

□ 원 저 □

## 급·만성 기관지염 환자에서 엘도스®(Erdosteine)의 임상효과 — 염산 암브록솔과의 무작위 이중맹검 비교시험 —

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김석찬, 이상학, 송소향, 김영균, 문화식, 송정섭, 박성학

= Abstract =

### Clinical Efficacy of Erdosteine in Patients with Acute or Chronic Bronchitis — A Randomized, Double Blind, Comparative Study vs. Ambroxol —

Seok-Chan Kim, M.D., Sang-Hoak Lee, M.D., So-Hyang Song, M.D., Young-Kyoon Kim, M.D.  
Hwa-Sik Moon, M.D., Jeong-Sup Song, M.D., Sung-Hak Park, M.D.

*Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea*

**Background :** Erdosteine is a thiol derivative developed for the treatment of chronic obstructive bronchitis, including acute infective exacerbation of chronic bronchitis. Erdosteine has mucomodulating and antioxidant properties and especially exhibits excellent gastrointestinal tolerability.

**Methods :** The study was conducted as a prospective evaluation, with 2 comparative groups orally treated with erdosteine 300mg (b.i.d.) or ambroxol 30mg (b.i.d.) for 7 days and the design of trial was double-blind. The treatments have been assigned randomly to patients (n=80) with acute or chronic bronchitis. The primary end-point used to determine efficacy in this study was subjective symptoms including expectorating frequency, expectoration volume, expectorating difficulty, expectoration viscosity, cough intensity and dyspnea. The secondary end-points of efficacy was the result of arterial blood gas analysis and pulmonary function test. Safety was evaluated with adverse drug reactions and laboratory tests monitoring. 61 patients was included in the efficacy analysis, due to the fact that 19 patients drop-out for different reasons. The obtained values have been analyzed with paired t-test, ANOVA test, multivariate t<sup>2</sup>-test, repeated measures analysis of covariance, two sample t-test, loglinear-logit model analysis, Fisher's exact test.

**Results :**

- 1) There was no significant difference on demographic data and vital signs between erdosteine and ambroxol treated groups.
- 2) The comparison between erdosteine and ambroxol treated groups showed no significant difference in

improvement of each symptom in spite of the more favorable efficacy obtained with erdosteine. No difference on the contrary was observed for arterial blood gas analysis and pulmonary function test.

3) As safety is concerned, no clinical significant changes in laboratory test and symptom were induced in erdosteine and ambroxol treated group and two patients in ambroxol treated group drop-out for adverse reactions in symptom.

4) In the evaluation of final clinical efficacy, erdosteine improved more effectively patient's overall symptoms {very good effect (11/31), good effect (12/31), moderate effect (6/31), no effect (2/31), aggravation (0/31)} than ambroxol {very good effect (6/30), good effect (14/30), moderate effect (5/30), no effect (4/30), aggravation (2/30)}. And the probability of symptomatic improvement by erdosteine compared to ambroxol was 2.5 times. ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** This study showed that erdosteine was clinically effective and safe drug for treatment of acute and chronic bronchitis.

**Key words :** Erdosteine, Ambroxol, Bronchitis, Mucolytics

## 서 론

객담은 인체의 정상적인 방어기전에 의해 생성되지만, 잘 배출되지 않을 경우에는 기도 폐쇄 및 이차성 세균 감염 등의 심각한 합병증을 초래하게 된다. 따라서 객담이 많이 생성되는 급성 및 만성 호흡기 질환 환자들에 있어서는 원활한 객담배출 여부가 치료 및 예후에 매우 중요한 영향을 미치게 된다. 현재 다양한 성분의 거담제들이 개발되어 사용되고 있으며, 경구용으로는 크게 Ambroxol제제와 Acetylcysteine제제 두 종류가 주종을 이루고 있다. 이러한 경구용 거담제들이 효과적으로 작용을 나타내기 위해서는, 우선 소화과정에서 주 거담성분이 손상되지 않고 흡수되어야 하고, 소화기 부작용이 없어야 하며, 대사과정을 거치면서 지속적인 혈중 농도를 유지해야 하는데, 종전에 개발된 거담제들 중 이와 같은 조건을 모두 만족시키는 거담제는 드물다.

Erdosteine은 사람의 혈액 내에서 정상적으로 존재하는 아미노산인 homocysteine 유도체로서 methionine의 대사체로부터 유도된다<sup>1)</sup>. 화학구조식은 N-

(carboxymethyl thioacetyl)-homocysteine thiolactone 이고 화학명은[(2-oxy-3-tetrahydrothienyl-carbameoyl)-methylenthil]acetic acid로서 급·만성 호흡기질환의 치료에 객담용해제로서 그리고 환기기능의 개선제로서 역할을 할 것으로 생각된다<sup>2, 3)</sup>.

Erdosteine은 활성 대사물내에 free-SH기를 지니는 sulfhydrylic group의 거담제로서, 약리작용은 객담의 주성분인 mucopolysaccharide를 분해하여 객담을 액화시킴으로써 나타나게 된다<sup>1)</sup>. Erdosteine은 주요한 객담용해제로 사용되는 N-acetylcysteine<sup>4)</sup>, Ambroxol<sup>5)</sup> 등과 비교 임상연구한 결과 만성 호흡기 질환 환자에게 객담 용해작용 및 거담 효과면에서는 물론 내약성·안전성면에서도 우수성이 보고되고 있다. 이에 약리기전이 다르기는 하지만, 현재 유효성 및 안전성이 입증되어 임상에서 널리 사용되고 있는 Ambroxol과의 무작위 이중맹검 비교 임상연구를 통해 급성 및 만성 기관지염 환자에서 Erdosteine의 임상적 유용성을 평가하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1996년 4월 15일부터 12월 26일까지 가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 급만성 기관지염으로 치료받은 환자로서 다량의 객담배출 혹은 객담배출 곤란을 주증상으로 외래 추적관찰이 가능하였던 18세에서 70세의 남녀 80명을 대상으로 하였다. 임신 또는 수유중이거나 임신 가능성이 있는 환자, 본 임상시험에 참여하기 전 1주 이내에 2 수용체 항진제, 항부교감신경제, 칼슘 channel 길항제, 객담용해제와 부신피질호르몬을 사용한 적이 있는 환자, Thiol 유도제에 대한 과민반응의 병력이 있는 환자, 만성 간질환 환자, 만성 신질환 환자, 본 임상시험의 최종 평가에 영향을 미칠 것으로 판단되는 만성 진행성 질환을 지닌 환자(각종 암, 당뇨병 환자) 등은 본 임상시험에서 제외하였다.

### 2. 방법

가톨릭대학교 의과대학 부속 강남성모병원 임상시험위원회에서 임상시험계획에 대한 승인을 받고 임상시험을 시행하였으며, 환자에게 충분한 설명 후 동의서에 서명하게 하였고, 환자일일기록카드(자각증상점수 기록표와 부작용기록표)를 배부하였다. 임상효과 및 안전성을 평가하기 위한 기본 검사로서 동맥혈가스검사, 폐기능검사, 흉부X-선 검사, 혈액학적검사, 혈액 화학적검사, 소변검사를 실시하였다. 그리고 난수표를 이용하여 작성된 무작위표(randomization table)에 따라 시험약 또는 대조약을 투여하였다. 이때 시험약과 대조약은 두 경질캡슐의 크기 및 색상을 같게 하여 의사나 환자 모두 어떤 종류의 약을 투여받는지 모르게 하였다. 본 약제 투여 기간 중 피험자 제외기준에 제시한 약제를 제외하고는 환자의 치료를 위해 필요한 다른 약제의 병용을 제한하지 않았다. 단, 항생제 병용 투여시에는 동일한 성분 및 용량을 시험약과 대조

약 투여군에 고루 분포되도록 하는 것을 원칙으로 하였다. Erdosteine 투여군에는 1일 2회, 1회 300mg을 복용하도록 하였으며 Ambroxol 투여군에는 1일 2회, 1회 30mg을 복용하도록 하였다. 3일동안 약제를 복용한 후, 그동안 기록한 환자일일기록카드와 미복용한 약제를 가지고 4일째에 다시 방문하도록 지시하였다. 첫번째 방문시에 시행한 기본검사들의 결과를 확인하고, 자각증상점수기록표와 부작용기록표 작성이 부진하거나 연구를 계속진행할 수 없을 정도의 심한 부작용이 있었던 환자들 및 기본검사 결과에서 연구를 계속 진행하기에 부적합하다고 판단되는 비정상 소견(예를 들어 심한 간기능 장애 또는 신기능 장애 등)이 발견된 환자들을 제외하고, 나머지 환자들은 4일동안 약제를 더 복용한 후, 추가로 기록한 환자일일기록카드와 미복용한 약제를 가지고 8일째에 다시 방문하도록 지시하였다. 총 연구기간동안 회수된 자각증상점수기록표 및 부작용기록표의 작성이 부진한 환자들은 최종결과판정 대상에서 제외시키고, 그 외의 환자들에 대해서는 임상효과 및 안전성 평가를 위하여 첫번째 방문시에 시행했던 검사들을 다시 시행하여 최종결과판정 대상으로 삼았다. 이때 흉부 X-선 촬영은 기본검사서에서 이상이 있었던 환자들에 한해서만 재검사를 시행함을 원칙으로 하였다.

부작용 발생 유·무와 그 정도를 4단계로 나누었고(0-부작용이 없었음, 1-부작용이 가끔 나타나지만 일상 생활에 전혀 지장이 없음, 2-부작용 때문에 일상 생활에 다소 지장이 있음, 3-부작용이 너무 심하여 더 이상 약제를 복용할 수 없음), 부작용 발현일, 부작용의 처치, 부작용의 소실 여부, 부작용 소실일, 연구약물과의 관계를 환자증례기록표에 기재하였다.

효과 평가는 시험약 또는 대조약을 7일간 투여 완료하고 임상시험 도중에 중지·탈락되지 않은 환자에 대하여 실시 하였다. 환자 개인별로 자각증상점수기록표에 나타난 각 증상점수(0, 1, 2, 3)를 기준으로 하여 날짜별로 평가하였다. 각 약제 투여군의 효과 평가는 1일째(0 day) 점수와 8일째(7 day) 점수의 차이에 근거한 paired t-test로 검정하였고, 약제 투여

군간의 효과평가는 ANOVA test 와 multivariate t2-test로 검정하였다. 시간에 따른 각 자각증상에 대한 효과의 비교평가는 약제종류를 모집단으로, 치료일수를 반복요인으로, 점수를 반응값으로, 1일제(투약전) 점수를 공변량으로 하는 반복측정자료에 대한 공분산분석법 (repeated measures analysis of covariance)으로 검정하였다. 모든 검정은 p값 0.05 이하일 경우에 의미있는 차이로 간주하였다.

동맥혈가스검사, 폐기능검사에 대한 효과평가는 1일제와 8일제 측정된 반응값을 이용하여 paired t-test로 검정하였다. 약제 투여군간의 항목별 검사소견에 대한 효과의 차이는 8일제의 측정값에서 1일제의 측정값을 뺀 값을 기준으로 two sample t-test로 검정하였다. 환자 개인별 최종효과평가는 객담량과 객담배출용이도 모두 증상이 있을때와 객담량 또는 객담배출용이도 중 1개만 증상이 있을 때에 한하여 6가지 자각증상 중 객담량과 객담배출용이도의 개선정도를 가지고 5가지 효과평가기준(아주좋은효과, 좋은효과, 경도효과, 무효과, 악화)으로 1차 평가를 한후, 그외의 4가지 자각증상 중 환자가 호소하는 증상에 대해서 개선정도를 기준으로 2차 평가를 하였다. 각 약제 투여군별로 5가지 최종효과평가기준에 따라 최종 효과를 분석하였으며, 각 약제의 치유율을 추정하고 95% 신뢰구간을 구하였다. Loglinear-Logit 모형 분석방법을 적용하여 약제 투여군 간의 최종 효과를 비교 분석하였으며, 이때 악화된 환자수(0명 또는 1명)가 너무 작아서 신뢰성이 낮아지는 것을 막기 위해 4가지 최종효과평가로 순서형화하여 효과 차이 유무를 판정하였다. 자각증상에 의한 부작용 발현 건수의 평가는 각 약제군에서 부작용 발현 확률을 구하였고, 두 약제군 간의 평가는 비율차 검정을 이용하였다. 환자 1인당 평균 부작용 발현 건수 및 환자 1인당 평균 부작용 발현 점수의 평가는 약제군간 비교에 있어 two sample t-test 를 이용하였다. 검사소견의 평가는 1일제와 8일제 측정된 값을 이용하여 paired t-test 와 Fisher's exact test로 검정하였고 두 약제군 간의 평가는 two sample t-test로 하였다.

## 결 과

다량의 객담배출 혹은 객담배출곤란을 주증상으로 하는 총 80명 (남자 57명, 여자 23명)의 급성 및 만성 기관지염 환자가 본 연구에 참여하였다. 이들은 무작위표에 따라 임의로 할당되었는데, Erdosteine군 40명 (남자 29명, 여자 11명), Ambroxol군 40명 (남자 28명, 여자 12명)이었다. Erdosteine군은 9명(5명:프로토콜 위반, 3명:3일제 또는 8일제 방문 안함, 1명:연구도중 천식 발작)이 탈락되었고, Ambroxol군은 10명(6명:프로토콜 위반, 2명:3일제 또는 8일제 방문 안함, 2명:부작용 발생)이 탈락되어 총 80명의 환자 중 61명(Erdosteine군:31명, Ambroxol군:30명)이 본 연구를 종료하였다(Fig. 1).

본 연구에 참여한 환자들은 급성 기관지염 9명(Erdosteine군 6명, Ambroxol군 3명)이고 만성 기관지염 71명(Erdosteine군 34명, Ambroxol군 37명)이었다. 환자의 주증상은 다량의 객담 76명, 객담배출곤란 43명, 기침 62명, 호흡곤란 16명, 열 1명, 인후불쾌감 1명, 객혈 1명이었다. Erdosteine군은 17명, Ambroxol군은 21명이 기초질환 및 과거 병력을 가지고 있었다. 평균연령은 41세였으며 혈압, 맥박수, 체온 등의 인구학적 자료 및 임상적 특징은 두 집단간에 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Erdosteine군과 Ambroxol군의 치료시작 전(1일제)과 치료시작 7일(8일제)후에 동맥혈가스검사 및 폐기능검사를 시행하여 효과를 비교한 결과 두 군간의 차이는 없었다(data not shown).

흉부 X-선 검사에서는 1일제 검사에서 이상이 있어서 8일제 검사를 시행한 22명 중 Erdosteine군에서 1명이 호전을 보였다. 또한 호흡기 증상의 정도에 따라 0점에서 3점으로 점수를 주었는데 Erdosteine군은 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도에 대한 증상점수는 유의하게 감소하였고( $p < 0.001$ ), 호흡곤란의 증상점수도 유의하게 감소하였다( $p < 0.01$ ). Ambroxol군은 객담배출횟수, 객담

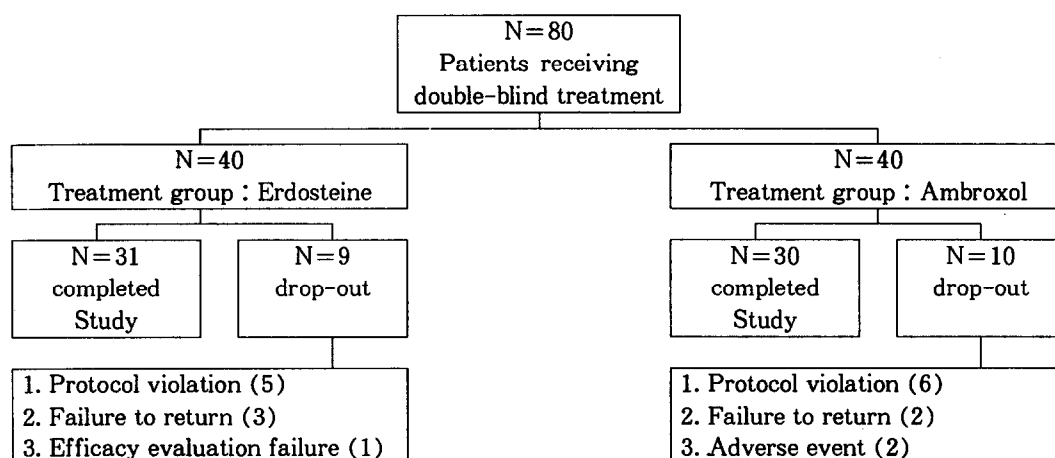


Fig. 1. Randomized double blind disposition of patients who were included in the clinical trial.

Table 1. Clinical characteristics of two patients groups treated with Erdosteine or Ambroxol.

Variables		Erdosteine	Ambroxol
Demographic data	Total number (Sex:M/F)	40(29/11)	40(28/12)
	Mean age (years) $\pm$ SD	41.3 $\pm$ 13.2	41.6 $\pm$ 13.9
	Mean height (cm) $\pm$ SD	168 $\pm$ 8.6	167 $\pm$ 8.7
	Mean weight (Kg) $\pm$ SD	66.7 $\pm$ 11.0	65.4 $\pm$ 13.9
Vital sign	Mean Systolic BP (mmHg) $\pm$ SD	123.6 $\pm$ 10.0	123.7 $\pm$ 13.3
	Mean Diastolic BP (mmHg) $\pm$ SD	79.4 $\pm$ 6.6	79.2 $\pm$ 6.5
	Mean Pulse (/min) $\pm$ SD	71.1 $\pm$ 6.1	71.6 $\pm$ 5.7
	Mean Temperature ( $^{\circ}$ C) $\pm$ SD	36.5 $\pm$ 0.1	36.5 $\pm$ 0.1
Diagnosis	Acute bronchitis (patients)	6	3
	Chronic bronchitis (patients)	34	37
Symptoms	Profuse sputum (patients)	39	37
	Expectorating difficulty (patients)	23	20
	Cough (patients)	33	29
	Dyspnea (patients)	6	10
	Fever (patients)	0	1
	Others (patients)	1*	1**
Underlying disease (patients)		17	21

\* : throat discomfort, \*\* : blood tinged sputum

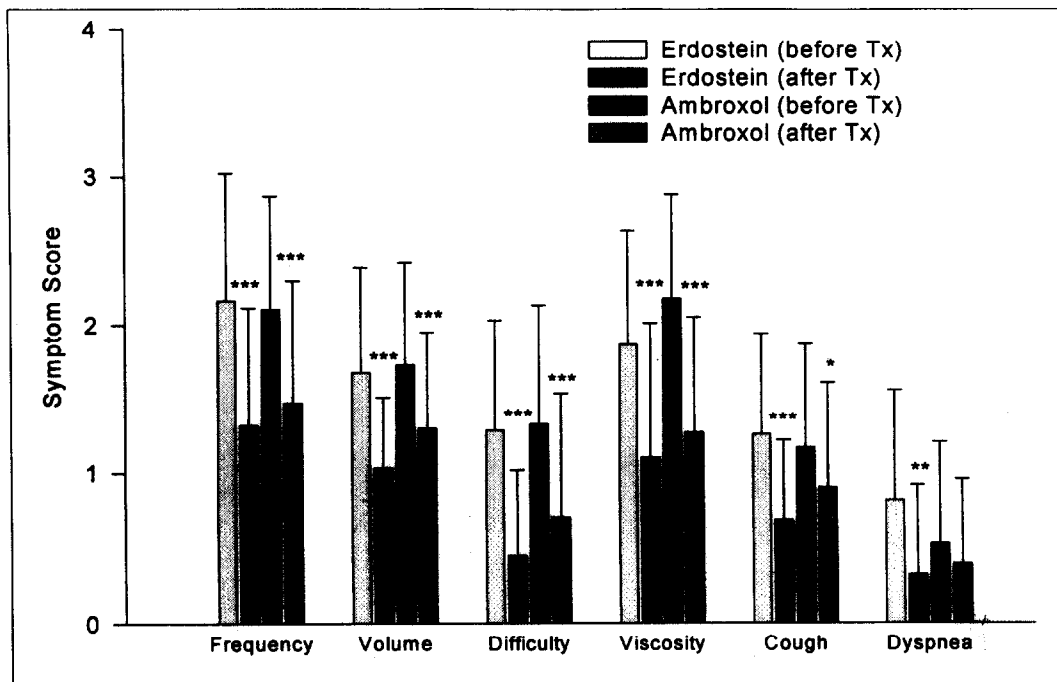


Fig. 2. Changes of symptom scores before and after treatment with Erdosteine or Ambroxol.

(\* :  $p < 0.05$ , \*\* :  $p < 0.01$ , \*\*\* :  $p < 0.001$ )

량, 객담배출용이도, 객담점도의 증상점수가 유의하게 감소하였고( $p < 0.001$ ), 기침도 유의하게 감소하였으나( $p < 0.05$ ), 호흡곤란은 호전이 없었다(Fig. 2).

두 군사이의 치료효과를 비교하였을 때, 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도 등의 증상은 두군 모두 치료 전후에 통계적으로 유의성 있게 호전되었으며, 호전정도에 대한 두 군간의 차이는 없었다. 기침정도와 호흡곤란의 호전정도는 Erdosteine군이 Ambroxol군에 비해서 통계적 유의성이 더 높았다. 두 군에서 각 증상의 점수를 치료시작 전(1일째)부터 치료시작후 7일(8일째)까지 매일 기록하여 비교한 그래프에서도 역시 Erdosteine군이 Ambroxol군에 비해 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도, 호흡곤란의 증상점수가 더 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3).

혈액학적검사, 혈액화학적검사 및 소변검사 등을 치

료시작 전과 치료시작 7일 후에 검사하여 비교한 결과 치료 전후 변화가 임상적으로 의미는 없었으며 두 군간의 유의한 차이는 없었다(data not shown).

부작용에 대해서도 발생여부와 정도에 따라 점수를 주었다. 부작용 발현 건수에 있어서 Erdosteine군은 18예(45%), Ambroxol군은 16예(40%)로서 두 군간의 차이는 없었고 ( $p = 0.3255$ ), 환자 1인당 평균 부작용 발현건수(한 환자가 14개 부작용 항목 중에서 경험할 수 있는 평균 부작용 수)에 있어서 Erdosteine군은  $0.92 \pm 1.43$ , Ambroxol군은  $0.77 \pm 1.20$ 로서 두 군간의 차이는 없었다( $p = 0.6151$ ). 또한 환자 1인당 평균 부작용점수(한 환자가 14개 부작용 항목 중에서 경험할 수 있는 평균 부작용 점수)에 있어서 Erdosteine군은  $1.07 \pm 1.74$ , Ambroxol군은  $1.20 \pm 2.46$ 이었으나 각 군의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다 ( $p = 0.7941$ )(Fig. 4).

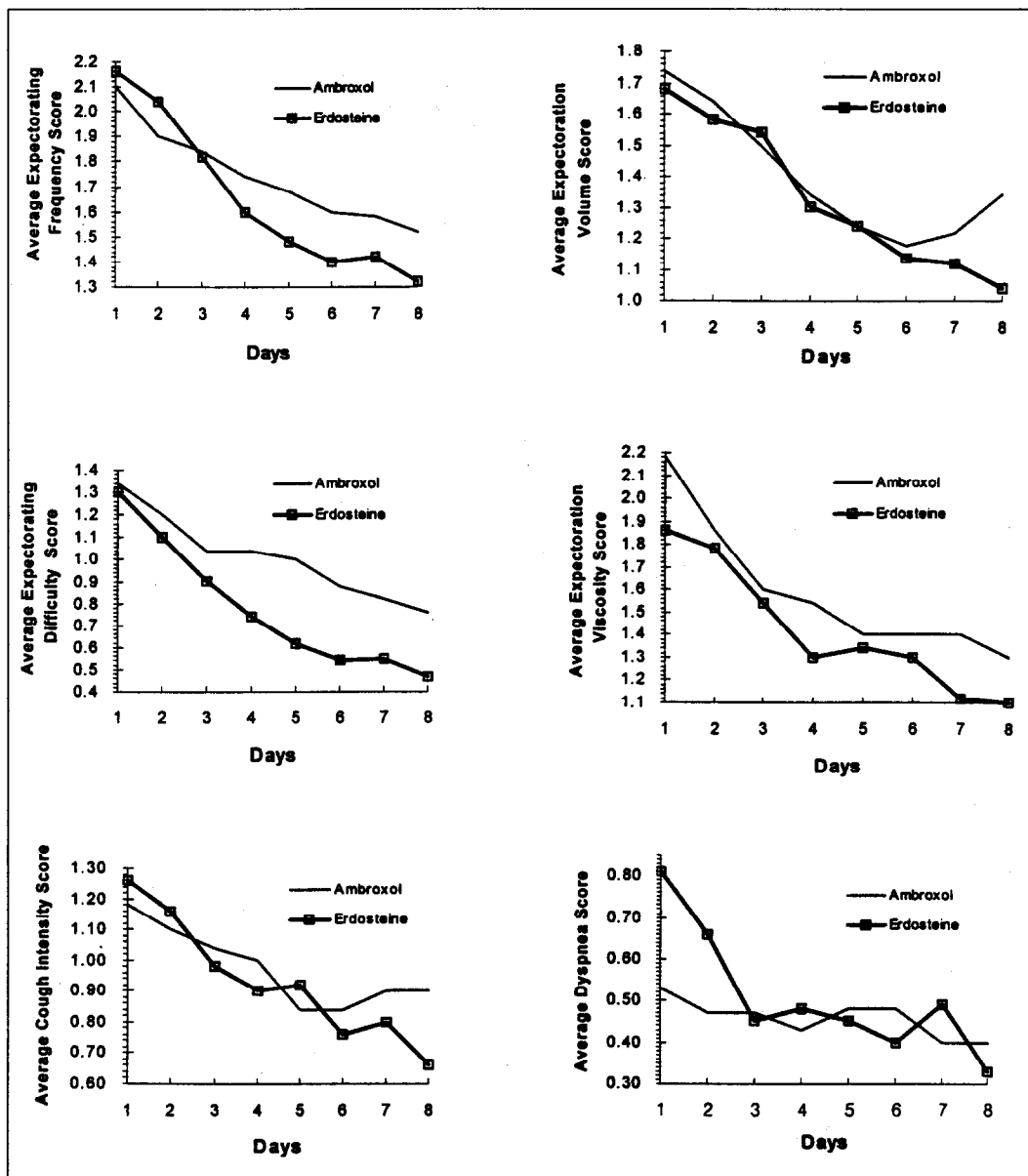


Fig. 3. Change of symptom scores after treatment with Erdosteine or Ambroxol in patients with acute or chronic bronchitis (Repeated measures analysis of covariance test).

부작용의 소실은 임상연구가 끝나는 날까지 Erdosteine군에서는 모두 소실되었으나 Ambroxol군은 4명(10개 항목)에서 임상연구가 끝나는 날까지 소실

되지 않았고 2명은 부작용으로 인해 연구를 중단하였다. 부작용이 발생한 환자중 Ambroxol군 2명이 연구약물과 관계가 있었다.

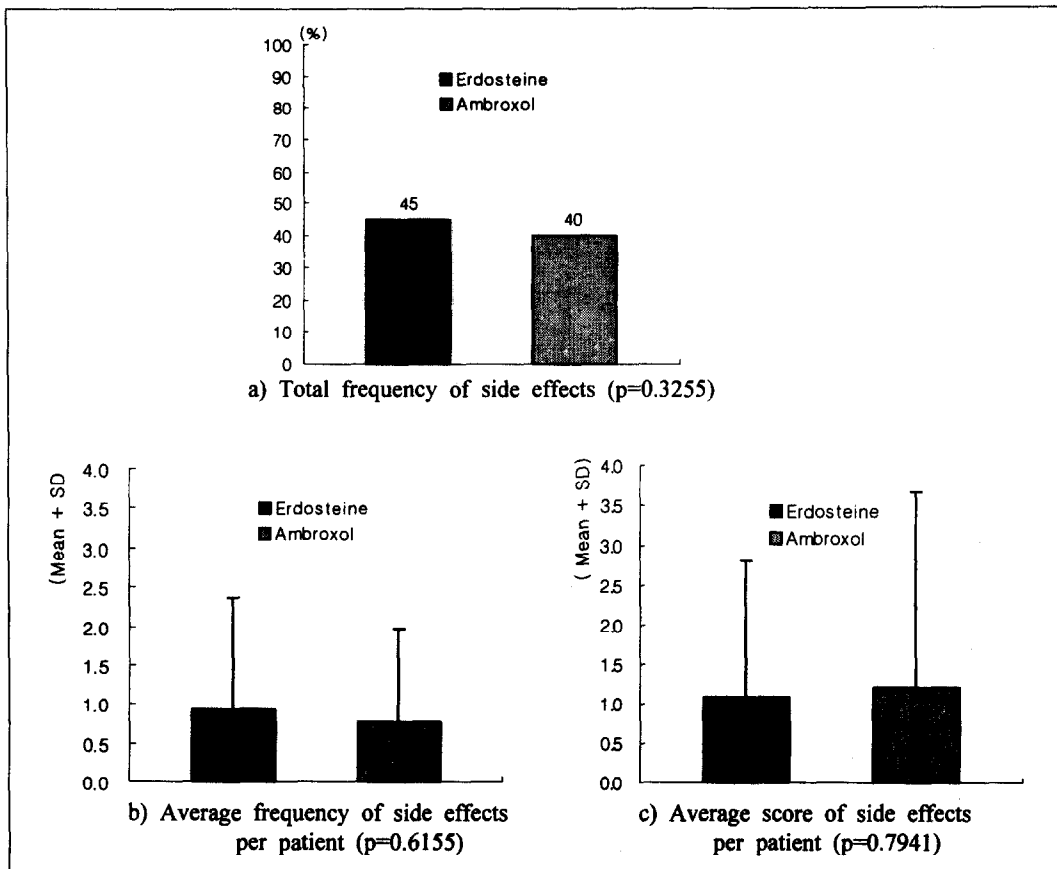


Fig. 4. Comparison of side effects during trial period. There were no significant differences between two groups.

약물의 최종효과는 5단계로 나누어 평가한 결과 Erdosteine군은 아주좋은효과 11명(11/31, 35%), 좋은효과 12명(12/31, 39%), 정도효과 6명(6/31, 19%), 무효과 2명(2/31, 6%), 악화 0명(0/31, 0%)이었고, Ambroxol군은 아주좋은효과 6명(6/30, 20%), 좋은효과 14명(14/30, 47%), 정도효과 5명(5/30, 17%), 무효과 4명(4/30, 13%), 악화 1명(1/30, 3%)이었다(Fig. 5).

5단계의 최종효과평가를 순서화하여 Loglinear-Logit 모형 분석방법을 적용하여 두 약제의 최종효과 차이를 비교한 결과, 모형선정의  $p$  값이 0.5600 ( $p$

$>0.05$ ) 로서 Loglinear-Logit 모형의 적용이 타당하며, 이러한 근거에 의하여 볼 때, 두 시험약 Erdosteine과 Ambroxol 간의 효과의 차이가 통계적으로 유의하며( $p<0.05$ ), Erdosteine은 Ambroxol에 비해 증상이 개선될 확률이 e0.9169 (약 2.5배) 만큼 높았다(Table 2).

## 고 찰

Erdosteine은 homocysteine 유도체로서 methionine의 대사체로부터 유도되며<sup>1)</sup>, 급·만성 호흡기질환



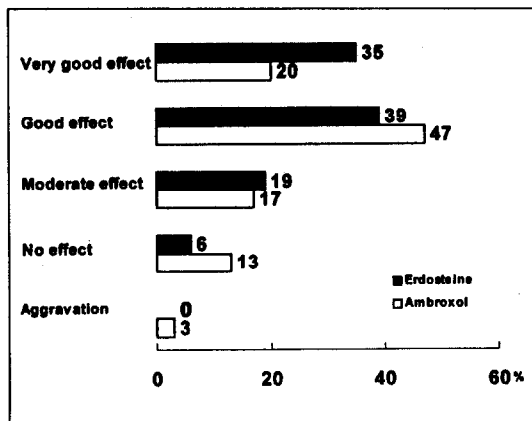


Fig. 5. Evaluation of final clinical efficacy of Erdosteine and Ambroxol in patients with acute or chronic bronchitis.

Table 2. Evaluation of final clinical efficacy of Erdosteine compared to Ambroxol treated groups

	Estimate	p-value
Model	0.9169	0.0450
Likelihood ratio	—	0.5600 ( $p > 0.05$ )

(Loglinear-Logit model analysis.  $p < 0.05$ )

의 치료에 객담용해제로서 역할을 할 것으로 생각되고 있다<sup>2)</sup>.

Erdosteine은 점액의 생성 및 점도를 조절하고 점막섬모운동을 증가시켜 객담배출을 용이하게 한다<sup>6,7)</sup>. 또한 청소작용, 항산화작용<sup>8,9)</sup> 및 객담내의 항생제 침투능력을 증가시키는 효과<sup>6)</sup>도 가지고 있다. 이런 약리작용은 유리산기에 의한 산화 불활성화로부터  $\alpha$ -1-antitrypsin을 보호하는 작용기전에 의한 것으로 생각되고 있다<sup>10)</sup>. 또한 객담의 점도 및 기관지 염증을 약화시켜 항생제의 침투능력을 증가시키는 것으로 생각되고 있다<sup>10,11)</sup>. 또한 경한 위장관 증세이외에 부작용이 거의 없는데 이런 안전성은 화학적으로 저지된 2개의 sulfhydryl기를 가지고 있기 때문으로 설명되고 있는데, 즉 sulfhydryl기는 간대사후 바로 기관지벽

에서 객담용해와 청소작용을 하기 때문에 위장관 점막에 해로운 작용을 하지 않는다<sup>5,6,12~14)</sup>.

유럽에서 만성 기관지염환자 226명을 대상으로 Erdosteine과 Amoxicillin을 병용투여 후 객담의 성상과 점도, 객담 배출의 용이도, 기침, 호흡곤란의 정도, 기침 및 청진소견의 호전 등을 보였다<sup>9)</sup>.

만성 기관지염 환자의 급성 악화시에 Erdosteine과 Amoxicillin을 병용투여시 객담내에 항생제의 농도를 증가시켜서 임상증상을 더욱 효과적으로 조기에 호전시킬 수 있으며 경한 위장관 증세이외에는 부작용이 거의 없다고 알려져 있다<sup>15)</sup>. 이처럼 다수의 연구에서 만성기관지염에서 Erdosteine의 투여로 증상의 호전이 있었다고 보고하였다.

Erdosteine의 안전성에 대해서 Marchioni는 10일간 Erdosteine을 600mg을 투여하였는데 심각한 합병증을 나타낸 경우는 없으며<sup>16)</sup>, Olivieri와 Ciaccia등도 만성 기관지염환자에서 14일간 Erdosteine을 900mg을 투여하였는데 심각한 합병증이 있었던 경우는 없었다<sup>17,18)</sup>.

본 연구에서는 치료효과를 평가하기 위하여 동맥혈 가스검사 및 폐기능검사를 치료 전·후로 비교하였는데, 치료 전·후에 이들 소견은 차이를 보이지 않았고, 두 군간의 차이도 없었다.

자각증상의 개선 효과는 Erdosteine군과 Ambroxol군 모두에서 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도는 유의하게 호전되었다. 전반적으로 Erdosteine이 Ambroxol에 비해 더 유의하게 호전되었지만 두 군사이의 차이는 유의하지 않았다(Fig.3).

약제효과의 최종효과판정을 6가지 자각증상의 개선 정도 및 호전여부를 중심으로 하여 환자개인별 최종효과평가기준에 의하여 아주좋은효과(Erdosteine 11명, Ambroxol 6명), 좋은효과(Erdosteine 12명, Ambroxol 14명), 경도효과(Erdosteine 6명, Ambroxol 5명), 무효과(Erdosteine 2명, Ambroxol 4명), 악화(Erdosteine 0명, Ambroxol 1명), 즉 5단계로 순서형화하여 Loglinear-Logit 모형 분석방

법을 적용하여 두 약제의 최종효과 차이를 비교한 결과 Erdosteine군이 Ambroxol군보다 증상이 개선될 확률이 2.5배로 높았으며 통계적으로도 유의하였다( $p < 0.05$ )(Fig. 5. Table 2).

혈액학적검사, 혈액생화학적검사, 소변검사에서 두 군에서 아무 이상이 없었고, 부작용의 발생은 두 군 사이에 차이는 없었다(Fig. 4). 발생한 부작용은 모두 경증이었으며, 빨리 소실되었으며 이런 부작용 때문에 환자 스스로 시험약을 중단하거나 연구를 계속 진행하지 못한 경우는 Ambroxol군에서만 2명이 있었고, Ambroxol군의 4명은 임상연구가 끝나는 날까지 부작용이 소실되지 않았다.

이 연구의 제한점은 동맥혈가스검사에 환자가 통증을 호소하는 경우가 많았으며 검사를 거부하거나 재방문을 하지 않아 중도탈락이 예상보다 많았던 점이다.

본 연구의 결과로 볼 때 Erdosteine은 앞에서 연구된 바와 같이 객담배출의 빈도 및 용이성, 객담의 양 및 점도, 기침 그리고 호흡곤란의 증상을 호전시키는 데 효과가 있었고, 경증의 위장관 증상이 일시적으로 발생하였지만 모두 소실되었고 부작용이 매우 경미하였다. 또한 기존의 거담제인 Ambroxol과 비교하여 볼 때 검사소견과 자각증상소견에서는 통계학적으로 유의한 차이는 보이지는 않았지만 더 효과적으로 증상이 호전되는 경향을 보였고, 환자의 증상이 개선될 확률은 2.5배로 유의한 차이를 보였다. 그러므로 이상의 결과로 보아 Erdosteine은 급·만성 기관지염 환자의 치료에 있어 그 효과와 안전성에 있어 우수한 약물이라고 할 수 있을 것이다.

## 요 약

### 연구배경 :

Erdosteine은 만성 기관지염 급성 악화시는 물론 만성 폐색성 기관지염 치료제로 개발된 Thiol 유도체로서 점액조절작용, 항산화작용이 있으며, 특히 위장관 부작용이 거의 없다. 본 연구에서는 현재 유효성 및

안전성이 입증되어 임상에서 많이 처방되고 있는 Ambroxol과의 비교임상연구를 통해 급성 및 만성 기관지염 환자에서 Erdosteine의 임상적 유용성을 알아 보고자 하였다.

### 방 법 :

본 연구는 무작위 이중맹검 비교시험으로서 전향적 연구방법으로 수행되었다. 급·만성 기관지염으로 다량의 객담배출 혹은 객담배출곤란을 주증상으로 하는 80명을 무작위로 할당하여 Erdosteine 투여군에는 1일 2회, 1회 300mg, Ambroxol 투여군에는 1일 2회, 1회 30mg을 총 7일간 투여하였다. 1차 효과평가기준으로는 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도, 호흡곤란을 포함한 자각증상이 평가되었고, 2차 효과평가기준으로는 동맥혈가스검사, 폐기능검사가 평가되었다. 안전성은 부작용과 임상병리검사로 평가하였다. 총 80명의 환자 중 61명(Erdosteine군 : 31명, Ambroxol군 : 30명)이 본 연구를 종료하였고 19명은 중도 탈락되었다. 결과의 분석은 paired t-test, ANOVA test, multivariate t2-test, Repeated measures analysis of covariance, two sample t-test, Loglinear-Logit model analysis, Fisher's exact test를 이용하여 유의성을 검정하였다.

### 결 과 :

1) 두 군간의 환자배정에 있어서 인구학적, 임상적 특징은 차이가 없었다.

2) 동맥혈가스검사, 폐기능검사에서는 두 군간의 차이는 없었고, 자각증상에서는 Erdosteine군은 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도, 호흡곤란에서, Ambroxol군은 객담배출횟수, 객담량, 객담배출용이도, 객담점도, 기침정도에서 유의하게 호전을 보였다. 통계적으로 유의하지 않았으나 Erdosteine군이 Ambroxol군에 비해 더 유의하게 호전되는 경향을 보였다( $\alpha = 0.05$ ).

3) 혈액학적검사, 혈액화학적검사 및 소변검사에서 는 각 군 모두 임상적으로 의미있는 변화는 없었고 두 군간의 차이도 없었으며, 자각증상에서는 Ambroxol

군에서만 4명이 연구 종료시까지 부작용이 소실되지 않았고 2명은 연구를 중단하였으나 두 군간의 차이는 없었다.

4) 각 약제의 최종효과평가에서 Erdosteine군은 31명 중 아주좋은효과 11명, 좋은효과 12명, 경도효과 6명, 무효과 2명, 악화 0명이었고 Ambroxol군은 30명 중 아주좋은효과 6명, 좋은효과 14명, 경도효과 5명, 무효과 4명, 악화 1명이었으며 Erdosteine군이 Ambroxol군에 비해 증상이 개선될 확률이 약 2.5배만큼 높았다 ( $p < 0.05$ ).

#### 결 론 :

Erdosteine은 급성 및 만성 기관지염 환자의 치료에 있어 그 효과와 안전성에 있어서 우수한 약물이라고 할 수 있다.

### 감사의 글

본 임상연구의 계획단계와 자료의 분석과정에서 통계 처리에 도움을 주신 서경대학교 응용통계학과 정형기 교수님께 감사드립니다.

### 참 고 문 헌

1. Fregnan GB : Erdosteine. Drugs of the future. 15 (9) : 887, 1990.
2. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A, D'Ippolito R, Fregnan GB : Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. Respiration 58(2) : 91, 1991.
3. Fumagalli G, Balzarotti C, Banfi P, Deco P, Ferrante L, Zennaro M : Erdosteine : A new molecule with mucolytic activity. Clinical and instrumental evaluation in patients with acute exacerbated chronic bronchopneumopathies. Ital J Chest Dis 42 : 299, 1988.
4. Zanasi A, Menarini A : Erdosteine versus N-acetylcysteine in the treatment of exacerbation

- of chronic bronchopneumopathies. A double blind clinical trial. Med Prax 12(4) : 207, 1991.
5. Tellings JC : Erdosteine : Original secretolytic drug with mucociliar activity : A controlled clinical study versus ambroxol. Med Prax 12(4) : 183, 1991.
6. Kerry LD, Stuart N : Erdosteine. New drug profile. 52(6) : 875, 1996.
7. De Bernardi, di Valserra M : Pharmacokinetics of erdosteine fasting and unfasting healthy volunteers after single and multiple dose multiple treatments. Med Prax 13(3/4) : 77, 1992.
8. Vagliasindi M, Fregnan GB : Erdosteine protection against cigarette smoking-induced functional antiprotease deficiency in human bronchiolo-alveolar structures. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 27(5) : 238, 1989.
9. Titti G, Iaia P, Calchi NG : Pharmacokinetics of erdosteine and erythromycin stinoprate when administered alone or in combination to children affected by acute tracheobronchitis. Med Prax 12 (4) : 143, 1991.
10. Gazzani C, Fregnan GB, Vandoni G : In vitro protection by erdosteine against oxidative inactivation of alpha-1-antitrypsin by cigarette smoke. Respiration 55(2) : 113, 1989.
11. Biagi GL, Fregnan GB, Gazzani G, Vandoni G : Erdosteine protection from cigarette smoke induced loss of alpha 1-antitrypsin activity in rat lungs. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 27(5) : 235, 1989.
12. Papalia D, Palermo A : The pharmacokinetics of oral erdosteine in normal geriatric volunteers study. Med Prax 12(4) : 109, 1992.
13. Ciaccia A : Presence of erdosteine and N-thiodiglycolylhomocysteine in bronchoaspirate and plasma from bronchitic patients exposed to

- erdosteine inhalation. *Med Prax* 12 : 133, 1991.
14. De Giovanni L, Fregnan GB, Rabitti C, Murari G, Amato A, Sovera A, Civello IM : Lack of gastric adverse effects of erdosteine in rats and men. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 29(7) : 269, 1991.
  15. Ricevuti G, Mazzone A, Uccelli E, Gazzani G, Fregnan GB : Influence of erdosteine, a mucolytic agent, on amoxycillin penetration into sputum in patients with an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 43(8) : 585, 1988.
  16. Marchioni CF, Polu JM, Taytard A, Hanard T, Nosedà G, Mancini C : Evaluation of efficacy and safety of erdosteine in patients affected by chronic bronchitis during an infective exacerbation phase and receiving amoxycillin as basic treatment (ECOBES). *Int J Clin Pharmacol Ther* 33(11) : 612, 1995.
  17. Olivieri D, Del Donno M, Casalini A, D'Ippolito R, Fregnan GB : Activity of erdosteine on mucociliary transport in patients affected by chronic bronchitis. *Respiration* 58(2) : 91, 1991.
  18. Caiccia A, Papi A, Tschirky B, Fregnan B : Protection of erdosteine on smoke-induced peripheral neutrophil dysfunction both in healthy and in bronchitic smokers. *Fundam Clin Pharmacol* 6 (8) : 375, 1992.