

□ 원 저 □

급성 발작으로 내원한 성인 천식 환자에서 Nebulized Budesonide의 임상적인 효과와 시상하부-뇌하수체-부신 축에 대한 작용

순천향대학교 의과대학 내과학교실

서기현*, 문승혁, 김용훈

= Abstract =

Clinical Validation of Nebulized Budesonide and Effect of Nebulized Budesonide on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Adult Patients Admitted with Acute Asthmatic Attack

Ki Hyun Seo, M.D.*, Seung Hyug Moon, M.D., Yong Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University, College of Medicine, Chunan, Korea

Background : Many clinicians are reluctant to prescribe systemic corticosteroids to manage an asthmatic attack because of many complications such as osteoporosis, cushing's syndrome, diabetes, hypertension and bleeding tendency. The use of nebulized budesonide may be of value in some infants, old men, and in particular adult asthmatic patients who complain of severe dyspnea. A clinical validation and steroid-sparing effect of nebulized budesonide in asthmatic adults and COPD were evaluated, and the short-term effects of budesonide use on the HPA axis were assessed.

Method : Study A was prospectively done with 41 patients diagnosed with pure asthma and 30 patients diagnosed with COPD (including asthmatic component) in Soonchunhyang Hospital, Chunan from June. 2000 to Sep. 2001. They were treated with nebulized budesonide including systemic steroids (Group 1), a budesonide tubuhaler including a systemic steroid (Group 2), or only the systemic steroid(Group 3). The peak flow rate, arterial blood gas in room air, pulmonary function test, symptom scoring, steroid amount and hospital stay were analyzed. Study B was conducted with 19 patients to evaluate the short-term effects on the HPA axis of

Address for correspondence :

Yong Hoon Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital

23-20, BongMyung-Dong, Chunan, 330-721, Korea

Phone : 041-570-2124 Fax : 041-574-5762 E-mail : welkim@schch.co.kr

treatment with nebulized budesonide 1mg twice daily and a budesonide turbuhaler 5 puffs twice daily. The adrenal function was assessed prior to budesonide inhalation and after 7 days of budesonide inhalation.

Results : In the pure asthmatic patients, the mean value of the symptoms (dyspnea, wheezing, cough, night asthma) or the arterial BGAs, total amounts of steroid or hospital stay and the difference in the results of the pulmonary function tests or peak expiratory flow rate were similar in the three groups. In COPD with an asthmatic component, there were no significant differences among the three groups. Although nebulized budesonide suppressed HPA function, ($p=0.006$) the HPA responses from the nebulized budesonide and turbuhaler budesonide were similar ($p=0.288$)

Conclusions : This result suggests that systemic steroid should only be made available for acute asthmatic patients irrespective of the inhaled budesonides. Nebulized budesonide at the therapeutic dose has similar effects on the HPA axis compared to that of turbuhaler budesonide. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 529-538)

Key words : Nebulized budesonide, BA, HPA (hypothalamic-pituitary-adrenal) axis

서 론

흡입용 스테로이드는 만성 천식에서 가장 강력하고 지속적인 치료 효과를 갖는다. 또한, 전신성 스테로이드 사용으로 인한 골다공증, 쿠싱증후군, 당뇨, 고혈압, 전해질 장애, 출혈성 경향 등의 합병증을 줄이기 위해 치료 초기부터 추천되고 있다. 흡입용 스테로이드의 초기 사용은 장기간 폐기능의 유지, 비가역적인 기도 폐쇄와 기도재구성, 기도과민성의 예방에 효과가 있다. 흡입성 스테로이드에는 정량분무식 에어로졸(MDI)나 분말형 흡입제(DPI), 무화에어로솔(nebulized aerosol)을 사용해오고 있고, 이 중 nebulizer를 이용하여 흡입시 젊은 사람에서도 약 10% 정도만이 흡입된다는 보고가 있다¹. 다른 흡입성 스테로이드 제제를 사용하지 못하는 소아나 노인에서 nebulized budesonide의 효과가 입증되어 있고, 이런 환자에서 경구 스테로이드의 수요를 줄일 수 있다는 보고도 있다^{2,3}. 하지만, 아직까지 급성발작으로 내원한 성인 천식환자의 nebulized budesonide의 효과를 비교한 논문이 적은 실정이다. 이에 본 저자들은 급성 발작으로 내원한 성인 천식 환자에 nebulized budesonide를 적용했을 때의 임상적인 효과와 스테로이드 보존 효

과, 스테로이드의 부작용 중 하나인 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상에 대한 영향을 알고자 하였다.

대상 및 방법

1. nebulized budesonide 임상효과

2000년 6월부터 2001년 9월까지 내원한 기관지 천식 41명, 만성 천식을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환 환자 30명을 선택하여 전향적 연구를 시행하였다. 기관지 천식은 한국 기관지 천식 치료 지침서에 따라 정의하였고, 천식 중증도를 분류하였다⁴. 중증 폐렴, 기흉, 만성심부전, 폐암, 과거 폐절제술 시행, 난치성 당뇨, 2개월내의 위장관 출혈, 임신부는 대상에서 제외하였다. 폐기능 검사상 $FEV_1/FVC < 70\%$ 이고 기관지 확장제에 일부 반응을 보이나 $FEV_1 < 80\%$ 인 환자⁵ 스테로이드에 반응하는 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 천식이 동반된 만성 폐쇄성 폐질환으로 분류하였다. 각각 1군은 전신성 스테로이드와 budesonide suspension(Pulmocort Respules™; AstraZeneca, Wayne, Pa) 2mg을 사용한 군, 2군은 전신성 스테로이드와 budesonide turbuhaler 800 μ g(1 puff당 200 μ g)를 사용한 군, 3군은 전신성 스테로이드만 사용한 군

Table 1. Classification of symptom score

Dyspnea*	<p>I : 계단 2-3층을 오르거나 빠른 걸음시 숨차다.</p> <p>II : 계단 1층을 오를 때 숨차나 보통걸음은 가능하다.</p> <p>III : 병원 복도를 천천히 걸을 수 있다.</p> <p>IV : 화장실정도 가면 숨차다.</p> <p>V : 조금만 움직여도, 가만히 있어도 숨차다.</p>
Cough	<p>I : 간헐적인 기침으로 그다지 힘들지 않다</p> <p>II : 한 번 시작하면 발작적으로 길게 한다</p> <p>III : 말을 할 때마다 기침으로 힘들다</p> <p>IV : 하루 종일 기침하고 기침 때문에 잠을 못잔다</p>
Wheezing #	<p>I : 호기말에만 들림</p> <p>II : 호기 전체에 들림</p> <p>III : 호기와 흡기시에 들림</p> <p>IV : 천명음이 들리지 않음</p>
Nocturnal asthma	○ : 있음 × : 없음

*Dyspnea : MRC(medical research council) scale을 임상에 맞게 수정

#Wheezing : Expert panel report 2, NIH, 1997.

으로 나누었다. Nebulized budesonide 1mg에 생리 식염수 4ml를 섞어 하루에 두차례 흡입시켰고, ventolin 0.5ml과 atrovent 2ml을 생리식염수에 섞어서 치명적 발작이나 중증 발작인 경우 2시간마다, 중등도 발작인 경우 4시간 마다, 그리고 경증 발작인 경우 6시간마다 흡입시켰다. 본원에서는 Porta-Neb/Sidestream Nebulizer(dynamic pressure 0.8bar, gas flow 6L/min, MEDIC-AID, Ltd, UK)를 사용하였고, particle size는 5 μ m이하였다. 아미노필린은 외래에서 테오필린을 사용한 경우 0.5mg/kg/hr 사용하였고, 젊은 흡연가에서는 부하 용량 6mg/kg과 유지용량 1.0mg/kg/hr를 사용하였으며, 비흡연가 고령 심부전, 간질환이 있는 경우 부하용량 6mg/kg/hr과 유지용량 0.5mg/kg/hr를 사용하였다. 스테로이드 용법은 MRC scale⁶을 임상에 맞게 수정한 호흡곤란 지수에 따라 조절하였는데, 즉 5등급인 경우 solumedrol 250mg qid, 4등급인 경우 125mg bid, 3등급인 경우 PDL 1mg/kg를 사용하였고, 그 이후부터는 임상가의 판단에 따라 10mg 씩 감량하였

다. 증상 지수는 Table 1에서와 같이 호흡곤란지수는 5단계로, 기침은 4단계로, 천명음도 4단계로, 야간 천식은 두단계로 나누었다. 최대호기유속은 최대호기유속기(MiniWright, Clement Clarke, UK)를 이용하여 세 번 불어 가장 높은 수치를 기록하였다. 폐기능검사기기를(Medgraphics Elite Series™, USA) 이용하여 1초간 노력성 호기량, 노력성 중간 호기유량, 기관지확장제에 대한 1초간 노력성 호기량의 변화, 폐확산능을 측정하였다. 내원 당일, 내원 3일째, 내원 7일째 각각 동맥혈 가스 검사, 폐기능 검사, 최대호기유속, 호기유속 일중변동, 스테로이드 용량, 증상 지수를 기록하였다. 본원 사정상 폐기능 검사는 입원 당일이나 입원 다음날 시행하였다. 통계는 분산분석의 반복측정, 사후검정과 일원배치분산분석을 사용하였고, $p < 0.05$ 에서 통계적 유의성을 인정하였다.

2. 시상하부-뇌하수체-부신 축의 효과

내원 10일전부터 어떤 종류의 스테로이드도 쓰지 않

Table 2. characteristics of asthmatic patients

	1군(n=16)	2군(n=16)	3군(n=8)	전체(n=41)
성별				
남자	4	7	4	16
여자	12	9	4	25
나이(년)	59.31±14.15	67.06±12.89	61.50±14.15	62.85±13.77
흡연자(%)	4(25)	6(37.5)	4(50)	14(34.1)
흡연력(갑·년)	7.81±14.49	10.56±15.31	8.75±12.17	9.10±14.11
유병기간(년)	7.78±12.43	4.0±2.47	3.63±3.07	5.44±8.20
FEV ₁ (%)	85.56±23.70	82.42±23.06	62.43±17.19	79.86±23.05
morning PEF (L/min)	182.14±85.05	163.0±75.64	131.43±75.81	164.0±79.4
DV(%)*	26.19±17.9	28.34±15.58	19.12±9.28	25.9±15.68
PaO ₂ (mmHg)	78.01±14.91	73.95±15.42	67.61±21.18	74.31±16.51
스테로이드총량 (mg)	548.19±215.8	649.85±298.9	765.31±461.8	632.71±311.5
병원재원기간(days)	7.31±2.47	8.12±3.28	8.62±3.67	7.90±3.03

*DV(%) : 최대호기유속의 일중변동 = $100 \times (\text{최대치} - \text{최소치} / \text{최대치})$

(American consensus report : Expert panel report)

왔던 환자를 선택하여 budesonide turbuhaler 5puff bid(2mg)와 nebulized budesonide 1mg bid(2mg)를 사용한 군으로 각각 나누고 24시간 소변내 cortisol 수치를 측정하여 내원 당일, 내원 7일째 비교하였다. 통계는 독립 2-표본 비모수 검정을 이용하여 $p < 0.05$ 에서 통계적 유의성을 인정하였다.

결 과

1. 임상효과

순수 기관지 천식 환자는 남자 16명, 여자 25명이었고, 평균 나이 62.9 ± 13.8 세였으며, 흡연력은 9.1 ± 14.1 갑·년이었고 유병기간은 5.4 ± 8.2 년이였다. 동맥혈산소분압 74.3 ± 16.5 mmHg였고, 내원당시 1초간 노력성 호기량은 $79.9 \pm 23.05\%$ 였으며, 오전최대호기유속 164.1 ± 79.4 L/min였고, 호기유속일중변동은 $25.9 \pm 15.7\%$ 였다. 평균 재원일수는 7.9 ± 3.0 일였고, 스테로이드 총량은 평균 632.7 ± 311.5 mg였다.(Table 2)

천식을 동반한 만성폐쇄성폐질환 환자는 남자 23명, 여자 7명이었고, 평균 나이 67.2 ± 10.1 세였으며, 흡연력은 39.0 ± 33.3 갑·년이었고, 유병기간은 12.2 ± 13.7 년이였다. 동맥혈산소분압은 60.7 ± 15.2 mmHg였으며, 내원당시 1초간 노력성 호기량은 $53.4 \pm 21.7\%$ 였고, 오전최대호기유속은 118.2 ± 59.6 L/min이었으며, 호기유속일중변동은 $21.4 \pm 13.3\%$ 였다. 평균 재원일수는 12.1 ± 5.3 일였고, 스테로이드 총량은 1108.0 ± 483.6 mg이었다.(Table 3) 순수 천식환자가 천식을 동반한 만성폐쇄성폐질환에 비해 흡연력, 유병기간, 평균재원일수, 스테로이드 총량은 유의하게 적었고 내원 당시 동맥혈산소분압, 1초간 노력성 호기량, 오전최대호기유속은 유의하게 높았다.

순수 천식환자만을 비교했을 때 1초간 노력성 호기량은 세군간에 차이가 없었고($p=0.852$), 노력성 호기중간유량에서도 차이가 없었다($p=0.935$) 또한, 동맥혈 산소분압의 변화도 세군간의 차이가 없었고($p=0.081$), (Fig. 1) AaDO₂의 변화도 차이가 없었

Table 3. Characteristics of COPD patients combined with asthmatic component

	1군(n=13)	2군(n=8)	3군(n=9)	전체(n=30)
성별				
남자	10	6	7	23
여자	3	2	2	7
나이(년)	68.23±7.4	62.30±11.95	70.11±11.20	67.21±10.1
흡연자(%)	10(76.9)	5(62.5)	7(77.8)	22(73.3)
흡연력(갑.년)	38.46±27.6	31.25±34.8	46.67±40.9	39.0±33.3
유병기간(년)	8.61±9.1	17.13±14.1	13.10±18.4	12.21±13.7
FEV ₁ (%)	49.88±25.8	54.22±18.8	57.33±20.9	53.37±21.7
morning PEF(L/min)	107.52±49.9	142.5±51.8	110.0±78.4	118.21±59.6
DV(%)*	20.77±10.9	14.71±8.8	30.13±16.9	21.44±13.3
PaO ₂ (mmHg)	67.54±9.5	44.64±10.4	63.22±16.8	60.71±15.2
스테로이드총량(mg)	905.77±435.6	1299.69±236.4	1229.71±628.1	1108.0±3483.6
병원재원기간(days)	10.31±4.99	15.50±4.0	11.56±5.85	12.07±5.32

DV(%) : 최대호기유속의 일증변동 = $100 \times (\text{최대치} - \text{최소치} / \text{최대치})$
(American consensus report : Expert panel report)

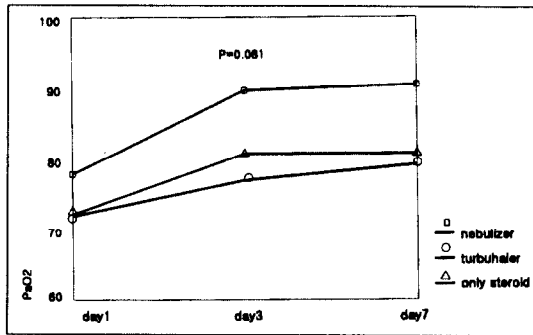


Fig. 1. Mean value of PaO₂ in nebulizer group, turbuhaler group and only steroid group.

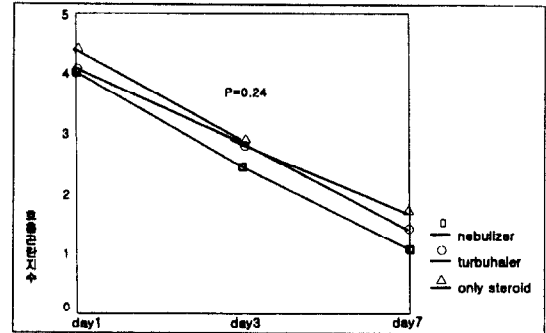


Fig. 2. Mean value of dyspnea scoring in nebulizer group, turbuhaler group and only steroid group.

다. ($p=0.238$) 오전최대호기유속과 호기유속 일증변동을 비교했을 때도 세군간의 차이를 보이지 않았다. ($p=0.401$, $p=0.307$) 증상지수인 호흡곤란지수, 기침, 야간 천식을 비교했을 때 각각 세군간의 차이가 없었으나, ($p=0.24$, $p=0.138$, $p=0.546$) (Fig. 2) 내원 3일째 천명음은 nebulized budesonide를 사용한 군에서 다른 군보다 의미있게 감소하였다. ($p=0.020$) 스테로이드 총량은 세군간의 차이를 보이지

않았으며, ($p=0.268$) 입원기간을 비교했을 때도 차이를 보이지 않았다. ($p=0.697$)

천식을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 비교했을 때 1초간 노력성 호기량은 세군간에 차이가 없었고($p=0.638$), 노력성 호기중간유량에서도 차이가 없었다. ($p=0.480$) 또한, 동맥혈 산소분압의 변화도 세군간의 차이가 없었고($p=0.063$), AaDO₂의 변화도

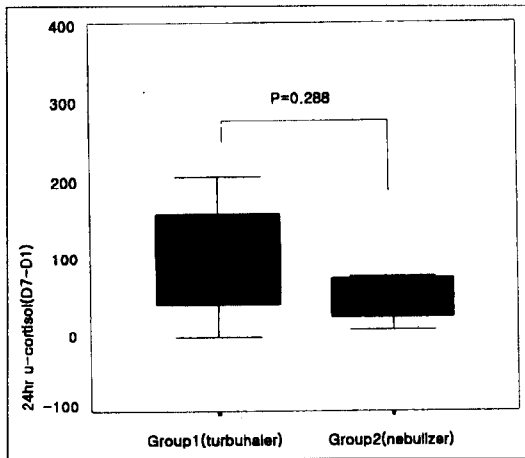


Fig. 3. Comparison of difference value of 24hr urine cortisol in nebulizer group with turbuhaler group.

차이가 없었다. ($p=0.052$) 오전최대호기유속과 호기유속 일증변동을 비교했을 때도 세군간의 차이를 보이지 않았다. ($p=0.433$, $p=0.141$), 증상지수인 호흡곤란지수, 천명음, 기침, 야간 천식을 비교했을 때 각각 세군간의 차이는 없었다. ($p=0.158$, $p=0.600$, $p=0.486$, $p=0.387$) 스테로이드 총량을 볼때도 세군간의 차이를 보이지 않았으며, ($p=0.128$) 입원기간을 비교했을 때에도 차이가 없었다. ($p=0.052$)

2. 시상하부-뇌하수체-부신축에 대한 작용

turbuhaler 사용군은 7일째에 24시간내 소변 코티솔이 유의하게 감소하였고, ($p=0.005$, $D0=62.9 \pm 22.7 \mu\text{g/d}$ vs $D7=37.5 \pm 15.1 \mu\text{g/d}$) nebulizer 사용군도 유의하게 감소하였다. ($p=0.008$, $D0=65.8 \mu\text{g/d} \pm 28.4$ vs $D7=38.8 \pm 17.9 \mu\text{g/d}$) 하지만, 두군의 감소정도를 비교했을 때는 유의한 차이를 보이지 않았다. ($p=0.288$) (Fig. 3)

고 찰

급성 천식 발작의 치료에서 스테로이드 사용은 매우

중요하다⁷. 특히 급성 발작으로 내원한 환자에서 정맥내나 경구용 스테로이드가 중요하지만, 많은 부작용으로 인해 장기간 사용을 할 수 없는 경우가 많다. 그래서 반복되는 천식 증상을 호소하는 환자에게 매일 5-7.5mg의 경구용 스테로이드를 복용하면서도 부작용이 적은 흡입용 스테로이드를 같이 사용하는 환자가 많다⁸. 약제 부작용으로 인해 흡입용 스테로이드 사용이 대두되었고 만성 천식 치료의 일차약제로 알려져 있으며 성인과 소아에서 가장 효과적인 치료제로 밝혀져 있다. 또한, 치료 초기부터 사용하면 유병율과 사망률을 줄이고, 기도내 염증을 줄여 기도 과민성을 줄일 수 있다고 알려져 있다. 하지만, 일부 천식 환자에서는 흡입성 스테로이드로도 조절되지 않아 고용량의 스테로이드를 사용해오다 입원치료가 필요할 수도 있다⁹. 결국 만성 스테로이드 사용으로 인해 심한 합병증을 경험하고 사망에까지 이른다. 이런 환자에서 스테로이드 보존 약제나 대체 약제의 필요성이 대두되게 되는데 성인에서는 cyclosporin, methotrexate, gold, azathioprine, cyclophosphamide 등과 같은 스테로이드 보존 약제를 시도해보고 있으나 효과는 불확실하다¹⁰. 소아에서는 천식 발작으로 내원했을 때 nebulizer를 이용한 스테로이드 흡입의 효과가 밝혀져 있고, 특히 전신성 스테로이드를 대체할 수 있는 효과가 있다고 보고되어 있다¹¹.

Budesonide를 흡입하는 방법은 크게 세가지가 있는데 MDI와 spacer를 병용하여 흡입하는 방법, turbuhaler를 이용하는 방법, nebulizer를 이용하는 방법이 있다. 아직까지 MDI와 spacer를 병용하는 방법을 많이 사용하고 있으나, 최근엔 turbuhaler가 budesonide 입자의 기도내 침착이 많고 개개인에 따른 차이가 적다는 장점으로 선호되고 있는 방법이다¹². Nebulizer를 이용한 budesonide 흡입은 주로 소아에서 추천되는 방법인데, 특히 2세이하의 소아에서는 nebulizer를 이용한 흡입이 권장된다¹³.

저자들은 본 연구에서 ventstream nebulizer를 사용하였다. jet nebulizer인 경우 50% 정도 분무되는데 비해 $5 \mu\text{m}$ 이하의 입자가 80% 이상 분무되어 기

도말단까지 전달될 수 있고 호기 손실을 최소한으로 줄일 수 있다는 장점이 있어 선택하였다¹⁴.

Bisgaard 등은¹⁵ MDI를 통한 budesonide 흡입이 nebulizer를 이용한 흡입과 같은 효과를 보였고, O'Reilly 등은¹⁶ MDI의 효과가 경제적인 면과 사용이 간편하다는 점에서 장점을 보고하였지만 nebulizer를 이용한 흡입과는 비슷한 효과를 보였다. 기존의 연구는 MDI와 nebulizer를 비교하였고 한 달간격의 임상 효과를 비교한 것에 비해 본 연구에서는 일주일동안 turbuhaler와 nebulizer를 이용한 budesonide 흡입의 효과를 비교한 것으로 기존의 연구와 마찬가지로 두 군간에 치료 효과는 비슷하였다.

Harold 등은¹⁷ 5개월동안 turbuhaler를 통한 budesonide 흡입이 중등증-중증 성인 천식환자에서 스테로이드 보존 효과가 있다고 발표하였고, Otulana 등도¹⁸ 12개월 관찰시 nebulizer를 이용한 고농도의 budesonide를 흡입시 스테로이드 보존효과를 보였다. Higgenbottom 등은³ budesonide 사용 3-4주부터 prednisolone 감량 효과가 있고, 대부분 5-6주에 효과가 나타난다고 보고하였다. 비교적 장기간의 효과를 비교한 기존의 연구에 비해 본 연구에서는 입원 7일간의 임상효과만을 보았다. 급성발작으로 내원한 환자에서 대부분 입원당시에 고용량의 스테로이드를 사용하고 이로 인한 스테로이드의 부작용을 경험할 수 있어 입원 기간 동안의 치료효과를 비교하는 것이 의미가 있다고 보았기 때문이고, 이 기간동안의 스테로이드 보존효과는 없었다.

결론적으로 말하면 본 연구에서는 성인 천식에 있어, 형태에 관련없이 흡입성 스테로이드는 단시간 내에 스테로이드 보존 효과가 없었고 단지 전신성 스테로이드만이 초기 치료에 효과가 있다는 결과를 보였다.

천식을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환도 마찬가지로의 결과를 보였다. 만성 폐쇄성 폐질환과 만성 천식에서는 기도내 구조적 변화가 오는데 이를 기도 재구성이라 말한다. 기도 재구성에서는 항원의 반복적인 흡입, 반복적 감염, 흡연력, 환경적 오염원, 만성적 기도내 자

극이 중요한 인자라고 밝혀져 있고 또한, 기도 재구성이 진행될수록 치료에 잘 반응하지 않아 초기에 진행을 막는 것이 중요하다고 되어 있다¹⁹. 본 연구에서도 만성 폐질환 환자가 순수 천식 환자보다 많은 흡연력과 유병기간이 긴 것을 관찰할 수 있었고, 치료에도 쉽게 반응하지 않음을 알 수 있었다.

부신 축에 대한 억제 효과는 치료 후 5일째에 최대가 된다는 기존의 연구 결과를^{20, 22} 토대로, 본 연구에서도 치료 7일 후의 부신축에 대한 반응을 보았고 호흡기 질환이 없는 환자를 선별하였다. Turbuhaler 흡입은 2mg을(5puff bid) 했는 데 이는 서로 같은 용량을 비교하기 위해서다. 두 군의 사용 용량을 2mg으로 했을 때 Turbuhaler 사용군은 59.6%의 부신축 억제를 보였으며 nebulizer 사용군은 59.0%로 억제율은 동일했다. Donnelly 등은²² turbuhaler 800 μ g을 사용한 정상 성인에서 49%의 부신축 억제를 보인 결과를 발표하였고, 용량에 따라 부신축의 억제가 증가하므로 본 연구 결과와 비슷하다고 할 수 있다. 또한, 정상인은 천식 환자에 비해 기도내 침착, 흡수 정도의 차이 때문에 과장된 반응을 보이므로²³ 실제 천식환자에서는 억제 정도가 이보다 적을 것으로 사료된다. Nebulized budesonide의 부신축에 대한 작용도 turbuhaler 사용군과 같았다. 이는 기존의 연구 결과와는 상반되는데 Andrew 등은²⁴ nebulized budesonide을 4일동안 1, 2, 4mg의 용량으로 사용한 경증 성인 천식에서 부신축의 억제 효과가 없었고, Maryanne 등은²⁵ 소아 천식에서 12주, 52주간 사용시 부신축, 성장속도, 골연령에 대한 영향이 없다고 발표하였다. 하지만, 기존의 연구와는 달리 폐질환이 없는 성인을 대상으로 했기 때문에 다른 결과를 보였을 것으로 추측한다. 이상을 토대로 정상인에서 budesonide 흡입은 방법에 따른 차이 없이 부신축 억제 효과를 보여주었다.

본 연구에서는 2mg의 budesonide 만을 선택하여 임상 효과를 비교하였고, 부신축의 작용은 폐질환이 없는 성인을 대상으로 하였다. 향후 고용량의 budesonide 임상효과를 비교해보고, 천식 환자에서의

부신축 작용을 비교하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

배 경 :

급성 천식발작 치료의 근간을 이루는 전신성 스테로이드는 골다공증, 쿠싱증후군, 당뇨, 고혈압, 출혈성 경향 등의 합병증으로 초기에 흡입용 스테로이드 사용이 추천되고 있다. 흡입성 스테로이드에는 정량분무식 에어로졸(MDI)나 분말형 흡입제(DPI), 무화에어로솔(nebulized aerosol)을 사용해오고 있는데 소아나 노인, 호흡곤란이 아주 심한 성인 환자에서는 무화 에어로솔(nebulized aerosol)을 이용한 budesonide 흡입이 효과적일 수 있다. 이에 급성 발작으로 내원한 성인 천식 환자에 nebulized budesonide를 적용했을 때의 임상적인 효과와 스테로이드 보존 효과, 스테로이드의 부작용 중 하나인 시상하부-뇌하수체-부신 축의 이상에 대한 영향을 알고자 하였다.

방 법 :

1. 2000년 6월부터 2001년 9월까지 입원한 기관지 천식, 천식을 동반한 만성 폐질환 환자를 선택하여 1군은 전신성 스테로이드와 nebulized budesonide 2mg를 사용한 군, 2군은 전신성 스테로이드와 budesonide turbuhaler를 사용한 군, 3군은 단지 전신성 스테로이드만을 사용한 군으로 나누고서 최대호기유속, 대기중 동맥혈가스검사, 폐기능검사, 증상지수(호흡곤란, 기침, 야간천식, 천명음), 스테로이드 총량, 입원기간을 기록하여 분석하였다.

2. 내원 10일전부터 어떤 종류의 스테로이드도 쓰지 않았던 환자를 선택하여 budesonide turbuhaler와 nebulized budesonide를 사용한 군으로 나누어 24시간 소변내 코티솔 수치를 측정하여 비교하였다.

결 과 :

1. **임상효과** : 순수한 천식환자에서 증상 지수(호흡곤란, 천명음, 기침, 야간천식), 스테로이드 용량, 재원일수, 폐기능 소견, 최대호기유속, 동맥혈가스검사

에서 세군간의 차이가 없었고, 천식을 동반한 만성 폐쇄성 폐질환환자를 대상으로 비교했을 때도 세군간의 차이는 없었다.

2. **시상하부-뇌하수체-부신 축의 효과** : nebulizer budesonide 사용군은 turbuhaler 사용군과 마찬가지로 부신축의 억제효과가 있으나 두 군간에 차이는 없었다.($p=0.288$)

결 론 :

성인 천식환자에서 급성 발작시 budesonide 형태에 관련없이 전신성 스테로이드만이 치료에 도움을 줄수 있다는 사실을 확인하였고, 치료 용량의 nebulizer 사용군에서 turbuhaler 사용군과 마찬가지로 시상하부-뇌하수체-부신 축에 대한 억제작용이 있었다.

참 고 문 헌

1. Lodrup Carlsen KC, Nikander K, Carlsen K-H, et al. How much nebulised budesonide reaches infants and toddlers? Arch Dis Child 1992;67:1077-9
2. Otulana BA, Varma N, Bullock A et al. High dose nebulised steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. Respir Med 1992;86:105-8
3. Higenbottam TW, Clark RA, Luksha AR et al. The role of nebulised budesonide in permitting a reduction in the dose of oral steroid in persistent severe asthma. Eur J Clin Res 1994;5:1-10
4. 한국 기관지 천식 치료 지침서. 천식 및 알레르기 1998 Aug;18:345-9
National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report
5. Pouwels RA, Buist AS, Calverly PMA, Jenkins CR, Hurd SS et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease

- (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76
6. Brooks, S. M.. 1982. Surveillance for respiratory hazards. *ATS News* 8:12-6
7. Littenberg B. Gluck EH. et al. A controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute asthma 1986;314:150-2
8. British Thoracic and Tuberculous Association. A controlled trial of inhaled corticosteroids in patients receiving prednisolone tablets for asthma. *Br J Dis Chest* 1976;70:95-103
9. Barnes PJ, Chung KF, et al. Difficult asthma. *Br Med J* 1989;299:695-8
10. Shiner RJ, Geddes DM, et al. Treating patients with asthma who are dependent on systemic steroids. *Br Med J* 1989;299:216-7
11. Matthews EE, Curtis PD, McLain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1999 Aug;88(8):841-3
12. Borgstrom L. The importance of the device in asthma therapy. *Respir Med.* 2001 Aug;95 S26-9
13. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 2 : Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH Publication No. 97-4051. Bethesda, MD : National Institutes of Health, 1997
14. Newnham DM, Lipworth BJ. Nebulizer performance, pharmacokinetics, airways and systemic effects of salbutamol given via a novel nebulizer delivery system ("Ventstream"). *Thorax* 1994;49:762-70
15. H. Bisgaard, K. Nikander, E. Munch. Comparative study of budesonide as a nebulized suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. *Respir Med.* 1998;92:44-9
16. J. F. O'Reilly, D. C. Weir, S. Banham, G. S. Basran, G. Boyd, K. R. Patel. Is high-dose fluticasone propionate via a metered-dose inhaler and Volumatic as efficacious as nebulized budesonide in adult asthmatics?. *Respir Med* 1998;92:111-7
17. Harold S. Nelson, I. Leonard Bernstein, Jordan Fink, Thomas B. Edwards, Sheldon L. Spector et al. Oral glucocorticosteroid-sparing effect of budesonide administered by turbuhaler. A double-blind, placebo-controlled study in adults with moderate-to-severe chronic asthma. *Chest* 1998; 113:1264-71
18. B. A. Otulana, N. Varma, A. Bullock, T. Higenbottam. High dose nebulized steroid in the treatment of chronic steroid-dependent asthma. *Respir Med.* 1992;86:105-8
19. Peter K. Jeffery. Remodeling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Cir Care Med.* 2001;164:S28-S38
20. Boorsma, M., N. Andersson, P. Larsson, A. Ullman. Assessment of th relative systemic potency of inhaled fluticasone and budesonide. *Eur. Respir. J.* 1996;9:1427-32
21. Lonnebo, A., A. Grahnen, B. Jansson, R. M. Brundin, A. Ling-Anderson, S. A. Eckernas. An assessment of the systemic effects of single and repeated doses of inhaled fluticasone propionate and inhaled budesonide in healthy volunteers. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1996;49:459-63
22. Donnelley, R., K. M. Williams, A. B. Baker, C. A. Badcock, R. O. Day, J. P. Seale. Effects of budesonide and fluticasone on 24-hour plasma cortisol : a dose-response study. *Am. J. Respir. Crit. Care.* 1997;156:1746-51
23. Dluhy RG. Assessment of systemic corticosteroid activity. *Respir Med* 1997;91:S32-3

24. Andrew M. Wilson, MBChB ; Lesley C. McFarlane, HNC ; and Brian J. Lipworth, MD. Systemic bioactivity profiles of oral prednisolone and nebulized budesonide in adult asthmatics. *Chest* 1998;114:1022-7
 25. Maryanne B. Scott, David P. Skoner. Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S200-9
-