

비과 영역에서의 스테로이드 제제의 적용.

메리놀 병원 이비인후과
조 중 환

The Clinical Application of Glucocorticosteroids in Rhinology

Joong Hwan Cho, M.D.

*Department of Otolaryngology, Head & neck surgery, Maryknoll
General Hospital, Pusan, Korea*

서 론

스테로이드가 1950년대 경이적인 치료 약물로 등장한 이래 수많은 환자들의 생명을 구하였으며, 반면 치명적인 부작용을 일으킨 것도 사실이다. 스테로이드는 정확한 진단하에 때로는 신중히, 때로는 과감히 사용해야 되겠으며, 잘못 적용하거나 용법이 틀리면 부작용만 커질수 있다.

스테로이드의 종류는 생물학적 반감기가 12시간 이내인 단기 작용 제제로는 하이드로 코티손 (Hydrocortisone), 12~36시간의 중기 작용 제제로는 프레드니솔론 (Prednisolone), 프레드니손 (Prednisone), 메틸프레드니솔론 (methylprednisolone), 트리암시놀론 (Triamcinolone), 36시간 이상의 장기 작용 제제로는 베타메타손 (Betamethasone), 덱사메타손 (Dexamethasone) 제제가 있고, 흡입제로는 덱사메타손 (Dexamethasone), 베클로메타손 (Beclomethasone), 부데소나이드 (Budesonide), 플루니솔라이드 (Flunisolide), 트리암시놀론 (Triamcinolone), 플루티카손 (Fluticasone), 플루오코틴 (Fluocortin)이 있고 모메타

존 (Mometazone)이 임상 시험 중에 있다.

스테로이드는 비알레르기 질환을 위시하여 염증, 종양등 각종 질환에 사용되고 있다. 특히 비염에서 효과가 좋고, 강력한 대증요법제로 사용되어 왔으나, 전신투여로 인한 부작용의 문제가 많았다. 1973년 처음으로 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclomethasone dipropionate)가 기도 국소 투여제로 사용되었고, 지난 20여년간 부작용이 거의 없는 새로운 우수한 국소제의 등장으로 비염 치료에 일대 변혁이 일어났다. 그러면, 비염 치료에 1차약으로 선택할 수 있는 비용 스테로이드 분무제를 위주로 약물코자 한다.

항염 작용 기전

알레르기성 비염은 즉시형과 지발형으로 설명되는데 즉시형 (early phase response)은 감각된 개체에 다시 동일 항원이 침입되었을 때, 그 항원은 비점막에 있는 Ig E 항체 감각 비만 세포 (mast cell)와 반응하여 비만 세포에서 히스타민 (Histamine), 설피도펩타이드 류코트리엔 (Sulfolipopeptide leukotriens; LTC₄,

KEY WORDS : Intranasal Glucocorticosteroids · Rhinitis.

LTD₄, LTE₄), 프로스타글란딘 D₂ (PG D₂), 혈소판 활성 인자 (PAF)와 류코트리엔 B₄ (LT B₄), 하이드록시에이코사테트라에노익산 (HETE_s : Hydroxyeicosatetraenoic acid), 혈소판 활성 인자 (PAF) 같은 화학 주성 인자 (Chemotactic factors) 등의 염증 전달 물질 (Inflammatory mediators)과 사이토카인 (Cytokines) 등을 방출하여, 재채기, 콧물, 코막힘 증상을 나타내고, 이에 비하여 방출된 화학주성 인자는 염증이 있는 비점막에 호산구, 호중구, 호염기구들을 침윤시켜 만성 비염같은 코막힘을 주로 하는 다시 증악된 증상의 지발형 (Late phase response) 반응을 일으킨다. 이 반응은 환자의 반수 이상에서 생기며 항원 유발후 2~4시간에 시작하여 6~12시간에 정점에 이르고 보통 24~48시간 내에 끝난다.

알레르기성 비염의 성공적인 치료는 즉시형 및 지발형 항원 유발 염증 반응의 예방과 억제에 있다. 현재 스테로이드가 가장 강력한 항염증제로, 스테로이드의 비강내 국소제 투여로 국소 지발형 반응이 억제되었을 뿐 아니라 즉시형 반응도 현저히 약화되었으며, 특히 장기 치료하였을 경우 그 효과가 분명하였다. 경구 투여된 스테로이드는 비만세포 탈과립화에는 영향을 주지 못하고 지발 반응만 차단하였다. 이상적 스테로이드 요법은 최대의 약리효과를 얻어야 되겠고 부작용 없이 내성이 생기지 않아야 할 것이다.

스테로이드의 일반적인 항염증 작용기전은 기초적으로 비만세포, 호중구, 대식세포 (Macrophage) 등의 표적세포에 스테로이드가 흡수되어, 세포질의 당질코르티코스테로이드 (Glucocorticoid) 수용체 (receptor)에 결합해서 스테로이드수용체 결합체를 형성함으로써 시작된다. 이 결합체는 핵 내에서 DNA를 활성화시켜 그 결과 m-RNA와 이에 대응하는 작용 단백질인 마크로콜틴 (Macrocortin)이나 리포모듈린 (Lipomodulin)이 생성된다. 이 작용 단백질은 세포막중의 포스포리파아제 (Phospholipase) A₂ 활성을 억제시켜 프로스타글란딘 (Prostaglandin : TXA₂, PGD₂, PGF_{2α}, PGE₂), 류코트리

엔 (Leukotriene : LT C₄, D₄, E₄)의 생성을 감소시켜 항염증 작용을 나타낸다.

최근의 분자 생물학적 기전으로 스테로이드는 염증 매체의 생성에 관여하는 효소의 전사 (Transcription)를 억제하거나 사이토카인 (Cytokine)에 의해 유도되는 포스포리파아제 A₂ 유전자의 전사를 직접적으로 억제하고, 그 대사과정에 관여하는 효소 유전자의 전사 과정에 관여하여 항염 작용을 나타낸다.

비강내 국소 투여된 스테로이드의 작용은 유주세포, 비점막의 구성 세포에 대한 스테로이드의 직접 효과가 작용기전으로 생각되나 아직 전모가 밝혀지지 않았으며 알레르기 반응에서 Th2형의 T세포가 근래 중요시되어 이형의 세포에 스테로이드작용 효과는 Th2형 사이토카인 (cytokine)의 합성 감소와 이어서 2차적으로 항원성 랑거한스 (Langerhans) 세포, 비점막 상피층의 비만 세포, 점막 점액 상피층의 호산구 및 순환 원종 세포 (Progenitor cell)의 감소로 항염 효과가 초래되는 것으로 보고 있으며, 혈관 수축의 억제, 혈관 투과성 및 점액 분비 억제의 항염증 작용이 있다.

질환별 스테로이드 요법

화분증 (계절성 알레르기성 비염)

예방목적으로 계절 전부터 투여할 수 있는데 항히스타민 작용이 없는 항알레르기제 (산성 : Cromolyn, Nedocromil sodium, Rizaben)는 화분 비산전 2~4주전 부터 투여하거나, 항히스타민 작용이 있는 비진정 항알레르기제 (염기성 : Ketotifen, cetirizine, loratidine, azelastine)는 1~2주 전부터 투여하고, 화분 비산이 시작되어 증상이 심하면 화분을 회피할 수 있는 모든 방법을 강구하고 국소 스테로이드제와 비진정 항히스타민 작용이 있는 항알레르기제를 병용한다.

국소 스테로이드제는 사용 후 즉시 개선되지 않고 12시간 이내 증상이 개선되고 2~4일 후에 최고에 달한다. 치료 효과는 60~90% 환자에서 좋았고, 1차 치료제로 사용할 수 있다.

국소 스테로이드는 계절 중 기관지 과민증 감소시키고 천식 증상을 경감시킨다.

알레르기성 결막염에는 별도로 항히스타민제는 크로모그리케이트 (Cromoglycate) 안약을 용해야 한다. 다른 치료로도 해결되지 않으면 단기간 (2주간) 프레드니솔론 (Prednisolone) 5~10 mg을 기간동안 아침에 투여할 수 있는데, 경구 투여는 화분 비산량에 따라 조절할 수 있어 좋은 점이 있다. 면역 치료는 화분의 예방 및 치료에도 우수한 효과가 있다.

통년성 알레르기성 비염

증상이 일년 내 계속됨으로 항원을 회피하고 증상이 가벼운 재채기, 비루형에는 항히스타민제가 있는 항 알레르기제를, 비폐색이 있는 항 히스타민작용이 없는 항 알레르기제이고, 증상이 중등증 이상이면 양 항알레르기제를 병용하거나 국소 스테로이드제를 사용하는데 특히 비폐색형에는 국소 스테로이드제가 효과적이다. 2~4주간 국소 스테로이드를 규칙적으로 사용하고 증상이 완전히 호전되면 투여를 감소시켜 중단할 수 있다. 비폐색으로 환자에 약제가 도달할 수 없으면 효과가 없음으로 단기간의 전신 투여를 하여 통기를 개선시킨 후 비강내 점막에 넓게 분무시켜야 한다.

경우에 따라 국소용 항알레르기제 (Levocastine 등)를 투여할 수 있고, 비폐색이 심하면 경구용 비점막 충혈제거제를 사용할 수 있다.

소아에서는 항원과 자극물 회피는 물론이고, 히스타민 작용이 없는 항알레르기제 (Solum Cromoglycate 등)나 항히스타민 작용이 없는 비진정 항알레르기제를 사용하고 이렇게 해도 효과가 없으면 국소 스테로이드를 사용한다.

비갑개내에 스테로이드 주사는 하비갑개 점막하에 트리암시놀론 아세토나이드 (triamcinolone acetonide) 20 mg을 주사하면 4주간 알레르기성 비염의 치료효과가 있으나, 주사는 바늘로 점막하에 천천히 시행하며, 혈관내에 주사하지 않도록 하여야하며 망막색전이

나 혈관경련으로 실명을 일으킬 수 있는 안동맥으로 역행하지 않도록 조심하고, 또 미세 입자의 스테로이드를 사용하여 부작용을 최소화시킬 수 있으나, 우수한 비강내 국소스테로이드제의 개발로 비갑개내 주사는 사용하지 않게 되었으니 조심해야 되겠다.

통년성 비알레르기성 비염

자극을 회피하고, 국소스테로이드를 사용하고, 증상이 호전 되지않으면 경구용 전신스테로이드나 경구 비점막충혈제거제를 사용하고, 완고한 수양비루에는 항 콜린 (choline)제 이프라트로피움 브로마이드 (Ipratropium bromide)를 사용할 수 있다.

비강 점막 충혈제거제를 장기간 사용으로 습관화 되었거나, 약물성비염이 생기면 전신적으로 스테로이드를 사용하는데 보통 프레드니솔론 (prednisolone) 25 mg을 매일 1~2주 사용하여 개선되면 서서히 중단하며 국소 스테로이드로 대체하고 국소제는 개선될 때까지 계속 사용한다.

비용증 (Nasal polyposis)

비용증은 단순한 국소 질환이 아니라 오히려 호흡기도의 만성 염증 질환의 비강 국소 증상이며, 자기 영속적 만성 염증 과정으로 보며, 만성 부비동염, 낭종성 섬유증, 천식, 아스피린 불내성, 원발성 섬모운동 이상증과 Young증후군 및 면역 결핍증과 관계가 깊으며, 호산구가 비용종의 주된 기본 염증 세포로 간주되고 알레르기가 반드시 동반되지는 않으며, 진단은 비내시경 소견 및 조직검사와 CT scan의 도움으로 확진 될 수 있으며, 치료의 주목적은 비강 기도나 부비동의 통기, 배액의 정상화, 후각의 정상 회복과 비용 재발 방지에 있다. 크기와 적용에 따라 우선 1개월 국소적으로 스테로이드제를 사용하는 데, 비용이 비폐색을 일으킬 정도로 크면 국소에 약물이 도달하기 어려움으로 경구적으로 프레드니솔론을 매일 25 mg을, 필요하면 항생제, 비강 점막 수축제와 함께 단기 1~2주 사용하는 데, 비용이 수

축되어 비강통기와 후각이 유의하게 큰 호전이 없으면 내시경하 절제를 해야 하는 데 (경우에 따라서는 사골동 수술), 비용절제수술전에는 경구 전신적으로 급격증가 투여를 하여 적출술 후에 생길 수 있는 아나필락시스 쇼크 (Anaphylaxis shock) 및 기관지 경련을 예방할 수 있다. 또 수술전에 스테로이드를 수일 간 사용하면 국소 마취의 효과가 크고, 출혈을 감소시킬 수 있다. 수술후 비용의 재발을 방지하기 위하여 국소 스테로이드제를 장기간 사용한다.

비용증 염증 과정에 대한 스테로이드의 작용기전은, 스테로이드는 호산구, 호염기구, 원종세포 (Progenitor cells)의 이동과 분화를 억제하고 상피세포와 섬유아세포의 기도 구조 세포 (Structural cells)에 의한 전 염증 사이토카인 (cytokine)의 생성을 막으며, 호산구나 호염기구의 활성화와 생존을 촉진시키는 사이토카인 (cytokine)의 생성과 방출을 방해하고 이들 사이토카인 (cytokine)의 호산구나 호염구에 대한 작용을 방해하기도 한다.

후각 장애

알레르기성 비염, 비용, 부비동염, 두부의상으로 생긴 후각 장애자에 경구용 스테로이드를 30~60 mg/day (필요하면 항생제와 비강점막 출혈 제거제 병용) 시작하여 12일동안 점감 투여를 하면 항염 작용으로 용종이나 염증으로 생긴 비강 출혈과 점막 부종이 제거되고, 비용종이 수축되며, 또는 제거술로, 통기도가 개선되어 후상피, 후각 수용기 표면이 개방되어 정상적으로 취기 분자와 상호 작용할 수 있고, 또 후각 신경 조직에 직접 스테로이드가 작용하여 후각을 회복시킨다고 추정할 수 있다.

Jafek등은 알레르기와 비용을 가진 무후각증 환자에 수술 요법과 Prednisolone 5 mg/day를 수술 후 1년간 사용후 치료하였다는 보고가 있다.

두부 외상으로 인한 후각 탈실 환자에 경구 스테로이드를 12일간 Prednisolone 30 mg/day를 투여 후 후각이 회복된 좋은 성적을 발표하였고 (Ikeda 1995), 후각 수용기 세포가 재

생되어서 후각 신경구의 세포와 다시 접촉하게 되어 후각이 회복되었다는 동물실험 보고도 있다. (Graziadei, P.P.C. & Graziadei G.A.M. 1979)

베게너 육아종증 (Wegener's granulomatosis)

세포독성 (cytotoxic)제와 스테로이드를 병용하는 데 사이클로포스파마이드 (cyclophosphamide)는 관해 후 1년간 계속하고, 경구용 스테로이드로 프레드니솔론 1mg/kg을 첫 1개월간은 매일 투여 후, 점차 격일제로 나아가서는 점감하고 약 6개월후 중단한다.

교대 요법으로는 트리메토프림 설파메톡사졸 (Trimethoprim-sulfamethoxazole)을 사용할 수 있다.

부 작용

전신적 부작용은 스테로이드의 종류, 투여량, 투여방법 및 기간, 성별, 연령등에 따라 차이가 큰 데, 사용 중단으로 인한 증상과 장기간 대량 사용함으로 나타나는 증상이 있다. 중요한 것으로는 소화성 궤양, 고혈압 및 부종, 당뇨병, 골 다공증, 성장 장애 (소아), 백내장, 녹내장 및 피부의 변화, 정신 장애, 부신 억제, 신체 방어기전의 저하로 세균에 감염되기 쉬운 것등이 있다.

전신 부작용을 감소시키기 위해서는 가능한 국소용 스테로이드제를 사용하고 반감기가 짧은 제제를 취저 유효량을 쓰며, 1일 1회 요법이면 전량을 오전 8시에 투여하고, 허용한다면 속히 격일제로 투여하도록 변경하며 치료기간을 단축시켜야 할 것이다.

국소 부작용으로는 추천 용량을 규칙적으로 사용하면 부작용이 거의 발생하지 않으나 때로는 비점막 발적 부종, 가피형성, 비자극감 (10%), 소양감, 건조감, 작열감, 재채기, 이물감, 비출혈 (2%), 인후두 자극감, 드물게는 비중격 천공, 백내장등이 있을 수 있다. 연속 사

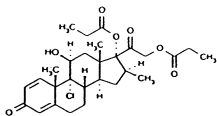
용으로 비강내 Candida감염증 발생 염려는 없었다. Beclomethasone을 통년성 비염으로 5년 적용한 환자의 비점막 조직 검사에서 점막의 비후 증후는 없었다. 이것은 비점막에서 스테로이드분자는 몇시간안에 소실되고 또 점막의 콜라겐(Collagen)섬유는 스테로이드의 이화작용에 더욱 강하기 때문인 것으로 본다.

자극감은 수용액으로 변경하면 개선될 수 있으며, 비강내 분무할 때, 비중격을 향해서 하지 말고, 비강 중심을 향해서 분무하도록 해야 할 것이다.

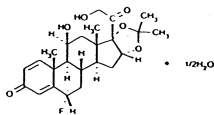
비용 스테로이드 분무제의 종류

Beclomethasone dipropionate

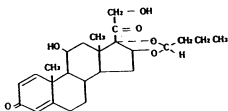
영국에서 개발한 합성 스테로이드제로 하이드로코르티손 (Hydrocortisone)의 약 5000배, 덱사메타존 (Dexamethasone)의 약 600배로 국소항염작용이 강하고 흡수는 거의 없으며 전신적 당질코르티코스테로이드 부작용은 추천 사용량으로는 나타나지 않으며, 통년성 알레르기성 비염에 대한 77%의 유효율을 나타냈으며, 화학 구조상 17, 21위에 하이드록시기 그



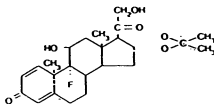
Beclomethasone Dipropionate



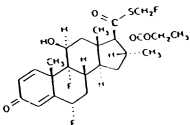
Flunisolide



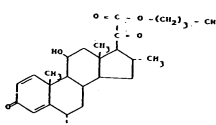
Budesonide



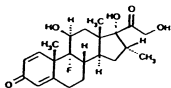
Triamcinolone acetonide.



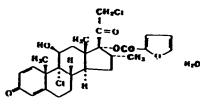
Fluticasone propionate



Flucortin butyl



Dexamethasone



Mometazone

비용 스테로이드 분무제의 구조식

Table 1. 비용 스테로이드 몸무게

Drug	Trade name	Dose (mg)/day	Interval
Beclomethasone	Beconase	0.17~0.34	bid-qid
〃	Beconase AQ	0.17~0.34	bid
〃	Rhinocort	0.17~0.34	bid-qid
Flunisolide	Nasalide	0.2~0.3	bid-tid
Budesonide	Pulmicort	0.4	bid
〃	Pulmicort turbuhaler	0.4	qd
〃	Pulmicort aqua	0.4	bid
Triamcinolone	Nasacort	0.22~0.44	qd-qid
Fluticasone	Flixonase	0.2~0.4	qd-bid
Fluocortin	Rhinolater (dry)	2.0~8.0	bid-qid
Dexamethasone	Decadron Turbinaire	0.4~1.2	qd-bid
Mometazone	future		

룹 (hydroxyl group)이 에스테르 결합 (esterification)을 하고 있다.

제제

Beconase Aerosol

가스 가압식 스프레이로 프레온가스를 사용하여 정량분무하고, 1일 4회 사용한다.

성인은 1일 400 μg , 소아에서는 200 μg 사용한다.

프레온 가스사용금지로 생산중지하고, 변경될 것이다.

Beconase AQ

가압식 수용제 스프레이로 1일 4회 사용한다.

Rhinocort

가압식 건조분말제 스프레이로 프레온가스를 사용하지 않고 새로운 약제 운반 시스템으로 만들어 졌으며 이 제품은 베클로메타손 (Beclomethasone)과 점막부착성고분자 기재인 하이드록시프로필셀룰로즈 (Hydroxypropylcellulose)의 혼합분말제로서 약의 부착, 정체성이 좋아서 1일 2 회 사용되고, 약의 투여량도 베클로메타손 (Beclomethasone)의 약 1/4인 100 μg 으로 줄일 수 있으며, 나아가서는 이 기제 단독으로 사용하더라도, 점막 코팅작용이 있어서, 화분증의 예방효과가 있을 수 있다.

캡슐로 되어 특수분무기를 사용하며, 각 비공에 42 μg (1 spray)를 1일 2~4회 사용할 수 있다.

Flunisolide

미국에서 개발한 합성 스테로이드로 1976년 처음 사용되었고 물에 충분히 녹지 않음으로 Polyethylene glycol와 Propylene glycol의 혼합물에 용해되어 있고 하이드로코르티손 (Hydrocortisone)의 약 300배, 텍사메타손 (Dexamethasone)의 약 40배의 국소 항염 작용이 있고, 수용성 제제로 기압식 정량 미량 분무기를 사용 1회 25 μg , 양비강에 아침 저녁 2회 200 μg 분무한다. 최대 사용량은 1일 8회 400 μg 이다.

제 6위에 F기가 있고 16,17위에 아세트나이드 그룹이 있는 구조상 특징을 가지고 있다.

반감기는 약 2시간이다. 장기 사용으로 부신 피질 기능의 억제는 없으나, 국소 자극감이 있었다.

다시설균간 비교 이중 맹검법에서 통년성 알레르기성 비염에 100 $\mu\text{g}/\text{day}$ 투여군에서 82.5%의 유효율을 나타냈다. 베클로메타손 디프로피오네이트 (Beclomethasone dipropionate)와의 임상 효과에서 큰 차이는 없었다.

권장량을 3개월 투여하여도 이상 없었으며

권장량의 3~7배를 4~10일간 투여시 내인성 코티졸 (Cortisol) 생산의 감소가 나타났다.

Budesonide

스웨덴 아스트라 (ASTRA) 회사에서 개발한 것으로 1980년 처음 연구 되었으며, 할로젠원자를 가지지 않으므로 베클로메타손 (Beclomethasone)보다 더 완전히 간에서 불활성화되어 전신증상이 적게 나타나고, 16, 17위에 아세틸 치환기를 가져 국소 항염증 작용이 증가하는 성질을 가지고 있다.

반감기는 약 2시간이다. 전신증상에 대한 국소 작용의 비율이 트리암시놀론 (Triamcinolone)보다 약 5~10배 높다고 알려져 있다. 코티졸 (Cortisol)보다 수용기에 약 200배의 친화력이 있고, 항염 효과는 약 1000배라고 한다. 에어로졸상태로 1회 분무상 32 μg 이다.

일반적으로 6세 이상에서 하루 256 μg 사용하며 각 비공에 2회 분무로 하루 2회 사용한다. 각 비공에 4회 분무로 하루 1회 사용한다. 효과는 3~7일 뒤 나타나며, 3주까지 증상의 전이 없으면 사용을 중지한다. 통년성 알레르기성 비염에선 하루 256 μg 사용하면서 증상 전이 보이면 2~4주마다 용량을 감소시키는 때 재차 증상이 나타나면 다시 초기 용량을 사용한 다음 재발 방지 용량으로 계속 유지하면 된다. 6세 이하에선 사용하지 않는다. 임신시 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 에서 모체 체중 증가가 감소하고 태아 생존율이 감소한다고 하나, 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ 에선 안전하다고 한다.

1일 아침, 저녁 2회로, 1회에 각 비공에 두 100 μg 씩 분무한다.

12세 이하 어린이는 1일 2회, 1회당 한번 50 μg 씩 분무한다.

Budesonide Aqua

수용제제로 펌프 스프레이형으로 200 mg/d.

Budesonide Turbuhaler

건조 분말흡입제형으로 1일 400 μg 또는 800 μg 사용한다.

Triamcinolone acetonide

하이드로코티존의 작용 중에서 당류코르티코스테로이드 효과를 향상시키고, 전해질류코르티코스테로이드 효과를 감소시키려는 노력에 의해 미국에서 개발된, 제 9위에 할로젠원자를 가지는 여러 스테로이드제 중 하나인 트리암시놀론은 국소적 작용이 미약한 단점을 가지고 있어, 국소 작용을 향상시키려는 한 방편으로 아세토나이드 (Acetonide) 그룹을 치환기로 가지는 트리암시놀론 아세토나이드 (Triamcinolone Acetonide)가 개발되었다. 구조적으로는 제 2환의 9위에 불소 (F)기를 가지고 제 4환의 16,17위에 아세토나이드 (Acetonide) 그룹을 가지고 있다. 1일 440 mcg 분무시, 비강내 점막에서 혈장 내 최고치까지 흡수되는데 평균 3.4시간 소요되며 반감기는 약 4시간 정도이다.

나자코트 (Nasacort) 는 에어로졸 제제로 미세 결정 현탁액 (Microcrystalline suspension) 상태로 1회에 약 55 mcg이 분무되며 프레드니솔론 (Prednisolone)의 약 8배에 해당하는 효과가 있다. 사용 후 약 12시간이 지난 후부터 증상의 완화가 나타나며, 최대효과는 3~4일이 지난 뒤 나타난다. 일반적 사용 용량은 하루에 110 mcg이며, 하루에 440 mcg씩 6주이상 사용시 부신기능의 감소가 나타나지 않았다. 12세 이상이나, 성인에서 하루 1회, 각 비공에 2회 분무 (220 mcg)하거나 440 mcg용량을 하루 4회까지 분할 분무하다가 증상완화가 나타나면, 하루 용량 110 mcg으로 감소하여 사용한다. 12세 이하에서는 성장 장애를 유발할 수 있어 사용하지 않는다.

일반적으로 임신과는 크게 관계없는 것으로 알려졌지만, 모체 독성 용량 (2.5~15.0 mcg/kg/day) 에서 난산 (dystocia), 분만 지연 (prolonged delivery)이 나타날 수도 있다고 보고된다.

Fluticasone propionate

영국 그락소사에서 1994년 개발되었으며, 베클로메타손 (Beclomethasone)의 약 10배의 국

소염작용이 있고, 화학구조상 B환 6위와 9위에 F를 갖고, D환 17위에 카보치오에이트(Carbothioate)기를 갖는 것이 특징이다.

1일 2회 사용. 반감기는 약 3시간이다.

4주간 투여로 화분증 증상의 중등도 개선이상이 88.2% 통년성 알레르기성비염 82.9% 혈관운동성비염(특발성 비염)에 2~16주 사용으로 73.1%였다.

4 mg 7일간 400 μ g 21일간 사용해도 혈중, 뇨중 cortisol치에 영향이 없었다.

부작용으로 비점막 자극감(1%)이 있었다.

제제는 수용제, Aerosol제, 2종을 개발하였으나 현재는 수용제만 사용하고 있으며 그 보존액이 혼합되어 염화 벤잘코니움(Benzalconium)과 페닐에틸알코올(phenylethylalcohol)에 장미향이 첨가되어 있다.

Fluocortin butyl

무미, 무취한 건조분말로 독일에서 개발되었으며 자극적인 추진제와 타 첨가물이 없는 프라스틱 제제인 라이노레이터(Rhinolater)(0.5 mg FCB 와 19.5 gm유당)로써 분말산분기로 전달되며, 호흡으로 활성화 된다. 제 6위에 F기를 가지고, 혈장내 반감기는 1~3시간이다.

0.5 mg을 각비강에 1일 2~4회 분산한다(2~8 mg/day). 울겔(Orngel)등에 의하면 통년성 알레르기성 비염 환자와 비알레르기성 비염 환자 90명중 1/3 환자에서 3 mg/day, 1/3은 2 mg, 나머지 1/3은 4~8 mg/day씩 12개월 투여하였는데 2개월 사용에 증상 징후지수가 현저히 감소하였고 12개월 동안 유지 개선되었다. 12개월 뒤는 80% 이상의 환자에서 증상이 없어졌고, 비조직 검사상 비점막의 손상이 없고 점막 위축도 없고 비점막 비만세포(mast cell)를 억제하고 점막 호산구, 호염기구, 호중성구가 감소하였다.

부신피질 기능억제도 없고, 비출혈 10.1%, 비자극감 7.3%, 건조감 5.5% 재채기 5.5%, 후비루 4.6%, 비루 3.7%, 두통 3.7%로 경미하여 투여를 중단할 정도는 아니었다.

울프(Wolf. H.)등의 보고에서는 4440명 환

자중 화분증환자에서 93.8% 증상소실되었거나 개선되었으며, 통년성 알레르기성 비염은 87.8% 증상소실이나 개선되었다. 경미한 알려진 부작용이 2.2% 나타났다.

Dexamethasone

제 9위에 불소 치환기를 가진 합성 스테로이드의 일종으로 백색, 무취의 분말로, 주로 비강내 분무제는 덤사메타존 소듐 포스페이트(Dexamethasone sodium phosphate)의 형태로 존재한다. 보관시 섭씨 49도 이하에서 보관하여야 하며, 비강내 염증상태나 부비동에서 기시한 것을 제외한 모든 용종에서 사용된다.

어른에 있어서 하루 1~2회, 각 비강에 200 μ g(2 puff)씩 분무하고, 하루 최대 1200 μ g을 넘어선 안된다. 6~12세의 어린이들에 있어 하루 2회, 각 비강에 100~200 μ g을 사용하고, 하루 800 μ g이상을 사용하여서는 안된다.

30% 이상이 흡수되므로 비강내 과도한 용량을 사용시 전신적 부작용들이 일어날 수 있다. 이것은 간에서 즉시 대사되지 않고, 혈장내 반감기(36~72시간)가 긴 것과 관계가 있을 수 있다.

비강내 에어로졸(Nasal aerosol)제재로는 데카드론 포스페이트(Decadron phosphate)가 있고, 1회당 100 μ g씩 분무된다.

Mometazone furoate

미국에서 개발되었으며 베클로메타존(Beclomethasone)의 약 17배의 국소항염작용이 있고 전신적 부작용도 베클로메타존(Beclomethasone)보다 적으며 현재 수용제제로 임상시험중이며 앞으로 기대가 된다. 구조상 9, 21위에 Cl기를 가지고 있다.

Flunisolide 200 μ g과 Fluticasone propionate 200 μ g은 Beclomethasone dipropionate 400 μ g과 동등한 항염효과를 나타냈으며, Budesonide 400 μ g은 Beclomethasone dipropionate 400 μ g보다 비폐색에 대한 효과에서 약간 더 좋았으나, 두 제제간의 강도와 효과면에서 비교가 어려웠다. Triamcinolone도 Beclomethasone dip-

propionate나 다른 제제와의 비교가 어려웠고, 국소 부작용면에서도 차이가 없었다. 전신적 부작용으로는 Fluticasone propionate가 Beclomethasone dipropionate보다 적었다. 효과나 안전성 문제에서 Beclomethasone dipropionate, Flunisolide, Budesonide, Triamcinolone, Fluticasone propionate간에 근소한 차이만 있었다. Beclomethasone dipropionate는 1일 400 µg, Budesonide는 1일 800 µg, Fluticasone propionate는 1일 200 µg이상 사용하였을 때 소아에서 성장 장애를 유발할 수 있는 것으로 알려졌다. Kneenometry에서 성장 장애의 정도는, 경구용이 제일 심하고 Beclomethasone dipropionate, Fluticasone propionate Budesonide순으로 심하였다.

사용시 중요한 것은 비강은 가능한 막혀 있지 않아야 되겠고 콧물이 고여 있으면, 코를 씻고, 필요하면 전신적으로 스테로이드제를 일괄적으로 급격 증가 투여를 하던지 하여 코가 막히면 사용한다. 분무를 할 때 비중격을 향하지 않고, 비강 쪽바로 한번은 상부로, 한번은 하부로 뿌리면 비강 점막 넓게 도달할 것이며, 분무기를 사용할 때는 코로 숨을 가볍게 들이쉬면서 분무한다. 필요할 때만 사용치 말고 규칙적으로 추천량을 사용하여야 하며, 효과가 최대로 나타나면 사용량을 점감하여 가라하면 유효 최소량으로 유지하며 1일 1회 사용하도록 한다.

프레온 가스 (CFC) 분무제의 대책

국소 스테로이드제, 항콜린제, 항알레르기제인 프레온 (Freon) 가스 (CFC : Chlorfluorocarbon)를 분사제로 많이 사용되어 왔는데 국내에서 약의 분포성, 정량성, 사용상의 간편성, 우수성을 갖고 있으나 지구 환경 파괴의 원인으로 생각되어 사용 금지키로 1995년 말 세계적인 합의를 하게 되었으며, 필수적일 때 1996년 말까지 사용승인하에 국소 비강용으로 사용토록 하였다.

염소 원자를 갖지 않는 프레온 즉, 테트라플로로에탄 (Tetrafluoroethane)등 오존층을 파괴하지 않는 대체 프레온을 개발 실용화 하여야 되겠으며 앞으로는 약제를 건조 분말 흡입형이나 공기압식 액제형으로 개발이 이루어져야 될 것이다.

결 언

알레르기성 비염의 병태 생리를 호산구의 국소 유입으로 생기는 상기도 점막의 염증 질환으로 간주하기에 이르게 되었으며, 항염증제로 새로 개발된 비용 스테로이드 분무제들은 비점막에서 쉽게 흡수되며, 간에서 신속히 대사되고, 혈장내 반감기가 짧아서 전신적 부작용이 거의 없고, 비염에 강력한 항염효과가 있어서 1차약으로 선택할 수 있게 되었다. 그러나 결점으로는 효과가 늦게 나타나며, 눈가려움증에는 효과가 부족한 것을 들 수 있으며, 비용 국소 스테로이드제 사용에서 문제가 되는 것은 부작용뿐 아니라, 스테로이드제 부작용의 공포증이므로 이제는 오래 사용하여도 부작용이 별로 없고, 규칙적으로 추천량을 사용하여야 우수한 치료 효과를 얻을 수 있다는 올바른 이해가 필요하다. 또한, 보다 효력이 있고 부작용이 없는 비용국소 스테로이드제제를 위시하여, 프레온 가스 규제에 따른 안전한 대체 분무물질의 발명, 제형의 변경이나, 사용하기 보다 편리한 분무기구의 새로운 개발이 요망되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) 조중환: 이비인후과 알레르기 질환의 스테로이드 요법. *J. of Korean society of allergology. Vol 2. No. 1. June. : 52~55, 1982*
- 2) AHFS 96 Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists,

Inc. Wisconsin. 1996

- 3) Barness PJ, Pedessen S : *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in Asthma. Am. Rev. Resp. Dis '48 : S1~26, 1993*
- 4) Barns PJ, Adcock M : *Anti-inflammatory actions of steroids : Molecular mechanisms. trends. pharmacol. sci. 14 : 436~441, 1993*
- 5) Bousquet J, Chanez P, Michel FB : *Pathophysiology and treatment of seasonal allergic rhinitis. Resp. Med. 84 (Suppl. A.) : 11~17, 1990*
- 6) Boyles JH : *Dx and treatment in Allergic rhinitis in Otolaryngology. (Paparella MM, Shumrick DA, Gluckman JL. et al) 3rd ed. W.B Saunders co. pp. 1873~88, 1991*
- 7) Byron J, Bailey JB : *Head & Neck Surgery-Otolaryngology, Lippincott Company, Philadelphia 1993*
- 8) Jafek JD, Moran DT, Eller PM et al : *Steroid-Dependent Anosmia : Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. Vol. 113, May : 547~549, 1987*
- 9) Fine AN, Offer G, Wilson WA et al : *Posterior subcapsular cataracts : post-transplantation in children. Ann. Aug. 182 : 585~9, 1975*
- 10) Fraunfelder FT, Meyer SM : *Posterior subcapsular cataracts associated with nasal or inhalation corticosteroids. Ann. J. Ophthalmol. 109 : 489~490, 1990*
- 11) Gluckman JL, Stegmayer R : *Nonallergic Rhinitis in Otolaryngology. (Paparella M.M, Shumrick D.A, Gluckman J.L. et al) 3rd ed. W.B Saunders co. 1889~98, 1991*
- 12) Goldstein DE., Konig P : *Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with asthma. Pediatric 72 : 60~64, 1983*
- 13) Hardman. JG, Limbird LE, Molinoff PB. et al : *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th Ed McGraw-Hill co. 1996*
- 14) Holopainen E, Backman A, Salo DP : *Effects of disodium cromoglycate on seasonal allergy rhinitis. Lancet 55 : 1, 1975*
- 15) Iliopoulos O, Proud D, Adkinson NF Jr, et al : *Relationship between the early, late and rechallenge reaction to nasal challenge with antigen; Observations on the role of inflammation mediators and cells. J. Allergy Clin. Immunol. 84 : 851~61, 1990*
- 16) *International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Eur. J. Allergy Clin. Immunol. 49 (19 suppl.), 1994*
- 17) Kamada AK, Szelfer SJ, Martin RJ, et al : *Issues in the use of inhaled glucocorticoid. Am. J. Resp-Crit. care med. 153 : 1739~48, 1996*
- 18) Katsuiusa Ikeda, Takashi Sakurada, Tomonori Takasaka, Takuji Okitsu and Shinji Tshida : *Anosmia Following Head Trauma; Preliminary study of Steroid Treatment. Tohoku J. Exp. Med. 177 : 343~351, 1995*
- 19) Kwaselow A, Mclean J, Busse W, et al : *A comparison of intranasal and oral flunisolide in the therapy of allergic rhinitis; Evidence of topical effect. Allergy 40 : 363~367, 1985*
- 20) Mygind. N, Ulf Pipkorn of Ronald Dahl : *Rhinitis and asthma, similarities and differences. 1st. Edn. Copenhagen Munksgaard. 1990*
- 21) Mygind N, Dahl D, S ren Pederson, Kristian Thestrup-Pederson. *Essential alle-*

- rgy 2nd. Edn. Blackwell science Ltd. Oxford 1996
- 0 Nedzelski JM Iazzetta JJ : *The use of steroids in otolaryngology : otol. clinics of N. America. vol. 17. No4. Nov 803~809, 1984*
- 0 Niels Mygind, Robert MN : *Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. 1st. Edit., Copenhagen, Munksgaard. 1993*
- 0 Noyek AM, Cahpnik JS : *Medical therapy in Rhinology : Otol. clinics of N. America vol. 17 No4 Nov. 686~687, 1984*
- 0 Orgel HA, Eli O, Meltzer C, et al : *Intranasal fluocortin butyl in patients with perennial rhinitis; A 12-month efficacy and safety study including nasal biopsy. J. allergy-clin-Immunol. 8812 : 257~264, 1991*
- 0 Ballenger JJ, Snow JJ Jr : *Otorhinolaryngology; Head and Neck Surgery (Williams & Wilkins.) 15th Edi. 1996*
- 0 PDR Physicians' Desk Reference. 50 Edition. Medical Economic company, NJ, 1996. Stead RJ, Cooke NJ : *Adverse effects of inhaled corticosteroids. Br. Med. J. 298 : 403~404, 1989*
- 0 PipKorn U, Proud D, Lichtenstein LM, et al : *Effect of short-term systemic glucocorticoid treatment of human nasal mediator release after antigen challenge. J. Clin. Invest. 80 : 957~961, 1987*
- 29) Scott AE : *Caution Urged in Treating 'Steroid-Dependent Anosmia'. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg. Vol 115, Jan. : 109~110, 1989*
- 30) Stead RJ, Cooke NJ : *Adverse effects of inhaled corticosteroids : Br. Med. J. : 298 : 403~404, 1989*
- 31) Welsh P.W., Stricker W.E., Chu C.P. et al. : *Efficacy of beclomethasone nasal solution, Flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. Mayo Clinic Proc. 62 : 125~34, 1987*
- 32) William Jackson : *Nasal polyposis, Modern management. Clinical Vision Ltd., Harwell, Oxford, Uk., 1996*
- 33) Wolthers O.D, Pedersen S. : *Growth of Asthmatic children during treatment with budesonide. Br. med. J. 303 : 103~5, 1991*
- 34) Wolf H. Schramm A. : *Experiences with the application of the topical glucocorticoid powder fluocortin butyl for patients with allergic rhinitis. Allergologie 1915 : 218~222, 1996*