

알레르기성 비염에 대한 Ketotifen(Zaditen®)의 임상적 효과

영남대학교 의과대학 이비인후과학교실
 은선진 · 김용대 · 박문흠 · 서장수 · 송계원

서 론

알레르기성 비염의 치료는 크게 약물요법, 면역요법 및 환경요법으로 대별하며 대부분의 경우 약물요법을 우선적으로 선택하게 된다.

그중 항히스타민 제제가 신속한 약효와 안정성으로 널리 사용되어 왔으며, DSCG(Disodium cromoglycate)는 비만세포의 히스타민, SRS-A등 화학매개 물질의 유리를 억제하여 알레르기성 비염이나 기관지 천식환자에 사용하여 임상적으로 큰 성과를 얻고 있다.

그러나 DSCG는 흡입제로 사용해야 하는 단

점이 있어서 최근 경구적 투여가 가능한 약제로 Ketotifen이 개발되었다.

Ketotifen은 benzocycloheptathiophene유도체로 비만세포로 화학매개 물질의 유리 및 활성을 억제하는 항 알레르기 작용과 항히스타민 작용이 같이 있는 것으로 알려져 있다.

이에 저자들은 알레르기성 비염 환자에 있어서 Ketotifen의 임상적 효과를 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1) 연구대상

1988년 5월 1일부터 12월 31일까지 영남대학교 의과대학 부속병원 이비인후과에 내원하여 알레르기성 비염으로 진단받은 40례 중에서 복통 및 설사를 호소하여 투약을 중지한 1례를 제외한 39례를 통계적으로 처리했다.

연령분포는 16세에서 52세까지로 평균 31세였고 남자 11례, 여자 28례였다.

알레르기성 비염의 진단은 임상소견에 대한 자세한 문진과 이학적 검사, 혈청내 호산구수, 비루내 호산구수, 부비동 방사선검사, 혈청내 Ig E치, 피부반응검사를 기준으로 하였으며, 비염, 비후성 비염, 급만성 비염, 비중격 만곡

Table 1. Classification of severity

Severity		Sneezing attack			
		+	++	+++	++++
Nasal obstruction	+++	S	S	S	S
	++	S	M	M	M
	+	S	M	m	m
	-	S	M	m	M

S : Severe
 M : Moderate
 m : mild
 N : No symptom

증, 부비동염등의 기존질환이 있는 환자와 항히스타민제, 항알레르기제, 스테로이드제등 약제를 사용하거나 탈감작용법 중인 환자는 제외하였다.

2) 투여방법 및 기간

알레르기성 비염 환자 39명에 대해 Ketotifen 1mg씩 아침후, 취침전 2차례(2mg/일)씩 8주간 연속하여 경구투여 하였다.

3) 관찰방법

(1) 비증상의 증중도

Ketotifen 투여 기간중 매주 비증상의 증중도를 분류하였다(Table 1).

(2) 비증상의 정도

알레르기성 비염의 주 증상을 분류하였고 환자 자신이 매일 기록한 소견의 알레르기성 비염 일지에 의거 각 증상의 정도에 따라 숫자로 표시하였다(Table 2).

(3) 비점막 소견의 정도

비점막 소견의 정도를 매주마다 관찰하여 증중도에 따라 분류하고 각 소견의 정도에 따라 숫자로 표시하였다(Table 3).

(4) 부작용 및 안전도

Ketotifen투여중 나타난 부작용의 종류, 정도, 경과등을 조사했으며 약제의 안전도를 관찰하기 위하여 혈액검사, 소변검사, GOT, GPT, BUN, Creatinine을 투여전 후 검사했다.

(5) 효과판정

증상별 효과판정 기준은 표4에 따라 분류하였고 전반적 개선도는 자각적 및 타각적 소견을 종합적으로 비교하여 담당의가 판정하였다(Table 4).

결 과

1) 비증상의 증중도

Ketotifen투여전 증중은 15례(38.5%)에서 4례

Table 2. Symptomatology scores

Symptom	Socring
Sneezing	0=none 1=less than 4 times a day 2=between 5 and 9 times a day 3=more than 10 times a day
Nose blowing	0=none 1=less than 4 times a day 2=between 5 and 9 times a day 3=more than 10 times a day
Nasal obstruction	0=none 1=moderate nasal obstruction without mouth breathing 2=severe nasal obstruction with frequent mouth breathing 3=severe nasal obstruction with severe mouth breathing
Anosmia	0=none 1=weak anosmia 2=moderate anosmia 3=complete anosmia

Table 3. Singn scores

Sign	Scoring
Color of nasal mucosa	0=normal 1=pinkish 2=reddish 3=pale
Rhinorrhea character	0=none 1=purulent 2=mucoid 3=watery
Swelling of the inferior turbinate	0=none 1=swelling up to half the middle turbinate 2=between 1 and 3 3=swelling up to medial border of the middle turbinate

Table 4. Global assessment of efficacy according to each symptom and sign.

Assessment of efficacy	Change of score
Loss of symptom	+++ → -, ++ → -, + → -
Very effective	+++ → +.
Effective	+++ → ++, ++ → +.
Ineffective	+++ → ++++, ++ → +++, + → ++

(10%)로 감소했으며 중등도는 17례(43.6%)에서 8례(20.5)로 감소했다.

그리고 8주 투여후 증상이 소실된 경우도 8

례에서 있었다(Fig. 1).

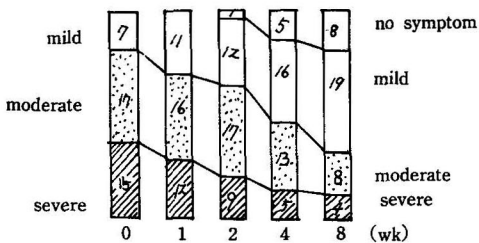


Fig. 1. Severity of nasal symptom

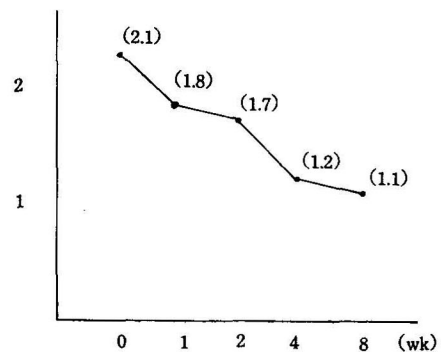


Fig. 2. Sneezing attack

2) 비증상의 정도(주증상)

(1) 재채기 발작

재채기 발작 증상의 평균치는 투약전에 2.1±0.93이었고 투약 2주째까지 1.7±0.89로 서서히 감소하다가 투약 4주째와 8주째에 각각 1.2±0.81, 1.1±0.77로 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 2).

(2) 코를 혼 헛수

코를 혼 헛수로 수성비루의 양을 간접적으로 측정하였는데 그 평균치는 투약적 2.2±1.08이였으나 투여 1주째 1.7±0.92로 감소했으며 투여 4주째와 8주째 각각 1.4±0.84, 1.3±0.88로 통계적으로 유의한 감소를 보였다(Fig. 3).

(3) 비폐색

비폐색 증상의 평균치는 투약전에 2.1±0.96이였으나 투약 4주째 1.7±0.89로 서서히 호전되었으나 통계학적 유의성은 없었다(Fig. 4).

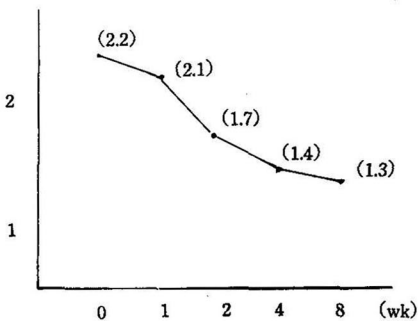


Fig. 3. Nose blowing

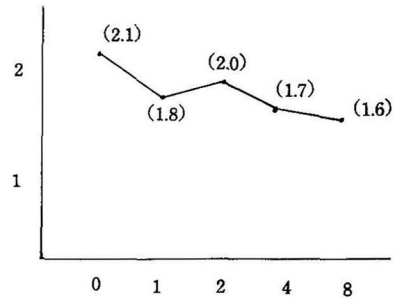


Fig. 4. Nasal obstruction

(4) 비점막 소견

Ketotifen 투여후 하비갑개 종창이 3례에서 (8%) 소실되었으며 색조의 변화는 관찰할 수 없었다. 비루의 정도는 5례에서 소실된 것을 관찰할 수 있었고 개선 이상인 경우를 보면 종창 7례(18%) 색조변화 3례(8%) 수성 분비물량 10례(27%)로서 투여전 후 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

(5) 부작용 및 안전도

Ketotifen 투여중 나타난 부작용은 복통과 설사를 호소한 1례로서, 약제 투여 3일째부터 나타났으며 투약을 중지한 2일후 증상이 소실하였다. 나머지 39례에서 특별한 부작용이나 임상검사(혈액, 소변검사, 간기능 및 신기능 검사)상 변화는 볼 수 없었다.

(6) 전반적 개선도

전반적인 개선도는 약간개선 이상이 87.2%로 높은 개선도를 보였다(Table 5).

Table 5. Global improvement

Marked improvement	Moderate improvement	Slight improvement	No improvement
8(20.5%)	18(46.2%)	8(20.5%)	5(12.8%)
26(66.7%)		34(87.2%)	

Table 6. Time of therapeutic response

Duration of medication	1wk	2wk	3wk	4wk	8wk
Cases(%)	12(35.7)	9(53.8)	5(66.7)	3(74.4)	5(87.2)

(7) 효과 발현시간

효과 발현시간은 1주이내 12례(35.7%) 2주이내 21례(53.8%)로 2주이내에 반수 이상에서 효과가 나타났으며 8주이내 34례(87.2%)에서 효과가 나타났다(Table 6).

고 찰

알레르기성 비염은 재채기 발작, 수성비루, 비폐색을 주 증상으로 나타내는 질환으로 원인 항원의 종류와 호발기간의 유무에 따라서 통년성 알레르기성 비염과 계절성 알레르기성 비염으로 분류된다.

알레르기성 비염의 치료는 크게 약물요법, 면역요법 및 환경요법으로 구별되며 그중 현재 사용되고 있는 약제로서 항히스타민제, 부신피질 호르몬제, 비혈관 수축제와 DSCG(Disodium Cromoglycate)등이 사용되고 있다^{1,3)}.

알레르기성 비염이 비점막층의 호염기성 세포수와 항원에 대한 감수성, 점막의 히스타민에 대한 감수성에 기인한다고 볼때²⁾, 히스타민의 활성을 억제시키는 항히스타민 작용과 화학매개 물질의 유리를 억제하는 항알레르기 작용을 가진 Ketotifen은 알레르기성 비염의 치료에 적절한 약제로 알려져 있다^{4,5)}.

Ketotifen은 tricyclic benzocycloheptathiophene의 유도체로서 그 구조식은 4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4H-benzo(4,5)cyclohepta(1,2b)thiophen 10(9H)one hydrogen fumarate이며⁴⁾, 처음에는 항히스타민제로 개발되었으나 항알레르기 작용도 있는 것으로 밝혀

져 알레르기성 비염 외에도 천식, 아토피성질환, 담마진 등에 유효하는 보고가 있다^{3,9)}.

Ketotifen의 약리작용은

- 1) PCA(passive cutaneous anaphylaxis)반응억제
- 2) 비만세포의 히스타민 유리억제
- 3) c-AMP phosphodiesterase활성의 억제
- 4) 호산구 및 호중구에서 SRS-A 유리억제
- 5) 기도저항 증가의 억제
- 6) 비만세포 및 평활근의 (Ca⁺⁺) 흡수억제 등으로 알려져 있다^{4,6)}.

알레르기성 비염 환자에서 Ketotifen투여후 증상의 전반적 개선도를 보면 登坂등⁹⁾은 78.6%, 遠藤등¹⁰⁾은 75%, 淺野은 68.8%, 福島등²⁾은 계절성 알레르기 비염에서 53%, 통년성 알레르기성 비염은 92%에서 증상의 유의한 호전이 있다고 하였으며 민 등¹⁾은 재채기 발작과 수성비루의 경우는 유의한 호전이 있다고 하였으나 비폐색은 호전이 없다고 했다.

저자들의 경우 66.7%에서 증상의 유의한 호전이 있어서 다른 보고자들^{1,2,9,12)}과 비슷한 결과를 얻었으며 각 증상별 치료 효과를 보면 재채기 발작은 65-75%, 수성비루 52-78%, 비폐색은 62-83%에서 증세의 호전이 있다고 보고하였으며 저자들의 경우 재채기 발작은 73.5%, 수성비루 71%, 비폐색은 58%에서 유의한 호전이 있었다.

Okuda¹³⁾는 통년성 알레르기성 비염에 대하여 Ketotifen과 Clemastine을 각각 투여하여 이중맹검한 결과 재채기에 대한 효과는 비슷하며 비폐색과 수성비루는 Ketotifen에서 훨씬 우수

함을 증명하였고, Philips등¹⁴⁾도 DSCG, Clemastine, Ketotifen의 효과를 상인두압 경비유도법(anterior rhinomanometry)에 의한 비강통기도를 비교한 결과 Ketotifen의 투여로 유의한 호전을 보고하였다.

Busino등³⁾, Martin과 Romer⁴⁾, Philips등¹⁴⁾, Okuda는¹³⁾는 알레르기성 비염과 천식에 있어서 흡입제인 DSCG와 Ketotifen의 효과를 비교한 결과 Ketotifen에서 증상의 유의한 호전이 있었다고 보고하였다.

福島등²⁾은 Ketotifen투여후 비점막 소견중 수성비루는 78%에서 개선되었으나 하비갑개 색조는 31%정도 밖에 개선되지 않았다고 보고하였고, 민등¹⁾은 하비갑개 색조와 비루성상은 유의한 호전이 있었으나 비갑개 부종은 호전이 없었다고 보고하여 서로 상이한 결과를 얻었다. 藤坂등⁹⁾은 증상의 호전과 비점막 소견은 특별한 관계가 없다고 하였으며, 저자들의 경우 비점막 소견의 호전은 없었으나 전반적 비증상의 호전을 관찰하였다.

Ketotifen투여후 증상의 발현 시간은 福島등²⁾은 3주이내 85%에서, 藤坂등⁹⁾은 2주이내 75%에서 효과가 있다고 보고하였으며 저자들의 경우 4주이내 74.4%에서 효과가 있었다.

Ketotifen의 부작용으로서 가장 흔한 것은 진정효과¹³⁾로 10-15%에서 나타나며 그외에 강한 두통, 피로감, 오심, 발진, 복부불쾌감, 현훈, 소양감, 구내염 등이 있는 것으로 알려져 있으며^{1, 2, 9-11, 15, 16)}저자들의 경우 복통과 설사를 호소한 1례가 있었으나 투약을 중지한 2일후 증상이 소실되었다.

Ketotifen투여 전 후에 실시한 일반 혈액검사, 소변검사, 간기능검사 및 신기능검사상 이상소견을 보고한 문헌은 아직 없으며^{1, 2, 9-11, 15)}저자들도 같은 결과를 얻었다.

이상과 같이 Ketotifen은 알레르기성 질환인 알레르기성 비염의 치료에 별부작용없이 안전하게 경구적으로 사용할 수 있는 약제로 생각

된다.

요 약

저자들은 1988년 5월 1일부터 12월 31일까지 영남대학교 의과대학 부속병원 이비인후과에 내원한 알레르기성 비염환자 39명을 대상으로 Ketotifen 1일 투 2mg씩 8주동안 투여한 뒤 재채기 발작, 수성비루, 비폐색, 비강내 이학적 소견, 효과 발현시기, 부작용 등을 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) 전반적 개선도는 개선 이상이 66.7%, 약간 개선 이상이 87.2%로 유의한 증상의 호전이 있었다.
- 2) 증상별로 재채기 발작은 73.5%, 수성비루 71%, 비폐색 58%에서 증상의 호전이 있었으며 재채기 발작과 수성비루에 대해 더욱 효과적이었다.
- 3) 증상의 발현시기는 1주이내 35.7%, 2주이내 53.8%, 3주이내 66.7%, 4주이내 74.4%, 8주이내 87.2%로 나타났다.
- 4) 비점막 소견의 유의한 호전은 없었다.
- 5) 부작용은 1례에서 경한 복통과 설사가 있어서 투약을 중지하였다.

이상과 같이 Ketotifen은 알레르기성 비염의 치료에 효과적이며 비교적 안전하게 사용할 수 있는 약제라고 생각할 수 있다.

참 고 문 헌

1. 민양기, 백정환, 홍성화, 손영익: 통년성 알레르기성 비염에 대한 Ketotifen의 치료 효과, 한이인지 32(2): 171-177, 1989.
2. 福島 英行·稻井 英樹·松岡出·山入 盛雄·岩崎 博·岸本 誠司·竹内 俊二·佐藤 宏昭: Ketotifen(ザジテン®)의 アレルギー性鼻炎に対する臨床的 検討. 耳鼻臨床 79: 1891~1902, 1986.

3. Businco, L., Bellioni, P., Benincori, N., Bruno, G., Diccico, C., Corgiolu, M., Gorbetta G. : Oral Ketotifen versus disodium cromoglycate nasal spray for the prophylactic treatment of pollen induced allergic manifestations. *Curr. Ther. Resp.*, 35 : 239-246, 1984.
4. Martin, U., Romer, D. : The pharmacological properties of a new, orally active antianaphylactic compound, Ketotifen, a benzocycloheptathiophene. *Drug. Resp.*, 28(1) 5 : 770-782, 1978.
5. Martin, U., Baggolini. : Dissociation between the anti-anaphylactic and the anti-histaminic actions of Ketotifen. *Arch. Pharmacol.*, 316 : 186-189, 1981.
6. Tomioka, H., Yoshida, S., Tanaka, M., Kumagai, A. : Inhibition of chemical mediator release from human leukocytes by a new antiasthma drug, HC-20 511(Ketotifen). *Monogr. Allergy.*, 14 : 313-317, 1979.
7. Kato, T., Terui, T., Takami, H. : Effects of HC 20-511(Ketotifen) on chemiluminescence of human neutrophils. *Inflammation.*, 9 (1) : 31-37, 1985.
8. Warner, J. O., Goldworthy, S. J. : Comparative trial of Ketotifen and clemastine in childhood seasonal allergic rhinitis and asthma. *Resp. Clin. Forums.*, 4(1) : 85-95, 1982.
9. 登坂 薫 · 増山 敬祐 · 北尾 健二郎 · 北尾 友辛 · 石川 哮 : 小兒鼻アレルギーに対する経口剤 Ketotifen シロップ의 臨床効果. 耳鼻と臨床 30 : 2, 167~175, 1984.
10. 遠藤朝彦 · 兼子 順男 · 今井透 · 北村達也 : 小兒鼻アレルギーに対する Ketotifen シロップ剤의 臨床使用 成績. 耳展27, 補4 : 171-181, 1984.
11. 淺野 佳徳 : 小兒通年性鼻アレルギーに対する Ketotifen シロップ剤의 使用經驗. 耳展26, 3 : 195-206, 1984.
12. 谷一郎 : Ketotifen シロップ剤의 小兒鼻アレルギーに対する 臨床効果. 診療と新藥 21(1) : 153-160, 1986.
13. Okuda, M. : Clinical investigation of Ketotifen in perennial allergic rhinitis : A double-blind comparative study of Ketotifen and clemastine fumarate. *Rhinology*, 22 : 171-182, 1984.
14. Phillips, M. J., Ollier, S., Davies, R. J. : Use of anterior rhinometry in nasal provocation challenges with allergen and evaluation of effects of Ketotifen, clemastine and sodium cromoglycate on these responses. *Respiration*. 39(suppl. 1) : 26-31, 1980.
15. 이명익 · 손근찬 : 소아기관지 천식에 대한 Ketotifen(Zaditen)의 예방효과. 최신의학 31 (6) : 107-114, 1988.
16. 이기령 : 소아천식에 대한 Ketotifen의 예방효과. 알레르기 7(2) : 167-179, 1987.

-Abstract-

Clinical Effect of Ketotifen in Allergic Rhinitis

Sun Jin Eun, Yong Dae Kim, Mun Heum Park, Jang Su Suh, Kei Won Song

*Department of Otolaryngology,
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Ketotifen, a benzocycloheptathiophene, has an orally effective antiallergic as well as antihistaminic properties.

In pervious studies, Ketotifen has shown encouraging results in patient with allergic rhinitis, either perennial or seasonal.

39 patients with allergic rhinitis had been treated with Ketotifen 1 mg twice daily for 8 weeks. And we obtained following results.

- 1) The efficacy rate in sneezing attack was 73.5%, in nasal discharge 71%, in nasal obstruction 58%.
- 2) Some improvements in at least one of three-major symptoms were noted within 1 week in 30.7%, within 2 weeks in 55.8%, within 3 weeks in 66.7%, within 8 weeks in 87.2%.
- 3) Physical findings such as colour, swelling of turbinate, character of rhinorrhea were not improved significantly.
- 4) Side effect was observed only in one patient with abdominal pain and diarrhea, which was subsided after interruption of administration.

These results suggested that Ketotifen was effective in tratment of allergic rhinitis.

Key word : allergic rhinitis, Ketotifen.