

□ 원 저 □

기관지 천식환자에서 Fluticasone Propionate 흡입제가 Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis에 미치는 영향

가천의대부속 길병원 호흡기내과, 내분비내과*

황준규, 이호명, 노양원, 박계영, 박정웅, 박재경,
정성환, 남귀현, 김홍규*, 박혜영*, 강문호*

= Abstract =

Effect of Inhaled Fluticasone Propionate on Hypothalamic-Pituitary- Adrenal Axis in Bronchial Asthma Patient

Jun Kyu Hwang, M.D., Ho Meong Lee, M.D., Yang Won No, M.D.,
Gye Young Park, M.D., Chong Wung Park, M.D., Jae Kyung Park, M.D.,
Seong Hwan Jeong, M.D., Gui Hyun Nam, M.D., Hong Kyu Kim, M.D.*,
Hye Young Park, M.D.*, Moon Ho Kang, M.D.*

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center, Incheon, Korea

Background : Inhaled glucocorticoids are the medical treatment of choice in asthma patients. Fluticasone propionate is one of the most effective inhaled corticosteroids and has been reported to have minimal effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis at the recommended dose. However, reports of long-term trials characterizing their systemic safety with chronic use are rare. This study was designed to evaluate the long-term safety of inhaled fluticasone propionate to the hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Method : This study was conducted on 21 patients to evaluate the adrenal response to rapid ACTH stimulation test after 6 months of treatment with fluticasone propionate from 200 μ g to 750 μ g daily. The serum cortisol levels was measured to assess its effect on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis just prior to the injection, at 30 minutes and 60 minutes after an intramuscular injection of synthetic ACTH.

Result : The mean dose of inhaled fluticasone propionate was 355 μ g per day (SD=174 μ g, range=200 μ g to

Address for correspondence :

Seong Hwan Jung, M.D.

Department of Internal Medicine, Gachon Medical School, Gil Medical Center

1198 Guwol-dong Namdong-gu Incheon 405-760

Phone : 032-460-3818 Fax : 032-469-4320 E-mail : jsw@ghil.com

750 μg). The mean serum cortisol levels of the patients was 11.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SD=6.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$) prior to the injection, 20.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SD=7.7 $\mu\text{g}/\text{dL}$) after 30 minutes, and 23.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (SD=6.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$) after 60 minutes. Sixteen patients of the 21 patients had a normal response (>18 $\mu\text{g}/\text{dL}$), and 5 out of the 21 patients had serum cortisol levels below the normal range after the rapid ACTH stimulation test.

Conclusion : Adrenal suppression occurred in 5 out of 21 patients with 6 months treatment with inhaled fluticasone propionate. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 51 : 25-34)

Key words : Inhaled corticosteroid, Fluticasone propionate, Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression.

서 론

천식은 기도의 만성 염증성 질환으로서 기도의 과민반응과 가역적인 폐쇄가 특징인 질환이다¹. 기도의 급성, 만성 염증 반응이 천식의 병리에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며 이런 기관지 천식의 치료에는 항염증 치료가 중요한 것으로 되어 있다. 이에 가장 효과적인 약물로서 코티코스테로이드가 쓰여지고 있는데, 최근의 연구에 의하면 흡입성 스테로이드 제제는 경구용 제제보다 더 효과적이고 안전하다고 알려져 있다.

최근 천식의 치료에 1차 치료약으로 널리 쓰이는 흡입성 코티코스테로이드는 국소 활성이 좋고 흡입시 폐에 직접 작용하며 지방 친화력이 높아서 폐 지방조직에서 천천히 분해되어 비교적 오랜 시간 효과를 낼 수 있으며, 글루코코티코이드 수용체와의 친화력도 높은 것으로 알려져 있다². 또한 흡입성 코티코스테로이드는 위장관으로의 흡수가 적으며 간을 통과하면서 빠르게 비활성화되어 비교적 전신적 부작용이 적은 것으로 알려져 있다³. 흡입성 코티코스테로이드는 methacholine에 의한 기도반응을 저하시켜서 내인성 및 외인성 allergen에 의한 기도수축을 감소시킨다⁴.

Fluticasone propionate는 현재까지 알려진 흡입성 항천식 스테로이드 제제중 가장 강력한 항염증제로 알려져 있으며^{5,6} beclomethasone dipropionate나 budesonide보다는 3배, triamcinolone보다는 약 10배정도 강력한 효과가 있는 것으로 알려져 있다⁷.

Fluticasone propionate는 임상적으로 사용되는

용량에서 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 미치는 영향이 미미하다고 알려져 있으나^{8,9} 3개월 이상 장기간 사용하는 경우에 대한 연구는 아직 미미하다. 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능을 검사하는데 있어서 여러 가지 방법들이 사용되었는데 저자들은 간편하고 안전하며, 신빙성 있는 검사방법으로 널리 사용되어지는 급속 ACTH 자극검사(rapid ACTH stimulation test) 방법을 사용하여¹⁰⁻¹³ 본원 호흡기내과로 내원하여 치료중인 천식 환자들을 대상으로 6개월간의 장기간 fluticasone propionate 투여에 의한 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 미치는 변화를 검토하여 이를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 연구대상

1998년 6월부터 2000년 5월까지 가천의대부속 길병원 호흡기내과 외래에 내원한 환자 중에서 본 연구에 동의한 23명의 기관지 천식 환자를 대상으로 하였다. 그중 2명은 추적검사가 이루어지지 않아 제외시키고 나머지 21명을 대상으로 하였다.

International guideline¹에 의해 이들 환자들은 중증 지속성(severe persistent) 환자 5명, 중등증 지속성(moderate persistent) 환자 10명, 경증 지속성(mild persistent) 환자 6명으로 분류되었고 남과 여의 비율은 각각 10명과 11명이었다. 외인성 천식 환자는 4명이었고 내인성 천식 환자가 17명이었다. 환

Table 1. Patient characteristics

variables	
Patient	21
Sex	
male	10
female	11
Age(year)	47.6±14.1(mean±SD)
Duration of illness(month)	16±8(mean±SD)
Severity	
severe persistent	5
moderate persistent	10
mild persistent	6
Intrinsic asthma	17
Extrinsic asthma	4

자들의 평균 나이는 47.6세였고 평균 이환기간은 16개월이었다(Table 1). 검사전 동반질환에 대하여 조사하였고 검사후 새로운 부작용이 발생하였는지에 대하여 조사하였다. 대상 환자들에서 동반된 질환으로는 고혈압이 3명, 기관지 확장증이 2명, 기관지 확장증을 가진 환자중 한 명은 당뇨와 만성 B형 간염을 같이 가지고 있었고, 갑상선 결절을 가진 환자가 1명, 과거에 폐결핵을 앓았던 환자가 1명이었다. 이들 21명의 환자들에서 증상이 심한 상태로 처음 내원한 환자들은 초기에 경구용 혹은 주사용 코티코스테로이드로 치료를 했으며 이후 안정된 상태에서의 코티코스테로이드 치료는 흡입용 fluticasone propionate만을 단독 사용하였다. 검사전 1개월내에 천식이나, 천식 이외의 이유로라도 경구용 또는 주사용 코티코스테로이드 제재를 사용한 병력이 있거나, 관절염 및 피부병으로 치료받은 병력이 있는 사람은 제외하였다.

2. 방 법

모든 환자들은 천식 치료과정에서 최소 6개월 이상 fluticasone propionate 흡입제를 사용하였으며 검사 전 48시간 이상동안은 흡입제의 투여도 금하였고, 흡

입기는 metered-dose inhaler(MDI)를 사용하였으며, 환자들에서 스테로이드제제 이외에 사용되던 항천식 약물은 계속 사용하였다.

시상하부-뇌하수체-부신 축 기능의 억제를 검사하는데는 급속 ACTH 자극검사(rapid ACTH stimulation test)를 사용하였다. 기저 혈중 cortisol을 측정 한 후 ACTH(synacthen 250 µg, CIBA Lab, Horsham, England)를 근육주사하고 30분과 60분 후 혈중 cortisol을 측정하였다. 정상 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 대한 평가는 자극후 30분과 60분중 적어도 한번 이상 혈중 cortisol이 18 µg/dl 이상 되는 것을 기준으로 하였다¹². 또한 치료 시작 시와 6개월후 각각 간기능, 신기능, 혈당, 혈액내 전해질 검사와, 혈액 전혈구 검사를 시행하였다.

사용한 fluticasone propionate 흡입제의 용량과 혈중 cortisol의 상관계수를 Spearman rank correlation coefficient를 이용하여 구하였으며 $p < 0.01$ 인 경우를 통계학적으로 유의 하다고 판정하였다.

결 과

1. 뇌하수체-시상하부-부신 축의 억제

환자들의 fluticasone propionate 흡입제의 하루 총 투여량은 200 µg에서 750 µg이었으며 평균 용량은 355 ± 174 µg/day이었다. 전체 환자 21명에서 혈중 기저 cortisol 수치는 11.0 ± 6.4 µg/dl(mean±SD)이었고 30분후 혈중치는 20.0 ± 7.7 µg/dl이었으며, 60분후 혈중치는 20.0 ± 6.3 µg/dl이었다. 검사를 시행한 21명의 환자 중 16명의 환자는 정상 반응을 나타내었으며 5명은 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되는 소견을 보여주었다(Fig. 1). 비정상 반응을 보인 5명의 혈중 기저 cortisol치는 4.8 ± 2.0 µg/dl(mean±SD)이었으며 30분 후의 cortisol치는 12.2 ± 2.8 µg/dl, 60분 후의 cortisol치는 14.2 ± 3.5 µg/dl이었다(Table 2). 5명중 한 명은 하루 750 µg, 두명은 하루 500 µg/dl 그리고 나머지 두 명은 하루

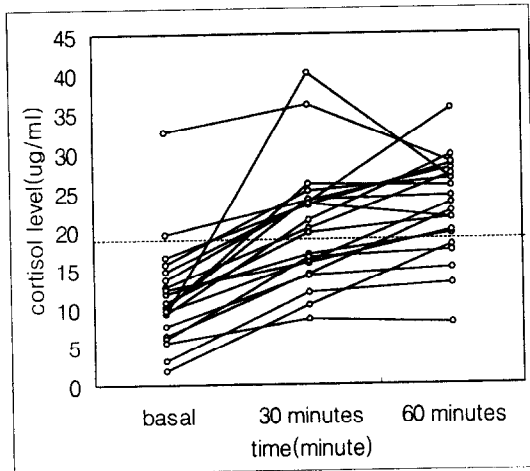


Fig. 1. Serum cortisol level after ACTH stimulation test

200 μ g의 fluticasone propionate 흡입제를 사용하였던 환자였다.

2. 흡입제의 용량과 혈중 cortisol의 상관관계

사용한 fluticasone propionate 흡입제의 용량과 혈중 cortisol의 상관관계수는 혈중 기저 cortisol에서는 상관관계수가 0.103이었고($p=0.657$), 30분 후 혈중 cortisol에서는 상관관계수가 0.132이었고($p=0.567$), 60분후 혈중 cortisol에서는 상관관계수가 0.103이었다($p=0.657$). 따라서 사용량과 혈중 cortisol값간의 연관성을 발견할 수 없었다.

3. 임상증상의 변화와 부작용

실험에 참가한 환자중 동반질환으로 고혈압 환자가 3명, 기관지 확장증 환자가 2명, 기관지 확장증을 가진 환자중 한 명은 당뇨와 간질환을 같이 가지고 있었고, 갑상선 결절을 가진 환자가 1명, 폐결핵 후유증 환자가 1명 있었으나 실험후 기저질환의 악화나 새로운 합병증의 발생은 없었다. 치료기간동안 21명의 환자 모두에서 임상증세의 호전을 보였으나 3명(3번, 15

번, 19번)의 환자에서 치료도중 상기도 감염에 의한 천식증세의 악화가 있었으며 이들 중 2명(3번, 15번)에서는 급속 ACTH 자극검사 약 2개월전 한차례의 methylprednisolone과 aminophylline을 정맥으로 투여하는 치료를 하였다. 나머지 1명(19번)에서는 급속 ACTH 자극검사 4개월전 5일간에 걸쳐 methylprednisolone과 aminophylline을 정맥으로 투여하는 치료를 시행한 후 1주간 경구용 prednisolone 20 mg을 투여한 후 다시 흡입용 fluticasone propionate 치료로 전환하였다. 이들중 한차례의 methylprednisolone을 쓴 1명(3번)은 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제제가 없었으나 나머지 두명(15번, 19번)에서는 이상반응을 보인 5명중(2번, 15번, 19번, 20번, 21번) 2명에 해당하였다. 부작용으로는 구강 칸디다증이 1명에서 발생하였고 가벼운 발성장애를 호소하는 환자가 3명 있었으나 큰 이상소견은 보이지 않았다. 또한 치료 시작 시와 치료 6개월 후 실시한 간기능, 신기능, 혈당, 혈액 전해질 검사및 혈액 전혈구 검사에서 이상 소견은 없었다.

고 찰

천식은 기도의 만성 염증성 질환으로서 기도의 여러 가지 자극에 대한 과민반응과 가역적인 폐쇄가 특징인 질환이다¹. 기도의 염증세포와 염증 매개체들 그리고 사이토카인 들간의 상호 작용이 천식의 병리에 중요한 역할을 한다고 알려져 있으며 이런 기관지 천식의 치료에는 항염증 치료가 중요한 것으로 되어 있는데 코티코스테로이드는 가장 강력하고 효과적인 항염증 치료제이다.

코티코스테로이드는 기도의 염증 세포를 줄이며 염증 매개체들 그리고 사이토카인 들의 분비를 억제해서 작용을 나타낸다. 따라서 이러한 기도 염증의 치료를 위하여 장기간 코티코스테로이드의 사용이 필요하게 되었는데 국소 활성이 좋고 흡입시 폐에 직접 작용하며 폐 지방조직에서 천천히 분해되어 비교적 오랜 시간 효과를 낼 수 있으며, 전신적 부작용이 적은 흡입

Table 2. Serum cortisol level after ACTH stimulation test

Cases(n)	Basal cortisol($\mu\text{g}/\text{dl}$)	30 minutes cortisol	60 minutes cortisol	Dose of FP** ($\mu\text{g}/\text{day}$)	Dose of steroid(g)***
n=1	9.3	21.2	29.3	200	0
2*	1.9	10.4	17.9	500	1
3	9.3	29.9	26.5	500	1.3
4	15.7	25.0	26.6	500	1
5	11.8	16.9	19.5	200	0
6	19.4	23.7	27.7	500	0.48
7	16.6	23.2	28.3	500	0
8	12.8	20.2	27.1	200	0.62
9	13.7	23.5	35.5	500	0.155
10	6.4	14.4	22.4	200	1.515
11	10.2	24.0	24.3	200	0
12	12.3	15.8	19.8	200	0
13	10.0	25.9	25.6	200	0
14	9.6	16.0	23.3	200	1.56
15*	6.0	16.5	17.2	500	1.815
16	14.7	23.4	21.5	200	0
17	31.5	36.0	28.5	500	0
18	10.7	19.6	21.3	500	0
19*	5.4	8.5	8.0	750	5
20*	3.1	11.9	13.0	200	0
21*	7.5	14.1	15.1	200	0.07
Mean \pm SE	11.0 \pm 6.4	20.0 \pm 7.7	23.0 \pm 6.3	345 \pm 171	

*Patient had serum cortisol below the normal range

**FP : fluticasone propionate

***Dose of systemic steroid : total cumulative dose of systemic steroid that had been used before therapy of inhaled fluticasone propionate (unit=prednisone)

성 코티코스테로이드가 최근 천식의 치료에 1차 치료약으로 널리 쓰이게 되었고 조기에 사용하도록 강조되고 있다¹.

환자들에게 적용되어지는 흡입성 코티코스테로이드의 양은 아직 정해진 것이 없으며 환자의 상태가 나쁠수록 고용량이 필요하다. 흡입성 코티코스테로이드는 임상적으로 사용되는 용량에서 부작용이 미미하다고 알려져 있으나 용량 및 사용기간과 비례해서 부작용의

위험이 점차 증대될 수 있으므로, 천식을 조절할 수 있는 가장 최소량으로 사용하라고 권장되고 있다^{1,14}. 부작용으로는 구강 칸디다증, 발성장애 외에 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능의 억제, 백내장, 어린아이에서 성장억제, 골대사의 장애, 자반병등이 보고되어 있다¹⁵. 이들 부작용중 시상하부-뇌하수체-부신 축이 장기간 억제되면 부신피질기능저하가 발생할 수 있어 stress에 의한 cortisol의 적절한 분비증가를 가져오

지 못하여 오심 구토 및 저혈압이 유발될 수 있는 adrenal crisis가 발생할 수 있다.

이러한 흡입성 코티코스테로이드에는 beclomethasone dipropionate, budesonide, flunisolide, fluticasone propionate, mometasone 그리고 triamcinolone acetonide 등이 있다. 이중 fluticasone propionate는 가장 강력한 항 염증성 흡입성 코티코스테로이드 제제로 알려져 있으며 높은 지방 친화력을 가져 쉽게 기도세포로 접근할 수 있으며 용해시간과 반감기가 길다고 보고되었고^{5,16,17} 전신적인 부작용은 비교적 적은 것으로 알려져 있었다^{18,19}. 그동안 연구되었던 스테로이드 흡입제의 시상하부-뇌하수체-부신 축에 미치는 영향을 보면, beclomethasone dipropionate나 budesonide의 경우 Spinger 등은 소아에서 200 μg 을 하루 두 번 투여할 경우에도 경미하게 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능을 저하시킬 수 있음을 보고하였다²⁰. 그 후 Hanania 등은 18명의 환자를 대상으로 하루에 평균 1324 μg 씩 평균 2년 간 사용하였을 때 그중 세명의 환자에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제 효과가 생겼다고 보고하였다²¹. 반면에 김 등은 6주간 하루 800 μg 의 budesonide 투여는 시상하부-뇌하수체-부신 축에 큰 영향이 없는 것으로 보고하였다²². 본 연구에서 사용한 흡입제인 fluticasone propionate의 경우는 임상적으로 사용되는 용량에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능에 미치는 영향이 적다고 알려져 있는데^{8,9}, Li 등은 128명의 대상으로 166 $\mu\text{g}/\text{day}$ 와 440 $\mu\text{g}/\text{day}$ 로 4주 투여 후 cortisol 반응이 placebo군과 의미 있는 차이가 없었다고 보고하였다²³. Sorkness 등은 4주간 100 μg 과 500 μg 을 하루에 두 번씩 투여 후 검사한 결과 다른 흡입성 코티코스테로이드에 비해 시상하부-뇌하수체-부신 축에 미치는 영향이 적다고 보고하였다²⁴. Ringdal 등은 하루 1500 μg 씩 2주 치료가 시상하부-뇌하수체-부신 축에 영향을 주지 않는다고 보고하였다⁸. 반면에 Li 등은 63명을 대상으로 104주간 하루 1000 μg 씩 사용 후 1명에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제를 보고하였고, Taylor 등은 9세 여자 중증 천식 환자

에서 6개월간 하루 550 μg 사용 후 기저 cortisol이 측정되지 않는 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제를 보고하였다⁹. Todd 등은 중증 소아 천식 환자 6명에서 하루 1000 μg 의 fluticasone propionate 사용 후 growth retardation과 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제를 보고하였다. 따라서 fluticasone propionate 흡입제를 6개월 이상 장기간 쓰거나 하루 1000 μg 이상의 고용량을 쓸 경우에는 일부에서 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제가 일어날 수 있다는 연구결과를 보여주었다²⁵(Table 3).

본 연구에서는 본원 호흡기 내과로 내원하여 치료 중인 천식 환자들을 대상으로 6개월 이상 fluticasone propionate 흡입제를 사용 후 급속 ACTH 자극검사를 실시하였다. 이제까지 시상하부-뇌하수체-부신 축의 기능을 평가하는데 있어서 인슐린 유발 저혈당 검사가 표준이 되어 왔으나, 이 검사는 환자에게 심한 저혈당의 위험성이 있어서 입원한 상태에서 의사의 임의 하에 실시하여야 하는 제한점이 있으며, 충분한 저혈당이 유발되지 않으면 검사를 다시 시행해야 하는 불편함이 있다. 그래서 최근에는 비교적 간편하고 안전한 방법으로서 급속 ACTH 자극검사가 널리 이용되고 있다¹¹⁻¹³. 급속 ACTH 자극검사에 있어서 정상 반응의 기준은 최고 반응을 기준으로 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ¹² 또는 20 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ²⁶로 하기도 하고, 기저치에서의 증가량(>7 $\mu\text{g}/\text{dl}$)^{27,28}을 기준으로 하기도 한다. 최근의 연구 보고들에 의하면 cortisol의 상대적인 증가량보다 절대적인 최고치가 뇌하수체-부신 축의 기능 장애를 진단하는데 더 예민한 것으로 되어있어^{13,13,14}, 본 연구에서는 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 을 기준으로 하였다. 21명의 환자 중 16명의 환자는 정상 반응을 나타내었으며 5명은 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되는 결과를 나타내었다. 이상반응을 보인 5명 중 1명(19번)은 fluticasone propionate 흡입제를 하루 750 μg 씩 사용하였고 흡입치료전에 경구용 스테로이드를 많이 복용한 과거력이 있으며 총 복용량이 prednisolone 기준량으로 5 gm정도 되어, 이들 스테로이드의 충분한 wash-out기간이 부족하여 이로 인해 장기간 시상하부-뇌

Table 3. Comparison of effect of inhaled corticosteroid in different studies on hypothalamic-pituitary-adrenal axis

author	No. of case	inhaled steroid (dose)	duration	abnormal response (test method)
Spinger et al. ²⁰	10(child)	BDP* or BUD** (400 μ g)	1month	Yes BDP n=4, BUD n=2 (metyrapone test)
Hanania et al. ²¹	18	BDP or BUD (mean=1324 μ g)	mean=2 years	Yes, n=4(morning serum cortisol), n=3 of these (abnormal rapid ACTH stimulation test)
Kim et al. ²²	23	BUD(800 μ g)	6 weeks	No significant difference between BUD and placebo (8AM, 4PM cortisol)
Li et al. ²³	128	FP*** (166, 440 μ g) prednisone(10 mg) TA* (800 μ g) placebo	28 days	No significant difference between FP and placebo (cortisol level in 6 hour cosyntropin infusion)
Li et al. ²⁹	64	FP (1000 μ g)	104weeks	Yes, n=1 (cortisol level in 6 hour cosyntropin infusion)
Sorkness et al. ²⁴	168	FP (200 or 1000 μ g) TA (600 or 1000 μ g) flunisolide (1000 μ g) prednisone (10mg) placebo	4 weeks	No, FP has no greater systemic effect than others(cortisol level in 6-hour cosyntropin infusion)
Ringdal et al. ⁸	45	FP (1500 μ g) BUD (1600 μ g)	2weeks	No significant decrease in FP and BUD(morning cortisol level)
Taylor et al. ⁹	1(child)	FP (550 μ g)	6 months	Yes, undetectable(8AM serum cortisol)
Todd et al. ²⁵	6(child)	FP (1000 μ g)	.	Yes, result of growth retardation, and HPA** axis suppression

*BDP : beclomethasone dipropionate

**BUD : budesonide

***FP : fluticasone propionate

*TA : triamcinolone acetoneide

** HPA : hypothalamic-pituitary-adrenal axis

하수체-부신 축이 억제되어 있었을 것으로 사료된다. 또한 치료기간 도중 상기도 감염에 의한 천식증상의 악화로 급속 ACTH 자극검사 4개월전 5일간에 걸쳐 methylprednisolone과 aminophylline을 정맥으로 투여하는 치료를 시행한 후 1주간 경구용 prednisolone 20 mg을 투여한 후 다시 흡입용 fluticasone propionate 치료로 전환하였는데 이러한 고용량의 전신적 스테로이드 사용과 관련해 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제가 더욱 심해졌을 것으로 사료된다. 그리고 이상반응을 보인 5명중 2명(2번, 15번) 역시 흡입치료전에 경구용 스테로이드를 1gm이상 복용한 과거력이 있어서 역시 이들 스테로이드의 충분한 wash-out기간이 부족하여 이로 인해 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되는데 영향을 주었을 것으로 사료된다. 그러나 이상 반응을 보인 환자중 나머지 2명(20번, 21번)은 흡입용량이 비교적 저용량 이었고 전에 스테로이드 경구투여 과거력이(prednisolone : 20번 0 mg, 21번 70 mg) 미미했는데도 불구하고 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되어 이는 흡입용 fluticasone propionate에 의한 영향으로 사료된다. 사용한 fluticasone propionate 흡입제의 용량과 혈중 cortisol의 상관계수를 구하였으나 사용량과 cortisol값간의 연관성은 발견할 수 없었고 이는 환자수가 작아서 생긴 결과라고 생각된다. 이런 결과로 볼 때 비교적 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 미치는 영향이 적다고 알려진 fluticasone propionate도 장기간 사용 시에는 평상 사용량에서도 시상하부-뇌하수체-부신 축에 억제를 가져올 수 있다는 것을 알 수 있었으며, 이런 반응이 일시적인 것인지, 지속적인 것인지에 대한 평가는 좀더 장기간 투여하면서 좀더 많은 대상으로 연구해볼 필요가 있겠고, 1년이상 사용하고 있는 환자에서는 부신축에 미치는 영향은 물론 혈당, 골대사, 백내장과 고혈압의 발생, 인체면역에 대한 영향등도 심도있게 연구할 필요가 있겠다.

요 약

연구배경 : 천식의 치료에 있어서 코티코스테로이드의

사용은 중요하며 스테로이드 사용으로 인한 부작용 때문에 장기치료를 흡입성 코티코스테로이드가 최근 천식의 치료에 1차 치료약으로 널리 쓰이게 되었는데 이중 fluticasone propionate는 가장 강력한 항염증성 흡입성 코티코스테로이드 제제로 알려져 있으며 지금까지의 연구보고들은 fluticasone propionate가 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 미치는 영향이 적다고 보고하였으나 3개월 이상 장기간 사용하는 경우는 보고된 것이 미미하였다.

방 법 :

저자들은 본원 호흡기 내과로 내원하여 치료중인 천식 환자들을 대상으로 본 연구에 동의한 23명의 기관지 천식 환자를 대상으로 하였다. 그중 2명은 추적검사가 이루어지지 않아 제외시키고 나머지 21명을 대상으로 하였다. 6개월 이상 fluticasone 흡입제를 사용 후 급속 ACTH 자극검사로 시상하부-뇌하수체-부신 축 기능에 대한 이상여부를 검사하였다.

결 과 :

전체 환자 21명에서 혈중 기저 cortisol 수치는 $11.0 \pm 6.4 \mu\text{g/dl}$ (mean \pm SD) 이었고 30분후 혈중치는 $20.0 \pm 7.7 \mu\text{g/dl}$ 이었으며, 60분후 혈중치는 $23.0 \pm 6.3 \mu\text{g/dl}$ 이었다. 검사를 시행한 21명의 환자 중 16명의 환자는 정상 반응을 나타내었으며 5명은 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제되는 소견을 보여주었다. 비정상 반응을 보인 5명의 혈중 기저 cortisol치는 $4.8 \pm 2.0 \mu\text{g/dl}$ (mean \pm SD) 이었으며 30분 후의 cortisol치는 $12.2 \pm 2.8 \mu\text{g/dl}$, 60분 후의 cortisol치는 $14.2 \pm 3.5 \mu\text{g/dl}$ 이었다.

결 론 :

본 연구는 연구대상이 작아서 용량과 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제정도와와의 관계를 정확히 증명할 수는 없었으나 6개월 이상 장기간 사용시 시상하부-뇌하수체-부신 축이 억제될 가능성이 있음을 보여주었다. 따라서 장기간의 치료를 요하는 대다수의 기관지 천식 환자에서 임상자들은 환자의 임상증상을 고려해서 흡입제 치료에 있어서 전체적인 투여량과 투약기간의 결정에 주의를 하여야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Expert Panel Report 2. National Asthma Education and Prevention Program : Guideline for the diagnosis and management of asthma. National Heart, lung, and Blood Institute 1997;NIH Publication NO. 97-4051A.
2. Hogger P, Rohdewald P. Binding kinetics of fluticasone propionate to the human glucocorticoid receptor. *Steroids* 1994;59:597-602.
3. Harding SM. The human pharmacology of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84 (SupplA):25-9.
4. Harding SM. The dull-edged sword of inhaled corticosteroids. *Chest* 1999;116(4):854-6.
5. Wasserfallen JB, Baraniuk JN. Clinical use of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:177-82.
6. Fuller R, Jhonson M, Bye A. Fluticasone propionate—an update on preclinical and clinical experience. *Respiratory Medicine* 1995;89:3-18.
7. 장안수, 최인선, 나현주, 박석채, 김영철, 국 훈. 기관지 천식 환자에서 플루티카손 프로피오네이트의 치료효과. 대한 알레르기 학회지 1997;17:395-406.
8. Ringdal N, Lundback B, Alton M, Rak S, Eivindson A, Bratten G, et al. Comparable effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide on the HPA-axis in adult asthmatic patients. *Respir Med* 2000;94(5):482-9.
9. Taylor AV, Laoprasert N, Zimmerman D, Sachs MI. Adrenal suppression secondary to inhaled fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83(1):68-70.
10. Wood JB, James VHT, Frankland AW, Landom J. A rapid test of adrenocortical function. *Lancet* 1965;i:243-5.
11. Lindholm T, Kehlat H, Blichent-Taft M, Dinsen B, Riishede J. Reliability of the 30-min ACTH test in assessing hypothalamic-pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:272-4.
12. Lindholm T, Kehlat H. Re-evaluation of the clinical value of the 30-minute ACTH test in assessing the hypothalamic-pituitary-adrenal function. *Clin Endocrinol* 1987;26:53-9.
13. Nelson JC, Tindall DJ. A comparison of the adrenal response to hypoglycemia, meyrapone and ACTH. *Am J Med Sci* 1978;275:165-72.
14. Grebe SK, Feek CM, Durham JA, Kljakovic M, Cooke RR. Inhaled beclomethasone dipropionate suppresses the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in a dose dependent manner. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(3):297-304.
15. Weiner P, Berar-Yanay N, Davidovich A, Magadle R. Nocturnal cortisol secretion in asthmatic patients after inhalation of fluticasone propionate. *Chest* 1999;116(4):931-4.
16. Chervinsky P, Van AA, Bronsky EA, Dockhorn R, Noonan MD, LaForce C, et al. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:676-83.
17. Fahy JV, Boushey HA. Controversies involving inhaled-agonist and inhaled corticosteroids in the management of asthma. *Clin Chest Med* 1995; 16:715.
18. Condemni JJ, Chervinsky P, Goldstein MF, Ford LB, Berger WE, Ayars GH, et al. Fluticasone propionate powder administered through Diskhaler versus triamcinolone acetonide aerosol administered through metered-dose inhaler in patients with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100(4):467-74.
19. Barnes NC, Hallett C, Harris TAJ. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma:a

- meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir Med* 1998;92:95-104.
20. Spinger C, Avital A, Maayan CH, Rosler A, Godfrey S. Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1987;62:815.
21. Hanania NA, Chapman KR, Sturtridge WC, Szalai JP, Kesten S. Dose-related decrease in bone density among asthmatic patients treated with inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(5 pt 1):571-9.
22. 김관형, 오용석, 김치홍, 권순석, 김영균, 한기돈, 등. 흡입용 스테로이드인 budesonide 6주 치료가 기관지 천식환자의 기관지 과민반응과 부신피질 기능에 미치는 영향. *결핵 및 호흡기질환* 1992; 39:219-27.
23. Li JT, Goldstein MF, Gross GN, Noonan MJ, Weisberg S, Edwards L, et al. Effects of fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, prednisone, and placebo on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(4):622-9.
24. Sorkness CA, LaForce C, Storms W, Lincourt WR, Edwards L, Rogenes PR. Effects of the inhaled corticosteroids fluticasone propionate, triamcinolone acetonide, and flunisolide and oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in adult patients with asthma. *Clin Ther* 1999;21(2):353-67.
25. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, Shields MD. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996;348(9019): 27-9.
26. May ME, Carey RM. Rapid adrenocorticotrophic hormone test in practice. *Am J Med* 1985;79: 679-84.
27. Crowley S, Hindmarsh PC, Holownia P, Honour JW, Brook CGD. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. *J Endocrinol* 1991;130:475-9.
28. Crowley S, Hindmarsh PC, Honour JW, Brook CGD. Reproducibility of the cortisol response to stimulation with a low dose of ACTH(1-24) : the effect of basal cortisol levels and comparison of low dose with high dose secretory dynamics. *J Endocrinol* 1993;136:167-72.
29. Li JT, Ford LB, Chervinsky P, Weisberg SC, Kellerman DJ, Faulkner KG, et al. Fluticasone propionate powder and lack of clinically significant effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis and bone mineral density over 2 years in adults with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(6):1061-8.