

□ 원 저 □

흡입성 스테로이드 제제의 투여용량 및 방법이 기저 코르티솔농도에 미치는 영향

전북대학교 의과대학 내과학교실

이 용 철 · 이 양 근

= Abstract =

Effect of Inhaled Steroids on the Cortisol Concentration by Different Dosage or Delivery Method

Yong Chul Lee, M.D. and Yang Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School, Chonju, Korea

Background: Topical inhaled steroids, budesonide(Bu) and beclomethasone dipropionate (BDP), are now established as effective drugs in the management of chronic asthma. These drugs have high topical anti-inflammatory effect with low systemic activity.

This study was performed to determine the effects of two inhaled corticosteroids, Bu and BDP, on the adrenocortical suppression in 44 patients with bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

Methods: The adrenocortical function was assessed by measurement of serum cortisol concentration at 8 o'clock in morning and free cortisol in 24-hour urine collection at interval in 44 patients. No steroid was administered during the pretreatment period of 10 days and the final 6 days of the study. Each subject inhaled BDP or Bu, in daily doses of 800 or 1,600 micrograms for 12 days.

The dose was delivered by metered dose inhaler (MDI) or diskhaler or large spacing device attached to MDI.

Results: The levels of serum cortisol and 24-hour urinary free cortisol were decreased during the treatment period in patients inhaled Bu delivered by MDI in daily doses of 800 and 1,600 micrograms. In contrast, serum cortisol level was decreased on 6 and 12th day of treatment period in patients with BDP diskhaler in daily doses of 800 micrograms. In daily doses of 1,600 micrograms, the serum cortisol and 24hour urine free cortisol levels were decreased on 6, 9 and 12th day of treatment period in patients with BDP disk haler. The serum cortisol and 24-hour urinary free cortisol levels were not significantly decreased during the treatment period in patients inhaled Bu delivered by large spacing device attached to a MDI.

Conclusion: These results showed that 1) the endogenous cortisol secretion was suppressed after

inhalation of BDP and Bu in daily doses of 800 and 1,600micrograms, 2) Bu with MDI suppressed the adrenocortical function more than BDP with diskhaler, in daily doses of 1600 micrograms. and 3)large spacing device attached to a MDI might decrease the risk of suppression in the hypothalamic -pituitary- adrenal axis.

Key Words: Budesonide, Beclomethasone dipropionate, Cortisol

서 론

스테로이드제제는 기관지 천식 치료제로서 중요한 역할을 하였으며¹⁾, 이는 스테로이드제제의 우수한 항염증 작용 및 여러 면역학적 기전으로 기관지의 증가된 과민반응을 저하시키기 때문이다^{2~6)}. 그러나 경구 및 주사용 스테로이드제제는 천식에 우수한 치료효과를 나타내에도 불구하고 부신피질 기능 억제, 쿠싱 증후군 및 골다공증 등의 전신적인 부작용때문에 그 사용이 제한되어져 왔다^{7,8)}. 1970년대 초반부터 고도의 국소적 작용을 갖는 흡입성 스테로이드제제인 Beclomethasone dipropionate(BDP) 가 천식 치료에 활발히 이용되어 왔으며, 그 이후 Budesonide가 개발되었는데 이들 약제는 천식치료에 효과적임이 여러 연구에서 확인되고 있다^{7~12)}. 이 흡입성 스테로이드제제의 주요한 이점은 경구 스테로이드제제의 사용에서 쉽게 볼 수 있는 전신적인 부작용을 낮추는 것인데^{7,13)}, 어떤 연구에 의하면 BDP나 Budesonide를 사용하였을때 투여 용량에 비례하여 부신피질의 기능이 저하된다고 하였고^{9~18)}, 다른 연구자들은 별다른 영향을 주지 않는다고 보고하는등 아직까지 논란이 많다^{7,19~21)}.

이에 저자들은 흡입성 스테로이드제제가 부신피질기능에 미치는 영향을 파악하고자 BDP와 Budesonide를 기관지 천식환자와 만성 폐쇄성 폐질환 환자에 투여하여, 투여제제 및 용량 그리고 투여 방법에 따라 기저 코르티솔농도에 미치는 영향을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

Table 1과 2에서와 같이 1989년 3월부터 1994년 2

Table 1. Dosages and Delivery Methods of Drugs

Drug	Dose	
	800 μ g/day No. of cases	1,600 μ g/day No. of cases
Beclomethasone* dipropionate	8	8
Budesonide with MDI**	8	12
Budesonide with MDI & LSD***	8	
Total	24	20

* : Diskhaler inhalation.

** : Metered dose inhalation.

*** : Large spacing device.

Table 2. Age and Sex Distribution of Patients

Drug	BDP*		Bu**		Bu & LSD***	
	M	F	M	F	M	F
Age/Sex						
30~39	0	0	0	1	0	0
40~49	2	2	3	1	0	2
50~59	3	2	5	2	1	3
60~69	4	1	4	2	1	1
70~79	1	1	0	2	0	0
Total	10	6	12	8	2	6

* : Beclomethasone dipropionate with Diskhaler.

** : Budesonide with MDI.

*** : Budesonide with MDI & large spacing device.

월까지 전북대학교 병원 내과에 내원한 기관지 천식환자 26명, 만성폐쇄성 폐질환환자 18명을 대상으로 하였다. 나이는 33세에서 76세까지였고 남자는 24명 여자는 20명이었다. 관찰군은 BDP를 diskhaler로 하루에 800 μ g을 투여한 군이 8명이고 1,600 μ g을 투여한 군 역시 8명이었으며, Budesonide는 Metered dose inhaler(MDI)로만 하루에 800 μ g을 분무 흡입한 군은

8명이었고 1,600 μg 을 투여한 군은 12명이었다. 그리고 MDI에 large spacing device를 부착해 투여한 군은 8명이었고 대상환자 모두 간기능 검사상 이상소견은 보이지않았다. 모든 환자는 전 실험기간동안 입원하여 관찰하였다.

2. 방 법

환자는 10일동안은 어떠한 종류의 스테로이드도 복용하지 않도록 한 후 BDP와 Budesonide 를 투여하였다. 12일동안 투여 용량은 1일 2회, 1회 2번(800 $\mu\text{g}/\text{day}$)내지 4번씩(1,600 $\mu\text{g}/\text{day}$) 흡입 투여하였다. Budesonide는 MDI나 MDI에 large spacing device를 부착해 흡입하였고 BDP는 diskhaler로 흡입하였으며, 투여 중단후 6일간은 어떠한 종류의 스테로이드도 복용치 않았다.

1) 혈청 코르티솔 농도 측정

투여전(0 day)과 투여후 3, 6, 9, 12일 및 투여 중단 6일후인 18일의 오전 8시에 각각 채혈하여 Stratus cortisol fluorometric enzyme immunoassay kit(Baxter Healthcare Corporation, Miami, USA)를 이용한 경쟁적 면역효소법으로 측정하였다²²⁾. 이를 간기하면 코르티솔에 대한 항체가 부착된 유리 섬유 종이(glass fiber paper) 용기에 환자 및 대조군의 검체 0.02 ml를 넣고 Tris buffer 200 μl 와 alkaline phosphatase-cortisol conjugate 40 μl 을 넣은후 세척하고 형광 효소 면역법에 의해 자동 측정하였다.

2) 24시간 요중 유리 코르티솔농도 측정

24시간 요는 투여전과 투여 3, 6, 9, 12일째와 투여 중단 6일째인 18일째에 채취하였고 환자의 요 검체는 이전의 잔존하는 검체나 시약, 세정제 등이 제거된 깨끗한 유리병에 모아 냉장보관 하였다. 요중 크레아티닌의 농도를 측정함으로써 요의 적정량을 판정하였고 검체는 검사에 앞서 완전히 혼합시킨후 원심분리를 하였다. TDx 코르티솔 assay kit(Abbott, USA)를 이용 fluorescence polarization immunoassay로 측정후 24시간 요량내 코르티솔농도를 계산하였다.

3. 통계 분석

오전 8시의 혈청 코르티솔과 24시간 요중 유리 코르티솔농도는 평균과 표준 편차로 표시하였으며, 각 관찰 군에 대한 통계학적 분석은 Wilcoxon signed rank test와 analysis of covariance with repeated measures (ANCOVA)를 사용하여 P값이 0.05 미만인 경우에 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1989년 3월부터 1994년 2월까지 전북대학교병원에 서 BDP와 Budesonide로 치료받은 환자 44명의 실험 성적은 다음과 같다.

1. BDP 투여시 혈청 코르티솔 과 24시간 요 중 유리 코르티솔농도의 변화

(1) 800 μg 투여군

Table 3에서와 같이 혈청 코르티솔농도는 투여전에

Table 3. Serum Cortisol and 24-hr Urinary Free Cortisol Levels before, after Inhalation of Beclomethasone with Diskhaler(800 $\mu\text{g}/\text{day}$)

Treatment day	Control	Beclomethasone 800 $\mu\text{g}/\text{day}$				Post-treatment**
	0day	3day	6day	9day	12day	18day
serum cortisol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	16.8 \pm 6.37	14.1 \pm 6.72	11.6* \pm 5.5	13.7 \pm 5.9	12.1* \pm 5.7	18.0 \pm 9.4
24-hr urinary free cortisol ($\mu\text{g}/24\text{hr}$)	29.7 \pm 16.9	23.5 \pm 18.2	22.0 \pm 10.4	18.1 \pm 10.7	18.5 \pm 14.6	31.7 \pm 11.1

0 day: no beclomethasone dipropionate.

* : $p < 0.05$. ** : 13~18 day: beclomethasone dipropionate withdrawal stage.

는 16.8 $\mu\text{g/dl}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 14.1, 11.6, 13.7, 12.1 $\mu\text{g/dl}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 18.0 $\mu\text{g/dl}$ 이었고 투여 시작 6, 12일에 감소되었다($p < 0.05$). 요중 유리 코르티솔농도는 투여전에는 29.7 $\mu\text{g/24hr}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 23.5, 22.0, 18.1, 18.5 $\mu\text{g/24hr}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 31.7 $\mu\text{g/24hr}$ 으로 치료 기간 동안 감소하는 경향이었으나 유의한 변화는 없었다.

(2) 1,600 μg 투여군

Table 4에서와 같이 혈청 코르티솔농도는 투여전에는 22.5 $\mu\text{g/dl}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 19.0, 13.3, 13.9, 11.9 $\mu\text{g/dl}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 19.1 $\mu\text{g/dl}$ 으로, 투여 시작 6, 9, 12일째에 감소되었다($p < 0.05$). 한편 요중 유리 코르티솔농도는 투여전에는 72.5 $\mu\text{g/24hr}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 61.8, 45.6, 34.7, 42.3 $\mu\text{g/24hr}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 62.9 $\mu\text{g/24hr}$ 으로 투여 시작 6, 9, 12일째에 감소되었다($p < 0.05$).

2. Budesonide 를 투여시 혈청 코르티솔과 24시간 요중 유리코르티솔농도의 변화

1) MDI에 의한 Budesonide 흡입 투여군

(1) 800 μg 투여군

Table 5에서와 같이 혈청 코르티솔은 Budesonide 투여전에 19.3 $\mu\text{g/dl}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 13.3, 12.7, 9.8, 8.8 $\mu\text{g/dl}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 17.8 $\mu\text{g/dl}$ 이었다. 요중 유리 코르티솔농도는 투여전에는 73.7 $\mu\text{g/24hr}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 50.3, 39.2, 23.8, 17.6 $\mu\text{g/24hr}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 54.4 $\mu\text{g/24hr}$ 으로 혈청 코르티솔및 24 시간 요중 유리 코르티솔농도는 치료기간 동안 감소하였으며, 투여중단 6일후인 18일째도 감소되었다($p < 0.05$).

(2) 1,600 μg 투여군

Table 6에서와 같이 혈청 코르티솔농도는 투여전에는 32.5 $\mu\text{g/dl}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 16.3, 9.6, 8.2, 5.6 $\mu\text{g/dl}$ 이었으며 투여중단 6일후인 18일째

Table 4. Serum Cortisol and 24-hr Urinary Free Cortisol Levels before, after Inhalation of Beclomethasone with Diskhaler(1,600 $\mu\text{g/day}$)

Treatment day	Control	Beclomethasone 1,600 $\mu\text{g/day}$				Post-treatment**
	0day	3day	6day	9day	12day	18day
serum cortisol($\mu\text{g/dl}$)	22.5 \pm 7.2	19.0 \pm 6.3	13.3* \pm 1.7	13.9* \pm 2.4	11.9* \pm 2.7	19.1 \pm 6.3
24-hr urinary free cortisol ($\mu\text{g/24hr}$)	72.5 \pm 15.4	61.8 \pm 12.0	45.6* \pm 20.7	34.7* \pm 10.8	42.3* \pm 11.7	62.9 \pm 29.1

0 day: no beclomethasone dipropionate.

* : $p < 0.05$. ** : 13~18 day: beclomethasone dipropionate withdrawal stage.

Table 5. Serum Cortisol and 24-hr Urinary Free Cortisol Levels before, after Inhalation of Budesonide with MDI(800 $\mu\text{g/day}$)

Treatment day	Control	Budesonide 800 $\mu\text{g/day}$				Post-treatment**
	0day	3day	6day	9day	12day	18day
serum cortisol($\mu\text{g/dl}$)	19.3 \pm 5.3	13.3* \pm 5.1	12.7* \pm 5.9	9.8* \pm 3.6	8.8* \pm 3.9	17.8* \pm 8.0
24-hr urinary free cortisol ($\mu\text{g/24hr}$)	73.7 \pm 37.4	50.3* \pm 26.7	39.2* \pm 19.8	23.8* \pm 12.8	17.6* \pm 6.6	54.4* \pm 26.7

0 day: no beclomethasone dipropionate.

* : $p < 0.05$. ** : 13~18 day: beclomethasone dipropionate withdrawal stage.

의 농도는 27.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었다. 요중 유리 코르티솔농도는 투여전에는 65.2 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 30.2, 18.9, 12.9, 9.3 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 이었으며 투여 중단 6일후인 18일째의 농도는 50.7 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 이었다. 혈청 코르티솔및 24 시간 요중 유리 코르티솔농도는 투여기간동안 감소되었으며($p<0.01$), 투여 중단후 6일 후인 18일째에도 감소되었다($p<0.05$).

2) MDI에 large spacing device를 부착한 Budesonide를 흡입 투여군

Table 7에서와 같이 800 μg 씩 투여시 혈청 코르티솔농도는 투여전에는 39.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일에는 각각 33.5, 40.3, 46.1, 38.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 로 별다른 변화가 없었으며 투여중단 6일후인 18일째의 농도는 35.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 이었다. 요중 유리 코르티솔농도는 투여전에는 36.1 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 이었고 투여 3, 6, 9, 12일은 각각 33.2, 25.7, 24.5, 35.4 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 로 역시 별다른 변화가 없었으며 투여 중단 6일째인 18일째의 농도는 26.8 $\mu\text{g}/24\text{hr}$ 이었다.

3. 기저 코르티솔농도에 미치는 약제별 투여용량과 투여방법의 비교

1) BDP가 혈청 코르티솔농도에 미치는 영향은 Fig. 1에서와 같이 800 μg 투여군과 1,600 μg 투여군 사이에 유의있는 차이는 없었으나($p=0.80$), 24시간 요중 코르티솔농도는 Fig. 2에서와 같이 1,600 μg 투여군에서 800 μg 투여군보다 더 감소되었다($p=0.02$).

2) MDI로 Budesonide를 투여시 혈청 코르티솔과 24 시간 요중 코르티솔농도는 Fig. 3, 4에서와 같이 1,600 μg 투여군에서 800 μg 투여군 보다 더 감소되었다(혈청 코르티솔, $p=0.036$; 24시간 요중 코르티솔, $p=0.0003$).

3) 기저 코르티솔농도에 미치는 약제별 비교;

Fig. 5~8에서와 같이 1,600 μg 의 Budesonide를 투여한 군이 1,600 μg 의 BDP를 투여한 군 보다 혈청 코르티솔과 24시간 요중 코르티솔농도 모두 더 감소 되었으나(혈청 코르티솔, $p=0.0013$; 24시간 요중 코르티

Table 6. Serum Cortisol and 24-hr Urinary Free Cortisol Levels before, after Inhalation of Budesonide with MDI(1,600 $\mu\text{g}/\text{day}$)

Treatment day	Control		Budesonide 1,600 $\mu\text{g}/\text{day}$			Post-treatment**
	0day	3day	6day	9day	12day	18day
serum cortisol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	32.5 \pm 4.2	16.3** \pm 4.8	9.6** \pm 2.7	8.2** \pm 2.1	5.6** \pm 1.9	27.7* \pm 5.2
24-hr urinary free cortisol ($\mu\text{g}/24\text{hr}$)	65.2 \pm 21.0	30.2** \pm 9.9	18.9** \pm 5.7	12.9** \pm 3.3	9.3** \pm 2.5	50.7* \pm 10.6

0 day: no beclomethasone dipropionate.

* : $p<0.05$. ** : 13~18 day: beclomethasone dipropionate withdrawal stage.

Table 7. Serum Cortisol and 24-hr Urinary free Cortisol Levels before, after the Inhalation of Budesonide with Large Spacing Device Attached to MDI(800 $\mu\text{g}/\text{day}$)

Treatment day	Control		Budesonide 800 $\mu\text{g}/\text{day}$			Post-treatment**
	0day	3day	6day	9day	12day	18day
serum cortisol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	39.9 \pm 28.8	33.5 \pm 16.7	40.3 \pm 22.0	46.1 \pm 21.3	38.4 \pm 23.0	35.5 \pm 12.7
24-hr urinary free cortisol ($\mu\text{g}/24\text{hr}$)	36.1 \pm 31.5	33.2 \pm 32.3	25.7 \pm 22.4	24.5 \pm 23.8	35.4 \pm 43.6	26.8 \pm 22.3

0 day: no beclomethasone dipropionate.

* : $p<0.05$. ** : 13~18 day: beclomethasone dipropionate withdrawal stage.

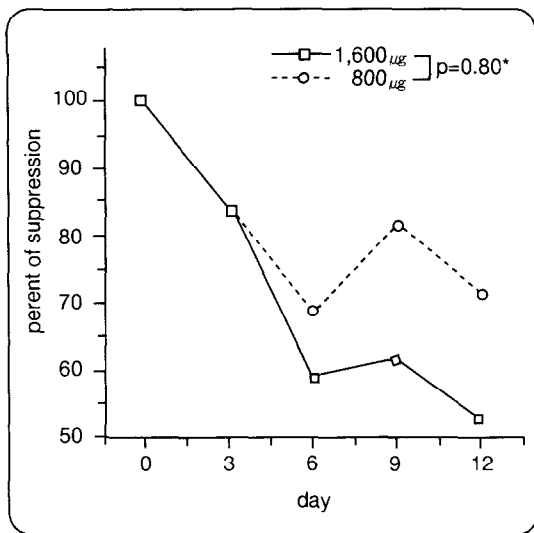


Fig. 1. Changes of serum cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler(800 µg/day or 1,600 µg/day).
*: ANCOVA statistic method.

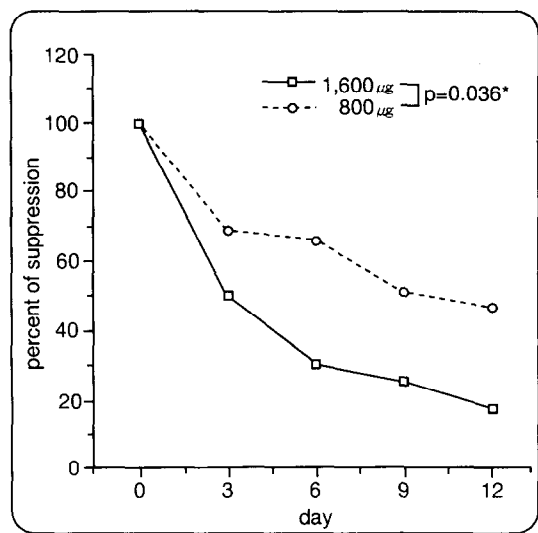


Fig. 3. Changes of serum cortisol levels before and after inhalation budesonide with MDI(800 µg/day or 1,600 µg/day).
*: ANCOVA statistic method.

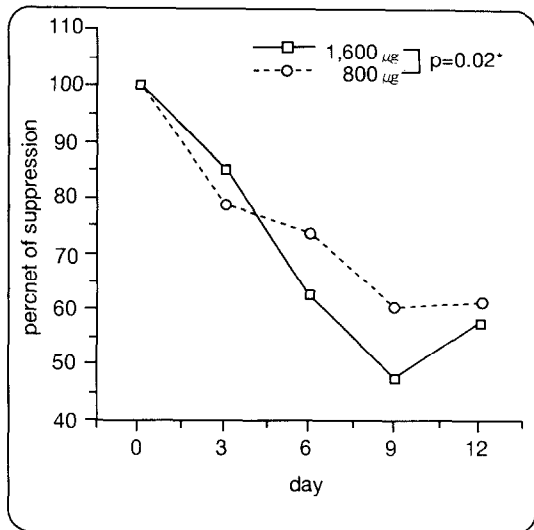


Fig. 2. Changes of 24-hr urine cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler(800 µg/day or 1,600 µg/day).
*: ANCOVA statistic method.

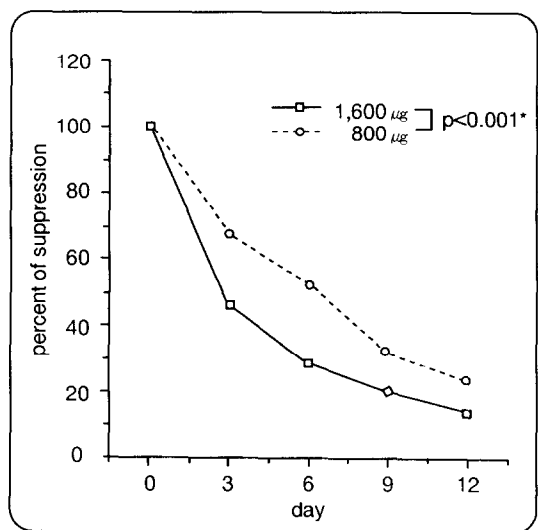


Fig. 4. Changes of 24-hr urine cortisol levels before and after inhalation budesonide with MDI(800 µg/day or 1,600 µg/day).
*: ANCOVA statistic method.

술, $p < 0.001$), 800 µg의 Budesonide를 투여한 군과 800 µg의 BDP를 투여한 군 사이에 혈청 코르티솔과 24시간 요중 코르티솔농도에는 유의있는 차이가 없었

다(혈청 코르티솔, $p = 0.0998$; 24시간 요중 코르티솔, $p = 0.7422$).

4) Budesonide 투여시 large spacing device 가 기저

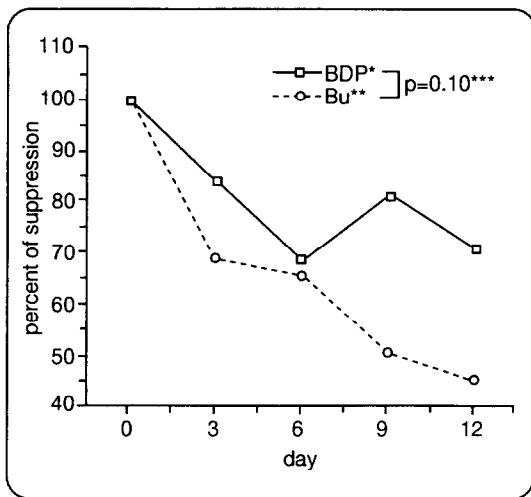


Fig. 5. Changes of serum cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler or budesonide with MDI(800 μ g/day). *: ANCOVA statistic method.

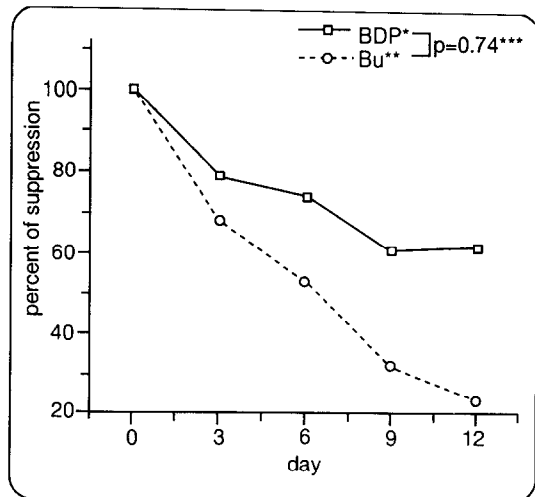


Fig. 7. Changes of 24-hr urine cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler or budesonide with MDI(800 μ g/day). *: ANCOVA statistic method.

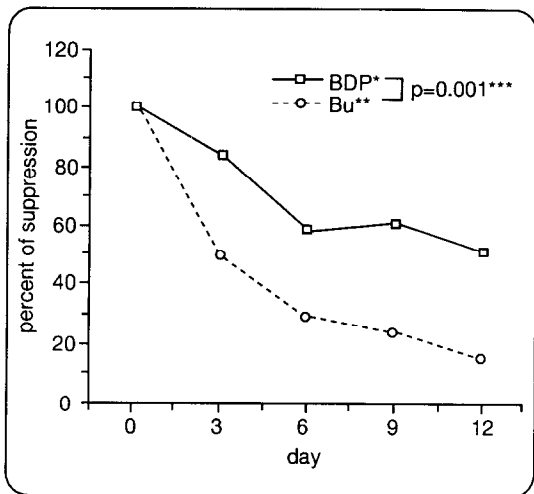


Fig. 6. Changes of serum cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler or budesonide with MDI(1,600 μ g/day). *: ANCOVA statistic method.

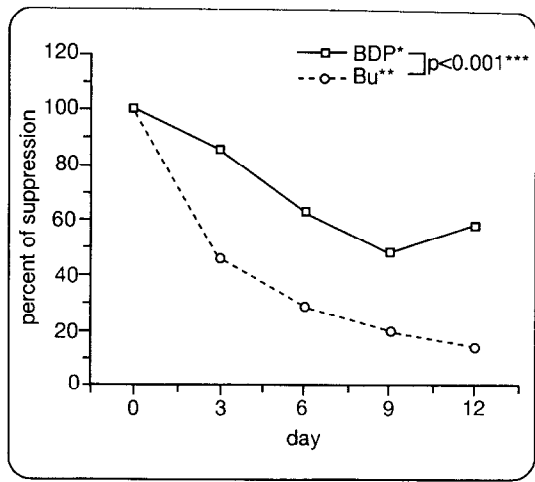


Fig. 8. Changes of 24-hr urine cortisol levels before and after inhalation of beclomethasone with diskhaler or budesonide with MDI(1,600 μ g/day). *: ANCOVA statistic method.

코르티솔 농도에 미치는 영향,

Fig. 9와 10에서와 같이 800 μ g을 MDI로만 Budesonide를 투여한 군은 MDI에 large spacing device를

부착해 Budesonide 를 투여군보다 혈청 코르티솔과 24 시간 요중 코르티솔의 감소가 더 현저하였다(혈청 코르티솔, $p=0.008$; 24시간 요중 코르티솔, $p=0.02$).

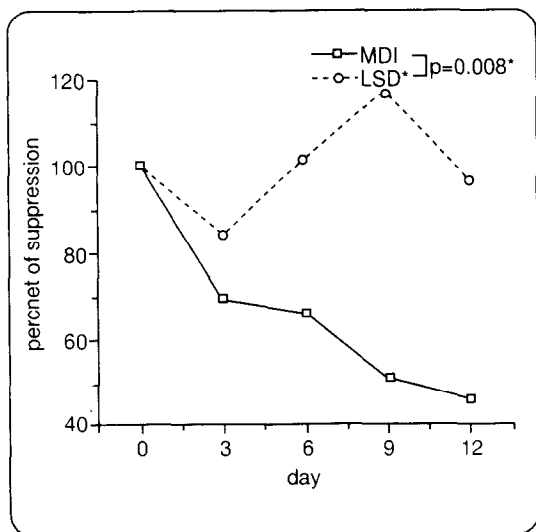


Fig. 9. Changes of serum cortisol levels before and after inhalation budesonide with MDI or large spacing device attached to MDI(800 μ g/day).
*: large spacing device attached to MDI.
**: ANCOVA statistic method.

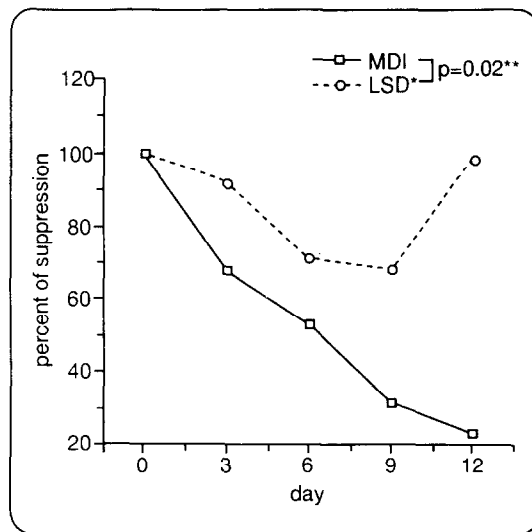


Fig. 10. Changes of 24-hr urine cortisol levels before and after inhalation of budesonide with MDI or large spacing device attached to MDI(800 μ g/day).
*: large spacing device attached to MDI.
**: ANCOVA statistic method.

고 찰

흡입성 스테로이드가 부신피질 기능에 미치는 영향에 관한 연구는 많은 양까지 투여하더라도 의의 있는 부신의 억제를 일으키지 않는다는 보고^{7,19~21)}가 있는 반면, 흡입성 스테로이드를 투여시 기저 코르티솔 농도를 감소시킨다^{9~18)}는 상반된 성적이 있다. 본 연구는 기관지 천식 환자와 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 BDP와 Budesonide를 투여후 용량과 투여 방법에 따라 기저 코르티솔 농도에 어떤 영향을 미치는가를 보기 위하여 시행되었는데, 후자들의 연구에서와 같이 BDP와 MDI로 Budesonide를 투여시 기저 코르티솔농도의 감소를 초래함을 관찰 할 수 있었다.

흡입성 스테로이드제제인 BDP(9- α -chlor11 β , 17 α , 21-trihydroxy-16- β -methylpregna-1, 4-diene-3, 20-dione, 17, 21-dipropionate)와 Budesonide(16 α , 17 α -22R, S- α propylmethylene dioxypregna-1, 4-dicnc-11 β , 21-diol-3, 20 dione)의 우수한 항천식 효과는 이미 널리 알려져있으며^{1,7,12,24)}, 많은 연구자들은 BDP와

Budesonide의 기관지 천식의 치료에 있어서 임상적 효능은 유사한것으로 보고하였다^{9~12,24,25~27)}. 기관지 천식환자에서 흡입성 스테로이드의 규칙적인 사용은 기도의 과민성을 개선시키며^{3~6)}, 흡입성 스테로이드를 오랫동안 치료후 용량을 줄여도 기도 반응성의 개선은 약 3개월가량 유지된다고 보고되고 있다²⁾.

흡입성 스테로이드제제의 가장 중요한 이점은 국소적인 항염증 작용이 있으면서 전신적인 부작용이 적다는 것이다^{7,13)}. 흡입성 스테로이드제제의 부작용은 부신피질의 기능저하 이외에 구강식도 내의 칸디다증(9~12%)¹²⁾, 애성, 기침^{12,19)}, 오심, 상와부동통¹⁹⁾, 알레르기 반응과 폐 호산구증다증 등²⁸⁾이 드물게 보고되었다. 또한 소아에게 사용하였을때 천식 자체때문인지 약제때문인지 명확하지는 않으나 성장에 장애를 초래한다고 하였으며^{14,29,30)}, 장기간 사용하면 골다공증을 초래한다고 보고하였다¹⁸⁾. 폐경후의 여성에서는 부신 피질 기능저하에 2차적으로 에스트로겐 결핍이 보고되고 있다²⁴⁾. 어떤 환자들은 정상 폐기능을 유지하기 위하여 많은 양의 흡입성 스테로이드제제가 필요하다. 그러나 많은 양

의 스테로이드제제는 효과를 증가시키지만 폐 이외의 전신적인 부작용을 일으킬 위험성은 증대 된다고 할 수 있다. 저자의 실험에서는 단기간 투여하였기 때문에 부신 피질기능에 미치는 영향 이외에는 부작용이 거의 나타나지 않았다.

본 연구에서 오전 8시의 혈청 코르티솔농도와 24시간 요중 유리 코르티솔농도를 측정하였는데 단회의 혈청 코르티솔농도의 측정은 코르티솔분비가 간헐적이기 때문에 시상하부-뇌하수체-부신축의 기능을 측정하는데 민감한 방법이라고 는 할 수 없다. 그러나 24시간 요중 유리 코르티솔의 측정은 온종일의 생물학적으로 활동적인 유리 코르티솔농도를 효과적으로 통합할 수 있어서 부신의 활동력의 측정에 아주 적합하다고 알려져 있다¹⁷⁾. 본 실험에서 BDP가 혈청 코르티솔농도에 미치는 영향은 하루에 800 μg 투여군과 1,600 μg 투여군 사이에 유의 있는 차이는 없었으나 24시간 요중 코르티솔농도는 1,600 μg 투여군에서 800 μg 투여군 보다 더 감소되어 1,600 μg 투여군에서 코르티솔의 내인성 생산을 더 감소시킨다고 할 수 있으며, MDI로 Budesonide를 투여시에도 역시 혈청 코르티솔과 24 시간 요중 코르티솔농도는 1,600 μg 투여군에서 800 μg 투여군 보다 더 감소되었다.

Large spacing device는 스테로이드의 구인두부의 침착을 투여된 양의 10%로 감소시키고 하부기도에 더 선택적으로 흡인이 증가됨으로써 구강, 구인두와 소화관으로부터 스테로이드의 전신 흡수를 적게하여 따라서 시상하부-뇌하수체-부신축의 억압이 감소된다고 보고 되고 있다¹⁵⁾. 또한 large spacing device는 약물의 구강 내 침착을 막음으로서 이론적으로 구강내 칸디다증을 막는다고 한다^{19,25)}. Farrer 등¹⁵⁾은 750 ml spacing device를 이용하여 흡입성 스테로이드를 폐에 더욱 선택적으로 도달하게 하여 24명의 환자에서 아침 혈청 코르티솔농도를 측정하였는데 통상의 흡입기구를 이용한 환자들보다 750 ml spacing device를 사용한 환자들에서 스테로이드에 의한 시상하부-뇌하수체-부신축의 억압이 감소되었다고 보고하였는데, 이는 저자의 실험에서도 마찬가지로 MDI로만 투여한 군에 비해 MDI에 large spacing device를 부착해 투여한 군에서 기저 코르티솔농도의 억제가 현저하지 않았다.

저자들의 실험에서는 MDI로 Budesonide를 하루 800 μg 과 1,600 μg 흡입한 환자들에서 혈청 코르티솔 농도와 24시간 요중 유리 코르티솔농도는 치료 기간동안 억제 되었으나, BDP를 800 μg 을 흡입한 환자들은 치료 6, 12일에 혈청 코르티솔농도만 감소되었고, 1,600 μg 을 흡입한 환자들에서는 치료시작 6, 9, 12일째에 혈청 코르티솔과 24시간 요중 코르티솔농도가 감소되었으며, BDP 투여군과 Budesonide 투여군에 있어서 부신피질 기능의 억제 정도를 동일 투여 용량에서 비교할 때 Budesonide 투여군에서 억제 정도가 더 심함을 보였다.

그러나 Prahl³¹⁾은 부신피질기능의 억압이 BDP를 투여받은 16명의 환자중 3명에서, Budesonide를 투여받은 16명의 환자중 2명에서 요중 코르티솔농도가 감소 되었으나 이는 개인적인 차에 기인한 것이라고 보고 하였고, Springer 등⁹⁾은 두약제를 하루에 400 μg 씩 투여 하였는데 양군에서 공히 경미한 부신 기능 저하를 나타 냈다고 보고하였으며, Pedersen 등¹⁰⁾은 두 약제를 6주 동안 800, 1,000, 1,200 $\mu\text{g/day}$ 의 용량을 흡입 투여후 요중 코르티솔을 비교하였는데 Budesonide가 BDP를 투여시 보다 부신기능이 덜 억제되었다고 하였다. 이는 Budesonide가 BDP보다 간에서 대사가 3~4배 빠르기 때문인 것으로 추측하였다. 그러나 저자들의 실험에서는 BDP와 Budesonide를 투여한 군을 비교해 볼때 Budesonide에 의한 부신피질 억제정도가 더욱 현저한 것으로 나타나 Pedersen 등¹⁰⁾과 Prahl³¹⁾의 실험결과와는 약간 다른 성적을 얻었는데 이는 여러가지 요인이 작용했을 가능성을 고려할 수 있다. 즉, ① Prahl³¹⁾의 연구에서 결론 지었던 스테로이드 대사에 대한 개인간의 차이 혹은 동양인과 서양인, 즉 종족간의 차이가 있을 수 있고, ② 투여방법의 차이가 있는데 저자들의 연구에서는 Budesonide를 MDI로 투여하였고 BDP는 diskhaler로 투여하였으며, ③ 대상 환자군의 나이에서 Pedersen 등¹⁰⁾의 환자군은 소아이고 저자의 실험군은 성인으로 나이 또한 고려되어야 하며, ④ 저자들의 실험과 다른 투여 용량과 투여 기간에 대한 것도 고려되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 경구 및 주사용 스테로이드 제제는 기관지 천식 치료제로서 중요한 역할을 하여 왔으나 그 부작용 때문에 사용이 제한되어, 근래에는 부작용이 적은 흡입성 스테로이드제제인 Beclomethasone dipropionate나 Budesonide 등이 개발되어 사용되고 있다. 본 연구에서는 기관지 천식 환자와 만성 폐쇄성 폐질환 환자에게 흡입성 스테로이드 제제인 Beclomethasone과 Budesonide를 투여하여 투여하여 용량과 투여방법에 따라 기저 코르티솔 농도에 미치는 영향에 대해서 연구하였다.

방법: 대상은 1989년 3월부터 1994년 2월까지 전북 대학교 병원 내과에 입원해 치료받은 44명으로 흡입성 스테로이드 제제를 투여하기전 10일 동안은 어떠한 종류의 스테로이드도 복용하지 않도록 한후 12일 동안 800 µg/day 또는 1,600 µg/day를 흡입 투여하였다. Budesonide는 metered dose inhaler(MDI)나 MDI에 large spacing device를 부착해 흡입하였고 Beclomethasone은 diskhaler로 흡입하였으며, 투여 중단후 6일간은 어떠한 종류의 스테로이드도 복용치 않았다. 혈청 코르티솔과 24시간 요중 코르티솔농도를 투여전(0일)과 투여 3, 6, 9, 12일째 그리고 투여 중단 6일후인 18일째 측정하여 다음과 같은 성적을 얻었다.

결과:

1) Beclomethasone과 Budesonide치료는 용량에 따라 코르티솔의 내인성 생산을 감소시켰으며, 1,600 µg 투여할때의 Budesonide제제가 Beclomethasone제제보다 코르티솔의 생산을 더욱 억제시켰다.

2) MDI로 Budesonide를 투여한 군에서 MDI에 large spacing device를 부착해 투여한 군 보다 내인성 코르티솔생산을 더 억제시켰다.

결론: 이상의 성적으로 흡입성 스테로이드는 투여제제 용량과 투여방법에 따라 내인성 코르티솔의 생산에 유의한 영향을 미치는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Baran D: A comparison of inhaled budesonide and beclomethasone dipropionate in childhood asthma. *Br J Dis Chest* **81**:170, 1987
- 2) Juniper EF, Kline PA, Vanzielegheem MA, Hargreave FE: Reduction of budesonide after a year of increased use: A randomized controlled trial to evaluate whether improvements in airway responsiveness and clinical asthma are maintained. *J Allergy Clin Immunol* **87**:483, 1991
- 3) Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hargreave FE: Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled no steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **75**:25, 1985
- 4) Kraan J, Koeter GH, van der Mark TW: Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* **137**:44, 1988
- 5) Jenkins CR, Woolcock AJ: Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma: A comparative study. *Thorax* **43**:378, 1988
- 6) Woolcock AJ, Yan K, Salome CM: Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy* **18**:165, 1988
- 7) Morrow BH, Storey G, George WHS: Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* **1**: 585, 1972
- 8) Ress HA, Williams DA: Long-term steroid therapy in chronic intractable asthma. *Br Med J* **2**:1575, 1962
- 9) Springer C, Avital A, Maayan CH, Godfrey RS: Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis*

Child 62:815, 1987

- 10) Pederen S, Fuglsang G: Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: A comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1:433, 1988
- 11) Ebden P, Jenkins A, Houston G, Davies BH: Comparison of two high dose corticosteroid aerosol treatments, beclomethasone dipropionate (1,500 $\mu\text{g/day}$) and budesonide (1,600 $\mu\text{g/day}$), for chronic asthma. *Thorax* 41:869, 1986
- 12) Boe J, Rosenhall L, Alton M, Carlsson LG, Carlsson U, Hermansson BA, Hetta L, Kiviloog J, Karlson BW, Lundbeck B, Martinsson JE, Nemcek K, Nemcek V: Comparison of dose-dependent effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of asthma. *Allergy* 44:349, 1989
- 13) Smith MJ, Hodson ME: Effects of long-term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 38:676, 1983
- 14) Priftis K, Milner AD, Conway E, Honour JW: Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 65: 838, 1990
- 15) Farrer M, Francis AJ, Pearce SJ: Morning serum cortisol concentrations after 2 mg inhaled beclomethasone dipropionate in normal subjects: Effect of a 750 ml spacing device. *Thorax* 45: 740, 1990
- 16) Tabachnik E, Zadik Z: Clinical and laboratory observations diurnal cortisol secretion during therapy with inhaled beclomethasone dipropionate in children with asthma. *J Pediatr* 118: 294, 1991
- 17) Holt PR, Lowndes DW, Smithies E, Dixon GT: The effects of an inhaled steroid on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which tests should be used?. *Clin Exp Allergy* 20:145, 1990
- 18) Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA: Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 84:688, 1989
- 19) Smith MJ, Hodson ME: High-dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 265, 1983
- 20) Bisgaard H, Pedersen S, Nielsen MD, Osterballe O: Adrenal function in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Paediatr Scand* 80: 213, 1991
- 21) Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, Tonnesen M, Davis D, Paucods R: Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Dis* 122:86, 1982
- 22) Giegel JL, Brotherton MM, Cronin P, Aquino M, Evans S, Heller ZH, Knight WS, Krishnan K, Sheiman MI: Radial partition immunoassay. *Clin Chem* 28:1894, 1982
- 23) Murphy BEP, Okouneff LM, Klein GP, Ngo SC: Lack of specificity of cortisol determinations in human urine. *J Clin End Metab* 53:91, 1981
- 24) Toogood JH: High-dose inhaled steroid therapy for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 83:528, 1989
- 25) Willey RF, Godden DJ, Carmichael J, Preston P, Frame MC: Comparison of twice daily administration of a new corticosteroid budesonide with beclomethasone dipropionate four times daily in the treatment of chronic asthma. *Br J Dis Chest* 76:61, 1982
- 26) Stiksa G, Glennow C, Johansson N: An open cross-over trial with budesonide and beclomethasone dipropionate in patients with bronchial asthma. *Eur J Resp Dis* 63(Suppl 122):266, 1982
- 27) Warner JO, Reiser J: Inhaled glucocorticosteroids in childhood asthma. p78, Amsterdam Excerpta Medica, 1986
- 28) Hall TG, Kasik JE, Bedell GN, Burns SRA: The

- efficacy of inhaled beclomethasone in chronic obstructive airway disease. *Pharmacotherapy* **9**: 232, 1989
- 29) Shohat M, Shohat T, Kedem R, Mimouni M, Danon YL: Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child* **62**:63, 1987
- 30) Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA, Littlewood AE: Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* **115**, 1988
- 31) Prahl P: Adrenocortical suppression following treatment with beclomethasone and budesonide. *Clin Exp Allergy* **21**:145, 1991
-