

천식 환자에서 흡입용 스테로이드 장기 사용의 시상하부-뇌하수체-부신축 억제 효과

심다운, 최인선, 김승훈

전남대학교 의과대학 알레르기내과학교실

Suppressive effects of long-term treatment with inhaled steroids on hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthma

Da Woon Sim, Inseon S. Choi, Seung-Hun Kim

Department of Allergy, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

Purpose: Long-term treatment with inhaled steroids (ICS), especially fluticasone that developed lately, may suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This study investigated the relationship between ICS use and HPA axis suppression in asthmatics under ICS treatment for average 4.5 years.

Methods: The medical records of 129 adult asthmatics who received ICS treatment for 6 months or more and underwent a corticotropin stimulation test from January 2005 to August 2013 were retrospectively reviewed.

Results: The patients received ICS only (n=87) were found to have an abnormal response to the corticotropin test in as high as 32.2%, and those received ICS in combination with oral steroids (n=42) had a significantly higher prevalence of the response (71.4%, $P < 0.001$). Abnormal responses to corticotropin occurred depending on ICS daily doses (low, n=8, 12.5%; medium, n=19, 36.8%; high, n=102, 49.0%; $\chi^2 = 4.384$, $P = 0.036$). Among the subjects received ICS only, nasal steroid doses ($P = 0.016$) but not ICS doses ($P = 0.159$) were significantly higher in those with abnormal responses than the others. Among all the subjects, oral steroid use (odds ratio [OR], 4.27; 95% confidence interval [CI], 2.35–11.80; $P < 0.001$) and nasal steroid dose (OR, 1.02; 95% CI, 1.00–1.04; $P = 0.015$) were significant risk factors for HPA axis suppression.

Conclusion: One-third of asthmatics under long-term treatment with ICS showed a suppression of the HPA axis in a dose-dependent manner. Oral or nasal steroid use may be a risk factor for the suppression. However, since our results may have been overestimated due to subject selection bias, further prospective case-control studies are warranted. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:285-292)

Keywords: Adrenal glands, Asthma, Fluticasone, Steroids, Suppression

서 론

천식은 기도의 만성 염증성 질환이며, 흡입용 스테로이드(inhaled glucocorticosteroid, ICS)가 현재의 천식약 중 가장 효과적인 항염증약이다¹⁾. ICS는 천식 증상을 감소시킬 뿐만 아니라 삶의 질을 향상시키고, 폐기능 향상, 기도과민성 감소, 기도 염증 조절, 천식 발작 예방, 천식에 의한 사망 감소 효과가 있는 것이 증명되었다. 그러나 천식을 완치시킬 수는 없어서 ICS를 중단했을 때 상당수의 환자가 수주 혹은 수개월 후에 악화되는 것으로 알려졌다²⁾, 따라서

장기간 약물을 사용하여 조절 상태를 유지하는 치료를 하게 된다.

과거에 많이 쓰던 경구 혹은 주사용 스테로이드에 비해 ICS가 훨씬 부작용이 적은 물론이고, 근래에는 ICS 중에서도 국소 효과가 크면서 경구 생체 이용률(bioavailability)이 적은 우수한 제품들이 개발되어 비교적 전신 부작용이 적은 좋은 치료를 할 수 있게 되었다.^{1,3)} 그러나 천식은 만성병으로서 ICS를 장기간 사용할 수 밖에 없기 때문에 그에 따라 골밀도 저하를 초래할 수 있으며,⁴⁾ 따라서 천식 지침서⁵⁾에서 고용량 ICS를 사용하는 폐경 후 여성에서 골밀도 측정을 권하고 있고, Han 등⁶⁾은 하악골 골밀도 저하가 치아 손

Correspondence to: Inseon S. Choi
Department of Allergy, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, 42 Jebong-ro, Dong-gu, Gwangju 501-757, Korea
Tel: +82-62-220-6571, Fax: +82-62-225-8578, E-mail ischoi@chonnam.ac.kr
Received: January 22, 2014 Revised: May 29, 2014 Accepted: June 2, 2014

© 2014 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/>).

실과도 관련된다 하였고.

시상하부-뇌하수체-부신(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)축 억제 효과에 대해서도 ICS는 성인에서 budesonide 제제로 하루 400 µg 이하에 해당하는 저용량은 문제되지 않고,¹⁾ 고용량을 사용한 경우만 HPA 기능 점검을 해볼 필요가 있다고 권하였다.^{6,7)} 그러나 여러 연구를 종합한 메타분석에서 fluticasone이 beclomethasone, budesonide, triamcinolone에 비해 소변 cortisol치와 아침 혈장 cortisol치에 대한 억제 효과가 크다고 보고하였고,⁸⁾ fluticasone의 국소 치료 효과가 두 배 큼을 감안하여 다른 제제의 절반 용량을 투여하더라도 HPA축에 대한 억제 부작용은 더 큰 것으로 보인다. Schwartz 등⁹⁾은 fluticasone 하루 500 µg 중등도 이하 용량을 사용한 소아 13명에서도 부신기능이 저하됨을 보고하였고, Todd 등¹⁰⁾이 영국 소아과 의사와 성인 내분비내과 의사들 2,912명에게 설문한 결과는 55명(1.9%)이 ICS와 관련하여 급성 부신 위기(adrenal crisis)를 경험하였다고 하였는데 진단 기준에 맞는 33명 중 31명(94%)이 fluticasone을 사용하였다. 나중에 개발된 ciclesonide에 대해서는 Lipworth 등¹¹⁾이 ICS를 12주 동안 치료 후 부신 피질자극 호르몬(adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 자극에 의한 혈청 cortisol치 변화와 24시간 소변 cortisol치를 평가하였을 때 고용량 fluticasone은 유의하게 억제하였지만 ciclesonide는 위약과 차이가 없었다고 하였고, Heller 등¹²⁾은 fluticasone에 동반하여 억제되었던 HPA 기능이 ciclesonide로 대체한 후 호전되었다고 하였다. 따라서 ICS의 HPA축에 대한 효과를 새로운 ICS가 도입됨에 따라 재검토할 필요가 있으며, 천식이 ICS를 장기간 사용해야 하는 만성병이기 때문에 ICS를 장기간 사용한 후 부작용 발생 여부를 검토할 필요가 있는데, 현재까지 이에 대한 연구 성적을 찾기 어려운 실정이다.

국내에서는 1995년에 Lee와 Rhee¹³⁾가 오래 전 개발된 budesonide와 beclomethasone을 12일 동안 투여하는 도중에 아침 혈청 cortisol치와 24시간 소변 cortisol치가 유의하게 저하됨을 보고한 성적이 하나 있을 뿐이다. 이에 본 연구는 나중에 개발된 fluticasone과 ciclesonide를 주로 사용하고 있는 성인 천식 환자들에서 6개월 이상 장기간 ICS를 사용한 후 HPA축에 대한 억제가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 1월부터 2013년 8월까지 전남대학교병원에서 HPA축 기능 평가 방법으로 급속 ACTH 자극검사를 시행한 성인 환자들 중에서 천식 때문에 ICS를 6개월 이상 사용한 129명을 대상으로 하여 진료를 후향적으로 검토하였다. 이 중 7명이 두 차례씩 ACTH 검사를 시행하여 한 차례씩만 각각의 대표 성적으로 분석하였다.

대상자 중 111명(86.0%)이 알레르기/호흡기내과에 천식발작으로 입원 중 검사를 시행하였는데, 그 중 38명(34.2%)은 경구용 스테로이드(oral corticosteroid, OCS)를 같이 사용하였고 다른 12명(10.8%)은 부신기능저하를 의심할 만한 증상이 있어서 HPA축 기능검사를 시행하였다. 입원 담당의 여러 사람에게 검사했던 목적을 물었을 때 ICS 장기간 사용이 HPA축을 억제할 가능성이 염려되었다고 답한 것으로 보아 나머지 환자들 중 상당수도 동일한 이유로 HPA축 기능검사를 하였을 것으로 보인다.

ACTH 자극검사 성적 이외에도 나이, 성별, 사용한 ICS의 종류 및 하루 사용량, 사용 기간, 처방된 ICS 통의 개수로부터 계산한 ICS 총 사용량, 비강분무 스테로이드(nasal corticosteroid, NCS) 사용 개수, 폐기능 1초간강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁), 말초혈액 혈청 총 IgE치, 아침 8시에 측정된 혈청 cortisol치를 추출하였다. HPA축에 영향을 미치는 것으로 알려진 뇌하수체 종양 등 여러 가지 질환을 검토하였으나 대상자 중에서는 없었다. ICS 사용 기간은 ICS 사용 시작 때부터 ACTH 검사 때까지로 정의하였으며, 연구 기간 동안 전남대학병원뿐 아니라 다른 병원에서도 ICS/OCS를 사용하였는지 여부를 검토하였다.

2. 흡입용 스테로이드 사용량에 따른 분류

ICS의 종류에 따라 국소 효과가 다르므로 이 연구에서 가장 많이 사용한 fluticasone propionate를 기준으로 용량을 변환하여 통계 처리하였다.¹⁾ ICS 하루 사용량은 ICS 총 사용량을 사용 기간으로 나눈 값으로 하였고, 하루 사용량 기준 ≤250 µg을 저용량, 250–500 µg은 중등도 용량, >500 µg은 고용량으로 보았으며, 사용량에 따라 대상자를 세 군으로 나누어 비교하였다.

3. 급속 ACTH 검사

아침 8시경에 기저혈청 cortisol치를 측정하고, 합성 ACTH (Synacthen, Dalim BioTech, Hwasung, Korea) 250 µg을 정맥 투여한 후 60분에 혈청 cortisol치를 측정하였다.¹⁴⁾ 혈청 cortisol치는 방사선면역측정법(2470 WIZARD2 Automatic Gamma Counters, PerkinElmer Inc., St. Waltham, MA, USA)으로 하였다. ACTH 자극검사에 대한 정상 반응은 ACTH 자극 전이나 후 어느 것이든 혈청 cortisol치가 18 µg/dL 이상인 경우로 정의하였다.¹⁵⁾ 따라서 ACTH 자극 후 혈청 cortisol <18 µg/dL인 경우 중 기저 cortisol치가 18 µg/dL 이상인 경우는 이상 반응에서 제외하였다. HPA축이 억제된 것으로 본 기저혈청 cortisol치는 ≤3 µg/dL로 하였다.^{16,17)}

4. 기타 임상검사

폐기능검사는 전산화 폐기능검사기(Spiro Analyzer ST-250, Fukuda Sangyo, Tokyo, Japan)를 이용하여 시행하였고, 예상치를 위한 회귀 방정식은 Crapo 등¹⁸⁾의 방식을 사용하였다. 총 IgE치는 형

광효소면역측정법(정상 < 100 IU/mL; Phadia 1000, Thermo Fisher Scientific Inc., Uppsala, Sweden)을 이용하였다.

5. 통계 처리

통계 처리는 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고, 연속 자료 처리 결과는 평균 ± 표준오차로 표현하였다. 그룹 간의 비교 분석은 Student *t*-test, analysis of variance, chi-square test로 하였고, 상관성은 Spearman의 순위상관관계로 하였다. HPA축 억제의 상대적 위험성 분석은 로지스틱 회귀분석으로 검증하였고, *P*값이 < 0.05일 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 흡입용 스테로이드만 사용한 환자들과 경구용 스테로이드를 함께 쓴 환자들 사이의 비교

ICS만 사용한 군(n=87)과 ICS와 OCS를 함께 사용했던 군(n=42) 사이를 비교했을 때 연령, 성별, ICS 사용 기간, ICS 사용 총량, ICS 중 fluticasone 비율, NCS 사용 개수 그리고 FEV₁과 혈청 IgE ≥ 100 IU/mL인 경우 모두 유의한 차이가 없었다. 그러나 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL는 ICS만 사용한 군 11명(12.6%)에 비해 ICS와 OCS를 함께 사용했던 군 11명(26.2%)에서 높은 경향을 나타내었다 ($X^2 = 3.675, P = 0.055$) (Fig. 1). ACTH 자극검사에 이상 반응을 보인 경우는 각각 28명(32.2%)과 30명(71.4%)으로 유의한 차이를 보였으며($X^2 = 17.629, P < 0.001$), 아침 cortisol치나 ACTH 검사에서 부신기능저하로 나타난 경우는 각각 29명(33.3%), 31명

(73.8%)으로서 유의한 차이가 있었다($X^2 = 18.653, P < 0.001$).

2. 흡입용 스테로이드 사용 용량에 따른 군 사이 비교

대상자들의 연령은 평균 67.2 ± 1.3세(19-95세)로 ICS 하루 사용 용량에 따라 분류한 군들 사이에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 성별 분포, ICS 사용 기간도 평균 1,746 ± 114일(187-5,576일)로 세 군 사이에 유의한 차이가 없었으나 ICS 총 사용량은 유의한 차이가 있었다. ICS 중 fluticasone이 차지하는 비율은 고용량 때 81.7% ± 2.1%로 중등도 용량 때 62.7% ± 7.8%에 비해 유의하게 높았다 ($P = 0.006$). 경구용 스테로이드 사용량 평균은 ICS 저용량 때는 0 mg, 중등도 용량 61 mg, 고용량 559 mg이었고, 사용한 NCS 통의 개수도 각각 2.5개, 12.7개, 18.1개로 ICS 사용량이 많을수록 많아지는 경향을 보였다. FEV₁도 ICS 사용량이 많을 때 중등도 용량에 비해 유의하게 낮았다. 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL는 ICS 저용량 12.5%, 중등도 용량 15.8%, 고용량 17.6%로 점차 상승하는 경향을 보였으며($X^2 = 0.159, P = 0.690$), ACTH 자극검사에 대한 반응은 각각 12.5%, 36.8%, 49.0%로 유의하였고($X^2 = 4.384, P = 0.036$), 아침 혈청 cortisol치와 ACTH 자극검사로 함께 평가한 것 역시 12.5%, 42.1%, 50.0%로 ICS 용량에 따라 증가하는 경향을 나타내었다 ($X^2 = 3.789, P = 0.052$) (Fig. 2).

3. 흡입용 스테로이드만 사용한 환자들 중 ACTH 자극검사에 대한 반응에 따른 군 사이 비교

ACTH 자극에 대한 반응에 따라 두 군으로 나누었을 때 이상 반응을 나타낸 군(HPA축 억제가 있는 군)과 정상 반응군 사이에 연령과 성별에는 유의한 차이가 없었다(Table 2). 그러나 이상 반응군

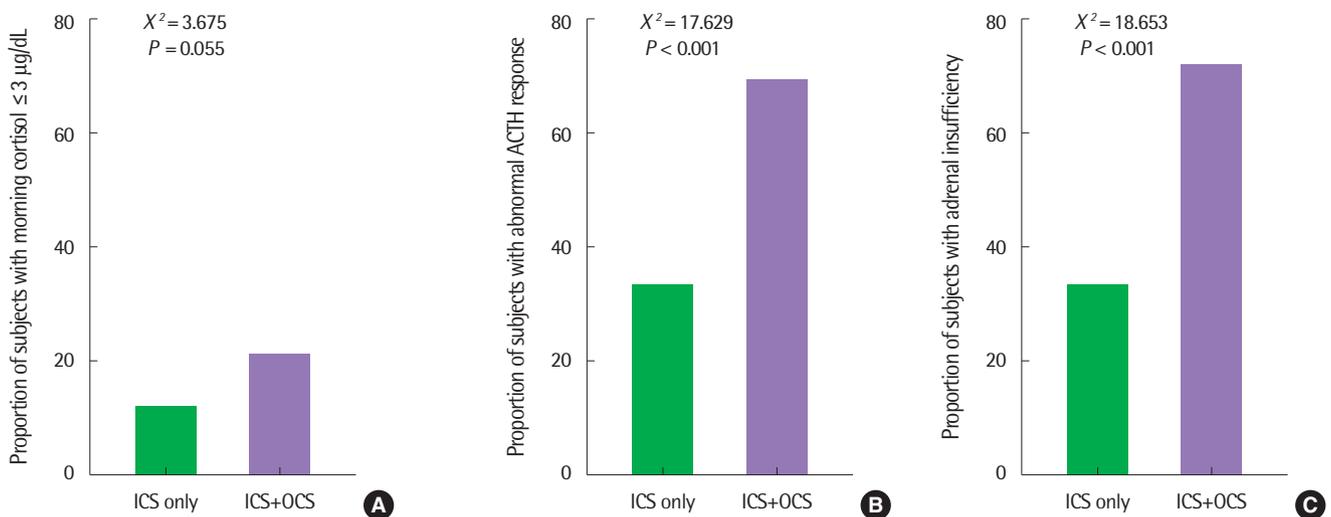


Fig. 1. Comparison of adrenal suppression markers (morning cortisol ≤ 3 µg/dL [A], serum cortisol < 18 µg/dL before and 60 minutes after administration of 250-µg ACTH [B], and adrenal insufficiency determined by abnormal ACTH test response or morning cortisol ≤ 3 µg/dL [C]) between asthma patients used inhaled steroid (ICS) only and those used inhaled +oral steroids (OCS). ACTH, adrenocorticotropic hormone.

Table 1. The demographics and clinical characteristics of asthma patients treated with inhaled corticosteroid and classified according to the daily doses of inhaled steroids

Characteristic	Low (n=8)	Medium (n=19)	High (n=102)	P-value
Age (yr)	69.6±3.7	61.4±3.3	68.1±1.5	0.182
Female sex	3 (37.5)	8 (42.1)	47 (46.1)	0.589
Duration of ICS use (day)	1,358±230	1,856±354	1,756±127	0.651
Total ICS amount (mg)	278±64	779±158	1,467±113	0.001
Fluticasone/total ICS ratio (%)	73.8±6.8	63.7±7.8	81.7±2.1	0.007
Oral prednisolone (mg)	0	61±49	559±117	0.082
No. of nasal steroid canister	2.5±1.3	12.7±4.1	18.1±2.1	0.080
FEV ₁ (% predicted)	53.8± 9.1	66.0±6.1	50.1±2.5	0.046
Serum total IgE ≥ 10 IU/mL	5 (62.5)	11 (57.9)	52 (51.0)	0.383
Morning cortisol ≤ 3 µg/dL	1 (12.5)	3 (15.8)	18 (17.6)	0.690
Abnormal ACTH response*	1 (12.5)	7 (36.8)	50 (49.0)	0.036
Adrenal insufficiency [†]	1 (12.5)	8 (42.1)	51 (50.0)	0.052

Values are presented as mean± standard deviation or number (%).

ICS, inhaled corticosteroid; FEV₁, forced expiratory volume in one second; ACTH, adrenocorticotropic hormone.

*Abnormal ACTH response: serum cortisol < 18 µg/dL before and 60 minutes after administration of 250-µg adrenocorticotropic hormone. [†]Adrenal insufficiency: abnormal ACTH response or morning cortisol ≤ 3 µg/dL.

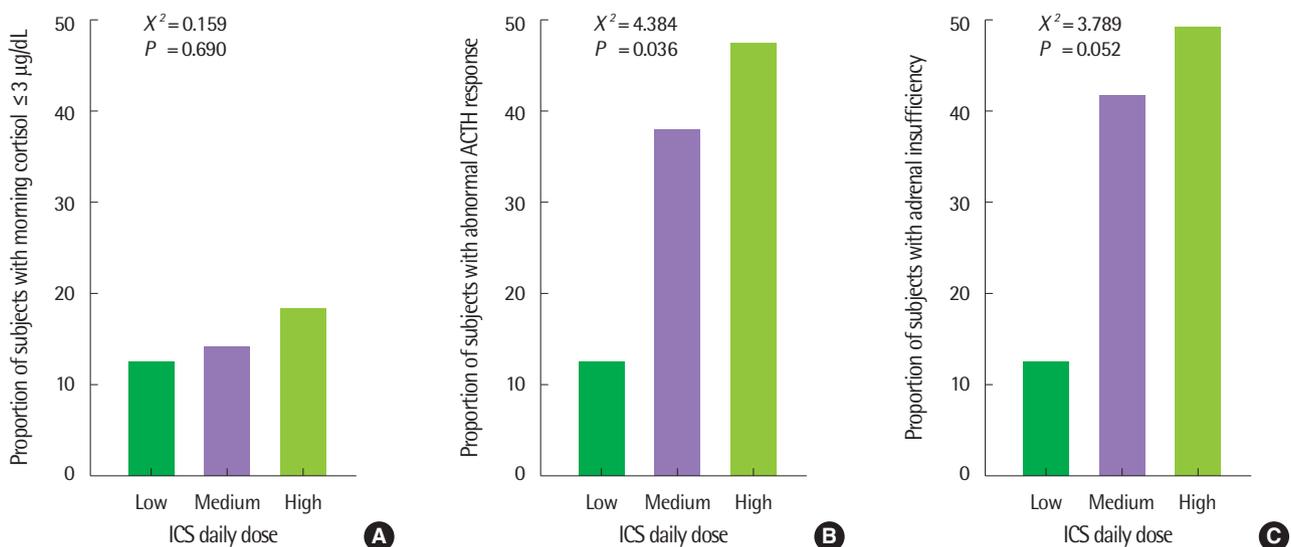


Fig. 2. Comparison of adrenal suppression markers (morning cortisol ≤ 3µg/dL [A], serum cortisol < 18 µg/dL before and 60 minutes after administration of 250-µg ACTH [B], and adrenal insufficiency determined by abnormal ACTH test response or morning cortisol ≤ 3 µg/dL [C]) among asthma patient groups classified according to the daily doses of inhaled steroids. ACTH, adrenocorticotropic hormone.

에서 ICS 사용 기간이 통계적으로 유의하지는 않았으나 더 긴 경향이 있었고($P = 0.139$), ICS 사용 총 용량도 더 많은 경향을 나타내었다($P = 0.159$). 또한 이상 반응을 보인 군은 모두 fluticasone을 ICS로 사용하였고, ICS 중 fluticasone이 차지하는 비율이 정상 반응을 보인 군에 비해 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다. NCS 통의 사용 개수는 이상 반응 때 약 2배 정도로 유의하게 많았다($P = 0.016$). FEV₁과 혈청 총 IgE치 상승에는 두 군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL는 정상 반응일 때 1.7%, 이상 반응은 35.7%로 유의한 차이를 나타내었다($P < 0.001$).

아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL로 HPA축 억제력을 평가한 것과 ACTH 자극에 대한 반응으로 평가한 것 사이의 일치도는 유의하였으나($\kappa = 0.405, P < 0.001$) ACTH 자극에 대한 반응을 기준으로 하였을 때 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL 유무로 평가한 것의 민감도는 35.7%, 특이도는 98.3%, 정확도는 78.2%였다.

4. 시상하부-뇌하수체-부신축의 기능저하에 영향을 미치는 인자

아침 혈청 cortisol치와 ACTH 자극 후 혈청 cortisol치 사이에는

Table 2. The demographics and clinical characteristics of asthma patients used inhaled corticosteroid only and classified according to the response to a 250- μ g ACTH stimulation test*

Characteristic	Normal (n=59)	Abnormal (n=28)	P-value
Age (yr)	69.8 \pm 1.8	65.6 \pm 2.8	0.202
Female sex	29 (49.2)	11 (39.3)	0.388
Duration of ICS use (day)	1,713 \pm 154	2,140 \pm 259	0.139
Total ICS amount (mg)	1,173 \pm 137	1,524 \pm 212	0.159
Fluticasone/total ICS ratio (%)	79.1 \pm 3.2	82.7 \pm 3.1	0.476
No. of nasal steroid canister	12.5 \pm 2.4	23.4 \pm 4.1	0.016
FEV ₁ (% predicted)	53.9 \pm 3.4	49.7 \pm 4.9	0.481
Serum total IgE \geq 100 IU/mL (%)	30/57 (52.6)	17/28 (60.7)	0.481
Morning cortisol \leq 3 μ g/dL (%)	1 (1.7)	10 (35.7)	<0.001

Values are presented as mean \pm standard deviation or number (%).

ACTH, adrenocorticotropic hormone; ICS, inhaled corticosteroid; FEV₁, forced expiratory volume in one second.

*Abnormal ACTH stimulation test: serum cortisol < 18 μ g/dL before or 60 minutes after administration of 250- μ g ACTH.

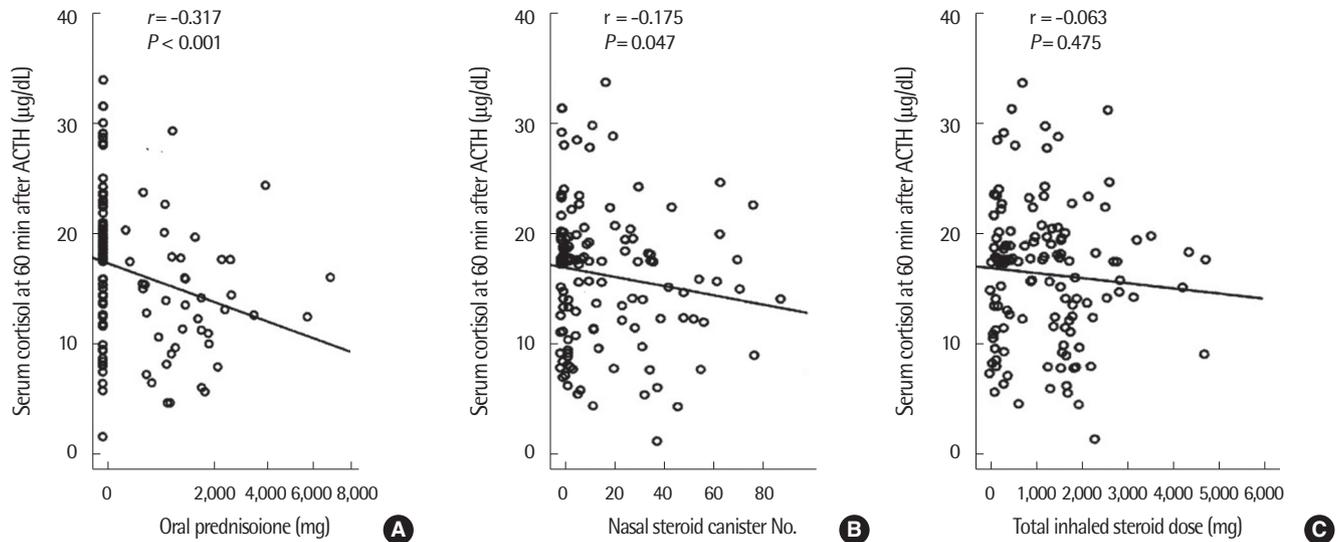


Fig. 3. Correlation between serum cortisol levels at 60 minutes after administration of 250- μ g adrenocorticotropic hormone (ACTH) and oral (A), nasal (B), or inhaled steroid doses (C).

Table 3. Relative risk for hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression determined by response to 250- μ g ACTH stimulation in patients with asthma

Variable	Crude OR	95% CI	P-value
All subjects			
Oral steroid combined use	5.268	2.352–11.801	<0.001
No. of nasal steroid canister	1.023	1.004–1.042	0.015
High dose inhaled steroid*	2.284	0.917–5.689	0.076
Subjects used inhaled steroid only			
No. of nasal steroid canister	1.027	1.004–1.051	0.022

ACTH, adrenocorticotropic hormone; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

*Compared to low/medium dose inhaled steroid.

유의한 순상관관계가 있었다($r = 0.720, P < 0.001$). ACTH 자극 후 혈청 cortisol치는 OCS 용량($r = -0.317, P < 0.001$) 및 NCS 용량($r = -0.175, P = 0.047$)과 유의한 역상관관계가 있었으나 ICS 총 사용량과는 유의한 관계가 없었다(Fig. 3). OCS 용량은 아침 혈청 cortisol치와도 상관관계가 유의하였다($r = -0.282, P = 0.001$).

ACTH 자극 후 혈청 cortisol치는 FEV₁, 혈청 총 IgE치 및 연령과는 순상관관계가 없었다.

전체 환자를 대상으로 했을 때 HPA축 억제의 상대적 위험도는 연령, 성별, FEV₁, 혈청 총 IgE, ICS 사용 기간, ICS 중 fluticasone 비율은 유의하지 않았으나 OCS 병합사용은 5.3배, NCS 한 통 사용

당 1.023배로 유의하게 높았다(Table 3). 고용량 ICS 사용은 저용량/중등도 용량 ICS 사용에 비해 2.3배로 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않았고, 다변량분석 때는 OCS 병합사용과 NCS 만 유의하였다. ICS만 사용한 대상자 중에서는 NCS 사용만이 유의한 위험 인자였다.

고 찰

본 연구에서 ICS 사용 기간이 평균 1,746일(약 4년 8개월)로 장기간 ICS를 사용한 천식 환자들을 대상으로 하였을 때 ACTH 자극에 의한 표준 방법으로 시행한 HPA축 기능평가에서 OCS를 병합한 경우는 무려 2/3, OCS 없이 ICS만 쓴 경우도 1/3이 이상 반응이 있다고 나타났고, 이러한 반응은 ICS 사용 용량이 높을수록 높아서 용량반응관계를 보였다. Fluticasone을 12주 이하 흡입한 5개의 연구를 종합한 Masoli 등¹⁹⁾의 메타분석에서도 ACTH 자극에 대한 이상 반응이 위약 3.9%에 비해 하루 500 µg 때 5.5%, 1,000 µg 7.4%, 1,500 µg 10.0%로 용량반응관계를 나타내었다.

Masoli 등¹⁹⁾은 흔히 쓰는 치료 용량인 하루 500 µg까지는 이상 반응 위험도가 1.38배일 따름으로 미미하다고 하였으나 본 연구에서는 저용량(≤ 250 µg)은 12.5%, 중등도 용량(250–500 µg)은 36.8%, 고용량(> 500 µg)은 49.0%로 중등도 용량부터 위험도가 크게 나타났다. 이러한 차이는 Masoli 등¹⁹⁾의 12주 이하의 짧은 기간 치료 후 검사한 성적에 비해 본 연구에서는 4년 8개월여의 장기적 치료 후 검사성적으로서 축적 효과가 크게 다르기 때문에 나타났을 것이다. Wlodarczyk 등²⁰⁾은 ICS 치료 기간에 제한이 없이 31개의 연구를 메타 분석한 결과 기초 cortisol치에 비해 각각 평균 17.9% (95% confidence interval [CI], 11.1–24.8), 26.6% (95% CI, 17.3–35.8), 36.3% (95% CI, 26.5–6.1)가 저하된 것으로 평가하여 본 연구와 같이 용량반응관계가 있음을 나타내었지만 아침 cortisol 정상치 7 µg 이상이 정상 범위인 데 비해 3 µg 이하를 HPA축 억제제가 있다고 보기 때문에 57% 이상 저하된 경우는 고용량일 경우에도 2.5% 미만으로 계산할 수 있어 본 연구 결과에 비해서는 대단히 낮은 성적이라고 생각된다.

본 연구의 대상자는 ICS를 장기간 사용하여 HPA축 억제를 염려하여 검사해 본 것이 아니라 거꾸로 HPA축 억제를 염려하여 검사한 환자들 중 ICS를 사용한 정도를 검토한 것이었기 때문에 의심되는 환자들 중에 검사하여 상대적으로 높게 나타났을 가능성이 있다. OCS를 같이 사용하였거나 의심되는 증상이 있어서 검사를 해 본 환자들 대부분이었는데, 파악이 안된 나머지도 의심할만한 경우들이었을 것이다. 그러나 저자들 교실의 미발표 연구에서 ciclesonide로 1년간 치료하기 전후로 아침 혈청 cortisol치를 검사하였을 때 정상 하한치인 7 µg/dL를 벗어나는 성적이 치료 전 30.8%, 치료 후 42.3%로 대단히 높게 나타나서 본 연구를 계획하게 된 것이

었다. HPA축 억제가 있다고 보는 ≤ 3 µg/dL^{16,17)}는 이보다는 훨씬 적겠지만 본 연구에서 12.6%로 나타난 것처럼 ICS를 장기간 사용한 환자들을 무작위로 선택하여 검사했을 때 실제로 적잖은 환자에서 아침 cortisol치가 ≤ 3 µg/dL로 많이 저하되어 있을 것이고, ACTH 자극검사에서도 32.2%가 이상 반응을 보인 것처럼 이런 예민한 방법으로 검사했을 때는 실제 상당수가 ICS에 의해 HPA축 억제가 됨을 보일 것으로 추정된다. 또한 감염이 천식을 악화시킨다²¹⁾고 잘 알려진 것처럼 본 연구 대상자들도 많은 수가 감염과 동반하여 천식발작이 심해져서 입원한 환자들이었는데, 감염 때 HPA축이 활성화²²⁾되어서 ICS에 의한 HPA축 억제가 감추어질 수도 있으므로 결과보다 실제 더 많은 환자에서 HPA축 억제가 있을 수 있겠다. 본 연구에서 ICS 용량 의존성으로 HPA축 억제가 있다고 나타난 것은 HPA축 억제가 ICS와 관련된 것임을 명백하게 가리키는 것이다. 더구나 그런 환자들만 결코 적지 않으며 중등도 용량부터 위험도가 크게 나타나므로 ICS를 고용량을 사용하는 경우에만 HPA축 기능검사를 해 볼 것을 추천하고 있는 지침들^{6,7)}과는 달리 6개월 이상 장기간 ICS를 사용하는 대부분의 천식 환자들에서 중등도 용량 이상부터 HPA축 기능검사를 시행하는 것이 바람직하게 보인다.

Fluticasone은 이전에 개발된 beclomethasone 등⁸⁾ 뿐만 아니라 나중에 개발된 ciclesonide¹¹⁾에 비해서도 HPA축 억제 효과가 크다고 보고된다. 본 연구에서 이에 대해 검토하였을 때 중등도 용량을 사용한 경우 중에서 ICS의 63.7%가 fluticasone인 것에 비해 고용량을 사용한 경우 중에서는 81.7%로 유의한 차이가 있어 ICS 용량이 높을수록 fluticasone을 많이 사용한 것으로 나타났다. ACTH 자극에 이상 반응을 나타낸 환자들에서는 fluticasone 사용 비율이 82.7%로 다른 환자 79.1%에 비해 높은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지 않아 fluticasone 자체보다는 높은 ICS 용량이 ACTH 이상 반응에 더 중요한 영향을 끼쳤을 가능성이 있겠다. Ciclesonide는 지속형 β항진제와의 복합제 제품이 아직 개발되지 않아 지속형 β항진제가 불필요하고 ICS 용량이 적게 필요한 경증천식 때 주로 선택하는 데 비해 fluticasone은 지속형 β항진제와의 복합제 제품이 나와 있어 지속형 β항진제와 함께 ICS 용량이 많이 필요한 중증천식 때 이 제품을 선택할 수밖에 없어 이런 결과가 나타나게 되었을 것이다. 그러나 선행 연구들^{8,11)}에서 fluticasone이 다른 ICS에 비해 HPA축 억제 효과가 크다고 보고되고, ICS의 HPA축 억제가 미미한 수준이라는 통념¹⁹⁾과는 달리 주로 fluticasone과 관련하여 약 2%의 의사들이 급성 부신 위기를 경험¹⁰⁾하는 실정¹⁰⁾이므로 본 연구 결과에서 HPA축 억제가 상당히 높게 나타난 이유로서 ICS만 쓴 환자 87명 중 86명(98.9%)의 fluticasone 사용도 역할을 했을 가능성이 있겠다. 최근에 Sim 등²³⁾은 고용량 fluticasone을 평균 2년 사용한 소아 환자들의 12%가 ACTH 자극검사에서도 HPA축 억제가 있다고 발표하였다.

천식과 비염은 같은 기도질환이어서 천식 환자의 75% 혹은 80%

이상에서 비염이 동반된다.²⁴⁾ 천식 환자에서 NCS 사용으로 응급실 방문 위험성이 0.7로 저하²⁵⁾되므로 천식이 심할수록 NCS를 자주 사용하는 것이 도움이 될 것이며, 따라서 본 연구의 대상자들에서도 ICS 용량이 높을수록 NCS를 더 많이 사용한 경향이 있었다. 또한 본 연구의 대상자들은 중증환자들이 주로 찾는 대학병원 환자이기 때문에 비염치료지침서²⁶⁾에서 권장하는 중등증 이상의 비염뿐 아니라 경증 비염 때도 NCS를 자주 사용하는 경향이 있어 HPA축 억제가 높게 나타난 이유로서 NCS를 많이 사용한 것도 영향을 끼쳤을 수 있겠다. Zollner 등¹⁷⁾이 ICS는 평균 2년, NCS는 3년 사용한 천식 환자들에서 metyrapone 검사를 시행하였을 때 부신 억제는 32.3%, 시상하부-뇌하수체를 포함하여 어느 한 쪽이라도 이상이 있는 경우는 65.1%나 되고, 체표면적 m²당 하루 NCS 용량의 Log값의 HPA축 억제 위험성이 3.7배로서 ICS보다 오히려 더 크게 나타난다고 하였다. 본 연구에서도 ACTH 이상 반응을 보인 환자는 다른 환자에 비해 ICS 총 사용량에는 유의한 차이가 없었으나 NCS는 약 2배 정도로 유의하게 많았다. ICS는 보조공기통을 이용하거나 흡입 후 입안 세척을 해서 뱉어내도록 철저히 교육하기 때문에 일부만 전신으로 흡수되지만 비강에 분무한 것은 훨씬 더 많은 양이 전신으로 흡수되어 부작용이 클 가능성이 있겠다. 그러나 소아내분비 전문의사인 Zollner²⁷⁾는 ICS는 주로 시상하부-뇌하수체를 억제하여 영향을 끼치므로 HPA축을 전체적으로 볼 수 있는 metyrapone 검사가 가장 좋은 검사방법이며, ACTH 자극검사가 HPA축에 대한 표준 검사방법으로 인정되고 있지만 억제가 부분적이거나 최근에 생긴 경우에는 부신 위축이 생기지 않아서 250 µg의 고용량 ACTH에 정상 반응을 보여 알아낼 수 없으므로 metyrapone 검사에 비교하여 민감도가 82%에 불과하다고 하였다. 따라서 250 µg ACTH 자극만으로 평가한 본 연구 결과가 실제 HPA축 억제 정도보다 저평가된 것일 수 있겠다.

Zollner²⁷⁾는 종설에서 혈청 cortisol치가 일중 변동이 있고 transcortin의 영향을 받아 한번 측정하는 것으로 HPA 기능을 잘 알기 어렵다고 하면서도 원저¹⁷⁾에서는 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL을 기준으로 삼았다. Dickstein과 Saiegh는¹⁶⁾ 아침 혈청 cortisol < 3 µg/dL일 때 부신기능저하를 진단한다고 하였다. 본 연구에서 표준방법인 ACTH 자극검사와 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL는 유의한 일치도를 보였으나 ACTH 이상 반응인 경우의 35.7%에서만 ≤ 3 µg/dL로 나타나 민감도가 너무 낮으므로 좋은 선별검사라 하기는 어려운 것 같다. 최근에 Yip 등²⁸⁾이 아침 혈청 cortisol < 4.6 µg/dL (<128 nmol/L)로 ACTH 자극검사 성적을 민감하게 대변하는 선별검사로 쓸 수 있다고 보고하여 이에 대해 더 검토해 볼 필요가 있겠으나 아침 혈청 cortisol ≤ 3 µg/dL도 ACTH 자극검사를 기준으로 한 것에 비해 특이도 98.3%인데 절삭치를 더 높게 잡으면 그만큼 특이도는 더 저하되는 문제점이 있겠다. ACTH 자극검사도 metyrapone 검사나 insulin 내성검사에 비해 민감도가 낮아서²⁰⁾ ACTH

자극검사에 아침 혈청 cortisol 성적을 추가하여 평가하는 것이 HPA축 억제를 더 민감하게 반영할 수도 있겠으며, 본 연구에서 고용량 ICS 때 ACTH 자극 이상 반응은 49.0%인데 비해 두 가지 검사로 함께 부신 기능저하를 평가한 것은 50.0%로 더 높게 나타났다. Zollner 등¹⁷⁾도 같은 방법으로 평가하여 본 연구에서 이와 같이 부신기능저하를 평가해 본 것도 타당한 방법이라 생각된다.

노화에 따른 HPA축 기능 변화에 관한 논문은 찾기 어려운 실정 이지만 대상자들의 연령 평균이 70세에 가까운 노인들이 많아서 이 연구 결과를 모든 연령층에 다 해당한다고 하기는 어렵겠다. 그러나 Zollner 등¹⁷⁾이 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서도 본 연구와 유사하게 나타났기 때문에 연령과 관계 없이 ICS를 NCS와 함께 장기간 사용하면 HPA축 억제가 상당수에서 생길 가능성이 충분히 있다고 생각된다.

본 연구에서는 ICS 저용량 군의 표본 수가 너무 적어서 ICS 용량과 부신기능저하 사이에 통계적 유의성이 충분하지 못한 것으로 보인다. 또한 ICS를 사용하지 않은 대조군과 비교하지 못한 약점이 있으나 일반인 중 부신기능저하의 유병률이 일차성은 백만 명당 93-144명, 이차성은 150-280명²⁹⁾으로 알려진 것에 비해 엄청나게 높아서 ICS 사용과 관련하여 부신기능저하가 생겼음은 틀림 없다고 생각된다.

결론적으로 ICS에 의한 HPA축 억제 부작용이 미미한 수준이라는 통념과는 달리 근래에 특히 fluticasone과 동반하여 상당히 많은 부작용이 있다고 보고되고 있는 것처럼 4년 8개월여의 장기간 동안 주로 fluticasone을 사용한 환자들을 대상으로 한 본 연구에서도 무려 1/3이 ACTH 자극검사에 이상 반응을 나타내었다. ACTH 자극검사를 시행했던 환자들에서 ICS 사용 유무를 점검하여 HPA축 억제 부작용이 과장되었을 수 있으나 용량 반응 관계가 있으므로 ICS 사용과 관계가 있다고 보이며, 천식이 심할수록 ICS와 함께 NCS를 더 많이 쓸 수밖에 없는 실정에서 NCS가 HPA축 억제에 추가적인 역할을 한 것으로 생각된다. ICS 중등도 용량 때도 평균 OCS 사용량이 61 mg으로서 4년 8개월여 기간 중 한 번 약화되어 단기 OCS 돌파(burst)치료를 한 정도임에도 불구하고 36.8%가 ACTH 이상 반응을 보이고 있다. 따라서 고용량 ICS 사용 때 HPA축 검사를 추천하는 지침과는 달리 특히 fluticasone을 장기간 사용하는 환자는 중등도 용량 때부터 HPA축 검사를 해볼 필요가 있겠다.

REFERENCES

1. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention 2012 (update) [Internet]. [cited 2014 Jan 22]. Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
2. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Gerritsen J, Duiverman EJ, Knol K, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled cor-

- ticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma education and prevention program. Expert panel report 3: Guidelines for the diagnosis and management of asthma full report 2007. NIH Publication No. 07-4051, 2007. Bethesda, MD: National Institute of Health, 2007.
 4. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(3 Pt 1): 827-32.
 5. Han ER, Choi IS, Kim HK, Kang YW, Park JG, Lim JR, et al. Inhaled corticosteroid-related tooth problems in asthmatics. *J Asthma* 2009;46:160-4.
 6. Wolthers OD, Honour JW. Measures of hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with asthma treated with inhaled glucocorticoids: clinical and research implications. *J Asthma* 1999;36:477-86.
 7. Ahmet A, Kim H, Spier S. Adrenal suppression: a practical guide to the screening and management of this under-recognized complication of inhaled corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2011;7:13.
 8. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
 9. Schwartz RH, Neacsu O, Ascher DP, Alpan O. Moderate dose inhaled corticosteroid-induced symptomatic adrenal suppression: case report and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 2012;51:1184-90.
 10. Todd GR, Acerini CL, Ross-Russell R, Zahra S, Warner JT, McCance D. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002;87:457-61.
 11. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:465-72.
 12. Heller MK, Laks J, Kovesi TA, Ahmet A. Reversal of adrenal suppression with ciclesonide. *J Asthma* 2010;47:337-9.
 13. Lee YC, Rhee YK. Effect of inhaled steroids on the cortisol concentration by different dosage or delivery method. *Tuberc Respir Dis* 1995;42:888-99.
 14. Oelkers W. Adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 1996;335:1206-12.
 15. Neary N, Nieman L. Adrenal insufficiency: etiology, diagnosis and treatment. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010;17:217-23.
 16. Dickstein G, Saiegh L. Low-dose and high-dose adrenocorticotropin testing: indications and shortcomings. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2008;15:244-9.
 17. Zollner EW, Lombard CJ, Galal U, Hough FS, Irusen EM, Weinberg E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic school children. *Pediatrics* 2012;130:e1512-9.
 18. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:659-64.
 19. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Shirtcliffe P, Beasley R. Inhaled fluticasone propionate and adrenal effects in adult asthma: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:960-7.
 20. Wlodarczyk JH, Gibson PG, Caesar M. Impact of inhaled corticosteroids on cortisol suppression in adults with asthma: a quantitative review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:23-30.
 21. Guilbert TW, Denlinger LC. Role of infection in the development and exacerbation of asthma. *Expert Rev Respir Med* 2010;4:71-83.
 22. Webster JL, Sternberg EM. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, glucocorticoids and glucocorticoid receptors in toxic sequelae of exposure to bacterial and viral products. *J Endocrinol* 2004;181:207-21.
 23. Sim D, Griffiths A, Armstrong D, Clarke C, Rodda C, Freezer N. Adrenal suppression from high-dose inhaled fluticasone propionate in children with asthma. *Eur Respir J* 2003;21:633-6.
 24. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltava N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5 Suppl):S147-334.
 25. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
 26. The Korean Society of Allergology. National guideline for the diagnosis and management of allergic rhinitis. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999; 19:809-85.
 27. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids: part 1. Which test should be used? *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:401-9.
 28. Yip CE, Stewart SA, Imran F, Clarke DB, Mokashi A, Kaiser SM, et al. The role of morning basal serum cortisol in assessment of hypothalamic pituitary-adrenal axis. *Clin Invest Med* 2013;36:E216-22.
 29. Charmandari E, Nicolaidis NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2014;383:2152-67.