin Immunol* 54:367-379, 1974
- 17) Wald JA, Friedman BF, Farr RS: *An improved protocol for the use of troleandomycin in the treatment of steroid requiring asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 78:36-43, 1986
- 18) Alexander AG, Barnes NC, Kay AB: *Trial of cyclosporin in corticosteroids-dependent chronic severe asthma*. *Lancet* 339:324-328, 1992
- 19) Muranaka MM, Miyamoto T, Shida T, Kabe J, Makino, Okumura H, Takeda K, Suzuki S, Horiuchi Y: *Gold salt in the treatment of bronchial asthma-a double blind study*. *Ann Allergy* 40:132-137, 1978
- 20) Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH: *Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study*. *Thorax* 47:349-354, 1992
- 21) Charous BL: *Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic or corticosteroid-dependent asthma*. *Ann Allergy* 65:53-59, 1990
- 22) Berlow BA, Liebhaber MI, Dyer Z, Spiegel TM: *The effect of dapsone in steroid-dependent asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 87:710-715, 1991
- 23) Schwartz YA, Kivity S, Ilfield DN, Schlesinger M, Greif J, Topilsky M, Garty MS: *A clinical and immunologic study of colchicine in asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 85:578-582, 1990
- 24) Kelly SJ, Uri AJ, Freeland HS, Woods EJ, Schulman ES, Peter SP, Fish JE: *Effects of colchicine on IgE-mediated early and late airway reactions*. *Chest* 107:985-991, 1995
- 25) Adalioglu G, Turkas I, Saraclar Y, Tuncer A: *A clinical study of colchicine in childhood asthma*. *J Asthma* 31:361-366, 1994
- 26) Rolla G, Bucca C, Caria E, et al: *Acute effect of intravenous management sulfate on airway obstruction of asthmatic patients*. *Ann Allergy* 61:388-391, 1988
- 27) Skobeloff EM, Spivey WH, McNamara RM, et al: *Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department*. *JAMA* 262:1210-1213, 1989
- 28) Green SM, Rothrock SG: *Intravenous magnesium for acute asthma: failure to decrease emergency treatment duration or need for hospitalization*. *Ann Emerg Med* 21:260-265, 1992
- 29) Mazer BD, Gelfand EW: *An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 87:976-983, 1991
- 30) Mori A, Suko M, Nishizaki Y, Kaminuma O, Kobayashi S, Matsuzaki G, Yamamoto K, Ito K, Tsuruoka N, Okudaira H: *IL-5 production by CD4+ T cells of asthmatic patients is suppressed by glucocorticoids and the immunosuppressant FK 506 and cyclosporin A*. *Intern Immunology* 7:449-457, 1995
- 31) Mori A, Suko M, Nishizaki Y, Kaminuma O, Matsuzaki G, Ito K, Etoh T, Nakagawa H, Tsuruoka N, Okudaira H: *Regulation of interleukin-5 production by peripheral blood mononuclear cells from atopic patients with FK 506, cyclosporin A and glucocorticoid*. *Int Arch Allergy Immunol* 104 Suppl(1):32-35, 1994