

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 폐질환연구소², BK21 의과학사업단³
김 세 규^{1,2,3}, 장 준^{1,2}

Respiratory Symptoms Relievers - Antitussives , Mucolytics, Antihistamines --

Se Kyu Kim, M.D.^{1,2,3}, Joon Chang, M.D.^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²The Institute of Chest Diseases, and ³Brain Korea 21 Project for Medical Sciences, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

서 론

질병에 따라 다양한 증상이 나타나며, 또한 장기에 따른 특이 증상이 발생하게 된다. 호흡기계의 질환들 역시 기침, 객담, 호흡곤란, 객혈, 흉통 등의 특징적인 주증상과 재채기, 콧물, 코막힘 등의 다양한 증상들이 나타나며, 경우에 따라서는 전신 증상으로 미열, 두통, 피로감, 권태감, 추운 느낌, 뼈마디가 쭈시거나 정신 집중 곤란, 신경질 등이 나타날 수 있다. 이들 증상을 완화시키기 위해 사용되는 증상 완화제에 대해 알아보고자 한다.

I. 거담제 (점액용해제; Mucolytics, 점액활성제; Mucokinetics, 점액조절제; Mucoregulators)

객담의 주성분은 끈적끈적한 기관지 점액(mucus 혹은 mucin)으로 구성되어 있는데, 이러한 기관지 점액은 정상적으로 기관지점막에 분포해 있는 점액선과 점막하선을 구성하는 점액선세포와 장액선 세포로부터 분비된다. 점액은 95%가 수분, 나머지 5% 정도는 당단백질, 지질 및 무기질 등으로 이루어져 있는데 당단백질의 구조가 올리고 당질 옆사슬로 길게 이어진 선형중합체 이중구조로 되어 있는 겔 형태라서

끈적이는 양상을 보인다. 따라서, 객담의 점도(끈적거림)는 기관지 점액의 수분 함량이 적을수록 더 높아지게 된다.

정상적으로 기관지 점액은 기관지 표면을 살짝 덮어 항상 촉촉하게 유지함으로써 기관지를 물리적 자극으로부터 보호할 뿐 아니라, 면역 글로불린 A(Immunoglobulin A: IgA)와 같은 면역물질들을 포함하고 있으면서 병원균이 호흡점막에 부착되는 것을 방해하고 여러 독성물질을 불활성화시킴으로써 많은 해로운 물질로부터 기도를 보호하는 중요한 방어역할을 한다. 따라서 기관지 점액 생성 자체는 우리 인체의 중요한 방어기전 중의 하나로 생리적 현상이라고 할 수 있다. 그러나 이러한 기관지 점액 분비가 비정상적으로 증가하게 되면, 기관지 내 이물감, 기관지 폐쇄, 그로 인한 환기 장애 및 호흡 곤란 등이 나타나기 때문에 가래라는 형태로 이를 배출하게 되는 것이다.

기도에서 생성되는 점액의 양은 주로 생성되는 속도와 흡수, 증발, 섬모운동에 의해 제거되는 속도의 균형에 의해 조절된다. 많은 임상 질환들은 이러한 점액의 생성과 제거의 균형이 깨져 발생한다. 정상인은 생성되는 객담의 양 자체가 그리 많지 않을 뿐 아니라 목까지 올라오더라도 대부분 무의식적으로 삼켜 버리기 때문에 실제로 밖으로 배출되는 경우가 거의 없지만, 기관지 염증을 초래하는 병적 상태에서는 기관지 점액 분비가 비정상적으로 증가하여 가래 배출량이 많아지게 된다. 병적인 상태에서 비정상적으로 가래가 많이 생성되면 우선 기관지 내의 이물감으로 인하여 기침을 자주 하게 되고, 생성된 가래로 인하여 기관지가 딱 막히면 무기폐가 발생하여 고열, 흉통,

Address for correspondence : **Se Kyu Kim, M.D.**,
Department of Internal Medicine, Yonsei University
College of Medicine,
134 Shinchon-Dong, Seodaemun-Ku, Seoul 120-752,
South Korea.
Phone : 82-2-2228-1954, Fax : 82-2-393-6884
E-mail : sekyukim@yumc.yonsei.ac.kr

호흡곤란 등이 나타나게 된다.

호흡점막에서 발견되는 흔한 두 가지 병리학적 소견은 점액섬모상피의 편평세포화생(squamous metaplasia)과 점액분비세포의 과증식(hyperplasia)에 의한 점액과분비(mucus hypersecretion)이다. 점액과분비를 조절하는 고식적인 방법은 점액자체의 생성량을 줄이는 방법과 점액수송능력을 향상시키는 방법, 점액의 성상을 변화시켜 기침에 의해 분비된 점액을 잘 배출시키는 방법들이다.

흔히 거담제라고 사용되는 약제들은 기관지상피세포의 섬모운동에 의해 점액제거를 용이하게 하는 기능의 약제와 점액을 용해하여 점성을 떨어뜨려서 제거를 용이하게 하는 작용을 한다. 이중 점액용해제(점액활성제, 점액조절제)는 기도 분비물의 점성을 낮추어서 쉽게 배출이 되도록 투여하는 약제이다. 그러나 끈끈한 객담이 있는 약간의 환자에서 점액용해제가 간혹 도움이 될 수도 있겠지만, 그 전반적인 효과는 매우 적다. 그러므로 현재까지의 증거를 근거로 하면 이들 약제를 광범위하게 사용하는 것은 권장하지 않는다(증거 D). 대부분의 점액 용해제와 거담제는 placebo 대조 시험 결과에서 효과가 없으며, 위점막을 자극하여 기관지 분비물을 증가시키므로 위장장애가 있다. 최근에는 이러한 약제들이 만성 기관지염의 악화 횟수를 감소시킬 수 있음을 보여주는 Cochrane review가 있지만 경구용 점액용해제의 규칙적인 사용이나 흡부를 기계적으로 두드리는 물리치료는 FEV₁ 폐기능을 향상시키지는 않으며, COPD의 급성 악화 시에는 오히려 해가 될 수도 있다.

미국 FDA에서는 새로운 약이 효과가 있다고 모두 승인하지는 않는다. 기존 약제보다 효과가 우월하고 부작용이 적으면 승인을 하는 것은 당연하다. 최소한 기존 치료와 부작용이 비슷하거나 적으면서 치료 효과가 더 좋거나, 기존 치료와 효과는 대등하지만 부작용이 적은 경우 중 하나는 충족하여야 승인 대상이 된다. 이런 방침은 새로운 치료 약제를 채택할 때 전반적으로 고려하여야 하는 사항으로 객담 용해제나 거담제에 대한 평가에서 염두에 두어야 한다.

만성폐쇄성폐질환(COPD)에서는 일반적으로 점액의 양이 많고, 끈적끈적하기 때문에 이것이 감염과 폐

손상을 촉진시킬 수 있어서 객담을 제거하려고 점액 단백질의 분해를 촉진하는 점액용해제와 점액조절제를 이용하는 의사도 있다. 이러한 약제들은 경구적 혹은 분무법으로 투여할 수도 있다. 그러나 이들 약제는 물 1-2잔 마시는 것에 추가하여 투여할 때 득이 별로 없다. COPD에서 객담을 묽게 하거나 객담 제거를 개선시키면 임상적으로 호전된다는 증거는 거의 없다. 물이나 고농도 생리식염수를 분무기로 흡입하여도 효과가 입증되지 않았고, 오히려 기도를 자극하여 기관지 수축을 일으킬 가능성은 있다.

Guaifenesin, iodides, bromhexine 등은 위장관 자극으로 위와 기도 분비물이 늘도록 하는 약제이다. 종래 iodinated glycerol이 COPD에서 투여하여 증상 개선이 된 연구를 근거로 미국 FDA승인을 얻었으나 그 후 추가 연구에서도 기류개선이나 기타 객관적 증거는 없었고 iodine 때문에 갑상선 부작용이 나타나서 승인이 취소되었다. Guaifenesin이 만성 기관지염에서 객담 양을 감소시키고 객담 질을 개선시켰다는 placebo 대조 연구가 1개 있어 거담제 중 유일하게 FDA 승인을 받고 미국 매약에 많이 포함되어 있지만 좋은 대조 시험 등 객관적 자료가 부족하다. 그러나 효과가 다소 불분명하지만 오랫동안 매약에 포함되었는데 부작용이 별로 없었고 가격이 저렴하다 등의 사유로 FDA 승인이 취소되지 않고 있다.

N-acetylcysteine(NAC)은 점액 monomer를 연결하는 이황화물 결합을 가수분해하여 점액 당단백질 oligomer를 분해하고, 알부민과 secretory IgA 같은 다른 단백질들에 점액 당단백이 결합하는 disulfide 가교(bridges)를 분해 감소시켜서 점액의 점도를 떨어뜨리는 약제이다. 20% 용액은 생리식염수나 증류수로 희석하여 10% 농도로 2-20 ml씩 2-6시간 마다 분무 흡입 시킨다. 기관지내시경이나 기관삽관을 통하여 직접 약제 주입 시 10-20% 용액을 1-2 ml씩 주입한다. 고장성액 이므로 기도를 자극하고 기관지 수축을 일으킬 수 있어 기관지천식의 급성 발작 시에는 사용하지 않는다. 만성 기관지염에서 사용되는 acetylcysteine 분무흡입은 분비물을 묽게 하지만 기류 개선이나 객담 생성량 등에서는 효과가 없고 기관지수축을 일으킬 가능성이 있다. 특히 N-acetylcysteine

의 경구약제는 점액용해 작용뿐 아니라 항산화효과에 의해 기도 염증을 감소시킴으로써 COPD 악화 횡수를 줄이는 것이 관찰되었고 반복성 악화를 겪는 환자에서 역할을 할 수 있다(증거 B). 그러나 통상적 사용을 권장하기 전에 현재 진행중인 임상 시험 결과를 면밀히 평가하여야 한다. 이 역시 채택하려면 다른 표준 치료보다 우월하거나 잇점이 있는지 혹은 표준 치료에 추가하여 혜택이 있는지 검증될 필요가 있다. 이에 대하여 기다리던 대규모 임상 결과 2005년 5월 Decramer 등에 의해 보고되었다. 유럽 50개 센터에서 523명의 COPD 환자를 무작위 이중 맹검으로 3년간 추적하였다. N-acetylcysteine을 하루 600 mg을 투여한 군이 위약군에 비하여 FEV₁ 감소 속도와 악화 횡수에 있어 차이가 없었다. 2차 분석에서 흡입 스테로이드를 사용하지 않는 환자에서 N-acetylcysteine군에서 위약군에 비하여 악화에 대한 risk ratio가 0.79(P = 0.04)로 나왔다. 그러나 흡입 스테로이드에 비하여 미흡한 결과이므로 표준 치료로 추천할 수 없다.

이외에 sulfhydryl기를 끊는다는 경구 약제로 S-carboxymethylcysteine (carbocysteine), bromhexine, ambroxol(bromhexine의 대사물), letocysteine 등이 있으나 경구 투여 시 객담으로의 투과가 잘 되지 않기 때문에 객담 용해능이 떨어진다. 만성 기관지염, 기관지천식, 기관지확장증 등의 일부 환자에서 이러한 약제들이 도움이 될 수는 있지만 고가이고 위장 장애도 있을 수 있으며 객관적으로 효과 입증도 없거나 미미하다. 이들 약제로 효과가 입증된 경우도 이보다 부작용이 적고 저렴한 다른 치료로 비슷하거나 더 효과가 좋으면 치료에 채택할 근거가 되지 않는다.

Erdosteine은 경구 투여하면 흡수되면서 간에서 N-thiodiylglycolylhomocystein, N-acetylhomocystein과 Homocystein의 세가지 성분으로 대사되어 약효를 나타내므로 cysteine 제제와 유사한 효과를 보이는데 객관적인 효과가 입증되었고 amoxicillin 조직내 농도를 높인다고 한다. 기류 개선이나 기타 객관적 증거가 입증되었다 하여도 기관지확장제 흡입이나 기타 표준치료 보다 나은 것이 아니며, 이런 표준 치

료를 하면서 점액용해제를 추가하여 효과가 늘어나지 않았으면 이를 채택할 필요가 없다. 객담 용해제에서 이런 연구를 진행하여 효과를 입증한 바는 없으며 현존하는 약제에서 그 가능성은 낮다. 최근 영국 지침에서 경구 점액용해제에 대하여 만성 기침과 객담이 있으면 투여를 고려해야 한다고 하며(증거 B), 증상 개선(예: 기침 횡수와 객담 생성 감소)이 있으면 계속 투여하여야 한다(증거 D)고 채택하였다. 영국에서는 현재 carbocysteine만 2003년 2월부터 처방이 가능하다고 한다. 다른 표준 치료에 추가하여 득이 되는지 평가를 하여 득이 될 때에 한하여 사용하는 것이 낫다고 생각한다. 그리고 amoxicillin은 저렴하므로 경구 투여량을 증량하면 훨씬 저렴하게 조직내 농도를 높일 수 있다. 우리나라처럼 베타락탐 내성 폐구균 감염이 의심되는 상황에서 원외획득 폐렴, 만성 기관지염 급성 악화, 부비동염 치료의 경험적 투여에서 amoxicillin 투여량은 1 g 8시간 간격을 추천한다. 권고 용량에서 영국에서 사용 가능한 점액용해제는 매년 £200 이상의 비용이 들지만 한번의 감염성 악화를 위해 사용되는 amoxicillin 혹은 prednisolone의 짧은 기간 동안의 사용은 £2 정도의 비용이 들기 때문에 비용-효과 면에서 권장되지 않는다.

Sodium bicarbonate는 기도에 청정제(detergent)로 작용하므로 2-10% 용액을 직접 기도에 주입하거나 분무 흡입 시킨다.

DNase(dornase alfa)는 cystic fibrosis 환자에서 급성 기관지염의 급성 악화의 횡수와 기간을 감소시키지만 COPD 환자에서 급만성 기관지염의 치료에는 효과가 없다.

수분 섭취가 정상보다 부족하고 탈수가 되면 객담 배출에 방해가 되지만 목이 마르지 않을 정도의 적절한 수분 섭취로 충분하며 이 보다 과다하게 물을 많이 마시는 것이 도움이 되지 않는다. 즉 정상 보다 많은 양의 수분을 마시는 것이 더 좋다는 증거는 없다. 따라서 배뇨장애가 흔한 고령자가 많은 COPD에서 과다한 수분 섭취를 권하기 보다는 갈증이 나지 않을 정도로 적절한 수분 섭취를 하는 것이 좋다. 또한 가습기의 사용은 일부에서 효과가 있을 수 있다.

II. 기관지확장제(Bronchodilators)

기관지확장제는 beta-adrenergic agonists (sympathomimetics), theophylline (methylxanthines), anticholinergic drugs 등이 있다. Beta₂-agonists는 기도 평활근에 직접적으로 작용하는 것뿐 아니라 간접적으로는 염증세포로부터 기관지 수축 화학매체(mediators)의 분비와 기도 신경으로부터 기관지 수축 neurotransmitters의 분비를 억제함으로써 기도 확장을 일으킨다.

그러나 beta₂-agonists는 이외에도 1) 비만세포(mast cell) 화학매개체 분비를 억제하고, 2) 히스타민(histamine)과 leukotriene D4 같은 화학매체들에 노출된 후 미세혈관 누출(microvascular leakage)를 억제함으로써 기관지 점막 부종의 발생을 억제하며, 3) 점막하선으로부터의 점액분비를 증가시키고 기도 상피의 ion transport를 증가시킴으로써 mucociliary clearance를 증가시키고, 4) 기침을 감소시키는 효과를 나타낸다.

III. 진해제(Antitussives)

기침이란 이물질이나 독성가스가 기도로 들어갈 때, 기도에 있는 기침 반사수용체(cough receptors)가 자극을 받게 되고, 이의 반응으로 인해 기도에서 정상적으로 일어나게 되는 1차 방어 기전이다. 그러나 여러 가지 병적인 상태가 되면 기침의 횟수가 늘어나게 된다.

기침반사 수용체는 인후, 후두 등의 상기도와 기관의 후벽, 기관분기부(carina), 주기관지 등의 하기도에 주로 분포되어 있고, 작은 기도로 가면서 희박하게 분포하는데 주로 분지부에 많으나 폐 실질 내에는 거의 없다. 기도 외에도 흉막, 고막, 부비동, 횡격막, 심낭, 위, 식도 등에 기침반사 수용체가 분포되어 있다. 기계적 기침 수용체는 접촉이나 변형에 반응하고, 화학적 수용체는 자극성 기체나 연기에 예민하다. 이런 기침반사 수용체가 자극을 받으면, 이것은 미주 신경을 통해 전달이 되고, 이로 인해 횡격막, 늑간 근육, 후두, 기관, 기관지 근육, 그리고 상복부 근육이 자극

되면 기침을 하게 된다.

기침을 하는 단계는 1) 공기를 최대한 흡입하는 흡입기, 2) 성문을 닫고 기관지가 좁아지면서 압력을 높이는 압축기, 3) 성문을 열면서 공기를 빠르게 내 보내는 배출기 등 3단계로 나눌 수 있다. 만약 200msec 동안 성문을 닫고, 호기근이 수축하면 흉강압과 폐포내압이 300mmHg까지도 상승할 수 있다. 기침의 속도는 태풍의 속도처럼 아주 빨라서 초속 280m에 이르기도 한다.

기침의 원인은 흉부 X-선상 특별한 이상이 없으면서 만성 기침이 있을 때 흡연, angiotensin converting enzyme 저해제 투여, 호산구성 기관지염 등 비교적 쉽게 원인을 찾을 수 있는 경우를 제외하면 후비루 증후군이나 코의 이상, 기관지 천식, 위식도역류 등 세가지 질환이 대부분 원인이다. 이중 18-62%에서는 여러 원인이 동시에 혹은 번갈아 악화하는 경우이다. 기침이나 객담이 나오더라도 기관지나 폐질환뿐만 아니라 코의 이상이나 위식도역류가 원인일 수 있으며, 기침 없이 가래를 뱉는 경우 기도에서 올라온 객담일 수도 있지만 대부분 후비루나 목젖 청소인 경우가 많다고 하는 것이 일반인들에게는 잘 알려져 있지 않다. 후비루 증후군은 일반적으로 율혈제거제와 1세대 항히스타민제에 잘 반응하므로 진단과 치료에 유용하다. 후비루가 없다고 하는 환자에서도 기침이 율혈제거제/항히스타민제 투여로 호전되는 수가 있다. 천식에 의한 기침 가능성은 메타콜린 기관지과민성 검사에 음성으로 나오면 배제할 수 있다. 위식도역류에 의한 기침이 의심되어도 24시간 식도 pH 측정은 투약과 생활 습관 변화로 호전되지 않는 경우 시행하는 것이 좋다. 가슴앓이나 입안에 신물이 올라온다는 증상이 없는 환자에서도 위식도역류 때문에 기침, 인후통, 인후부 분비물 등이 생길 수 있다. 최근 백일해가 성인에서도 기침의 원인 중 상당 부분을 차지할 수 있다는 것이 확인되면서 관심을 끌고 있으며, 우리나라에서는 기침과 함께 동반될 수 있는 후두경련에 대한 인지가 부족하고 경구 기관지확장제 투여가 너무 흔하다.

기침의 치료는 원인을 잘 찾아 치료하는 것이 근본적으로 가장 중요하다. 기침이 심하다고 해서 진해제

Table 1. Antitussives

상품명	성분	상용량(성인)	효능
Cough syrup-S	100mL중: Dextromethorphan 75 mg Methylephedrine HCl 131.25 mg Chlorpheniramine maleate 15 mg Ammonium Cl 1 gm	20 mL tid or qid	진해, 거담, 항히스타민 작용
Codenal syrup	100mL중: Dihydrocodeine 50 mg Guaifenesin 375 mg Methylephedrine HCl 131.25 mg Chlorpheniramine maleate 15 mg	20 mL tid or qid	진해, 거담, 진통, 항히스타민 작용
Levotuss	Levodropropizine 6 mg/mL	10 mL tid	진해
Prospan	Dried ivy leaf extract: Hederococside C 0.35 mg/mL	5-7.5 mL tid	기관지경련 억제, 거담, 항염증

를 무분별하게 사용하는 것은 천식 같은 질환의 진단을 지연할 수 있기 때문이다.

기침을 억제시키는 진해제는 단일 성분의 약제와 항히스타민제를 포함한 여러 약제의 복합제제가 있다. 일반적으로 객담을 동반하는 기침에 사용하는 진해제는 guaifenesin를 포함한 약물을 사용하고, 객담을 동반하지 않는 기침은 dextromethorphan(opiate agonist인 levorphanol의 derivative), camphor/menthol ointments, steam inhalants, oral menthol, codeine(phenanthrene-derivative opiate)을 사용하게 된다.

마약(opiates)은 연수 기침 중추(medullary cough center)에 작용하는 중심성 기전뿐 아니라 근위부 기도에 있는 기침 반사 수용체에 부가적인 말초 작용을 가지고 있다. Codeine과 pholcodine이 흔히 사용되지만 임상적으로 효과적이지에 대한 증거는 거의 없다. Morphine과 methadone은 기침 억제에 효과적이지만 폐암에서 동반된 극심한 기침에서만 사용한다.

Levotuss는 levodropropizine 성분의 진해제로 기침의 경로 중 C-fiber를 억제하여 기침을 억제하는 순수 진해제로 쓰인다. 또한 건조된 ivy leaf 추출물로서 hederococside C가 주성분인 Prospan이라는 약제는 진해작용과 거담작용이 있다. 복합제로는 Codenal syrup과 Cough syrup-S가 가장 많이 사용되고 있으며, Codenal syrup에는 기관지확장제, 거담제, 항히스타민제와 소량의 코데인이 들어있어 진해효과는 뛰어나지만 졸리움이 나타날 수 있어 자가운전을 하는 환자에게는 주의를 주어야 한다. Cough syrup-S

는 Codenal syrup의 성분들 중 codeine 대신에 dextromethorphan이 들어있는 이외에 다른 조성은 비슷하므로 줄음이 올 수 있다는 점에 역시 주의하여야 한다.(Table 1.)

* 만성 기침을 진단하고 치료하는 방침

1. 병력, 진찰을 철저히 한다.
2. 3주 이상 기침이 있는 경우 가급적 흉부X-선을 촬영한다.
3. 흉부 X-선이 정상이거나 현재 기침과 무관한 오래된 병변만 있으면 흡연, 환경으로부터의 자극 물질에 노출, ACE inhibitor 복용 중이면 이를 끊거나 피하면서 4주 이상 기다려서 기침이 없어지지 않으면 추가 검사를 시행한다. 이 동안 약물을 투여할 수 있다. 이런 요인이 없으면 일반적으로 후비루증후군, 기관지천식, 위식도역류 순으로 검토하지만, 병력상 의심되면 두세가지를 복합적으로 동시에 검사와 치료를 시도한다.
4. 진찰과 병력이 후비루를 시사하고 일정 기간 경구 항히스타민제/울혈제거제, ipratropium비강 흡입, 부신피질호르몬제 비강 흡입 등 후비루에 대한 투약으로 호전되지 않으면 이비인후과 진찰, 부비동 X-선, 코 분비물과 유발 객담 도말, 혈청 IgE 등 알레르기 검사의 적응이 된다.
5. 후비루와 호산구성 기관지염이 배제되었으면 단순 폐기능과 메타콜린 기관지 과민성 유발 검사의 적응이 된다. 기관지과민성 양성이 나오고 천식 외에 양성을 보일 수 있는 질환이 배제되었으면 천식 치료

약물을 투여하여 호전 유무를 관찰한다.

6. 그래도 원인이 발견되지 않으면 위 식도 역류에 대한 치료를 하고 반응이 없거나 불충분하면 위식도 역류에 대한 검사를 시행한다. Barium 식도 조영술에서 진단이 안되면, 24시간 식도 pH monitoring의 적용이 된다.

7. 상기 검사를 모두 해도 진단이 안되면, 객담 검사, 고해상도 전산화 단층촬영, 굴곡성 기관지 내시경과 심장 검사의 적용이 된다.

8. 흉부 X-선상 비정상적으로 감염성 및 비감염성 염증 질환, 종양에 해당되면 객담 검사, 굴곡성 기관지 내시경, 흉부 전산화 단층촬영 등의 적용이 된다.

9. 상기 단계에서 추정된 원인에 대한 특이 치료를 하여서 기침이 소실되면 원인으로 확진을 내린다. 한 가지 이상의 원인이 있으면 이를 다시 상기 순서로 찾아서 치료한다. 어떤 치료로 기침이 완화되지만 소실되지 않으면 다른 추가 원인과 치료를 찾는 동안 기존의 치료를 계속 한다.

IV. 항히스타민제 (Antihistamines)

면역반응에 의하여 세포나 조직에 손상을 일으키는 과민반응은 I, II, III, IV형으로 분류된다. I, II, III형은 항체가 관여하는 체액성(humoral) 면역반응이고, 이중 I형과 II형은 세포표면에서 반응이 일어나지만 III형은 세포외액에서 일어난다. IV형은 주로 T세포와 대식세포(macrophage)가 관여하는 세포매개(cell-mediated) 면역반응으로 항원에 노출된 후 대체로 수일 후에 증상이 나타나는 지연형 반응이다.

급성 알레르기 반응은 비반세포(mast cell)에서 분비되는 화학매체(mediators)에 의해서 일어나는 I형 과민반응이다. 대식세포나 수상세포(dendritic cell)같은 항원제시세포(APC: antigen presenting cell)가 항원을 인지하면 항원을 세포내로 끌어들여 분해하여 CD4 T 세포를 활성화시키는데 T세포는 Th2세포로 분화되며 IL(interleukin)-3,4,5, GM-CSF 같은 사이토카인을 분비한다. 이중 IL-4는 주로 호흡기와 소화기 점막하에 존재하는 형질세포(plasma cell)로부터 IgE 항체의 생성을 증가시키며, 생성된 IgE의 C3와

C4 domain은 비반세포와 호염기구 표면에 있는 수용체와 결합하게 되는데 이런 상태를 감작된 상태라고 한다. 충분히 감작된 상태에서 알레르겐이 IgE 분자들과 결합하여 가교(bridge)가 생성되면 수용체간에 반응이 일어나 비반세포내의 과립이 세포막과 융합하여 히스타민 같은 과립내 화학매체와 cysteinyl leukotrienes (LTC4, LTD4 등), prostaglandins (PG-D4, PGF4a 등) 및 thromboxane (TXA4 등) 같은 합성 화학매체를 분비하게 된다. 이들 화학매체들은 주로 국소적으로 작용하여 항원 노출 후 수십분 내에 혈관 투과성을 증가시키고, 혈관을 확장시키고, 평활근을 수축하며 분비선의 기능을 항진시켜 특징적인 알레르기 증상 (조기반응, early phase reaction)을 일으킨다. 한편, 항원 노출 후 2-4시간 후에 후기반응(late phase reaction)이 나타나는데 6-8시간에 가장 심하게 나타나고 12-48시간 지속된다. 이러한 후기반응은 조기반응에서 분비된 화학주성인자(chemotactic factors)에 의해 호산구, 호중구, 단핵구 등이 병변으로 이동, 축적되어 발생된 염증에 의하여 일어나며 이 반응은 비반세포에서 분비된 합성화학매체에 의해 유지된다. 인체에서는 호산구가 가장 중요한 알레르기 염증세포로 알려져 있다.

히스타민의 작용은 H₁-, H₂-, H₃-receptors를 경유하여 나타나는데 H₁-receptor는 혈관, 기도와 위장관계 평활근, 심장, 중추신경계에 존재하며, H₂-receptor는 위점막, 자궁, 심장, 중추신경계, H₃-receptor는 중추신경계, 기도, 위장관계에 존재한다. 이중 H₁-receptor를 자극하면 혈관 내피(vascular endothelium)에서 nitric oxide의 분비를 유도하여 guanylyl cyclase를 자극함으로써 혈관 평활근에서 cyclic guanosine monophosphate (GMP) 수준을 증가시켜서 혈관확장과 혈장 삼출(plasma exudation)을 일으키는데 이것이 감각신경(type C nociceptive nerve fiber)의 자극을 통해 소양감과 재채기를 유발하고 혈관 확장을 통해 콧물과 충혈을 일으키며 하기도의 평활근 수축을 일으키는데 중요한 역할을 한다.

H₁-antagonists는 전통적으로 alkylamines, ethanolamines, ethylenediamines, phenothiazines, piperazines, piperidines 등 6가지 그룹으로 분류한다.(Ta-

ble 2.) 각 그룹에 속한 H₁-antagonists는 peripheral 과 central H₁ blockade를 일으키는 능력이 매우 다양하다. H₁-antagonists는 낮은 농도에서 H₁-receptors에 결합하여 히스타민의 결합을 방해함으로써 H₁ 반응을 봉쇄하는 항길항작용을 한다. 과거의 H₁-antagonists는 H₁-receptor에 가역적으로 결합하여 경쟁적인 항길항작용을 하는데 반하여 새로운 H₁-antagonists는 H₁-receptor에 가역적으로 덜 결합하는 비경쟁적인 항길항작용을 나타낸다. H₁-antagonists가 화학매체 분비를 억제하여 항알레르기과 항염증 효과를 나타내는 기전은 아마도 H₁ blockade에 의한 것은 아닌 것 같다. 오히려 세포막에 약제의 ionic association, Ca²⁺ binding 감소, calmodulin과 다른 membrane-associated enzymes의 경쟁적 억제가 더 관련이 있는 것 같다.

천식의 병인에 히스타민이 중요한 역할을 하는데 감각 신경에 있는 H₁-receptors의 직접적 자극에 의해 기침을 유발하고, 평활근에 있는 H₁-receptors의 직접적 자극과 vagal reflexes의 자극에 의해 간접적으로 기관지 수축을 일으키며, 선(glands)에 있는 H₂-receptors의 자극에 의해 점액 생성을 유발한다. 따라서 히스타민을 포함하는 천식에 관여하는 많은 염증성 화학매체들의 합성을 억제하는 것이 천식의 치료에 도움이 될 것이라고 생각되었지만 이러한 화

학매체들은 서로 유사한 효과들을 나타내기 때문에 특정한 억제제들(inhibitors)은 일반적으로 천식 치료에 만족스러운 효과를 보이지 못했다.

알레르기 반응으로 비만세포에서 분비되는 히스타민은 기관지 수축, 혈관확장, 부종, 점액분비 증가를 일으키고, 코에서는 콧물 분비를 일으키고, 재채기를 일으키는 신경반사를 초래하지만 코막힘 증상을 일으키는 데는 미약한 역할을 할 뿐이다. 피부에는 혈관 확장, 부종 및 신경반사를 자극하여 두드러기의 팽진과 발적 반응을 일으킨다. 히스타민은 급성 천식 반응으로 비만세포에서 분비되므로 천식 치료에 항히스타민제가 도움이 될 것으로 생각되어 이에 대한 많은 연구들이 시도되었으나 메타분석 결과 임상적으로 유용한 효과에 대한 증거는 거의 없다.

H₁-receptor antagonists 항히스타민제는 재채기, 소양감, 콧물 등의 증상을 해소하는 효과는 탁월하지만 충혈은 해결하지 못한다. 경구용 약제는 구강과 눈 증상에 효과가 있다. 항히스타민제는 천식에 자주 동반되는 비염(rhinitis) 증상을 조절하는데 효과적이라서 총체적인 천식 증상 조절의 개선에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. Chlorpheniramine은 진정작용이 있기 때문에 졸리게 만들 수 있어서 운전할 때나 정신 집중을 해야 하는 경우에는 피해야 한다. 새로운 H₁ 수용체 길항제는 진정 효과는 크게 줄었다.

Table 2. H₁-receptor antagonists

Class	Old, 'first generation'	New, 'second generation'
Alkylamines	Brompheniramine, chlorphenamine (chlorpheniramine), dimethindene, pheniramine, triprolidine	Acrivastine(Semprex)
Ethanolamines	Carbinoxamine, clemastine(Tavist), dimenhydrinate, diphenhydramine hydrochloride(Benadryl), doxylamine, phenytoxamine	
Ethylenediamines	Antazoline, pyrillamine, tripeleminamine	
Phenothiazines	Methdilazine, promethazine	
Piperazines	Bucizine, cyclizine, hydroxyzine hydrochloride(Atarax), meclizine	Cetirizine(Reactine, Zyrtec), oxatomide
Piperidines	Azatadine, cyprohepatadine, diphenylpyraline	Astemizole(Hismanal), ebastine(Ebastel), fexofenadine(Allegra), Ketotifen(Zaditen), levocabastine (Livostin; topical), loratadine(Claritin), mizolastine, Terfenadine(Seldane)
Other		Azelastine (Astelin; oral and topical)

Terfenadine, astemizole, diphenhydramine 등은 QT prolongation을 일으킬 수 있어서 과용하거나 간에서 대사되는 다른 약물과의 상호 작용에 의해 혈중 농도가 높아지면 심각한 심부정맥을 유발할 수 있다. 이러한 면에서 fexofenadine cetirizine, levocetirizine, desloratadine 등은 안전하다. Azelastine, levocabastine 은 스프레이나 점안액 등 국소적으로 사용하기 유용한 항히스타민제이다.

Ketotifen은 천식 예방제로 기술되는데 두드러진 효과는 H1 수용체 길항 작용에 의하며, 천식의 급성 유발 후에는 기도 과민반응이나 임상 증상에 효과가 없다. Ketotifen은 흡입용 스테로이드를 유지하는 환자에서 스테로이드 절약 효과도 없으나 소아 천식의 초기에 투여하면 아토피성 소아 천식의 진행을 막고 천식을 억제하는 효과가 있다.

비강 기도(nasal airway)의 저항을 증가시키는 것은 주로 H₂-receptor 효과에 의한 것인데 혈관 투과성을 감소시키는 것은 H₂-antagonists가 H₁-antagonists보다 효과가 적지만 두 가지를 비강 내 혹은 경구로 동시에 투여하면 단독으로 투여하는 것보다 비강 기도 저항을 감소시키고 비강 충혈을 완화시키는 효과가 월등하다. 그러나 H₂-antagonists는 기관지 수축에는 효과가 없다. 천식에서 새롭게 향상된 효과를 가진 H₃-antagonists에 대한 연구가 진행 중이다.

참 고 문 헌

1. Irwin RS et al: Managing cough as a defense mechanisms and as a symptom: a consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*, 1998;114(Suppl.):133S-181S.
2. YJ Jeon. Chronic cough. *Kor J Med* 2002;63:118-25.
3. Irwin RS, Madison JM: The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med* 2000;343:1715-21.
4. Irwin RS, Madison JM: The persistently troublesome cough. *Am J Resp Crit Care Med* 2002;165:1469-74.

5. J Chang. Common cold. *Kor J Med* 1999;56:778-80.
6. J Chang. Chronic cough. *J Kor Med Assoc* 2002;45:1331-42.
7. J Chang. Cough. *Kor J Med* 2002;63(Suppl 2):S5-00-S512.
8. JH Yoon. Human nasal mucosa histology. In: IY Park, JH Yoon, JG Lee, IH Chung. Editors. *Clinical Anatomy of Nose*. 1st ed. Seoul: Academia 2001. p3-2-56.
9. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol* 1998;23:403-41.
10. Barnes PJ, Chung KF, Page CP. Inflammatory mediators of asthma: An update. *Pharmacol Rev* 1998;50:515-96.
11. van Ganse E, Kaufman L, Derde MO, et al. Effects of antihistamines in adult asthma: A meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* 1997;10:2216-24.
12. Spector SL, Nicodemus CF, Corren J, et al. Comparison of the bronchodilatory effects of cetirizine, albuterol, and both together versus placebo in patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:174-81.
13. Busse WW, Middleton E, Storms W, et al. Corticosteroid-sparing effect of azelastine in the management of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:122-7.
14. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001287.
15. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001;322:1271.
16. Barnes PJ. Chapter 11. Airway pharmacology. In: Murray JF, Nadel JA, Mason RJ, Boushey HA Jr. *Textbook of Respiratory Medicine*. 3rd ed. W.B. Saunders Co. 2000. pp. 267-296.
17. JH You. Diagnosis and treatment of acute bronchitis The role of antitussives and mucolytics. *Med Observer* 2005;280:27.
18. Scadding G, Mitchell D. Chapter 28. Rhinitis and Sinusitis. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR. *Clinical Respiratory Medicine*. 2nd ed. Mosby Co. 2004. p347.
19. Hosoe H, Kaise T, Ohmori K, Isohama Y, Kai H, Takahama K, Miyata T. Mucolytic and antitussive effects of erdosteine. *J Pharm Pharmacol* 1999;51: 95-9-66.

20. MY Oh. Chapter 2. Types and mechanisms of hypersensitivity. In: The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Asthma and Allergic diseases. Koonja Publishing. 2002. pp. 13-16.
21. JH Yoon. Chapter 11. Mucus. In: The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Asthma and Allergic diseases. Koonja Publishing. 2002. pp. 73-77.
22. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-60.