

## 내과 영역에 있어서 새로운 약물요법 다 · 호흡기 · 알레르기

고려대학교 의과대학 내과학교실

### 유 세 화

호흡기 및 알레르기 영역에서는 다양한 질환에서 새로운 여러 가지 약제가 소개되어 사용되고 있다. 대표적인 몇 가지 약제에 대하여 간략히 소개한다.

#### 1. 새로운 기관지 확장제

기관지 확장제는 천식은 물론 만성 폐색성 폐질환의 치료에 중요한 역할을 한다. 국소 흡입제와 작용시간이 길고 조직 특이성이 높은 제제가 개발중이거나 시장에 소개되고 있다.

##### 1) 항콜린제 (anticholinergics)

항콜린제제는 만성 폐색성 폐질환에서는 최적의 기관지 확장제로 알려져 있으며  $\beta$ -교감신경 자극제보다 효과적이다. Muscarine 수용체에 대한 약리작용이 밝혀지면서, 선택성 muscarine 수용체 억제제가 종래의 비선택성 약제인 ipratropium bromide나 oxitropium bromide에 비하여 이론적인 장점이 있다. 이러한 선택성 muscarine 길항제가 임상적으로도 더 효과적이라는 더 밝혀져야 하겠지만, 유망하다고 생각하는 제제로는 tiotropium이 소개되었다. Tiotropium은 작용시간이 아주 길어서 기관지 확장 효과는 24시간 이상 지속되어 1일 1회 사용이 가능하나 우리나라에서는 ipratropium만이 정량식 흡입제 및 분무기 사용 용액(Atrovent UDV)으로 시장에 나와 있다. 속효성  $\beta_2$  자극제에 비하여 작용시간이 길고, 안전하다. 아트로핀 과민증, 녹내장, 전립선 비대증에는 금기이다.

##### 2) 지속성 $\beta_2$ 교감신경 자극제

약효가 오래 지속되는  $\beta_2$  선택성 교감신경 자극제가 흡입제로 개발된 것으로는 salmeterol, formeterol이 있다. 만성 천식 환자에서 기존의  $\beta_2$  교감신경 자극제로 조절이 안되는 경우 효과가 인정되고 있으며, 만성 폐색성 폐질환에서도, 항콜린제와 부가 효과가 있어 특히 유효하다. 국내에서는 salmeterol만 시판되고 있으며 이를 중심으로 소개한다.

지속성  $\beta_2$  신경 자극제인 salmeterol은 단기간 임상

시험에서 12시간 이상의 기관지 확장 효과를 보여주었다. 운동유발 천식에서도 12시간 이상의 기관지 수축 예방 효과가 있다.

장기간 사용에 대한 임상시험에서도 salmeterol을 1일 2회 사용하거나, albuterol을 1일 4회 사용하였을 때 경증 및 중등도 천식 환자에서 salmeterol의 효과가 더 우월하였다. 규칙적인  $\beta_2$  교감신경 자극제의 사용이 천식의 근본이상인 기도염증 상태를 자칫 가릴 수 있기 때문에  $\beta_2$  교감신경 자극제가 자주 필요한 환자에서는 항염증치료를 반드시 사용할 것을 권장하고 있다.

Salmeterol은 강력하고 선택성이 높은 지속성  $\beta_2$  교감신경 자극제이며 부신피질 호르몬제를 적정량 사용해도 증상이 있는 천식 환자에서 천식의 조절을 향상시켜 준다. 그러나 작용개시까지 30~60분이 소요되므로 천식의 급성 악화시에는 반드시 속효성  $\beta_2$  자극제를 사용하여 급성 기도 폐색으로 인한 사망을 방지할 수 있다.

#### 2. 항염증 치료제 (anti inflammatory drugs)

기관지 천식이 염증성 기도질환이라는 인식은 오늘날 천식 치료에서 부신피질 호르몬 -특히 국소 흡입제-의 위치를 확립시켜 주었다.

##### 1) 부신피질 호르몬 흡입제

가장 오래전부터 사용되어 온 beclomethasone을 비롯하여, triamcinolone, budesonide, fluticasone이 이미 국내에서도 널리 사용되고 있다. 중등 내지 중증 천식에서는 고용량의 부신피질 호르몬제 투여가 필요하므로 역가가 높고, 작용시간이 긴 약제가 환자가 사용하기에 편리하다. 흡입제의 제형도 추진제를 이용한 분무제 보다는 분말형 제제가 사용에 편리한 면이 있다. Beclomethasone이나 budesonide를 1일 1,000  $\mu$ g 이상 혹은 fluticasone을 1일 500  $\mu$ g 이상 사용하면 골다공증등의 전신부작용에 대한 주의가 필요하다. 큰 용적의 spacer를 사용하거나 약을 삼키지 말고 입속을 세척하거나, 건조 분말형 흡입제를 사용하면 전신 부작용을 줄일 수 있

다. Turbuhaler 흡입제는 다른 기구보다 2배 정도 폐에 도달하는 약용량이 많으므로 다른 가압성흡입제를 사용할 때 보다 용량을 1/2로 감량해도 비슷한 효과를 나타낼 수 있다.

## 2) Nedocromil sodium

항 염증 작용이 있는 새로운 제제로 cromolyn sodium에 비해 강한 기관지 수축 예방 효과가 있다. Cromolyn과 마찬가지로 부작용이 알려진 바 없으나 부신피질 호르몬제에 비해 항염증 효과는 낮다. 흡입제로 사용하며, 비교적 천식의 초기 환자에서 유용할 것으로 기대된다.

## 3) Leukotriene 길항제

Leukotriene은 천식환자의 기도에서 천식발작시 생산되어 중요한 염증반응을 일으키는 화학매개체로서 특히 LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>들은 강력한 기관지 수축작용과 혈관 수축제이며, 여러 염증세포의 화학주성 인자이다. Cysteinyl leukotriene 수용체 길항제인 pranlukast, zafirlukast 등이 해외에서는 천식치료제로 사용되고 있으며 국내에도 곧 소개될 전망이다. Leukotriene 생성에 중요한 효소인 5-lipoxygenase 저해제도 비슷한 효과를 나타내며 zileuton이 이에 속한다.

이들이 기관지 확장 작용과 항 염증 작용은 있으나, 실제 천식 환자의 치료에서 어느 단계에서, 어떤 환자에게 특히 효과적인가에 대해서는 아직 결정되지 않았다. 기존의 천식 치료제나 기관지 확장제 치료로 조절이 안 되는 중증천식의 경우나, 경한 환자에서의 효과에 대해 연구가 진행중이다.

## 3. 항 결핵제

폐결핵의 치료제는 현대 화학치료가 1950년대 본격적으로 소개되고, 1970년대의 rifampin의 사용후 단기 화학요법이 확립된 후 획기적인 신약의 개발은 없었다. 1970년 후반기부터 AIDS의 폭발적 증가와 기존 치료 실패에서 다약제 내성균이 등장하고 그 빈도가 증가하면서 새로운 결핵치료제의 필요성이 높아지고 있다. 과거부터 사용되어 오던 약제 외에 새로이 사용 시도되는 항결핵제를 몇 가지 소개한다.

### 1) Aminoglycoside

Aminoglycoside 주사제로는 amikacin이 kanamycin과 비슷하게 사용된다. 두 주사제는 서로 교차내성이 있으나 streptomycin과는 교차 내성이 드물다.

### 2) Clofazamine

원래 나병 치료제로 개발된 약제로서 in vitro에서 결

핵균에 항균효과가 있으나, 실제 임상효과에 대해서는 확실히 정립되어 있지 않다.

### 3) Amoxicillin-clavulanate

효과가 있다는 보고가 있지만 결핵균에 대해서는 MIC가 매우 높아서 통상 용량보다 많은 양을 필요로 한다.

### 4) 새로운 macrolides (clarithromycin, azithromycin)

M. avium에 대해서는 항균 효과가 높아 선택 치료제로서 부상하고 있지만, 결핵균에 대해서는 MIC가 너무 높아 효용성은 낮으리라 예상된다. 비정형 항산균중 M. avium에 의한 감염증에는 특효가 인정되고 있다.

### 5) 새로운 rifamycin (rifabutin)

처음 기대와는 달리 rifampicin과 교차 내성이 있어 rifampicin 내성균에 대한 효과는 미미하다.

### 6) Quinolones

새로 소개된 약종에는 가장 효과가 입증되고 점차 널리 사용되고 있다. 아직 FDA에서 결핵 치료제로는 허가된 것은 아니나 제한된 경우에는 사용되고 있다.

적정 용량은 아직 미정이나 ofloxacin의 경우 600~800mg/일, ciprofloxacin의 경우 1,000~1,500mg/일이 사용되고 있다. 기존 약제에 비하여 고가인 것이 문제이며 소아나 임신부에서는 사용하지 않는 것이 안전하다. 초기에 내성이 생기므로 일차적으로 사용해서는 안되며, 다 약제 내성균에 대해 제한적으로 사용해야 한다.

## 4. 저 분자량 헤파린 (Low-Molecular-Weight Heparins)

저분자량 헤파린은 종래에 사용되던 비분획 헤파린(unfractionated heparin)을 분해효소 및 화학적 다중체 분해 과정을 거쳐 평균 분자량 5,000의 비교적 균질의 분해물로 제조한 것이다. 과거의 헤파린이 분자량 3,000~30,000의 비균질적 다당류 고리로 이루어진 혼합물인데 비하여, 저분자량 헤파린은 bioavailability가 좋고, 용량에 비례하여 배설되고, 반감기도 길어서 항응고 작용의 예측이 가능하다. 따라서 항응고 활성도를 계속 검사할 필요가 없다. 또한 혈소판에 대한 결합능이 낮고, 미세혈관 투과성도 증가시키지 않아서 혈관에 대한 부작용도 적다. 결과적으로 저분자량 헤파린은 정맥 혈전증의 예방과 치료에 안전하고 효과적이다. 그외에도 불안정 협심증, 급성 혈전성 뇌졸중에서 임상적 효과가 인정되었다.

정맥혈전증의 치료에서 저분자량 헤파린은 비분획 헤파린보다 혈전의 성장을 더 효과적으로 예방하고, 혈전의 크기를 줄이는데도 더 효과적이다. 대부분의 임상시

험에서 저분자량 헤파린은 일정량 혹은 체중에 따라서 용량을 정하여 1일 1회 혹은 2회 피하주사로 투여하였고 일체의 검사실 검사를 하지 않았다. 치료효과는 동일하면서 출혈 부작용도 비슷하였다. 이들을 사용하면 입원 치료를 하지 않고 외래 혹은 병원의 치료가 가능하다. 정맥 혈전증의 치료에서 추적 항응고 검사 없이 피하주사로 사용할 수 있고 enoxaparin의 경우 100U/kg씩 1일 2회 사용한다.

저분자량 헤파린은 과거의 비분획 헤파린에 비하여 10~20배 고가이므로 비용-효능면에서 일반적 사용에는 문제가 있다. 입원치료가 필요없고, 추적 검사가 필요없다는 것을 고려하면 총 비용면에서는 유리한 면도 있다.

### 참 고 문 헌

- 1) Barnes P : *New therapies for chronic obstructive pumonary disease*. *Thorax* 53:137, 1998
- 2) BTS : *The British guidelines on Asthma Management*. *Thorax* 52 : Supplement 1.
- 3) Hay DWP : *Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. More than inhibitors of Bronchoconstriction*. *Chest* 111:35S, 1997
- 4) Israel E, Cohn J, Dube L, Drazen J : *Effect of treatment with Zileuton, a 5-lipoxygenase inhibitor, in patients with asthma*. *JAMA* 275:931, 1996
- 5) Iseman M : *Treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. *N Engl J Med* 329:784, 1993
- 6) Lundback B, Rawlinson DW, Palmer JB : *Twelve month comparison of salmeterol and salbutamol as dry powder formulations in asthmatic patients*. *European Study Group. Thorax* 48:148, 1993
- 7) Newnham DM, Ingram CG, Earnshaw J, Palmer JB, Dhillon DP : *Salmeterol provides prolonged protection against exercise-induced bronchoconstriction in majority of subjects with mild, stable asthma*. *Resp Med* 87:439, 1993
- 8) Weitz JI : *Low-molecular-weight heparins*. *N Engl J Med* 337:688, 1997