

만성 비부비동염의 표현형에 따른 올바른 약물 치료

홍승노, 김대우

서울대학교 의과대학 서울특별시 보라매병원 이비인후과

Medical treatment according to phenotypes of chronic rhinosinusitis

Seung-No Hong, Dae Woo Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Chronic rhinosinusitis is generally divided into 2 types. One is chronic rhinosinusitis with nasal polyps and the other is chronic rhinosinusitis without nasal polyps. However, this classification has the drawbacks no consideration of various immunologic characters of chronic rhinosinusitis and too simple grouping. To compensate for these drawbacks, 1 recent classification has utilized histologic and immunologic parameters to subdivide chronic rhinosinusitis with nasal polyps into that with eosinophilic polyps and that with noneosinophilic nasal polyps. Moreover, phenotyping of chronic rhinosinusitis by using various clinical parameters such as biopsy, computed tomography, and endoscopic findings is very important for the appropriate medical treatment. In this review, before discussing the overall medical treatment of chronic rhinosinusitis, we describe not only clinical characters of chronic rhinosinusitis without nasal polyps but also the immunologic and histologic differentiation of chronic rhinosinusitis cases with eosinophilic and noneosinophilic nasal polyps closely related to the phenotype of chronic rhinosinusitis. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:167-172)

Keywords: Sinusitis, Nasal polyps, Eosinophils, Phenotype, Individualized medicine

서론

서양에서는 만성 비부비동염(chronic rhinosinusitis)을 비염을 동반한 만성 비부비동염과, 동반하지 않는 만성 비부비동염 두 가지로 분류하고 있지만, 이러한 분류는 다양한 조직학적, 면역학적 그리고 임상학적 차이를 고려하지 않고 지나치게 단순화하여 분류한 단점이 있다. 이러한 문제로 인해 천식과 알레르기라는 임상적인 지표를 이용하여 비부비동염 분류를 좀 더 세분화하기도 하였다.¹⁾ 그러나 동양인에서는 만성 부비동염 환자의 다수가 천식이나 알레르기를 동반하고 있지 않다. 따라서 동양인의 만성 비부비동염에서는 다른 임상적 지표를 이용한 표현형을 확립하는 것이 중요하다. 최근 비염 동반 여부에 따른 만성부비동염의 분류에서 더 나아가 비염이 동반되었을 경우를 Th2 염증반응 중심의 호산구성 비염과 Th1/Th17 염증반응 중심의 비호산구성 비염으로 분류하는 경향이 있다.²⁻⁷⁾ 이러한 표현형(phenotype)은 약물 치료 방침을 세

우는 데 매우 중요하다 할 수 있다. 본 종설에서는 약물 치료에 대한 개괄적인 기술을 하기 전에 비부비동염을 표현형에 따라 호산구성 비염, 비호산구성 비염 그리고 비염을 동반하지 않는 만성 부비동염으로 나누어 각 표현형의 조직학적, 면역학적, 임상적 특징을 소개한 후 올바른 약물 치료법에 대해 소개를 하고자 한다.

만성 비부비동염의 표현형

1. 조직학적 특징

조직학적으로 비염을 동반하지 않는 만성 부비동염은 섬유화(fibrosis), 기적막의 비후(basement membrane thickening), 배상세포의 과형성(goblet cell hyperplasia), 상피하부종(subepithelial edema), 단핵 세포의 침윤(mononuclear cell infiltration)을 특징으로 한다. 만성 부비동염에 비염이 동반되었을 때 염증 세포에 따라 분류할 경우 호산구성 비염이 가장 흔히 발견되며 서양의 경우

Correspondence to: Dae Woo Kim

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Seoul Metropolitan Government-Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2446, Fax: +82-2-831-0714, E-mail: kicubi@daum.net

Received: November 6, 2014 Revised: February 6, 2015 Accepted: February 17, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

약 85%~90% 정도의 빈도를 보인다고 보고된다.⁸⁾ 조직학적으로 기질 내 다수의 호산구와 활성화된 비만 세포가 관찰되고 기질의 부종이 동반되며, 호흡 상피 내 현저한 배상 세포의 증식과 두꺼운 유리질의 기저막이 특징이다. 기질 내에는 소수의 섬유아 세포가 염증 세포와 섞여 있으며 부종으로 인해 낭성 변화를 보이기도 한다. 표면의 상피조직은 호흡기 상피와 유사하지만, 배상 세포의 수가 더 많이 존재하며, 화생 변화가 더욱 더 관찰된다.⁹⁾

비호산구성 비용의 경우 기질에 섬유아 세포의 증식과 섬유화가 동반되고 림프구와 형질 세포의 침윤이 많으며, 현저하지 않은 부종과 함께, 배상 세포의 증식이 없으며, 장점액선의 증식이 보이며 확장된 혈관이 자주 관찰된다. 서양인에게서는 약 80% 정도로 발견되는 호산구성 비용이, 한국인에게서는 약 25.5%~33.3% 정도에 불과하여,³⁾ 한국인의 비용은 비호산구성 비용이라고 특징지을 수 있다. 백인과 동양인의 비용을 조직학적으로 분석한 연구에서는 동양인의 비용에서는 백인의 비용에서는 거의 관찰되지 않는 임파구와 형질 세포의 관찰이 두드러짐을 관찰하였다.¹⁰⁾ 195명의 중국인의 비용을 대상으로 한 조직학적인 연구 결과 비호산구성 부비동염에서는 장점액선 증식을 동반한 비용이 48% 관찰됨과 동시에 점액선의 수가 높고 혈장 세포 수가 감소해 있음을 발견하였다.²⁾ 본 저자의 미발표 연구도 다음과 같은 비슷한 결과를 보이고 있다. 호산구성 비용은 50% 이상에서 부종성 비용의 특징을 보이고 장점액선 동반 비용의 빈도가 10% 이하인데 반하여 비호산구성 비용은 50% 가까이 장점액선 동반 비용의 특징을 지니고 있고 부종성 비용의 빈도는 매우 낮았다. 또한 다른 조직학적인 특징은 장점액선 동반 비용에서 장점액 성분을 포함한 가성 낭종의 출현 빈도가 높아 가성 낭종의 존재가 비호산구성 비용임을 시사할 수도 있다. 이러한 사실의 임상적 의미는 내시경적 검진을 통해 비용 내 가성낭종을 관찰할 수 있는데 이러한 소견은 비용의 표현형을 판단하는데 도움을 줄 수 있다는 점이다.

2. 면역학적 특징

비용종을 동반한 만성 부비동염과 비용종을 동반하지 않는 만성 부비동염은 염증 매개물들의 발현 차이에 의해 면역학적으로도 구분될 수 있다. 비용이 동반된 만성 부비동염의 경우 Th2 염증반응을 중심으로 비용에서 높은 농도의 interleukin (IL) 5, eosinophil cationic protein (ECP)이 검출되는 반면 비용을 동반하는 만성 부비동염은 Th1 중심의 염증성 부비동 점막에서 상승된 interferon-gamma와 낮은 ECP/myeloperoxidase 분율을 보인다. Th2에 의해 매개되는 호산구성 비용종의 경우 호산구의 활성화와 국소 염증을 매개하는 주된 사이토카인인 IL-5에 의해 조절되며,¹¹⁾ IgE의 증가와, transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1)의 감소를 특징적으로 보이게 되는데, quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction을 통하여 전사인자의 발현 정도를 분석

한 결과, Th2 세포와 관련이 있으면서, IL-4의 발현을 조절하는 GATA-3는 IL-13과 함께 유의하게 높게 발현되었으며 FOXP3 mRNA 발현은 유의하게 낮게 나타났다.¹²⁾ FOXP3의 변화는 Treg 세포에도 영향을 미쳐 면역체계에 불균형을 가져오게 되는데, 알레르기나 천식 환자에서 FOXP3가 낮아져 있다는¹³⁾ 연구 결과와 연관지어 볼 때, 서양의 비용이 알레르기 천식과 밀접한 연관성이 있음을 시사한다고 생각한다. 호산구와 연관된 사이토카인인 IL-3와 IL-5, eotaxin, ECP 또한 비용조직에서 유의하게 증가된 소견이 나타나^{14,15)} 호산구성 염증반응을 측정하는 데 유용하게 사용이 되고 있다. 호산구 세포 외에도 단핵구 세포도 관찰되나 호중구 세포들은 극히 일부에서 관찰이 된다.¹⁶⁾ 동양인의 비용은 40% 정도는 Th2에 의해서 매개되는 호산구성 비용으로 설명이 되나 나머지 60%는 Th1/Th17/Th2이 혼합되어 있어 특정 T 세포의 분화에 의한 질환이 아닌 비특이적 염증 질환(nonspecific inflammation)의 특징을 가지고 있다.¹⁷⁾ 불행하게도 동양인의 비용의 많은 부분을 차지하는 비호산구성 비용의 면역학적 특징에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러나 최근 innate lymphoid cell이라는 선천 면역 세포의 발견으로 선천성 사이토카인인 IL-25, IL-33, thymic stromal lymphopoietin의 면역학적 중요성이 대두되고 이러한 선천적 사이토카인은 T 세포의 분화가 되기 전에 작용을 하여 다양한 염증을 일으킬 것으로 추정되는바 동양인의 비용의 형성에 중요한 역할을 할 것으로 저자는 기대하고 있다. 실제로 저자의 연구에 따르면 동양인의 비특이적인 염증지표와 높은 상관관계를 보이는 IL-25와 비호산구성 비용에서 조직 재형성에 관여할 것으로 생각하는 IL-33 등은 비호산구성 비용의 중요한 내부병인형이 될 것으로 기대하고 있다. 지금까지 알려진 동양인의 비용의 면역학적인 특징을 요약하자면, 일본인들을 대상으로 한 연구에서는, IL-17A 발현에 의존한 호중구의 증가,¹⁸⁾ IL-8의 발현이 저명하게 증가되면서 Th1 매개 면역반응으로 인한 호산구의 발현을 감소 소견¹⁹⁾으로 특징지어진다는 연구 결과가 발표된 바 있다.¹⁶⁾ IL-1β에 의해 혈관 내피 부착분자들이 과발현되고, 상피 세포와 호중구 세포에서 IL-8 분비가 증가되어 부비동 삼출물에 호중구 세포들이 집결되는 양상을 보이므로²⁰⁾ 호중구성 만성 비부비동염(neutrophilic chronic sinusitis)으로 특징지을 수 있다. 중국인을 대상으로 한 연구에서는 면역조직화학염색상 CD4⁺와 CD8⁺ T cell이 축적되는 이유를 Treg에 의하여 Foxp3⁺의 expression과 연관이 있다고 발표하였다.²¹⁾ 대부분의 비용에서 IL-4와 interferon-gamma가 상승되어 있다는 것을 고려할 때, Th1과 Th2의 두 반응이 함께, 동등하게 관여하며³⁾ 비용을 동반하지 않는 만성 부비동염에서는 TGF-β가 높게 측정되면서 Treg 활성화도 또한 증가되어 있는 반면, 비용을 동반한 경우에는 TGF-β가 낮고 Treg 활성화도 또한 낮게 측정된다고 하였다.¹⁵⁾ 따라서, 동양인의 비용 발생에 유전자, 알레르기성 질환의 중증도, 그리고 부비동염의 합병증 등의 기여 정도에도 차이가 있을 것으로 생

각되어, 면역학적으로 한 분류로 특징을 짓기는 어렵다.

3. 임상적 특징

미국과 유럽 인구의 약 15.5%에서 만성 비부비동염을 앓고 있다고 발표된 바 있으며²²⁾ 여자에서 남자보다 약 6대 4의 비율로 높게 나타나고, 나이가 들어감에 따라 유병률이 높아지나, 60세 이상이 되면 비율이 감소하는 경로를 보인다고 언급하였다.²³⁾ 대개 비용을 동반하지 않는 만성 부비동염은 상대적으로 안면통, 비루를 더 호소하는데 비해 비용을 동반한 만성 부비동염은 코막힘, 후각저하의 증상을 호소하는 경향이 있다.²⁴⁻²⁶⁾ 그리고 비용을 동반한 만성 비부비동염 환자는 천식을 동반하는 경우가 많아²⁷⁾ 약 26% 정도에서 천식을 동반한다는 보고도 있다.²⁸⁾ 반대로, 약 6%의 천식 환자에서 비용을 동반하며, 약 10%에서는 천식과 비용이 동시에 발생하고, 나머지는 비용이 먼저 발생한 뒤 천식이 뒤따른다고 보고되고 있다.²⁹⁾ 천식을 동반한 환자들에게서는 특히 후각저하 같은 코 증상도 비용을 동반하지 않은 환자보다 심하게 나타나고, 알레르기성 비염보다는 천식이 만성 비부비동염과 더욱 연관이 있다고 보고하였다.²⁸⁾ 그 외에도, 유전적인 소인 또한 만성 비부비동의 원인 인자로 일부 작용하게 되는데, 그 대표적인 예가 바로 낭성섬유증(cystic fibrosis)이다. 낭성섬유증 자체는 간단한 멘델리안 유전법칙을 따르지만, 만성 비부비동염의 표현도는 다양하게 나타난다.³⁰⁾ 비내시경상 매우 끈끈한 점액과 함께 화농성 비루로 채워져 있는 비강이 특징적이며, CT상에서도 대부분의 부비동이 가득 차있는 소견과 함께, 부비동 자체는 발달저하가 관찰된다.³¹⁾ 방사선학적으로 천식을 동반한 환자에서는 CT에서도 비정상적 부비동 소견을 보이는 빈도가 높으며³¹⁾ 서양에서 비용을 동반한 만성 비부비동염은 수술 후에도 재발을 잘한다는 단점과 함께 동양인에서는 비교적 높은 호전율을 보이는 장기간의 macrolide 치료에는 좋은 반응을 나타내지 않으며, 전반적으로 비호산구성 만성 부비동염에 비해 치료의 결과가 좋지 않다.³²⁾ 상악동의 폐쇄는 드물게 관찰이 되며, 대부분 미만적인 부비동 점막의 염증과 비강 통기는 비교적 넓은 양상으로 나타난다. 따라서, 상악동만 넓혀주려는 수술법으로는 호전을 기대하기 어려우며, 전신적 혹은 국소적 스테로이드 치료가 필요하며³³⁾ 수술 후 재발된 비용증의 경우에도 스테로이드에 대한 반응이 좋은 편이다.³⁴⁾

서양은 천식이나, 알레르기를 동반하는 비율이 높은 반면, 동양에서는 천식을 동반하는 비율이 약 5%~10%, 알레르기를 동반하는 비부비동염의 비율이 약 20%~30% 정도로 보고되고 있다.¹¹⁾ 한국, 중국, 일본에서의 연구 결과들에 의하면 동양인에서는 50% 이상에서 호산구성 염증반응을 보이지 않아 비호산구성 비부비동염에 근접한 소견을 나타내고³⁵⁾ 이는 부비동 내시경술과 함께 장기간의 macrolide 치료로 호전을 보이는 경우가 많아³⁶⁾ 서양인과는 대조적인 점들이라고 할 수 있다. 그리고, 동양인의 만성 부비동염에

서 호산구와 비용이 있는 환자의 수술 후 차이를 비교한 논문에 따르면, 비용이 있었던 환자에서는 수술 후 재발률이 높지 않았으나, 호산구가 높았던 환자군에서 수술 후 재발률이 유의하게 높았다는 결과를 보여, 예후 인자에는 비용의 유무보다 호산구의 증가 여부가 더욱 중요한 것으로 생각된다.³⁷⁾

만성 비부비동염의 약물 치료

만성 비부비동염의 치료에 대한 지금까지의 연구 결과에 대해 요약 정리하려고 한다. 위에서 언급한 만성 부비동염의 분류는 약물 치료에 매우 중요하다. 저자는 각 치료를 언급하기 전에 타겟하는 표현형을 이야기하려고 한다. 하지만 경우에 따라서는 이런 기술이 매우 단순화된 측면이 있다는 것을 이해해주시길 기대한다.

1. 스테로이드

비강 스테로이드 분무제는 만성 비부비동염 치료에 가장 효과적인 약물 치료 중 하나이다. 스테로이드는 세포 내의 glucocorticoid receptor를 통해 간접적으로 비강의 점막 또는 비용의 상피 세포에서 chemotactic cytokines의 분비를 감소시키거나 직접적으로 호산구의 기능을 저하시켜 항염증 효과를 가져온다.^{38,39)} 비강 스테로이드제제의 효과에 있어 고려하여야 할 사항이 몇 가지가 있다. 첫째는 환자가 부비동수술을 받았는지 여부와 그리고 비강 폴립의 동반 여부 그리고 염증의 성질이 Th1이나 Th2냐 하는 것이다.

비강에 폴립을 동반하지 않은 만성 비부비동염의 경우 비강 스테로이드 분무제는 환자의 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있고 수술을 시행받은 환자에서 약물의 전달력이 좋아 더욱 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.^{40,41)} 반면, 경구 스테로이드 제제는 부작용에 비해 효과가 적은 것으로 알려져 있다.⁴²⁾ 비강에 폴립을 동반한 만성 비부비동염의 경우도 역시 환자의 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있고 수술을 시행받은 경우 더욱 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 특히 폴립의 크기를 줄이고 비강 내 부종을 완화시켜 비강 호흡을 원활히 하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다.⁴²⁾ 증상 개선 효과에서 있어 호산구성 비용이 비호산구성 비용에 비해 경구 스테로이드에 반응이 좋은 것으로 알려져 있다.⁴³⁾ 한편 경구 스테로이드는 반응성이 좋아 필요 시 추천되지만 지속적인 효과는 없는 것으로 알려져 있다.⁴⁴⁾ 비강 내 스테로이드 분무제는 최근에 나온 약제가 과거의 약제보다 더욱 효과가 높지 않은 것으로 알려져 있으나⁴⁵⁾ 전신 흡수율이 적어 부작용 측면에서 유리하다고 생각한다.

2. 단기간 항생제 요법

폴립을 동반하지 않은 만성 부비동염의 단기간 항생제 요법은 보통 4주 이내 항생제 사용 요법을 이야기한다. 단기간 항생제 사용은 초기 진단 시 시행되는 일반적인 치료 중 하나이다. 항생제 치료를

시행한 후에 효과가 없을 때 수술을 시행하게 된다. 단기간 항생제 치료의 효과에 대한 보고는 증상 호전의 측면에서 많이 보고되고 있다. 하지만 잘 짜인 대조군 연구가 없어 확정적 결론을 이야기하기 어렵다. 다만, 만성 비부비동염의 급성 악화 시에는 효과가 있는 것이 인정되고 있다.^{46,47)} 어떤 항생제를 사용할 것인가는 세균 검사에 따라 선정하는 것이 원칙이나 현실적인 문제로 단계적인 항생제 선택이 주로 시행되고 있다. 폴립을 동반한 만성 비부비동염에서 항생제 요법은 좀 다른 시각에서 이해하여야 한다. 일반적으로 폴립을 동반한 경우 Th2 염증으로 생각하기 때문에 항생제의 항세균 효과를 타겟으로 하지 않는다. 따라서 일반적인 항생제는 권장되지 않는다. 다만 doxycycline (200 mg 초기 투여 후 100 mg 20일 요법)의 경우 비강 내 MMP9, ECP, MPO 등의 염증 물질을 줄여 폴립의 크기를 줄이고 후비루를 호전시키는 것으로 알려져 있어 경우에 따라서 사용할 수 있다.⁴⁸⁾

3. 장기간 항생제 요법

장기간 저용량 항생제 요법의 효과는 diffuse panbronchiolitis의 연구에서 잘 알려져 있다. 폴립을 동반하지 않은 만성 부비동염에서 장기간 저용량 macrolide 요법은 이 질환의 10년 생존율을 25%에서 90%까지 증가시킨 것으로 알려지면서 활발한 연구가 진행되었고 *in vitro* 실험에서도 항세균 효과보다는 항염증 효과가 많다는 것이 보고되고 있다.⁴⁹⁾ 이러한 항염증 효과는 하기도의 호중구성 질환 및 감염 질환에서 잘 정리되어 있다. 이러한 하기도 질환에서의 연구는 상기도 질환인 만성 비부비동염에서 효과에 대한 연구로 확대되었다. 폴립을 동반한 부비동염의 경우 장기간 항생제 사용에 관한 연구는 아직 부족한 실정이다. 다만 비호산구성 폴립을 동반한 만성 부비동염의 경우 내시경적 수술과 장기간 저용량 macrolide를 통해 조절이 가능한 반면 호산구성 비용은 macrolide therapy에 반응하지 않는 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 폴립을 동반하지 않은 비부비동염에서 macrolide 12주 요법에 대한 2개의 대조군 연구가 보고되고 있다. 한 연구에서는 증상, 비강 내시경검사, 비강 IL-8 수치에서 효과를 보여 대조군에 비해 월등한 결과를 보인 것으로 보고하였으나 다른 연구에서는 효과를 입증하지 못하였다.^{50,51)} 하지만 macrolide의 효과는 IgE가 정상인 경우 즉, 아토피 소인이 없는 경우 더욱 효과가 있는 것으로 이해하고 있고 두 연구의 연구 대상자의 특성에 다소 차이가 있으므로 그 효과는 인정되고 있는 추세이다. 다만 저용량 항생제의 장기간 사용은 항생제 내성에 대한 이슈에서 자유로울 수 없다. 따라서 장기간 항생제 요법의 적응증을 보다 엄격하게 적용하는 것이 필요하다. 스테로이드 분무제를 포함한 약물 치료에 큰 반응을 보이지 않고 아토피 소인이 없는 환자에서 적용하는 것이 중요하고 3개월마다 한번씩 내성 검사를 시행하는 것이 추천되고 있다.⁵¹⁾

4. 비강 세척

비강 세척은 가장 기본적이지만 비교적 만성 부비동염의 모든 표현형에 효과가 좋은 치료 중 하나이다. 등장액이나 고장액(3% 이하)의 세척액을 추천하며 투여 방법은 nebulizer나 spray보다는 bottle을 이용한 large volume, high pressure 세척법을 추천한다.⁵²⁾ 하루에 3회 정도 시행한다. 기전은 비강 내 사이토카인 등 염증 물질을 제거할 수 있고 부종을 감소시켜주며 비강 내 섬모기능을 활성화시키는 역할을 하는 것이다. 비강 세척액에 다양한 물질을 섞어서 사용하는 것에 대한 연구 결과가 있으나 현재까지 효과가 있다고 보고되는 것은 xylitol, sodium hypochlorite 등이고 baby shampoo에 대한 연구도 있으나 잘 짜인 연구 결과가 필요하다.^{53,54)}

5. 기타 치료법

항생제의 국소 도포요법에 대한 대조군 연구에서 추가적인 이익이 없음이 밝혀졌으므로 추천되지 않는다.⁵⁵⁾ 진균이 비부비동염을 일으키는 병인 중 하나로 알려져 있어 항진균제(국소, 전신) 치료의 유용성에 대한 연구가 많이 이루어졌고 항진균제 요법은 효과가 없음이 밝혀졌다.^{56,57)} 또한 위식도 역류증이 비부비동염에 영향을 미친다는 연구 결과에 의해 Proton pump inhibitor의 치료 효과에 대한 연구 또한 이루어지고 있으나 evidence 부족으로 추천되지 않는다.^{58,59)} 류코트리엔 길항제(호산구성 비부비동염 타겟)도 비부비동염 치료에 많이 사용되고 있는 약제이다. 이는 3개월 투여 시 최대 효과를 보이는 것으로 보고하는 논문도 있으나 일반적으로 단독 치료보다는 다른 치료와 같이 시행하는 adjuvant의 성격이 강하다.⁶⁰⁾ 폴립의 크기를 줄이고 코막힘, 콧물, 재채기 등 증상을 호전시킨다는 보고가 있으나 대조군 연구에서 증명되지는 않고 있다.^{61,62)} 이론적으로 가능성 있는 약제이므로 좋은 연구 결과를 기대해 볼 수 있으나 현재는 사용이 추천되지 않는다. 서양의 폴립의 endotype은 IgE와 IL-5가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 항 IgE와 항IL-5에 대한 임상 연구가 시행되었고 일시적 효과가 있음이 보고되었다.⁶³⁻⁶⁵⁾ 하지만 부작용 및 경제적인 비용 문제를 고려하여야 하므로 현실적 사용은 부정적이다.

결론

오랜 기간 동안 만성 비부비동염의 치료법을 모색하고 있지만, 지속되는 노력에도 불구하고 아직까지도 명확하게 확립되지 않고 있는 실정이다. 내시경 부비동수술(endoscopic sinus surgery)을 통하여 부비동염과 연관된 구조적인 비폐색과 만성 염증을 모두 제거하였음에도 불구하고 지속적으로 증상을 호소하는 환자들도 있어 기대만큼의 효과를 보지 못한 것이 사실이다. 지금까지의 만성 비부비동염은 비용의 동반 여부에 따라 단순하게 분류되었으나 다양한 조직 면역학적 차이를 고려하지 않고 있어, 올바른 치료 계획 수

립을 위해서라도 여러 방향으로 재분류가 시도되고 있다. 만성 비부비동염에서 조직학적으로, 면역학적으로 또, 임상적으로 병태생리에 따른 각각의 차이가 존재함을 주지하고 올바르게 파악이 되어야 제대로 된 치료 계획을 확립하고 치료에 따른 예후 또한 예측 가능할 수 있을 것이다. 이러한 측면에서 현재는 비용의 단순한 동반 여부에 따른 분류에서 추가적으로 비용이 동반된 경우를 호산구성 비용과 비호산구성 비용으로 나누어 치료 계획을 수립하고 있다. 호산구성 비부비동염의 경우 스테로이드 중심의 치료가 비용을 동반하지 않은 비부비동염 또는 비호산구성 비부비동염의 경우 항생제 중심의 치료가 권장되고 있지만 이 또한 한계를 가지고 있어 미래에는 더 개별화된 약물 치료법이 개발되고 적용될 것으로 기대한다.

REFERENCES

- Han JK. Subclassification of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2013; 123 Suppl 2:S15-27.
- Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:478-84, 484.e1-2.
- Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:925-30.
- Steinke JW, Bradley D, Arango P, Crouse CD, Frierson H, Kountakis SE, et al. Cysteinyl leukotriene expression in chronic hyperplastic sinusitis-nasal polyposis: importance to eosinophilia and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:342-9.
- Yao T, Kojima Y, Koyanagi A, Yokoi H, Saito T, Kawano K, et al. Eotaxin-1, -2, and -3 immunoreactivity and protein concentration in the nasal polyps of eosinophilic chronic rhinosinusitis patients. *Laryngoscope* 2009;119: 1053-9.
- Czerny MS, Namin A, Gratton MA, Antisdell JL. Histopathological and clinical analysis of chronic rhinosinusitis by subtype. *Int Forum Allergy Rhinol* 2014;4:463-9.
- Ferguson BJ. Categorization of eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:237-42.
- Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 1996;17:237-42.
- Norlander T, Bronnegård M, Stiernä P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *Am J Rhinol* 1999;13:349-55.
- Lacroix JS, Zheng CG, Goytom SH, Landis B, Szalay-Quinodoz I, Malis DD. Histological comparison of nasal polyposis in black African, Chinese and Caucasian patients. *Rhinology* 2002;40:118-21.
- Bachert C, Zhang N, Holtappels G, De Lobel L, van Cauwenberge P, Liu S, et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:962-8, 968.e1-6.
- Van Bruaene N, Perez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1435-41, 1441.e1-3.
- Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunol Rev* 2006;212:238-55.
- Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB, Claeys G, Holtappels G, Claeys C, et al. *Staphylococcus aureus* colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:981-3.
- Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:728-32.
- Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Homma H, et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013;123:E1-9.
- Kim DK, Park MH, Chang DY, Eun KM, Shin HW, Mo JH, et al. MBP-positive and CD11c-positive cells are associated with different phenotypes of Korean patients with non-asthmatic chronic rhinosinusitis. *PLoS One* 2014;9:e111352.
- Saitoh T, Kusunoki T, Yao T, Kawano K, Kojima Y, Miyahara K, et al. Role of interleukin-17A in the eosinophil accumulation and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:8-16.
- Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H, Ikeda K, Nakabayashi S, Shimomura A, et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:659-70.
- Suzuki H, Ikeda K. Mode of action of long-term low-dose macrolide therapy for chronic sinusitis in the light of neutrophil recruitment. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:117-26.
- Shi J, Fan Y, Xu R, Zuo K, Cheng L, Xu G, et al. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009;19:276-82.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinol Suppl* 2012;(23):3 p preceding table of contents, 1-298.
- Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003;113:1199-205.
- Agius AM. Long-term follow-up of patients with facial pain in chronic rhinosinusitis: correlation with nasal endoscopy and CT. *Rhinology* 2010; 48:65-70.
- Agius AM. Chronic sinusitis in Malta: correlation between symptoms and CT scan. *Rhinology* 2010;48:59-64.
- Dietz de Loos DA, Hopkins C, Fokkens WJ. Symptoms in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Laryngoscope* 2013;123:57-63.
- Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:1049-62.
- Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
- Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis: a review of 6,037 patients. *J Allergy Clin Immunol* 1977;59:17-21.
- Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M, Plantulli A, Orefice A, Esposito V, et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003;28:125-32.
- Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:250-7.
- Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;142:64-71.
- Snidvongs K, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion. *Laryngoscope* 2013;123: 1070-4.
- Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. Pathological mechanisms and clinical

- features of eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population. *Allergol Int* 2010;59:247-56.
35. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M, Shiono O, Hiramasa M, Yamashita Y, et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris Nasus Larynx* 2011;38:583-8.
 36. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology* 1995;33:166-70.
 37. Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2011;49:392-6.
 38. Mullol J, Xaubet A, Lopez E, Roca-Ferrer J, Picado C. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 1995;50:270-4.
 39. Ito K, Chung KF, Adcock IM. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:522-43.
 40. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Sivasubramaniam R, Cope D, Harvey RJ. Sinus surgery and delivery method influence the effectiveness of topical corticosteroids for chronic rhinosinusitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy* 2013;27:221-33.
 41. Grobler A, Weitzel EK, Buele A, Jardeleza C, Cheong YC, Field J, et al. Pre- and postoperative sinus penetration of nasal irrigation. *Laryngoscope* 2008;118:2078-81.
 42. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012: a summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012;50:1-12.
 43. Wen W, Liu W, Zhang L, Bai J, Fan Y, Xia W, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1522-8.e5.
 44. Howard BE, Lal D. Oral steroid therapy in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyposis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:236-43.
 45. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012;22:1-12.
 46. Namyslowski G, Misiolek M, Czecior E, Malafiej E, Orecka B, Namyslowski P, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of amoxicillin/clavulanic acid 875 mg b.i.d. with cefuroxime 500 mg b.i.d. in the treatment of chronic and acute exacerbation of chronic sinusitis in adults. *J Chemother* 2002;14:508-17.
 47. Legent F, Bordure P, Beauvillain C, Berche P. A double-blind comparison of ciprofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of chronic sinusitis. *Chemotherapy* 1994;40 Suppl 1:8-15.
 48. Van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Beule A, Wormald PJ, Mayr S, et al. Oral steroids and doxycycline: two different approaches to treat nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1069-76.e4.
 49. Kadota J, Mukae H, Tomono K, Kohno S, Nasu M. Efficacy of long-term macrolide antibiotic therapy in patients with diffuse panbronchiolitis: comparison between HLA-B54-positive and -negative cases. *Int J Antimicrob Agents* 2004;24:550-4.
 50. Wallwork B, Coman W, Mackay-Sim A, Greiff L, Cervin A. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of macrolide in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2006;116:189-93.
 51. Videler WJ, Badia L, Harvey RJ, Gane S, Georgalas C, van der Meulen FW, et al. Lack of efficacy of long-term, low-dose azithromycin in chronic rhinosinusitis: a randomized controlled trial. *Allergy* 2011;66:1457-68.
 52. Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1115-20.
 53. Raza T, Elsherif HS, Zulianello L, Plouin-Gaudon I, Landis BN, Lacroix JS. Nasal lavage with sodium hypochlorite solution in *Staphylococcus aureus* persistent rhinosinusitis. *Rhinology* 2008;46:15-22.
 54. Weissman JD, Fernandez F, Hwang PH. Xylitol nasal irrigation in the management of chronic rhinosinusitis: a pilot study. *Laryngoscope* 2011;121:2468-72.
 55. Videler WJ, van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ. Nebulized bacitracin/colimycin: a treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double-blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 2008;46:92-8.
 56. Liang KL, Su MC, Shiao JY, Tseng HC, Hsin CH, Lin JF, et al. Amphotericin B irrigation for the treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Am J Rhinol* 2008;22:52-8.
 57. Kennedy DW, Kuhn FA, Hamilos DL, Zinreich SJ, Butler D, Warsi G, et al. Treatment of chronic rhinosinusitis with high-dose oral terbinafine: a double blind, placebo-controlled study. *Laryngoscope* 2005;115:1793-9.
 58. Wong IW, Omari TI, Myers JC, Rees G, Nair SB, Jamieson GG, et al. Nasopharyngeal pH monitoring in chronic sinusitis patients using a novel four channel probe. *Laryngoscope* 2004;114:1582-5.
 59. Jecker P, Orloff LA, Wohlfeil M, Mann WJ. Gastroesophageal reflux disease (GERD), extraesophageal reflux (EER) and recurrent chronic rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:664-7.
 60. Ragab S, Parikh A, Darby YC, Scadding GK. An open audit of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in nasal polyposis associated with asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1385-91.
 61. Pauli C, Fintelmann R, Klemens C, Hilgert E, Jund F, Rasp G, et al. Polyposis nasi: improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists. *Laryngorhinootologie* 2007;86:282-6.
 62. Stewart RA, Ram B, Hamilton G, Weiner J, Kane KJ. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139:682-7.
 63. Pinto JM, Mehta N, DiTineo M, Wang J, Baroody FM, Naclerio RM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of anti-IgE for chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2010;48:318-24.
 64. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1133-41.
 65. Gevaert P, Van Bruene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:989-95.e1-8.