

비알레르기의 치료에 있어 약물요법의 최근 동향

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실

김 선 곤

Drug Therapy in Nasal Allergy

Sun Kon Kim, M. D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Hanyang University

알레르기성비염의 치료를 크게 나누면 특이적감각작용법, 비특이적감각작용법 및 변조요법, 항알레르기-약물요법, 특히 항히스타민제제 및 수술적요법이 있다.

I. 비특이적감각작용법 또는 변조요법

이 치료로 인하여 면역형성학적 소견이 변화되는 것은 아니다. 변화가 없다는 것은 항원의 피내반응, 유발반응, 호산구증다 및 Histamin 비점막반응 등에 변화가 없다는 것이며 이 외에 어떤 것에 변화가 오는 것인지에 대해서는 잘 모르나 자각증상이 좋아지므로 이 치료의 의의가 없다고는 할 수 없다. 그러나 항원의 발견율이 높아지고 원인항원에 대한 특이적감각작용법이 우선되므로 이 요법은 많이 이용되지 않고 있는 실정이다. 또한 우수한 항알레르기제제가 개발됨에 따라 이 요법 대신 항알레르기 약제를 사용하고 있다.

1. Histamin+r-globulin

Histaglobin은 사람의 혈청 r-globulin 12mg와 Histamin=염산염 0.15mg의 혼합물이다. 알레르기 환자의 혈청에는 알레르기 반응의 결과 유리된 Histamin을 고정하는 능력이 감퇴된다고 한다. Histaglobin을 주사하면 Histamin에 대한 항체가 생겨 Histamin을 고정하는 능력이

상승하고, 이 약제가 세포표면에 부착하여(비만세포 H₂ receptor) Chemical Mediator의 유리를 억제한다고 한다.

2. 금제(金劑)

이는 금과 thioglucose의 화합물로 작용기전은 뇌하수체 부신계에 작용하여 부신피질 Hormon의 분비촉진, 결핵적에 있어서 효소활성의 억제 등으로 말하고 있으나 치료에 의하여 부신피질 Hormon은 증명되지 생체반응의 변동도 없고 혈청 IgE가 저하된다는 보고는 있다. 이의 주사로 타각적소견에는 거의 변화가 없으나 자각증상은 다소 호전된다고 한다. 부작용으로는 피부염, 발진, 구내염, 간, 신장 및 조혈기의 장애가 있다고 하며 비알레르기 환자에서 사용하는 경우는 거의 없다.

3. 세균제제

포도상구균, 연쇄상구균 및 폐염구균 등의 Vaccine에 Tuberculin, Ephedrine을 가한 약제로서 옛부터 사용되어 왔으나 그 작용기전은 불명이다. 세균에 대한 항체의 증화로 생각하면 세균알레르기의 경우에는 유효하겠으나 다른 흡입성알레르기에는 왜 세균의 주사가 유효한가, 주사보다는 다른 항체가 생겨 그 결과 Reagin의 생산을 억제하는 것인가. 그러나 항원에 의한 피내반응, Histamin 비반응 및 호산구증다는 많은 예에서 변하지 않는다. 자각증상은 30~40%의 효과를 본다고 한다. 세균

Vaccine은 Broncasma Berna(Swiss) 및 Hollister-Stier사에서도 각종 Vaccine이 판매되고 있으나 이를 다량 주사하면 신염 및 심근염 등의 부작용을 일으킬 가능성이 있으므로 주의하여야 한다.

II. 항알레르기제제

1. 항알레르기약물

항알레르기약물의 개발은 근년에 와서 더욱 활발해지고 있다. 항알레르기제제는 항히스타민제, Chemical Mediator 유리억제제, Steroid 제제, α 교감신경자극제 및 부교감신경차단제 등이 있다. 순수한 알레르기반응 즉 IgE생산, IgE Receptor의 결합, Chemical Mediator 유리에만 관여하는 약물을 항알레르기제제라 부르기도 하나 약물의 작용은 그렇게 간단한 것만은 아니다. 항히스타민제는 알레르기 반응에 직접 관여하지 않기 때문에 항알레르기제제와는 구별되어야 할지 모르겠으나 Chemical Mediator 유리억제작용을 가진 항히스타민제도 있고 반대로 항히스타민 작용을 가진 유리억제제도 있다. Steroid의 작용도 광범위하며 자율신경에 대한 약물도 알레르기 증상을 억제하는데 유효하다. 자율신경에 대한 제제는 비만세포로부터 Histamin 유리를 억제 및 촉진하는 작용을 갖고 있다.

2. 효 과

비알레르기의 발증에 관여하는 3대요인은 첫째 점막표면층의 호염기세포의 수와, 둘째 그의 항원감수성, 셋째 점막의 Chemical Mediator 특히 Histamin, SRS-A에 대한 감수성이 다(Fig. 1).

항알레르기제제가 효과를 나타내려면 상당한 셋중 하나 이상에서 유효하여야 할 것이다. 각종 항알레르기제제중 국소 Steroid제제인 Beclometasone, 항히스타민제제인 d-Chlorphenylamin 및 Chemical Mediator 유리억제제인 Disodium Cromoglycate(DSCG) 등의 치료량을 2주간 투여하고 투여 전후에 전술한 3대

요인의 변화를 보면 Beclometasone은 세포수의 감소, Chlorphenylamin은 점막 Histamin의 감수성을 감소시키는 것 등이 주된 작용기전으로 생각되고 있다. 그러나 DSCG는 그 작용으로 생각되는 Chemical Mediator 유리억제작용은 약하며 다른 요소에 대한 효과도 명확하지 않다고 한다. 비알레르기에 있어서 국소 Steroid제제의 명확한 작용은 호염기세포의 수를 감소시키는 것이다. 비점막에는 2종류의 비만세포가 있는데 Steroid제제가 주로 작용하는 것은 Mucosal Mast Cell라고 불리는 것이며 Connective tissue mast Cell에 대한 작용은 약하다고 한다.

3. 항알레르기제제의 특징

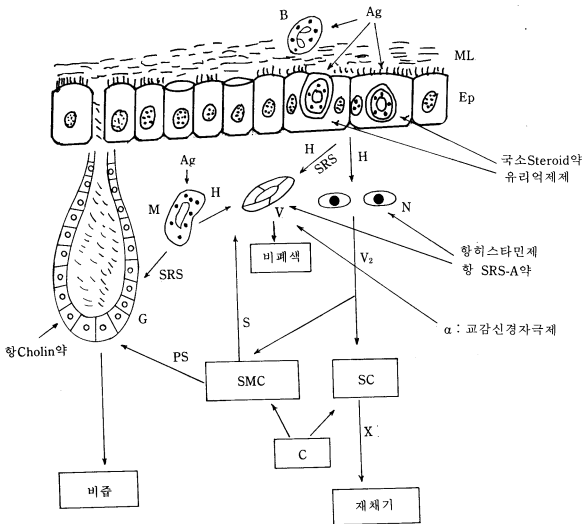
항히스타민제제는 그 효과가 빨리 나타나는 데서 많이 사용되고 있으며 투여후 20~30분에서 효과가 나타나며 이에 반하여 Steroid제제 및 유리억제제 등은 그 효과가 느리게 나타난다. 특히 유리억제제는 1~2주일 이상 투약을 계속하여야 충분한 효과가 나타난다. 항히스타민제제는 1~2주에서 그 효과가 절정에 달하며 그 이상의 효과는 기대할 수 없다. 유리억제제는 투약을 계속하면 그 효과가 점점 높아지며 4~8주의 장기투여가 필요하다. 항히스타민제제와 유리억제제는 약효가 강하지 못하므로 효과도 또한 낮다. 항히스타민제제는 1회의 양을 증가하면 효과가 높아질 가능성은 있으나 부작용 때문에 불가능하다. 유리억제제는 명확한 양에 대한 반응을(dose response) 볼 수 없다. 항히스타민제제는 비알레르기 증상중 비침 및 재채기에는 효과가 있으나 비폐색에는 효과가 없다. 이에 반하여 Steroid제제와 유리억제제 특히 Steroid제제는 비폐색에도 유효하나 그 지속시간이 길지 않다. 특히 항히스타민제는 1~2주에서 효과가 현저하게 감소된다. Steroid 및 유리억제제는 장기간 계속하면 어느 정도의 효과는 지속된다. 즉 4주간은 연속 사용하면 2주간 정도 임상적으로는 효과가 있다. 유리억제제는 그 효과가 서서히 나타나므로 발증 전에 투여하면 발증이 억제되므로 예방약으로도 좋다는 사람도 있다.

부작용으로는 항히스타민제제는 중추진정작용, 항 Cholin작용이 있어 자동차를 운전할 경우는 졸리므로 유의하여야 한다. 유리억제제 중 DSCG와 같은 국소투여 약이나 국소Steroid제제중 경구약은 간 및 소화기 증상이 나타날 수 있으나 문제가 될 정도는 아니다. 국소Steroid약은 5년간의 장기 사용으로도 Steroid 약이 가진 전신 부작용은 거의 없다고 한다

(Table 1).

4. 국소요법

국소요법은 전신요법에 비하여 약물을 비강 내에 직접 바를 수 있으므로 소량으로도 가능하다. 국소의 자극은 있을지라도 전신적 부작용이 적은 것이 이점이다. 반면 투여하는데 기구가 필요하며 유아에서는 투여하기가 힘든



Ag: 항원, B: 호염기구, M: 비만세포, ML: 점액층, Ep: 상피, H: 히스타민, N: 신경종말, V: 혈관, G: 분비선, V₂: 삼차신경, X: 미주신경, S: 교감신경, Ps: 부교감신경, SMC: 분비현관운동중추, SC: 재채기중추, C: 중추(상위)

Fig. 1 비알레르기 발증기전과 항알레르기제재

Table 1. 각종 항알레르기 - 약의 특징

	효과발현	최고효과	효 과	개 선 증 상	효과지속	부 작 용
항히스타민제	20~30분	1~2주	약 함	비증·재치기	짧 다	많다.졸림,권태
Chemical Mediator 유리억제약	수 일	4주이상	약 함	3증상	길 다	적다.
국소Steroid제	수 일	1~2주	강 함	3증상	길 다	적다.국소자극

결점도 있다. 국소투여에는 일정량의 분무기가 필요하며 대개는 비전정에서 하비갑개, 중비갑개 및 비중격의 전단에 약물이 많이 부착하게 된다. 알레르기로 접막이 종창되었거나 포뮬으로 코가 막힌 상태나 콧물이 많이 차 있을 경우는 분무하기 전에 코를 풀게 하든지 종창된 점막을 혈관수축제로 수축시켜 분무하는 것이 효율을 높하게 한다.

5. 항히스타민제

항히스타민제제는 옛부터 알레르기의 대증요법의 약물로 사용되어 왔고 현재도 사용되고 있는 약물의 40~50%를 차지하고 있다. 항히스타민제는 Chemical Mediator를 중화하는 것이 아니라 매개체가 관여되는 조직의 Histamin receptor를 점거하여 매개체와 결합적으로 작용한다고 한다. 항히스타민제로는 H₁ receptor, H₂ receptor 차단약이 있으며 알레르기에 사용되고 있는 것은 H₁ 차단약이다.

H₁ 차단약은 재채기와 비루에는 효과가 현저하나 비폐색에는 효과가 없다. 비알레르기인한 비폐색은 Histamin과 Histamin과 같이 방출되는 SRS-A의 양자의 작용에 의한다고 생각하고 있다.

Histamin receptor는 지각신경 및 혈관벽에 있으나 분비선에서는 증명되고 있지 않다. 비루의 감소는 신경말단의 자극에 의한 반사로의 차단과 항 Cholin 작용에 의한 것이 아닌가 생각하고 있다. 재채기의 감소는 신경말단의 Histamin receptor의 차단에 의한 것으로 본다.

항히스타민제를 투여하여 항원 및 Histamin에 의한 피내 및 유발반응을 보면 투여 전보다 반응이 약해진다고 한다. 항히스타민제는 전술한 바와 같이 그 효과가 빠르고, 비루 및 재채기에는 효과가 좋으나 전체적인 효과는 현저

하지 않으나 비폐색이 심하지 않은 환자에서는 이 약물이 좋은 효과를 볼 수 있다. 감감작용법의 효과가 나타나는 기간동안 또는 증상이 악화되었을 경우 단시간의 복용으로 효과를 보는 데는 좋다. 이 약제는 효과는 빠르나 지속시간이 짧으며 졸리고 위장장애, 입이 마르고 어지러움 및 두통 등의 부작용이 있으므로 일상생활에 지장을 주기도 한다.

특히 자동차를 운전하는 사람에게는 투여를 삼가해야 한다. 항 Cholin 작용때문에 녹내장 및 전립선비대 환자에게는 금기이다. 천식이 합병된 환자에서는 가래의 배출이 나빠지므로 경증에서는 필요하면 사용하기도 하나 중한 천식환자에서는 사용해서는 안된다.

6. Steroid제

Steroid는 천식과 같이 과민증에도 효과가 있으나 그 작용기전에 대해서는 분명하지 않다. Steroid는 세포내에 들어가서 세포내의 macrocortin 또는 lipomodulin이라고 불리는 항염증성 peptide가 생겨 항염증 작용을 나타낸다고 설명하고 있으나 직시형 알레르기 반응에서는 효과가 없다고 한다(Walden, SM : J. Allergy, Clin. Immunol. 81 : 940, 1988).

Steroid의 국소분부에도 코의 Histamin 감수성은 변하지 않으나 비점막의 호산구 및 상피층의 비만세포의 수는 감소한다. 혈관운동성비염에서도 알레르기와 거의 동등한 효과가 있으므로 광범위한 항염증작용, 혈관투과성, 선분비 및 세포침윤의 억제도 그 기전의 하나로 생각되고 있다. 그 외에도 Chemical Mediator 유리억제 및 비특이적과민성 등의 감약이 보고되고 있다. Steroid는 전신적인 부작용이 있으므로 전신적으로는 투여하는 것은 가능한 피하는 것이 좋다. 천식환자와 달리 비알레르

기에서는 Steroid의 사용이 불가피한 경우는 드물다. Steroid를 비점막내에 주사하는 경우 약 1~2주간의 효과가 있으나 전신적인 영향은 근육주사와 어느 정도 다른가 하는 의문도 가지게 된다. Beclomethasone dipropionate의 국소분무제가 개발되어 Beconase Becotide의 상품명으로 시판되고 있다. 1일 3~4회 비강에 분무한다. 본제는 국소효과가 강하여 미량의 사용으로 가능하며 흡수되지 않고 흡수되더라도 곧 분해되기 때문에 국소의 자극감 및 건조감 등의 경도의 자극증상 이외는 전신적 부작용은 극히 드물며 효과는 확실하다. 5년간 연속 사용하여도 부작용은 없다고 한다(Pip-Korn U: Clinical Allergy, 18: 253, 1988).

약효의 지속시간은 길지는 않지만 효과가 빨리 24시간 내에 나타나며 1~2주 사용하여야 효과가 절정에 달한다. 항히스타민제에 효과를 보지 못하는 비폐색에도 효과가 있으며 2주간 사용 후 중지하여도 어느 정도의 효과는 지속된다. 자각증상 뿐만이 아니라 유행반응 및 비내조건 등의 타각적소견도 좋아지며 혈관운동성비염에도 효과가 있으므로 편리한 약물이다. Beclomethasone의 Hydroxypropylcellulose를 혼합한 분제가 개발되어 흡수는 늦으나 그 효과의 지속시간이 길며 Beclomethasone의 양도 1/4로서 가능하다. 분제이므로 국소의 자극도 적으며 1일 2회로 1회 1 Capsule을 기구를 사용하여 코속에 투여한다.

7. Chemical Mediator 유리억제제

I형 알레르기의 기전에 의한 비만세포로부터의 Chemical Mediator의 유리를 억제하는 약제가 개발되고 있다. 이들을 Chemical Mediator 유리억제약 및 비만세포안정약 등으로 불리고 있다. 억제약물로는 Disodium Cromoglycate, DSCG가 처음 발견되었다(Altouhyan, R. E. C.: Acta Allergol., 22: 487, 1967). 이것은 국소용 분제이므로 전신적인 부작용이 없고 국소에 약제를 분포할 수 있으나 투여하는데 기구가 필요하고 소아에서 취급하는데 다소 곤란하고 휴대하는데 불편하다. 환자가 코와 눈의 알레르기를 겹쳤을 때 양자에 투여하지

않으면 안되므로 경구적 투여약의 개발이 진행되고 있다. DSCG와 화학구조가 같은 Traxanox Amelexanox 등이다. 구조가 다른 Tranilast Repirinast(MY-5116), Tazanolast(WP-833) 및 항히스타민 작용을 가진 Ketotifen, Oxatomide, Azelastine 및 Benzimidazole(KG-2413) 등이 비알레르기를 대상으로 개발 중에 있다. DSCG는 분말 외에도 2% 점비약 및 점안약이 판매되고 있다. 현재 판매되고 있는 것은 DSCG, Tranilast, Ketotifen, Azelastine, Oxatomide 및 Amelexanox 등이다. 이들 약제는 효과가 서서히 나타나는 것이 공통점이며 임상적으로 효과가 나타나기까지는 적어도 1~2주간은 사용하여야 한다. 화분증에서는 화분이 날아다니는 시기가 예측되므로 이 시기보다 약 2주일 전부터 시작하는 것이 좋다. 유리억제약 중 항히스타민 작용을 가진 약물은 다른 것에 비하여 효과가 빨리 나타나며 효과도 강하다. 그래서 이 약물을 유리억제약 보다 항히스타민제가 아닌가 하는 의견도 있으나 항히스타민제와는 달리 비폐색에도 효과가 있으며 약물투여를 계속하면 약효도 증가한다. 유리억제제는 장기한 투여가 필요하므로 부작용이 없는 것이 전제되어야 한다. 국소약제는 국소 자극 이외는 큰 부작용은 볼 수 없다. 항히스타민제와 비슷한 약물은 권태 및 졸림 등의 부작용이 있다. Tranilast에서는 간장장애 및 알레르기성 방광염이 그 수는 적으나 발생하므로 간기능 및 요검사를 하면서 투여하는 것이 바람직하다.

8. 자율신경계제

(1) 교감신경자극제

알레르기성비염 환자에 있어서 발작기는 물론 간헐기에서도 비폐색이 있으며 다른 증상인 재채기 및 비루 등의 치료가 또한 불충분 할 경우는 환자에게 주는 고통은 대단히 크다. 환자는 이 고통을 없애기 위하여 점비용 혈관수축제를 약국에서 구입하여 사용하고 있다. 이 약은 α_1 receptor를 자극하여 혈관수축작용이 있으며 비점막 종창은 일시적으로 좋아지나 상용할 경우는 효과의 지속시간도 짧아져서

도리어 사용 후 Rebound phenomena 현상으로 증상이 심해지는 경우가 있으므로 유의하여야 한다. 6세 이하의 어린이에서도 발한과 혼수 등의 부작용도 있을 수 있다. 비폐색의 고통 때문에 부득이 사용할 경우는 1일 1회 이내로 취침 전에 사용하되 10일간 계속하면 일단 사용을 중지하는 것이 좋다. 효과가 빨리 나타나는 약물들은 Adrenalin, Noradrenalin, Metasolin 및 Ephedrine 등이다.

(2) 부교감신경차단제

알레르기 반응에서 볼 수 있는 수성비루는 대부분이 신경반사성으로 온다. 선분비는 주로 부교감신경에 의하여 조절되고 있으므로 부교감신경 차단제로 분비를 억제시킬 수 있다. Atropine의 주사 및 경구약은 비즙 분비를 억제하나 전신적 부작용이 있으므로 국소적인 점비약이 개발되고 있다. 점비약으로는 Flutropium bromide 및 Ipratropium bromide 등이 있고 이들은 알레르기 및 혈관운동성비염 등에 효과가 현저하여 5~6시간 정도 지속한다.

(3) 자율신경안정제

이 약물은 40~50%에서 효과를 볼 수 있으며 항원유발반응을 억제한다고 한다.

References

1) 奥田 稔 : 鼻알레르기, 耳鼻咽喉科學, 醫學書院, 1971.
 2) Okuda, M. et al. : Eosinophilia and Allergy, Acta. Naematol. Jap., 36 : 171~181, 1973.
 3) 奥田 稔 外 : Disodium Cromoglycate에

의한 鼻알레르기의 治療, 耳鼻臨床, 68(增 2) : 399~425, 1975.
 4) 奥田 稔 : 鼻알레르기의 保存的治療 耳鼻臨床, 70 : 549~551, 1977.
 5) 奥田 稔 : 耳鼻咽喉科領域에 있어서 Steroid療法, 耳鼻, 24 : 303~305, 1978.
 6) 奥田 稔 外 : Beclomethasone噴霧劑의 鼻알레르기에 있어서의 臨床的檢討, 耳鼻, 25 : 1283~1309, 1979.
 7) Okuda, M. et al. : Effect of belcomethasone dipropionate nasal Spray on Subjective and objective findings in Perennial allergic rhinitis, Clinical Otolaryng., 315~321, 1979.
 8) 奥田 稔 外 : 通年性鼻알레르기에 대한 beclomethasone dipropionate 噴霧 및 d-Chlorpheniramine maleate内服의 臨床的檢討, 耳鼻, 26 : 477~498, 1980.
 9) 大塚博邦 外 : 鼻알레르기 發症을 支配하는 因子, 알레르기, 30 : 899~904, 1981.
 10) Okuda, M. et al. : Intranasal belcomethasone, Mode of action in nasal allergy, Ann. Allergy, 51 : 116~120, 1983.
 11) Okuda M. : The effect of Cromolyn Sodium on the nasal mast cells, Ann. Allergy, 55 : 721~723, 1985.
 12) 大西正樹 : 알레르기의 治療 - 抗알레르기劑, 耳鼻臨床, 79 : 455~457, 1986.
 13) 奥田 稔 : 눈으로 보는 알레르기성비염, 恒陽社, 61~64, 1986.
 14) 奥田 稔 : 鼻알레르기, 教文堂, 256~282, 1988.