

천식에서 흡입용 스테로이드의 효과 및 역할

Inhaled Corticosteroids in Asthma

이종명 | 경북의대 내과 | Jong Myung Lee, MD

Department of Internal Medicine, Kyungpook University School of Medicine

E-mail : jomlee@knu.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(10): 894 - 902

Abstract

Asthma is characterized by airway inflammation, hyperresponsiveness, and remodeling, which are responsible for the variable airway obstruction and respiratory symptoms. Although a number of anti-asthma drugs have been developed, none has succeeded in managing symptoms and underlying airway inflammation as effectively as corticosteroids. However, systemic effects of the drugs were a major obstacle to use them in asthma therapy. A significant breakthrough in asthma therapy occurred when corticosteroids became available as inhaled preparations, reducing the potential for systemic effects while achieving excellent therapeutic efficacy. The first inhaled corticosteroid (ICS) having such characteristics was beclomethasone-17 α , 21-dipropionate, which was introduced in the early 1970s. With growing information on their efficacy and the recognition of chronic inflammation as a fundamental component of asthma, ICSs have become the cornerstone of asthma therapy since the early 1990s. The potent anti-inflammatory effect of ICSs seems to be resulted mainly from the reduction of the number and activation of inflammatory cells in the bronchial mucosa and through their inhibitory effects on the synthesis of various mediators and cytokines. In addition, the airway selectivity is thought to come from a high hepatic first-pass inactivation rate of the drugs. A number of ICSs are currently on the market, and some drugs are available as the combination of an ICS and a long-acting beta2 agonist in a single inhaler. The present paper comprises a short background behind the development of ICSs, their pharmacologic and clinical profiles, and the current positions in asthma treatment.

Keywords : Inhaled corticosteroid; Asthma

핵심용어 : 흡입용 스테로이드; 천식

서론

천식의 발생과 진행과정에서 기도 염증의 중요성이 밝혀짐에 따라 치료에도 항염증제의 사용이 강조되고 있다(1, 2). 코르티코스테로이드는 강력한 항염증 작용으로 인해 오래 전부터 천식 치료에 이용되어 왔지만 심각한 부

작용이 있어 사용에 제약을 받아왔다. 이런 점에서 흡입용 스테로이드의 개발은 천식 치료에 있어 새로운 전략이며 큰 진보라고 할 수 있다. 흡입용 스테로이드는 약물을 기도 내로 직접 투여함으로써 강력한 국소적 항염증 효과를 발현하며 전신적 투여에 비해 적은 용량으로 치료가 가능하고 체내로의 흡수가 적어 전신 부작용을 최소화할 수 있다(3). 또



한 흡입요법은 간에서의 약물대사나 위장관에서의 흡수 등에 구애받지 않고 투여할 수 있는 장점이 있다. 따라서 흡입용 스테로이드는 지금까지 개발된 어떠한 약제보다도 뛰어난 항천식 약제로 인정받고 있다.

흡입용 스테로이드의 개발 배경 및 과정

국소 약물요법은 전신 투여에 비해 이론적으로 두 가지 장점이 있다. 즉, 표적장기 내에서 높은 약물농도를 유지할 수 있어 용량-반응곡선 중 효과적인 반응을 보이는 치료범위에 쉽게 도달할 수 있으며 전신요법에 비해 투여량이 적기 때문에 약물이 체내로 흡수되더라도 농도가 낮아 전신부작용을 최소화할 수 있다. 그러나 국소요법은 투여 부위의 약물 농도가 상대적으로 높아 표적장기로부터의 확산 기울기(diffusion gradient)가 크기 때문에 전신요법처럼 표적장기에 충분한 약물 농도를 장시간 유지하기 어려운 단점이 있다(4). 이런 측면에서 피부용 스테로이드는 특별한 경우에 속한다. 피부용 스테로이드는 피부각질층 장벽에 의해 스테로이드의 흡수가 억제 및 지연되는 특징이 있어 높은 국소 농도를 장기간 유지할 수 있다. 또한 각질층으로부터 표적인 상피나 진피 내로 스테로이드가 서서히 녹아들어 작용시간이 길어지는 반면, 체내로 흡수된 스테로이드는 전신 혈류에서 희석되므로 전신부작용이 매우 적다. 이런 이유로 피부용 스테로이드는 높은 국소 치료효과와 표적장기에 대한 선택성을 갖게 된다(5). 그러나 피부각질층과 같은 장벽이 없는 기도에서는 지방친화성이 큰 스테로이드가 조직으로 쉽게 녹아든 후 빠른 속도로 전신순환계로 흡수된다. 또한 섬모에 의해 청소된 스테로이드와 흡입시에 구강에 침착한 스테로이드가 위장관을 통해 전신순환계로 흡수되어 전신부작용이 증가하게 된다. 따라서 흡입용 스테로이드는 기도 내에서 장시간에 걸쳐 높은 국소 농도를 유지할 수 있어야 하고 전신으로 흡수된 부분은 간에서 효율적으로 비활성화 될 수 있는 특성을 지녀야 한다.

흡입시에도 항천식 효과가 있음이 확인된 최초의 스테로이드는 덤사메타손이었다. 이는 1960년대에 수용성 dexamethasone 21-phosphate ester의 형태로 개발되었으나

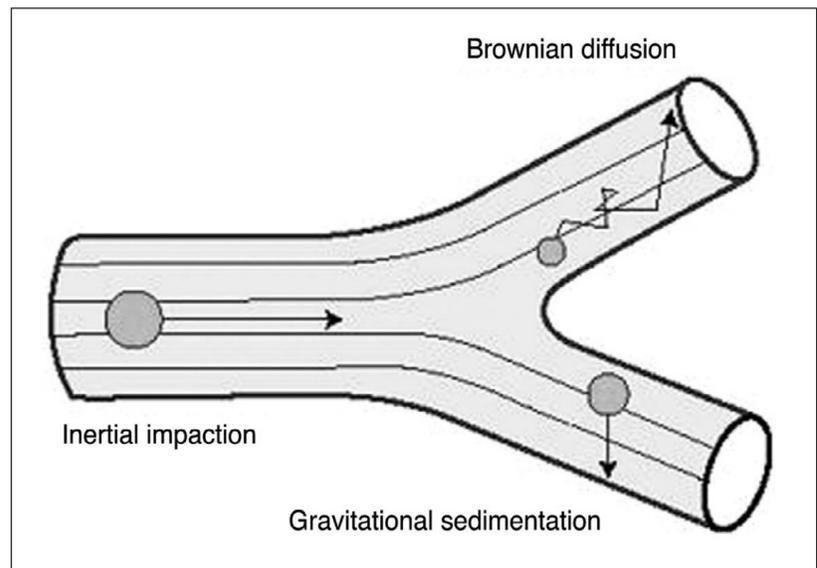


Figure 1. The mechanism by which inhaled drug particles deposit in the airway lumen

추후 임상연구에서 국소 선택성이 매우 낮은 것으로 판명되었다(6). 흡입용 스테로이드의 개발과정에서 가장 큰 진전은 피부용 약제인 beclomethasone-17 α , 21-dipropionate (BDP)를 흡입제를 개발한 1970년대 초에 이루어졌다(7). BDP가 뛰어난 기도/폐 선택성을 갖는 이유는 간에서 효율적으로 비활성화 되기 때문이라는 사실을 안 것은 몇 년 뒤의 일이며(8), 이때부터 흡입용 스테로이드의 개발은 새로운 전기를 맞게 되었다.

약물흡입의 방법 및 약물역동학

에어로졸 입자가 기도에 침착되는 기전으로는 중력에 의한 침강과 관성에 의한 충돌이 가장 중요하다. 관성 충돌에 의한 침착은 기도의 분지처럼 와류가 발생하는 부위에서 더 많이 일어나며 상기도 및 중심 기도에 약물이 침착하는 주 기전이 된다. 직경이 0.5~5 μ m 정도인 입자가 폐의 말초 부위에 침착하는 데에는 중력에 의한 침강이 더 중요하며 이는 시간의 영향을 받으므로 호흡을 참으면 침착하는 양이 증가한다. 크기가 0.5 μ m 이하인 입자는 브라운 분산에 의해 침착될 수 있지만 이 크기의 입자들은 90% 정도가 호기를 통해 기도 외로 배출된다(Figure 1).

에어로졸 입자의 폐 침착에 영향을 주는 요소로는 약물 종류, 입자의 크기, 호흡 방식, 기도의 구조 등이 있지만 흡입기의 종류도 상당한 영향을 미친다(9). 현재 천식의 치료

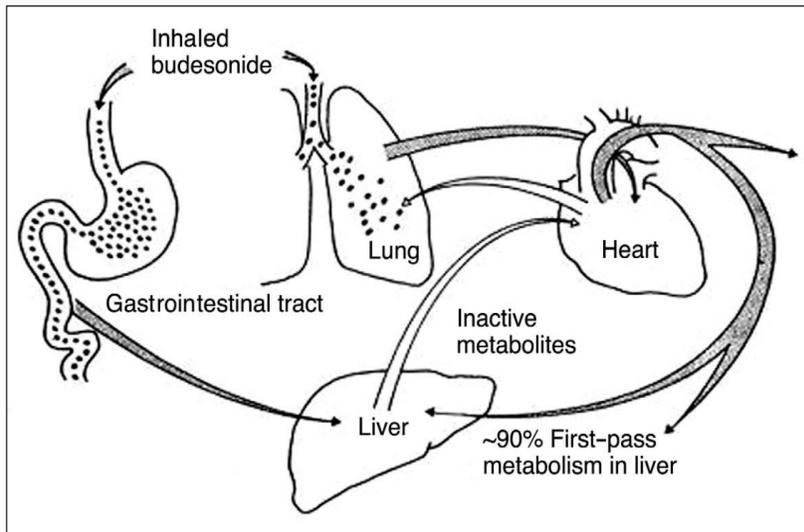


Figure 2. Schematic overview of pharmacokinetics of inhaled steroid. Each steroid has a different rate of the hepatic first-pass deactivation.

에는 정량분무식 흡입기와 분말 흡입기가 주로 사용되고 있다. 정량분무식 흡입기는 약통을 한번 누를 때마다 일정한 양의 약물이 추진체의 도움으로 분사된다. 실질적으로 기도에 침착하는 비율은 분사된 양의 10% 내외이며 이는 흡입하는 기술에 따라 차이가 있다. 따라서 어린이나 노약자와 같이 사용에 어려움이 있는 경우에는 흡입 보조기구를 이용하도록 하거나 분말 흡입기를 처방하는 것이 바람직하다. 스페이서와 같은 보조기구를 이용하면 흡입되는 약물의 입자 크기를 줄여주는 효과가 있으며 약물의 분사와 흡입시점을 정확하게 일치시키지 않아도 되는 장점이 있다. 또한 폐로 흡입되는 약물의 양을 많게는 2배까지 증가시킬 수 있고 구인두에 침착되는 양을 줄여 전신 부작용을 감소시킬 수 있다. 그러나 보조기구는 부피가 커야 효과가 있으므로 갖고 다니기가 불편한 단점이 있다. 사용한 뒤에는 매일 미지근한 물로 세척하여 보조기구 내벽에 약물이 축적되지 않도록 해야 하며 잘못된 방법으로 청소하여 정전기가 발생하면 약물이 내벽에 붙게 되므로 주의가 필요하다.

정량분무식 흡입기를 이용할 경우, 분사된 양의 일부는 기구에 묻고 약 10% 내외가 기도로 흡입되며 나머지 70% 정도는 구강에 침착된다. 구강에 침착된 스테로이드는 위장관을 통해 흡수된 후 간을 통과할 때 비활성화(first-pass metabolism) 되며 이 비율이 높을수록 전신부작용의 발생 위험이 적다. 폐로 흡입된 약물 중 일부는 호기시에 배출되며 대부분은 기도에서 작용한 후 전신순환계로 흡수되어 전

Table 1. Lipophilicity (log P), receptor-binding affinity (RBA), and oral bioavailability (F%) of inhaled corticosteroids

Drug	log P	RBA	F%
Beclomethasone dipropionate	4.40	0.3	25 (?)
Triamcinolone acetonide	2.53	0.5	23
Flunisolide	2.28	0.2	21
Budesonide	3.24	1.0	6~13
Fluticasone propionate	4.20	2.3	<1
Momethasone furoate		2.8	<1

신부작용의 발생에 관여한다(Figure 2).

분말 흡입기는 추진체가 함유되어 있지 않으며, 빨아 당기는 힘에 의해 약물이 분말 형태로 흡입되도록 기술적으로 고안되어 있어 사용하기가 쉽다. 터뷰할러(turbuhaler), 디스크할러(diskhaler) 등이 이에 해당되며 흡입할 때 폐로 유입되는 양은 흡입기의 종류에 따라 차이가 있지만 대체로 정량분무식에 비해 우수하다. 분말 흡입기의 사용을 위해서는 30 L/min 이상의 최대흡기유속이 필요하지만 소아나 노인 혹은 급성 천식발작 환자에서도 흡인력에는 별 문제가 없는 것으로 알려져 있다.

흡입용 스테로이드의 약리학적 특성

현재 임상에서 주로 이용되고 있는 흡입용 스테로이드는 steroid 16 α , 17 α -acetals (budesonide, triamcinolone, flunisolide) 혹은 steroid 17 α -esters 유도체(beclomethasone, fluticasone)이다. 16 α 혹은 17 α 위치의 lipophilic substitution을 통해 지방친화성이 향진된 이 제제들은 수용체와의 결합친화도 증가, 폐조직에서의 섭취 및 작용시간 증가, 간에서의 대사 증가 등과 같은 특성을 갖게 된다(10). 흡입용 스테로이드의 강력한 국소 효과는 수용체와의 친화도 증가 및 폐조직에서의 지속적 작용과 관련이 크고 폐조직 선택성은 주로 전신으로 흡수된 약물의 간 대사에 의해 결정된다. 그러나 기도에 침착된 대부분의 스테로이드는 전신 혈류로 쉽게 흡수되므로 국소적 효능은 수용체에 대한 최초 자극의 강도보다 수용체를 자극하는 기간과 더 관련이 있다. 실제로 부데소나이드는 지방친화도에 비해 작용시간이 긴 특징이 있어 하루에 한번 흡입으로도 지속적

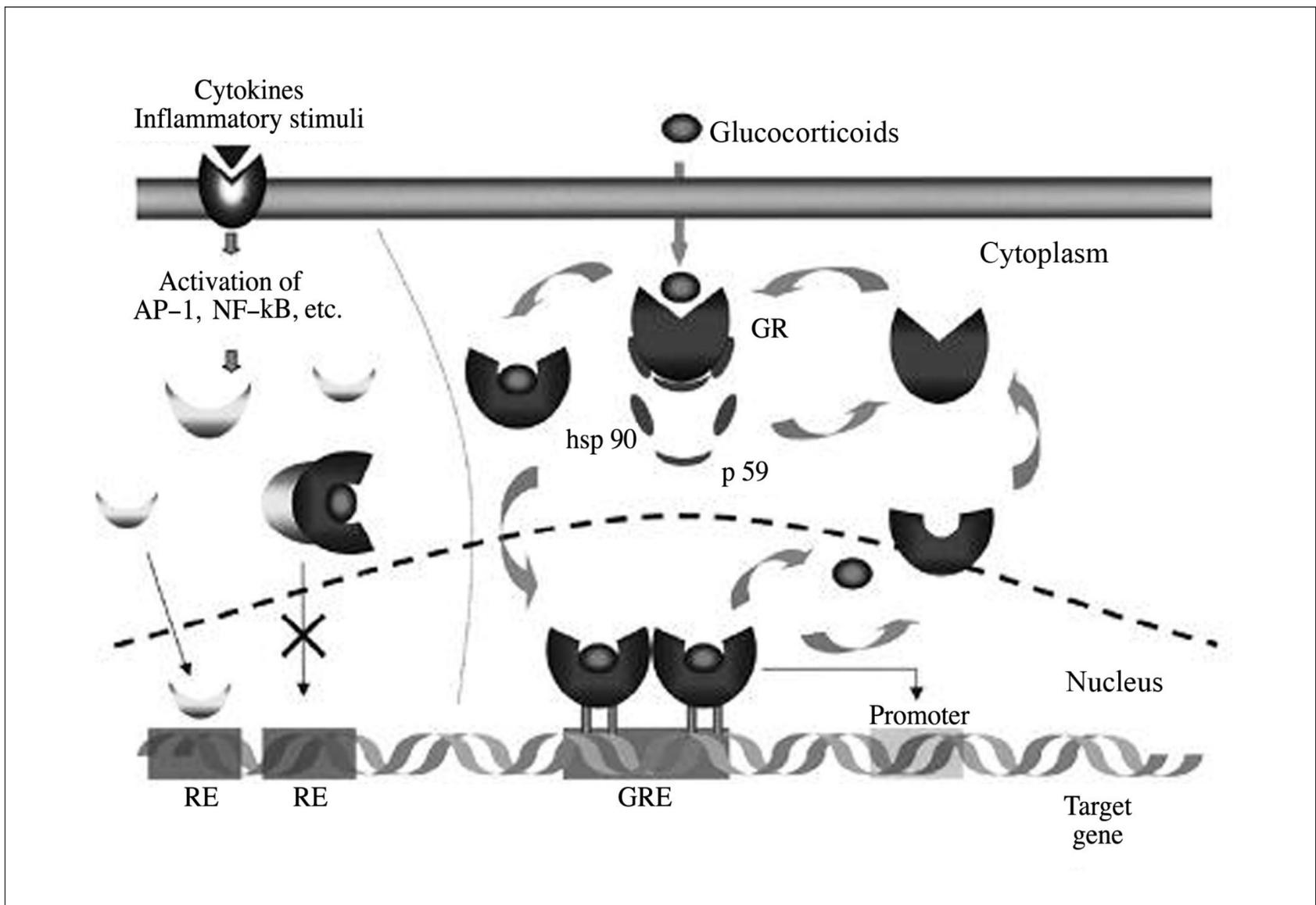


Figure 3. Action mechanism of corticosteroid (Modified from Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 51- 53): Glucocorticoids enter the cell and bind to a glucocorticoid receptor (GR), which is complexed with two molecules of the 90 kDa heat shock protein (hsp90) and with p59 protein. Upon ligand binding, GR dissociates from hsp90 and translocates to the nucleus, where it binds as a dimer to a glucocorticoid response element (GRE) located within the promoter of target genes. GR can also interact as a monomer, via direct protein-protein interaction, with transcription factors such as NFkB and AP-1, activated by cytokines and other pro-inflammatory stimuli. The resulting mutual repression prevents both GR and the other transcription factors from binding to their respective DNA response elements (RE).

인 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 이는 기도조직 내에서 부테소나이드가 지방산과 가역적인 에스테르화를 일으키기 때문이며(11) 이 반응은 다른 스테로이드에서는 거의 일어나지 않는다. 수용체 친화력이 없는 비활성형인 부테소나이드 에스테르는 조직 내에 장시간 존재하면서 가수분해를 통해서서서히 활성형 부테소나이드를 방출함으로써 지속적으로 수용체를 자극한다.

전신 부작용은 폐에서 흡수된 스테로이드와 위장관을 통해 흡수된 스테로이드에 의해 발생한다. 흡입된 스테로이드는 기도에서 작용한 후 기관지 및 폐혈관을 통해 거의 전량 전신으로 흡수되며 이 중 최초 순환이 간으로 가는 심박출

량의 1/4 정도는 간에서 비활성화 된다. 그러나 나머지 3/4는 전신 순환이 일어난 후 간에서 최종 대사가 이루어지므로 흡입용 스테로이드의 폐 생체이용률(lung bioavailability)은 매우 높다. 이에 비해 구강을 통해 흡수된 부분은 먼저 간에서 효율적인 대사가 일어나므로 구강 생체이용률(oral bioavailability)은 매우 낮아 부테소나이드는 6~11%, 모메타존은 약 1% 정도로 알려져 있다.

특히 플루티카손의 구강 생체이용률은 가장 낮아 1% 미만인데, 그 이유는 이 약물의 간대사율이 높을 뿐 아니라 위장관에서의 흡수율도 낮기 때문이다(12). 이론적으로 경구 생체이용률은 낮을수록 유리하지만 25% 미만일 경우에는 임



Table 2. Estimated equipotent daily doses (μg) of inhaled steroids for adults

Drug	Low dose	Medium dose	High dose
Beclomethasone dipropionate	200~500	>500~1,000	>1,000~2,000
Budesonide	200~400	>400~800	>800~1,600
Ciclesonide	80~160	>160~320	>320~1,280
Flunisolide	500~1,000	>1,000~2,000	>2000
Fluticasone	100~250	>250~500	>500~1,000
Mometasone furoate	200~400	>400~800	>800~1,200
Triamcinolone acetonide	400~1,000	>1,000~2,000	>2,000

상적으로 전신부작용은 문제가 되지 않는다는 보고가 있다(13). 근래 임상에서 사용 중인 스테로이드의 지방친화도, 수용체 결합친화도 및 경구 생체이용률을 요약하면 Table 1과 같다.

흡입용 스테로이드의 작용기전 및 약리작용

1960년대 후반에 이르러 스테로이드 수용체 및 유전자 발현에 대한 스테로이드의 작용이 알려지면서 이 약물의 작용기전 규명에 큰 진전이 이루어졌으며 뒤이어 분자생물학적 기법의 발전에 힘입어 많은 새로운 사실들이 밝혀지고 있다(14). 세포 내로 침투한 스테로이드는 수용체와 결합한 후 활성화되고 핵 내로 이동하여 염증반응에 관여하는 사이토카인을 비롯한 여러 유전자의 전사를 항진 혹은 억제시킴으로써 항염증 작용을 나타낸다. 뿐만 아니라 스테로이드 수용체는 직접적인 단백질 대 단백질 상호작용을 통해 NF- κ B나 AP-1과 같은 전사인자와 작용하여 유전자 발현을 조절하는 기능도 있다(Figure 3).

천식은 각종 염증세포와 기도를 구성하는 세포 그리고 이 세포들로부터 유리되는 다양한 매개물질 사이의 복잡한 상호작용에 의해 발생한다. 천식 환자의 기도에서는 CD4⁺ T 세포 및 호산구의 수적 증가 및 활성화가 관찰되는데, CD4⁺ T 세포들은 IL-5를 비롯한 Th2형 사이토카인의 생성을 통해 호산구의 분화 및 성숙, 병소로의 이동, 활성화 및 생존기간 연장 등을 조장한다(15). 천식과 관련하여 스테로이드의 약리작용은 매우 광범위하지만, 특히 염증세포에서 사이토카인을 비롯한 염증매개물질의 유전자 전사를 조절함으로써 기도의 염증반응을 강력히 억제하는 작용이

있다(16). 그러나 스테로이드는 염증세포 뿐만 아니라 상피세포, 혈관 내피세포, 기도평활근, 점액선 등과 같이 기도 내에 존재하는 정상적인 세포나 구조에 이르기까지 직접 혹은 간접적으로 영향을 미친다(Figure 4).

흡입용 스테로이드의 임상적 효과 및 용법

알레르겐을 이용한 천식유발모델은 질병의 발생기전 뿐만 아니라 약물의 작용기전 연구에도 유용한 방법이다. 이 모델에서 알레르겐 흡입 직전에 스테로이드를 투여하면 조기 기도반응에는 영향이 없지만 후기 기도반응 및 이와 연관된 기도과민증의 증가가 억제된다. 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서 흡입용 스테로이드는 천식 증상 및 폐기능을 호전시키고 기도의 염증과 과민성을 개선하며 천식의 악화 빈도와 정도를 감소시키고 천식으로 인한 사망을 줄이며 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되고 있다(17~20). 뿐만 아니라 타 약제와의 효능을 비교한 연구 결과들을 고려할 때, 흡입용 스테로이드가 베타2 항진제, 크로몰린, 네도크로밀, 데오필린, 항류코트리엔제 등에 비해 우수한 효과를 보인다는 사실에는 이론의 여지가 없다.

흡입용 스테로이드는 약리학적 특성 외에도 흡입기의 종류, 사용자의 개인적 특성 등에 따라 약효의 강도와 생체이용률에 차이가 있다. 이러한 차이가 임상적 연구를 통해 정확하게 규명된 바는 없지만 문헌들에 근거하여 동일한 효능을 보이는 성인에서의 용량(equipotent doses)을 요약하면 Table 2와 같다.

일반적으로 흡입용 스테로이드는 비교적 저용량에서 효능의 대부분을 얻을 수 있으므로 천식이 심하게 조절되지 않는 경우를 제외하고는 저용량으로 치료를 시작하는 것이 바람직하다(21). 이는 용량을 증가시킨다고 천식의 조절에 더 유리한 경우는 많지 않으며 오히려 부작용의 위험만 증가시키기 때문이다. 그러나 개인에 따라 흡입용 스테로이드에 대한 반응도는 현격한 차이를 보이기도 하고 스테로이드



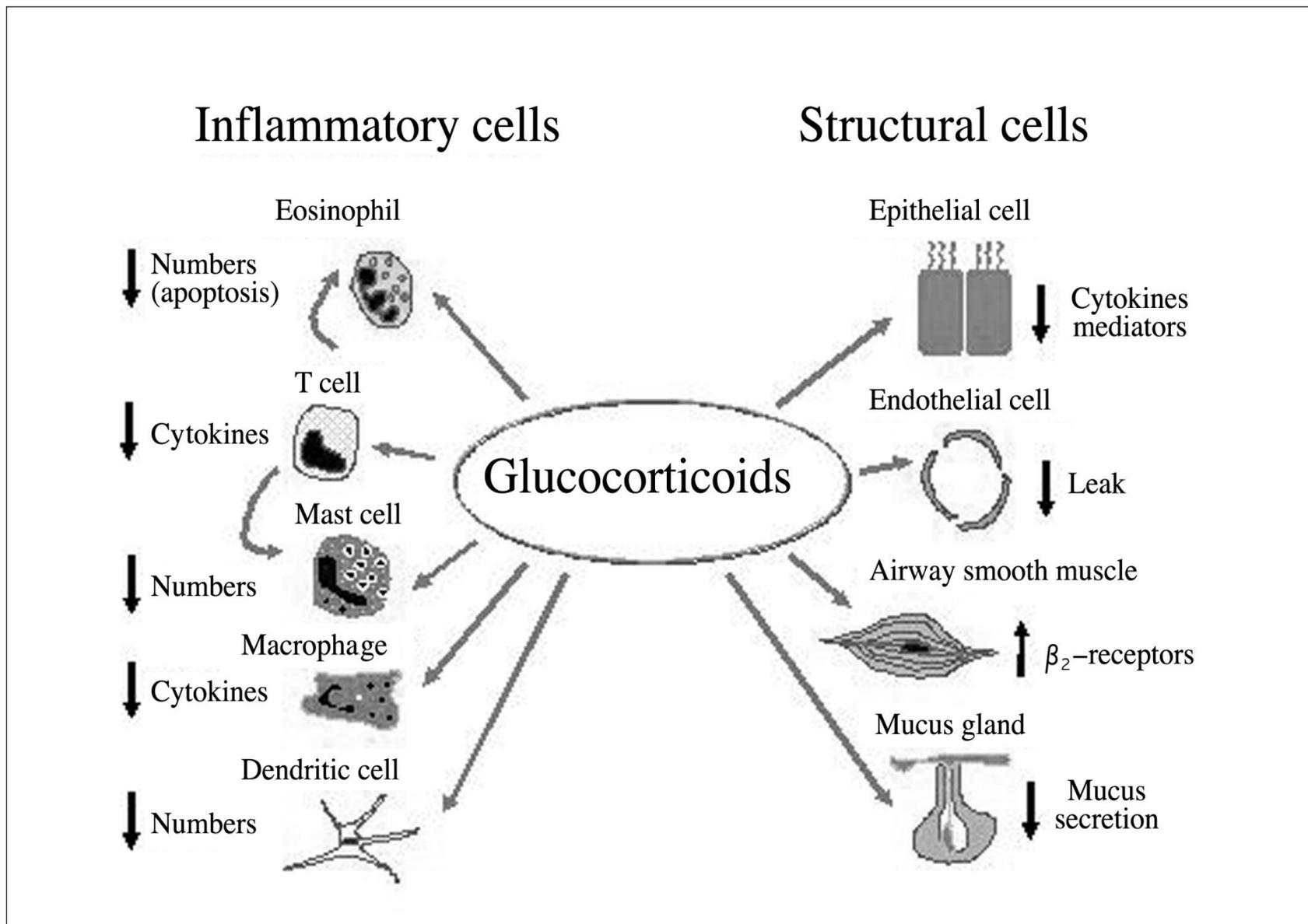


Figure 4. Biological effects of corticosteroids on inflammatory cells and structural cells in the airways.

의 반응도를 저해하는 흡연을 하거나 흡입 순응도가 나쁜 환자에서는 저용량의 스테로이드로 천식이 잘 조절되지 않는 경우가 많아 더 많은 용량을 처방해야 할 경우도 흔히 있다. 저용량의 스테로이드로 천식이 충분히 조절되지 않은 환자에서는 스테로이드의 용량을 증가시키는 방법도 있으나 항류코트리엔제나 서방형 데오필린과 같은 다른 조절제를 추가하는 것이 효과와 부작용 면에서 더 유리하며 특히 지속성 베타2 항진제와 함께 흡입하면 상승작용이 있어 가장 우수한 효과를 보이는 것으로 보고되어 있다(22~25).

대부분의 흡입형 스테로이드는 통상 1일 2회 흡입한다. 그러나 경증의 천식 환자에서 부데소나이드, 시클레소나이드, 모메타존은 하루 한번 흡입으로도 효과가 있으며(26), 고용량의 부데소나이드를 사용하는 경우에는 1일 4회 흡입

하는 것이 더 좋다는 보고가 있다(27). 최근에는 하나의 흡입기에 들어 있는 부데소나이드와 포모테롤을 매일 규칙적으로 흡입하면서 필요할 경우에는 이를 추가로 흡입하는 새로운 치료법이 소개되고 있다. 부데소나이드와 포모테롤을 조절제와 동시에 응급약물로 사용하는 이 방법은 속효성 베타2 항진제만을 응급약물로 사용하는 기존 방식에 비해 천식의 조절을 유지하면서 전신 스테로이드의 투여나 입원을 필요로 하는 천식 악화를 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되고 있다(28). 천식의 악화가 어느 정도 진행된 이후에는 스테로이드의 흡입량을 증가시켜도 일관성 있게 천식 악화에 대한 예방 효과가 나타나지 않는 기존의 연구들을 고려할 때, 이러한 결과는 천식의 악화가 인지되는 아주 초기에 포모테롤과 함께 추가로 흡입된 부데소나이드가 기



도의 염증반응을 조기에 억제하기 때문으로 해석되고 있다.

흡입용 스테로이드의 부작용

흡입용 스테로이드의 전신부작용은 스테로이드의 종류, 용량, 약효의 강도, 생체이용률, 전신으로 흡수된 약물의 반감기, 간에서의 대사 등에 영향을 받는다. 또한 흡입기의 종류에 따라서도 차이가 있다. 예를 들어 정량식분무기의 경우 플루티카손과 부데소나이드 사이의 전신적 강도의 비(systemic potency ratio)는 약 3:1로서 같은 정도의 전신 부작용을 유발하기 위해서는 부데소나이드가 플루티카손에 비해 3배 정도 더 많은 양이 필요하다. 이에 비해 분말흡입기를 사용할 경우에는 이 비율이 성인과 소아에서 각각 약 1.5:1 및 1:1로 보고되어 있다(29). 그러나 일반적으로 저용량의 스테로이드를 흡입할 경우에 전신부작용은 임상적으로 문제가 되지 않으며 특히 부데소나이드, 플루티카손, 시클레소나이드는 상대적으로 다른 스테로이드에 비해 전신 부작용이 더 적은 것으로 알려져 있다(3). 고용량의 스테로이드를 장기적으로 흡입하면 용량과 사용기간에 비례하여 부신 억제, 골밀도 감소, 성장 장애, 눈과 피부 합병증과 같은 전신부작용이 발생할 수 있다. 한편 흡입용 스테로이드가 결핵을 포함한 호흡기 감염을 증가시킨다는 증거는 별로 없으며 활동성 결핵도 금기증이 아니다(30).

국소부작용으로는 구인두 칸디다증이나 쉼소리가 종종 나타나며, 드물게 상기도 자극이 문제가 될 수 있다. 성인에서 임상적으로 문제가 되는 구인두 칸디다증은 5~10%의 빈도로 발생한다. 흡입 후 물로 입 안을 헹구거나 정량분무식 흡입기를 사용 중인 경우에는 보조기구를 사용하면 발생 위험을 줄일 수 있고 문제가 될 경우에는 nystatin 용액으로 하루 2회, 3~4일간 목안을 헹구면 쉽게 치료된다. 쉼소리의 발생빈도는 많게는 30% 까지 보고되고 있지만 목소리를 많이 사용하는 사람에서 더 호발하며 터뷰할러 사용자에서 더 드물다. 최근에 개발된 시클레소나이드는 스테로이드 전구약물로서 폐에서 효소에 의해 활성화되어야 작용하므로 이러한 국소부작용의 발생을 근원적으로 해결할 수 있는 장점이 있다(31).

결론

천식의 병태생리에서 기도 염증의 중요성이 강조되고 근래에는 비가역적인 기도 개형의 개념이 대두됨에 따라 항염증제의 조기 도입과 꾸준한 치료의 필요성이 더욱 부각되고 있다. 이에 따라 2006년 후반기에 개정된 새로운 GINA 가이드라인은 흡입용 스테로이드를 주축으로 하는 조절제의 규칙적인 사용을 강조하고 있다. 이 지침은 약물치료를 5단계로 분류하고 있는데 각 단계별 1차 선택약물을 소개하면 다음과 같다(32).

- 1) 1단계: 속효성 베타2 항진제를 필요시에 흡입
(2~5단계에도 적용됨)
- 2) 2단계: 저용량 스테로이드를 규칙적으로 흡입
- 3) 3단계: 저용량 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제를 규칙적으로 흡입
- 4) 4단계: 중간/고용량 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제를 규칙적으로 흡입
(필요시 항류코트리엔이나 서방형 데오필린 추가)
- 5) 5단계: 4단계 치료약물에 경구용 스테로이드나 항 IgE를 추가

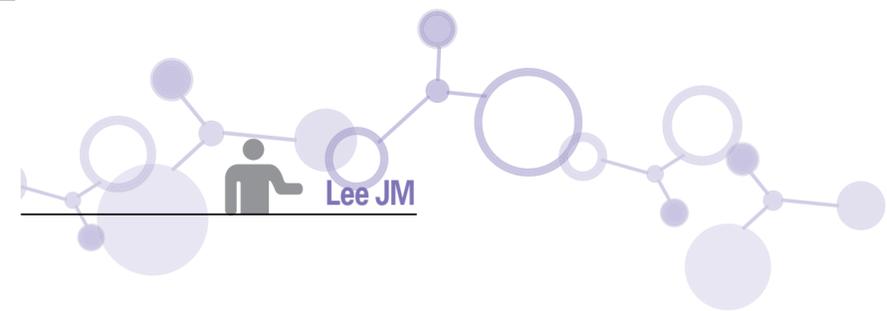
근래 사용되고 있는 흡입용 스테로이드는 수 많은 임상연구에서 우수한 효능이 입증되고 있으며 비교적 안전한 약물이다. 그러나 이 약제는 즉각적인 증상개선 효과가 없고 스테로이드에 대한 막연한 거부감과 알약을 더 선호하는 환자들의 습성 등으로 순응도가 떨어질 수 있으며 또한 잘못된 방법으로 흡입제를 사용하는 경우도 드물지 않게 볼 수 있다. 이런 문제점을 해결하기 위해서는 흡입용 스테로이드의 중요성과 적절한 사용법에 대한 교육은 물론, 주기적인 확인이 필요하다.

참고문헌

1. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-1745.
2. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM; START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361:1071-1076.
3. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled cortico-



- steroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
4. Levi G. Targeted drug delivery—some pharmacokinetic considerations. *Pharm Res* 1987; 4: 3-4.
 5. Robertson DB, Maibach HI. Topical glucocorticoids. In: Schleimer RP, Claman HN, Oronsky AL, eds. *Anti-inflammatory Steroid Action. Basic and Clinical Aspects*. San Diego: Academic Press, 1989: 494-524.
 6. Shigel SC, Heimlich EM, Richards W, Kelly VC. Adrenal function in allergy I. Effect of dexamethasone aerosols in asthmatic children. *J Pediatr* 1964; 33: 245.
 7. Brown HM, Storey G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: a new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1972; 1: 585-590.
 8. Martin LE, Tanner RJN, Clark TJH, Cochrane GM. Absorption and metabolism of orally administered beclomethasone dipropionate. *Clin Pharmacol Ther* 1974; 15: 267.
 9. Newman SP. A comparison of lung deposition patterns between different asthma inhalers. *J Aerosol Med* 1995; 8(S3): 21-26.
 10. Brattsand R. Drug Development of Inhaled Steroids. A Pharmacologist's View Based on Experiences from the Budesonide Project. In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R, eds. *Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways*. New York: Marcel Dekker, 2002: 3-32.
 11. Tunek A, Sjodin K, Hallstrom G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1311-1317.
 12. Ventresca G, Mackie A, Moss J, McDowall J, Bye A. Absorption of oral fluticasone propionate in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: A214.
 13. Rohagagi S, Rhodes GR, Chaikin P. Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 661-663.
 14. Adcock IM, Ito K. Molecular mechanisms of corticosteroid actions. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 256-266.
 15. Denburg JA, Leber BF. Inflammatory Cell Differentiation and Maturation in Allergic Reactions. In: Townley RG, Agrawal DK, eds. *Immunopharmacology of Allergic Diseases*. New York: Marcel Dekker, 1996: 139-157.
 16. Pelaia G, Vatrella A, Cuda G, Maselli R, Marsico SA. Molecular mechanisms of corticosteroid actions in chronic inflammatory airway diseases. *Life Sci* 2003; 72: 1549-1561.
 17. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 832-836.
 18. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-899.
 19. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, Ullman A. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 1405-1411.
 20. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-336.
 21. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003; 178: 223-225.
 22. Price DB, Hernandez D, Magyar P, Fiterman J, Beeh KM, James IG, Konstantopoulos S, Rojas R, van Noord JA, Pons M, Gilles L, Leff JA; Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-216.
 23. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1412-1418.
 24. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, Jacques LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1481-1488.
 25. Shrewsbury S, Pyke S, Britton M. Meta-analysis of increased dose of inhaled steroid or addition of salmeterol in symptomatic asthma (MIASMA). *BMJ* 2000; 320: 1368-1373.
 26. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, Timar M, Knight A, Engelstatter R, Fabbri L. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 785-794.
 27. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson S-A. Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70: 288-298.
 28. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006; 129: 246-256.
 29. Grahnen A, Brundin RM, Ling-Andersson A, Lonnebro A, Eckernas SA. The systemic potency of fluticasone propionate from the Diskhaler vs budesonide from Turbuhaler. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A338.
 30. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 215-218.
 31. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, Kundu S, Williams JE, Engelstaetter R, Banerji DD. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild to moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 465-472.
 32. National Heart Lung and Blood Institute. Global Initiative for Asthma: Global strategy for asthma management and prevention, Rev. 2006, ed. [Bethesda, MD: U.S Dept. of Health and Human Services, Public Health Services, 2006.



Peer Reviewer Commentary

윤 호 주 (한양의대 내과)

본 논문은 천식의 병태 생리에서 중요한 요소인 기도의 염증반응에 대하여 가장 우수한 치료 효과를 보이는 흡입용 스테로이드에 대해 체계적이면서 광범위하게 기술하고 있다. 특히, 약물의 개발 배경과 과정에 대한 내용뿐 아니라 약물의 역동학에 대해서도 자세하게 서술하고 있다. 분자생물학의 발전과 함께 흡입용 스테로이드의 작용기전이 밝혀지고, 더 불어 다른 약물과의 상호 작용도 많이 연구되고 있다. 그러나 여전히 약물의 장기간 사용에 의한 부작용과 천식에서 기도 개형에 대한 치료를 고려할 때 새로운 약물의 개발은 필요하다.

남 동 호 (아주의대 내과)

본 논문은 현재 기관지천식의 치료에 있어서 가장 핵심적인 위치를 차지하고 있는 치료약물인 흡입 스테로이드의 효과 및 역할에 대해서 기술하고 있다. 또한 필자가 논문에서 상세하게 기술한 바와 같이 흡입 스테로이드 약물의 개발은 역사적으로 기관지천식의 치료에 있어서 최근 20~30년 사이에 발생한 가장 혁신적인 천식 치료의 발전을 유도한 기념비적인 사건이라고 할 수 있다. 특히 흡입 스테로이드가 개발되기 이전에는 경구 스테로이드 치료가 단기간 투여시 효과적이기는 하였으나, 장기 투여시 전신 부작용의 발생 가능성이 매우 높아서 매일 같이 천식 증상이 발생하는 천식 환자들에게서는 안전성과 치료의 효과의 측면에서 모두 만족할만한 적절한 장기 유지치료 약제가 없었던 곤란한 상황이었다. 하지만 흡입 스테로이드 약제가 개발되어 사용된 이후 대부분의 천식 환자들이 부작용이 최소화된 상태에서 천식 증상을 적절히 조절할 수 있게 되었다. 특히 최근 지속형 기관지 확장제와 스테로이드가 병합된 흡입치료 약물들이 개발되면서 이러한 약물들을 용법에 맞추어 정확하게 지속적으로 사용하는 환자들에서 심한 천식의 악화를 경험하는 예가 매우 드물어졌다는 사실은 현재 천식 치료에서 흡입 스테로이드 약제가 차지하는 비중이 매우 높음을 잘 증명해준다.

자율학습 9월호 (혈우병의 치료) 정답

- | | |
|------|-------|
| 1. ① | 6. ② |
| 2. ② | 7. ① |
| 3. ③ | 8. ③ |
| 4. ③ | 9. ② |
| 5. ④ | 10. ④ |

