

## 기관지 천식환자에서 *Ipratropium Bromide*의 효과 *A randomized double blind study*

영남대학교 의과대학 내과학교실  
안재희 · 김태년 · 이영현 · 정재천 · 이현우

자 본 연구를 실시하였다.

### 서 론

기관지 수축과 이완은 기관지평활근 세포막의 교감신경계의 alpha 및 beta수용체와 미주신경 수용체의 자극으로 초래되는 세포내의 adenosine 3', 5'-monophosphate(c-AMP)와 cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate(c-GMP)량의 변화에 의해 일어난다. 즉 기관지 수축은 c-AMP의 감소 또는 c-GMP의 증가로서 야기되는 반면, 확장은 c-AMP의 증가 또는 c-GMP의 감소로서 일어난다. 이중 c-AMP는 주로 교감신경계의 beta 수용체에 의해 조절되며 c-GMP는 주로 교감신경계의 alpha 수용체 및 부교감 신경계수용체에 의해 조절된다.<sup>1)</sup>

현재 기관지 확장제는 크게 1) c-AMP를 증가시키는 epinephrine, fenoterol 등 교감신경계, 2) c-AMP 파괴를 억제하는 theophylline제, 3) c-GMP를 감소시키는 부교감신경 차단제, 4) 근육수축을 차단하는 칼슘길항제등이다.<sup>1)</sup> 이중 교감신경계와 theophylline제는 주된 기관지 천식 치료제로서 사용되고 있으나, 부교감신경 차단제인 atropine 등은 약한 약효와 흔한 부작용으로 최근 까지 천식치료제로서는 거의 사용되지 않고 있다.<sup>2)</sup>

최근 새로 개발된 부교감신경 차단제인 Ipratropium bromide는 보다 나은 효과와 적은 부작용등으로 서구에서는 많은 연구가 되고 있다.<sup>2)</sup> 그러나 우리나라에서는 이 방면에 대한 보고가 드문 듯하여 저자들은 한국인을 대상으로 이의 효과를 관찰하고

### 대상 및 방법

#### 1. 대상환자

대상환자는 1987년 6월부터 동년 9월까지 영남의대 부속병원 내과외래를 방문한 환자로써 미국흉곽협회(American Thoracic Society)의 기관지천식 기준에 부합하고,<sup>3)</sup> 현재 기관지 확장제를 사용하고 있지 않으며, Ipratropium과 fenoterol의 사용에 금기사항이 없으며, 폐기능 검사를 적절히 시행할 수 있고, 투약전 폐기능검사(pre-BD)의 폐활량(forced vital capacity, FVC)이 예측치의 60~100% 이내이고 FVC에 대한 일초시 폐활량의 비(FEV1/FVC)가 0.75미만인 모든 기관지 천식환자를 대상으로 하였다. 그러나 기관지천식 이외의 심폐질환이 있는 자는 제외 시켰다.

#### 2. 방법

모든 가능 대상 환자는 30분 이상 대기실에 대기 시킨 후 Chest사 model DDM 12 ND를 이용 spirometry를 시행하였다. 검사는 먼저 투약전 검사를 시행, 검사를 적절히 행할 수 있고, 투약전 FEV1/FVC가 0.75미만이고 FVC가 예측치의 60~100%에 해당하는 모든 환자들을 대상으로 무작위로 fenoterol 2 puffs(200mcmg) 혹은 ipratropium 2 puffs(80mcmg)을 검사자와 환자 모두 투약된 약의 종류를 알지 못하는 이중맹법으로 흡입시킨 후,

Table 1. Characteristics of both groups of patients

	Fenoterol	Ipratropium	p-value
Male:Female	5 : 3	5 : 3	NS
Age y/o	55.6 ± 9.2	52.6 ± 6.3	NS
Height cm	159.6 ± 7.8	161.0 ± 10.0	NS
Weight kg	58.5 ± 10.2	59.3 ± 7.5	NS
FVC L	2.55 ± 1.08	2.32 ± 0.91	NS
%predicted	78.9 ± 15.6	70.6 ± 14.3	NS
FEV1 L/sec	1.56 ± 0.86	1.36 ± 0.42	NS
%predicted	60.6 ± 24.6	46.1 ± 9.8	NS
FEV1/FVC %	59.8 ± 10.9	56.6 ± 12.5	NS

NS : non significant. Valde are mean ± SD

투약후(post-BD) 5분과 60분에 각각 검사를 반복하였다. 약물, 음식등 모든 경구 섭취와 흡연은 검사 2시간 전부터, 운동은 검사전 30분전부터 모든 검사가 완료될 때까지 금지되었다. 투약후 기관지확장 효과의 정도는 예후치에 대한 투약후의 값의 비(post BD / predicted value, post BD%)와 예후치에 대한 투약전값의 비(pre BD / predicted vlaue, pre BD%)의 차이를 pre BD%로 나눈 값 즉 post BD%·pre BD% / pre BD%로 하였다.

### 3. 통계학적 판독

결과의 통계처리는 각군간의 비교에 chi-square 검정 및 paired-t test로 하였으며, p치 0.05이하를 통계학적 유의수준으로 하였다.

## 결 과

검사대상이 된 환자는 총 16명이었고, fenoterol 과 ipratropium 사용군이 동일하게 각각 8명씩이었다. 남녀비, 평균연령, 평균신장, 투약전 FVC, 투약전 일초시 폐활량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)등은 도표 1에서와 같이 양군 사이에 유의한 차이가 없었다.

FVC는 흡입전에 비해 ipratropium 흡입후 5분에서는 4.0%, 60분에서는 11.3%의 증가를 보인 반

면, fenoterol 흡입후 5분에서는 13.8%, 60분에서는 14.3%의 증가를 보여, 흡입후 5분에서는 fenoterol이 ipratropium에 비해 통계학적 유의한 높은 효과를 보였으나 흡입 60분 후에는 양군 사이에 통계학적 유의성은 없었으나 fenoterol이 ipratropium에 비해 다소 높았다. (fig. 1, table. 2) FEV1 또한 흡입전에 비해 ipratropium 흡입후 5분에서는 10.8%, 60분에서는 22.1%의 증가를 보였고, fenoterol 흡입후 5분에서는 20.6%, 60분에서는 22.2%의 증가를 보여 FVC에서와 유사한 변동을 보였다. (fig. 2, table. 2)

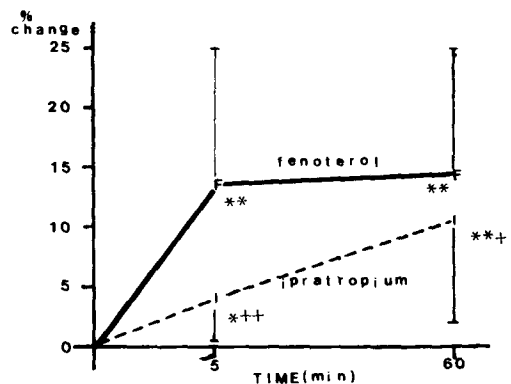


Fig. 1. Percent change of FVC after inhalation of ipratropium or fenoterol.

- \* p < 0.05 (preBD vs postBD)
- \*\* p < 0.01 (preBD vs postBD)
- + p < 0.05 (fenoterol vs ipratropium)
- ++ p < 0.01 (fenoterol vs ipratropium)

Table 2. Changes of PFT after fenoterol and ipratropium inhalation

	Fenoterol			Ipratropium		
	value	% predicted	% increase #	value	% predicted	% increase #
FVC (L)						
preBD	2.55±1.08	78.9±15.6	-	2.32±0.91	70.6±14.3	-
postBD5 min	2.83±1.01	87.4±8.6	13.8±11.5**	2.42±0.92	73.2±13.6	4.0±5.9*++
postBD60min	2.84±0.99	87.8±8.2	14.3±11.4**	2.58±0.92	77.8±11.0	11.3±8.7***+
FEV1(L)						
preBD	1.56±0.56	60.6±24.6	-	1.26±0.47	46.1±9.8	-
postBD5min	1.81±0.86	69.6±17.2	20.6±15.2**	1.36±0.42	51.9±7.2	10.8±12.4*+
postBD60min	1.85±0.91	70.5±17.7	22.2±16.9**	1.53±0.50	56.6±9.7	22.1±17.5*

value are mean±SD

\* : p < 0.05 (preBD vs postBD)

\*\* : p < 0.01 (preBD vs postBD)

+ : p < 0.05 (fenoterol vs ipratropium)

++ : p < 0.01 (fenoterol vs ipratropium)

# : % increase = (postBD% - preBD%) / preBD%

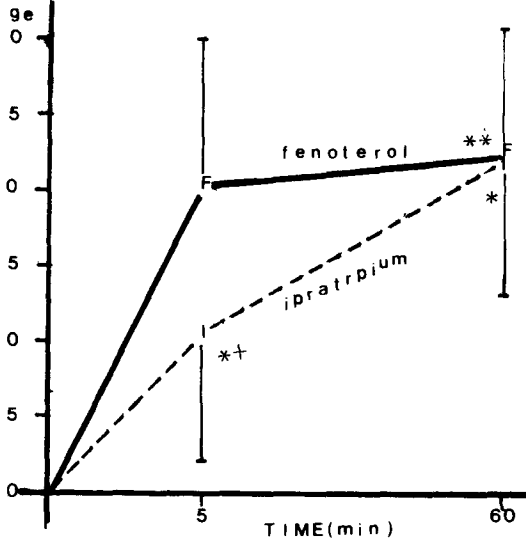


Fig. 2. Percent change of FEV1 after inhalation of ipratropium or fenoterol,

\* p < 0.05 (preBD vs postBD)

\*\* p < 0.01 (preBD vs postBD)

+ p < 0.05 (fenoterol vs ipratropium)

++ p < 0.01 (fenoterol vs ipratropium)

## 고찰

기관지의 수축은 기관지평활근의 세포 및 기관지에 산재한 비만세포내의 c-AMP의 감소 또는 c-GMP의 증가로서 일어나며 c-AMP는 주로 교감신경계에 의해 조절되며 c-GMP는 주로 부교감신

경계에 의해 조절된다. 천식환자에게 가장 흔히 사용되는 c-AMP 증가제인 epinephrine, fenoterol 등의 교감신경계와 theophylline제인 기관지 확장제 외에도 c-GMP를 감소시키는 부교감신경 차단제를 생각할 수 있다.<sup>1)</sup> 그러나 부교감신경 차단제인 atropine등은 약한 약효와 혼한 부작용등으로 최근 까지 천식치료제로서는 거의 사용되지 않았다.<sup>1,2)</sup>

부교감신경 차단제 즉 항코린제는 수세기 전부터 천식치료에 사용되어 왔다. 오래전부터 인도등지에서는 항코린염기물 함유식물인 Stramonium이 천식 치료에 효과가 있음이 알려져, 1802년에 영국에 소개되어 널리 사용되기도 하였으나, 혼한 습관성 중독과 용량 조절의 어려움등으로 사용이 점차 제한, 중단되었다. 19세기 초에 이르자 3차 ammonium 합성물인 atropine이 개발되어 1930년대말에는 주된 천식치료제로서 사용되었으나, 새로운 기관지 확장제 adrenalin, ephedrine 등 교감신경 자극제가 개발된 후에는, atropine이 호흡기 질환 영역에 사용되기에는 치유범위 (therapeutic margin)가 좁고, 기도분비물의 점도를 증가시켜 객담 배출의 어려움등과 혼한 전신적 부작용등으로 임상적 사용이 제한되어 왔다.<sup>2)</sup>

그러나 최근에 일부 천식환자와 일부 알레르기성 기관지수축을 야기시킨 동물실험에서 기관지수축

의 주된 기전에 부교감신경계통이 관여되고 있음이 증명되었고 새로운 atropine 유사제가 개발되어 보다 적은 부작용과 보다 나은 효과를 기대할 수 있게 되어 항콜린성 약제에 대해 관심이 새로이 높아가고 있다. 지금까지 알려진 바에 의하면 기관지천식환자에서 atropine 및 atropine 유사약제의 작용은 단순하지 않다. 손상된 기도의 과민반응(hyperresponsiveness)에 의한 기관지 수축, 항원 항체반응시 분비되는 히스타민에 의한 기관지 수축, 콜린계 자극에 의한 기관지 수축등 모두가 atropine 및 atropine 유사약제에 의해 차단된다.<sup>2)</sup>

최근 유럽에서 개발되어 1988년 한국에 처음 소개된 3차 Ammonium 합성물인 Atropine의 약역학적 문제점을 보완한 새로운 4차 Ammonium 합성물인 Ipratropium bromide(Atovent or SCH 1000)는 기도흡입시 점막을 통한 흡수가 거의 없는 항콜린제로서 서구에서는 천식 및 만성폐쇄성 폐질환에서 기관지 확장제로서의 효능에 관한 많은 업적이 보고되고 있으나<sup>1)</sup> 우리나라에서는 이 방면에 대한 보고가 없는 듯하여 저자들이 본 연구를 실시한 결과 ipratropium bromide는 흡입후 60분에 fenoterol에 상응하는 효과가 있었으나 흡입후 5분에서는 fenoterol에 비해 그 효과가 다소 낮았다. 즉 흡입후의 초기에 나타나는 효과는 fenoterol에 비해 늦으나 그 이후의 효과는 비등함을 알 수 있었다.

Ipratropium bromide는 흡입식으로 사용되며, 최적용량은 증상이 심하지 않은 천식환자는 40~80mcmg 으로 보고되고 있어<sup>4,5)</sup> 본 연구에서도 80mcmg를 metered-dose법에 의해 흡입시켰다. Ipratropium bromide의 효과는 질병의 종류에 따라 다르며 천식환자에서는 20~80mcmg 흡입시 isoproterenol과 같은 효과가 기대되나 75~150mcmg 투여시는 isoproterenol보다 그 효과가 더 오래 지속된다고 한다.<sup>3~5)</sup> 본 연구에서 사용한 fenoterol과 비교하면 ipratropium은 흡입초기에는 그 효과가 fenoterol에 못미치나 그 이후에는 fenoterol에 거의 상응하는 효과의 지속이 있었던 것은 여러 저자들이 보고한 성적과 일치하며<sup>7,8)</sup> 또한 ipratropium을 사용한 기관지 확장 효과는 시간의 경과에 따라 지속

적으로 증가하여 최대기관지 확장효과를 나타내는 작용발현 시간은 isoproterenol보다<sup>5)</sup> 그리고 fenoterol보다 더 길다는 여러 보고와도 본 성적은 비슷하다 하겠다.<sup>12)</sup> Ipratropium은 theophylline, 교감신경제 등 타 기관지확장제와 병행 사용하여도 좋은 효과가 있다고 한다.<sup>9,10,14)</sup>

Ipratropium은 만성기관지염, 폐기종등에도 비교적 유용한 치료제로 알려져 있어, isoproterenol, salbutamol등 보다 높고 그리고 지속적인 효과가 있음이 보고되고 있기도 하다.<sup>11~13)</sup> 저자들이 본 연구와 동시에 실시한 만성기관지염 환자를 대상으로 한 성적에서도 ipratropium의 유의한 효과와 fenoterol과 겸용시는 단독사용시보다 기관지 확장반응의 상승효과가 더 뚜렷하였음을 관찰한 바 있다.<sup>14)</sup>

Ipratropium은 부작용 때문에 임상적 사용이 제한될 정도의 심각한 부작용은 없는 것으로 알려져 있으며 본 연구에서도 특기할만한 부작용은 없었다. 구강건조증 입맛변화(쓴맛)등이 보고되고 있으나 atropine 투여시 흔히 나타나는 부작용은 ipratropium 흡입시는 거의 나타나지 않는다고 보고되고 있다.<sup>4)</sup>

결론적으로 ipratropium은 기관지 천식환자에서 유의한 기관지확장 효과가 있었다. 그러나 fenoterol에 비해 투여 5분과 60분후에서의 효과는 낮았으나 투여후 60분에서의 양군간의 차이에 대한 통계학적 유의성은 없었다. 효과의 시작도 fenoterol에 비해 늦었고, 부작용은 심하지 않은 것으로 사료된다.

## 결 론

1987년 6월부터 동년 9월까지 영남의대 부속병원 내과외래를 방문한 기관지 천식환자로서 투약전 FEV1/FVC가 0.75미만이고 FVC가 예측치의 60~100%에 해당하는 모든 기관지천식 환자를 대상으로 ipratropium의 기관지 확장 효과를 fenoterol과 비교하고자 무작위 이중맹법으로 흡입시킨 후 폐기능의 변화를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. Ipratropium과 fenoterol 양군 모두 투여후 5분과 60분에서 유의한 기관지 확장 효과가 있었다.

2. 투여후 5분에서 fenoterol의 효과는 ipratropium보다 통계학적으로 유의하게 높았다.

3. 투여후 60분에서 ipratropium의 효과가 fenoterol에 비해 다소 낮았으나 통계학적 유의성은 없었다.

이상의 결과로서 기관지 천식환자에서 ipratropium은 유의한 기관지 확장 효과가 있으며 효과의 시작은 fenoterol보다 늦은 것으로 결론지었다.

### 참 고 문 헌

1. Wyngaarden, J. and Smith, L.: Textbook of medicine.: W. B. Saunder Co. 18th edition. 403-410, 1988.
2. Nicholas, J. Gross, and Morton, S.: Skorodin. State of the art. Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. Am. Rev. Resp. Dis. 129 : 856-870, 1984.
3. American Thoracic Society: Definitions and classification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Amer. Rev. Resp. Dis. 85, 762-768, 1962.
4. William, W.: Aerosol Sch 1000. Am. Rev. Resp. Dis. 111 : 419-422, 1975.
5. Gross, N. J. SCH 1000: A anticholinergic bronchodilator. Am. Rev. Resp. Dis. ; 112 : 823-8. 1975.
6. Vlagopoulos, T., Townley, R. G.: Comparison of bronchodilating effect of SCH 1000 with isoproterenol in patients with bronchial asthma. Ann. Allergy ; 36 : 223-30, 1976.
7. Elwood, R. K., Abboud, R. T.: The short term bronchodilator effects of fenoterol and ipratropium in asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. 69 467-73, 1982.
8. Ruffin, R. E., McIntyre, E.: Crockett, A. J. Combination bronchodilator therapy in asthma. J. Allergy. Clin. Immunol. ; 69 : 60-5, 1982.
9. Bruderman, I., Cohen-Aronovski, R., Smorzki, J.: A comparative study of various combinations of ipratropium bromide and metaproterenol in allergic asthmatic patients. Chest ; 83 : 208-210, 1983.
10. Lefcoe, N. M., Toogood, J. H., Blennerhassett, G., Baskerville, J., Patterson, N. A. M.: The addition of an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis. Chest ; 82 : 300-5, 1982.
11. Poppius, H.: Comparative trial of a new anticholinergic bronchodilator, Sch 1000, and salbutamol in chronic bronchitis. Bri. Med. J. 20. October. : 134-136, 1973.
12. Hughes, J. A.: Effects of ipratropium bromide and fenoterol aerosols in pulmonary emphysema. Thorax ; 37 : 667-670, 1982.
13. Baigelman, W, Chodosh, S.: Bronchodilator action of the anticholinergic drug, ipratropium bromide(SCH 1000), as aerosol in chronic bronchitis and asthma. Chest ; 71 : 324-8, 1977.
14. 김태년, 안재희, 정문호, 이영현, 정재천, 이현우 : 만성 기관지염 환자에서 Fenoterol aerosol의 단독 투여와 Ipratropium bromide의 첨가에 따른 기관지 확장 효과의 차이에 관한 연구. 대한내과학잡지. Vol. 35(5), 1988.

— **Abstract**

## The Bronchodilatory Effect of Ipratropium Bromide On Bronchial Asthma

*A randomized double blind study*

Jae Hee Ahn, Tae Nyeon Kim, Young Hyeun Lee,  
Jae Chun Chung, and Hyun Woo Lee

*Department of Internal Medicine  
Yeungnam University, College of Medicine  
Daegu, Korea*

Ipratropium bromide(IP) is a new anticholinergic bronchodilator. To evaluate its effect on bronchial asthma which is still unknown in Korea, a double blind and randomized study was done on all patients of bronchial asthma who visit out-patients clinic of our department from June to September 1987 and showed 75 to 100% of FEV1/FVC ratio on prebronchodilator spirometry(pre BD). The selected patients were given 2 puffs of Fenoterol(FE) or Ipratropium inhalator blindly and Spirometry. The repeated results are :

1. In both FE and IP groups, there was a significant bronchodilatory effect on 5 and 60 minutes after administration.
2. On 5 minutes, effect of FE was significantly greater than IP.(FVC  $p < 0.05$ , FEV1  $p < 0.01$ )
3. On 60 minutes, effect of IP was slightly less than FE but statistically non-significant.

On the basis of above results, we concluded that onset of effect of IP is slower than FE, but its effect is significant and nearly comparable to FE.