Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 39, No. 3, June, 1992

□ 원 저 □

흡입용 스테로이드인 Budesonide 6주 치료가 기관지 천식환자의 기관지 과민반응과 부신피질기능에 미치는 영향

가톨릭대학 의학부 내과학교실

김관형 · 오용석 · 김치홍 · 권순석 · 김영균
한 기 돈 · 문 화 식 · 송 정 섭 · 박 성 학

= **Abstract** =

The Effect of 6 Weeks of Treatment with Inhaled Budesonide on Bronchial Hyperresponsiveness and Adrenal Function in Asthmatic Patients

Kwan Hyoung Kim, M.D., Yong Seok Oh, M.D., Chi Hong Kim, M.D.,
Soon Seog Kwon, M.D., Young Kyoon Kim, M.D., Ki Don Han, M.D.,
Hwa Sik Moon, M.D., Jeong Sup Song, M.D. and Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: Acute and chronic airway inflammation are important in the pathogenesis of bronchial asthma. Corticosteroids have proved to be very effective in the management of asthma. Although the mechanism by which they produce this effect is still debated, suppression of the inflammatory response is thought to be the most likely. Although inhaled steroids are known to be safe and have less side effects than oral steroids, the extent which inhaled steroids have beneficial and the detrimental effects in the treatment of asthma has remained open to question. Budesonide is a recently developed corticosteroid for inhalationn treatment with a strong local effect combined with rapid inactivation in the systemic circulation.

We set out to look in more detail at the time course of change in bronchial reactivity, clinical symptoms and the effects on the adrenal function during 6 weeks of treatment with budesonide (800 ug per day).

Methods: Clinical symptoms, pulmonaary function test, histamine PC_{20}, serum ACTH and cortisol (8 AM and 4 PM) were measured in 23 allergic asthmatic patients before and after 6 weeks of treatment with budesonide.

Results

1) Pulmonary function test; PEFR, FEV1 and FVC after 6 weeks of treatment with budesonide were higher than those before treatment.

2) Clinical symptoms; Clinical symptoms were significantly improved after 3 weeks and 6 weeks of treatment with budesonide.

3) Histamine provocation; Histamine PC_{20} after 6 weeks of treatment with budesonide was significantly higher than that before treatment.

4) Adrenal function; 6 weeks of budesonide therapy did not significantly affect the level of serum ACTH and cortisol

Conclusion: From these results, it is concluded that budesonide therapy improved the clinical symptoms, pulmonary function and bronchial hyperreactivity after 3 weeks of treatment and the

improvement after 6 weeks of treatment was higher than that after 3 weeks of treatment. During 6 weeks of treatment with budesonide, the inhibitory effect on the adrenal function was not obvious.

Key Words: Asthma, Budesonide, Treatment, Adrenal Function

서 론

기관지 천식의 기도에는 상피 세포의 탈락과, 염증세포의 증가[1,2], 점액 분비의 증가, 점막 부종, 기저막하의 교원 섬유질 침착등[3]이 특징적으로 나타나며, 병인으로는 염증반응이 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다[1,4,5]. 기관지 천식에서 기도과민 반응은 천식의 임상 중등도[6]나 기도 염증반응의 중등도[7]와 비례하여 나타난다. 최근에 기관지 천식의 병인에 염증이 중요 병인이라는 점이 밝혀짐에 따라 기관지 천식의 치료제로서 기관지 확장제보다는 염증반응을 억제할 수 있는 약제가 병의 시초부터 사용되고 있다. 스테로이드는 천식의 염증치료제로서 가장 많이 사용되고 있는 약제로서 경구용 혹은 흡입용 스테로이드가 중등도 혹은 중증의 천식 환자에 널리 이용되고 있지만 히스타민 기도부하[8,9]나 메타콜린기도 부하시에[10,11]는 기도과민성을 어느 정도 감소시키는 것으로 보고하고 있고, 일부에서는 전혀 효과가 없는 것[12,13]으로 보고하고 있어 그 기전에 대하여 아직 논란이 있으나 염증 반응을 억제하므로써 기도과민반응을 감소시켜 천식의 치료에 효과적인 것으로 생각된다[14]. 스테로이드는 투여 후 즉시 기도과민성을 감소시키고[15,16] 장기간 투여한후에도 치료를 중단하면 기도과민성이 즉시 증가하는 것으로 보고되고 있다[9,10,16]. 또한 흡입용 스테로이드가 전신적 작용은 적어 부작용이 적고 국소적인 효과가 있으므로 천식의 치료에 경구용 스테로이드보다는 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 인식되고 있으나, 흡입용 스테로이드의 종류나 약제의 용량에 따라 일부에서는 전신적 작용이 있어 뇌하수체-부신축을 억제시킨다는 보고도 있다[17]. 저자들은 흡입용 스테로이드인 Budesonide(Pulmicort®)의 기관지천식 환자에 대한 치료효과와 기도과민반응에 대한 영향을 관찰하고자 매일 800 ug의 Budesonide(Pulmicort®)를 6주일동안 투여하고 투여 경과중 기도 과민 반응의 변화와 부신피질의 기능에 대한 영향을 알고자 본 실험을 진행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

강남성모병원에 내원하여 말초 혈액 소견과 면역 글로불린 E, 피부단자검사, 기도부하검사, 임상 증상 및 이학적 검사로 진단된 알레르기성 천식환자중에서 1) 경증환자이면서 증상이 3주 이상 안정되고 2) 0.5 mg의 terbutaline을 흡입후 1초 노력성 호기량(FEV1)이 15% 이상 증가하고 3) 18세에서 45세사이의 남녀로서 천식이외의 심폐질환, 신질환, 혹은 간질환이 없으며, 4) 4주이내 기도감염의 기왕력, 최근 2개월이내 disodium cromoglycate을 복용하거나, 스테로이드를 복용한 기왕력이 없으며, 5) 임신하지 않은 환자 23명을 대상으로 검사하였다.

2. 방 법

환자는 처음 내원시 기관지유발검사, 폐기능검사 및 일반적인 말초 혈액 검사와 혈액 화학검사 및 오전 8시와 오후 4시의 혈중 ACTH와 cortisol을 검사하였고 placebo 2주 치료후 및 매일 800 μg의 budesonide를 3주와 6주치료후 각각 히스타민 기도유발검사, 폐기능검사를 실시하였으며 환자는 매일 아침저녁 peakflow meter로 최대호기류 속도을 3번씩 측정하여 가장 높은 수치를 기록하고 증상은 객담은 객담이 없음(0점), 하루 10 CC 이하(1점), 하루 10~50 CC(2점) 하루 50~100 CC(3점), 하루 100 CC 이상(4점), 호흡 곤란은 증상이 없음(0점), 때때로 천명이 나타나나 기관지 흡입제 사용으로 즉시 증상이 개선 됨(1점), 하루 종일 천명과 호흡곤란이 나타나나 일상생활에 지장이 없음(2점) 하루종일 천명과 호흡곤란이 나타나며 활동에 약간의 지장이 있음(3점), 호흡곤란이 심하며 일상생활이 불가능함(4점), 천명은 천명이 없음(0점), 폐야의 일부에서 천명이 있음(1점), 청진상 전 폐야에서 천명이 있음(2점), 떨어져서도 천명을 들을 수 있음(3점), 호흡음이 거의 감소됨(4점), 수포음은 청진상 정상(0점), 전폐야의 25% 이하에서 수포음을 청진할 수 있음(1점), 전 폐야의

25~50%에서 수포음을 청진할 수 있음(2점), 전 폐야의 50% 이상에서 수포음을 청진 할수 있음(3점)으로 구분하여 기록하도록 하였으며 치료 6주후에는 혈중 ACTH와 cortisol을 처음 내원 당시와 같은 방법으로 검사하였다. 히스타민 기도 유발검사는 body-plethysmography (AutoBox 2800; Gould, Inc. U.S.A.)로 하였으며 FEV1, 노력성 폐활량(FVC), 최대호기류속도(PEFR)를 내원할 때마다 측정하였고 검사당일날, 경구 베타수용체 자극제나 흡입용 약제는 검사할 때까지 사용하지 말도록 하였으며 검사는 아침 9시~11시 사이에 시행하였다. 폐기능검사는 3번 시행하여 가장 높은 수치를 기록하였다. 기도부하검사는 Devibiss 646 nebulizer를 이용하여 히스타민은 0.03 mg/ml에서 25 mg/ml까지 두배씩 농도를 증가하여 시험하였고, 기능적 잔기 용량(FRC)부터 총폐용량(TLC)까지 5번 흡입후 3분에 폐기능검사를 시행하였다. FEV1이 20% 감소하지 않은 경우 5분후에 다음 농도의 히스타민을 흡입하여 FEV1이 20% 이상 감소하거나 히스타민 농도가 25 mg/ml될 때까지 기도 부하 검사를 시행하였다. PD_{20}은 log-dose-response plot with linear interpolation of data-point로 계산하였다.

3. 통계 처리 및 결과 분석

폐기능 검사, PC_{20}, 임상 증상 및 오전 8시와 4시의 ACTH와 cortisol에 대하여 내원당시와 placebo 치료 후 및 budesonide 치료 3주와 6주에 Student's t test로 검정하여 p값 0.05이하를 유의 수준으로 하였다.

결 과

1. 대상환자

대상 환자는 총23명(남자 7명, 여자 16명)으로서 평균 연령은 33±11세였고, 평균 체중은 60.0±8.9 kg, 평균 신장은 163±5.0 cm였다. 혈중 호산구수는 547.6±354.054/mm^3 면역글로불린 E는 325.6±212.9 IU/ml, terbutaline흡입 후 FEV_1의 증가는 평균 22.7±4.9%

Table 1. The Changes of ACTH During Budesonide Tx

ACTH at 8 A.M.(pg/ml)		ACTH at 4 P.M.(pg/ml)	
Before Tx	After Tx	Before Tx	After Tx
<10	<10	<10	<10
<10	<10	11	<10
19	<10	10	<10
<10	<10	30	<10
	62		52
22	<10	<10	<10
<10	16	<10	16
<10	<10	<10	<10
<10	<10	<10	<10
<10	<10	<10	<10

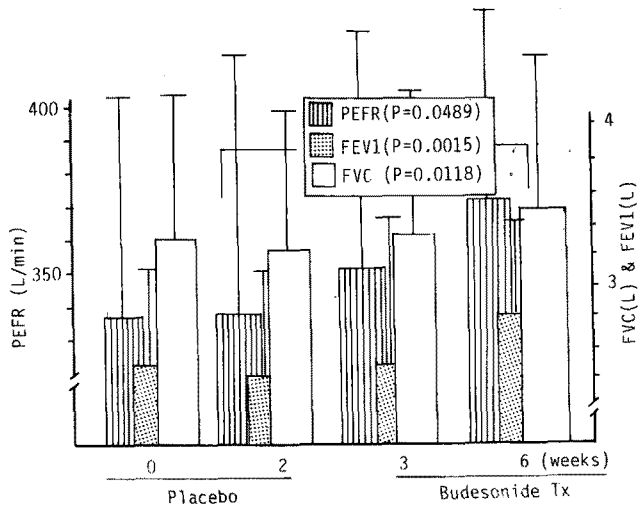

Fig. 1. The changes of pulmonary function during budesonide Tx.

였다(Table 1).

2. 폐기능의 변화

처음 내원 당시 PEFR은 338.8±74.9 L(예측치의 83.0±20.5%), FVC는 3.3±0.7 L(예측치의 87.3±17.2%), Placebo 2주일 치료후의 PEFR은 339.±103.8 L(예측치의 83.6±25.5%), FEV_1은 2.4±0.7 L(예측치의 81.9±22.7%), FVC는 3.2±0.7 L(예측치 85.1±18.7%)로서 처음 내원 당시와 의미있는 차이는 없었으며, budesonide 3주일 치료후에는 PEFR은 355.8±125.5 L(예측치의 87.1±30.6%), FEV_1은 2.6±0.9 L(예측치의 84.0±28.4%), FVC는 3.3±0.9 L(예측치의 87.1±25.5%), budesonide 6주 치료후의 PEFR은 379.±92.9 L(예측치의 91.9±19.3%), FVC는 3.5±0.6 L(예측치의 92.9±15.4%)로서 PEFR, FEV1, FVC가 budesonide 치료 3주일 부터 증가 하기 시작하여 치료전 보다 의미 있는 개선 효과가 있었다($p<0.05$) (Fig. 1).

3. 증상의 변화

1) 호흡 곤란

내원 당시 1.33±0.77점, placebo 2주일 치료후에 1.30±0.64점, budesonide 3주일 치료후에 0.35±0.47점, budesonide 6주일 치료후에 0.10±0.30점 으로서, budesonide 치료후 3주일과($p<0.05$) 6주일후에 의미있는 증상의 개선이 있었다($p<0.0001$).

2) 객담

내원 당시 1.38±0.65점, placebo 2주일 치료후에 1.65±0.57점, budesonide 3주일 치료후에 0.70±0.55점, buddesonide 6주일 치료후에 0.20±0.40점으로서 치료 3주일($p<0.001$)과 6주일에($p<0.0001$)치료 전에 비하여 의미 있는 증상의 개선이 있었다.

3) 천명

내원 당시 1.33±0.77점, placebo 2주일 치료후에 1.25±0.57점, budesonide 3주일 치료후에 0.35±0.57점, budesonide 6주일 치료후에 0.35±0.47점으로서 치료후 3주일($p<0.005$)과 6주일($p<0.0001$)에 치료전보다 의미 있는 증상의 개선이 있었다.

4) 수포음

내원 당시 0.71±0.5점, placebo 2주일 치료후에 0.50±0.50점, budesonide 3주일 치료후에 0.10±0.30점, budesonide 6주일 치료후에 0.05±0.21점으로서, 치료 3주일($p<0.05$)과 6주일에($p<0.0001$) 의미있는 차이가 있었다(Fig. 2).

4. 히스타민 기도 유발 시험

히스타민 기도 유발 시험시 PC_{20}은 내원 당시 3.27±5.49 mg/ml, placebo 2주일 치료후에 2.57±5.68 mg/ml, budesonide 주일 치료후에 5.12±7.23 mg/ml, budesonide 6주일 치료후에 6.40±8.50 mg/ml로서 치료 3주일에는 의미있는 차이는 없었으나, 치료 6주일에는 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$) (Fig. 3).

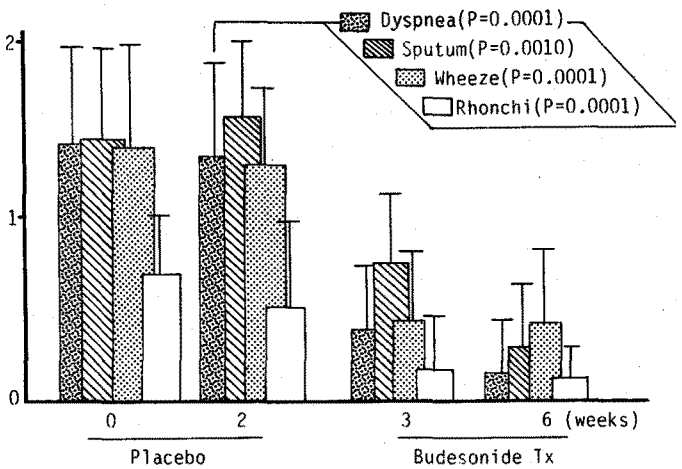

Fig. 2. The changes of clinical findings during budesonide Tx.

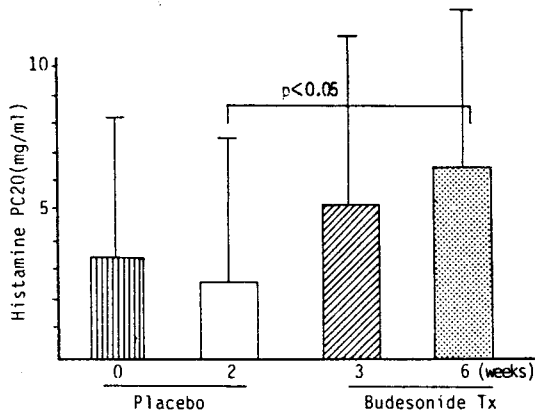

Fig. 3. The changes of histamine PC20 during budesonide Tx.

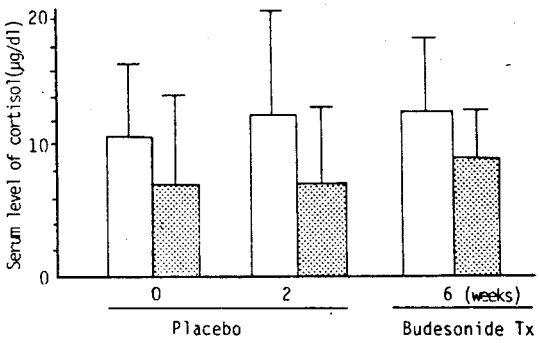

Fig. 4. The changes of serum cortisol during budesonide Tx.

5. 혈중 Cortisol의 변화

오전 8시의 cortisol은 내원 당시 10.75±5.21 μg/dl, placebo 2주일 치료후에 12.90±7.75 μg/dl, budesonide 6주일 치료후에 13.05±5.97 μg/dl, 오후 4시의 cortisol은 내원 당시 7.47±7.13 μg/dl, placebo 2주일 치료후에 7.00±5.99 μg/dl, budesonide 6주일 치료후에 8.20±5.26 μg/dl으로서 오전 8시와 4시의 cortisol에는 의미있는 차이가 없었다(Fig. 4).

6. 혈중 ACTH의 변화

치료 전후의 오전 8시와 오후 4시의 혈중 ACTH치는 치료 전후에 의미있는 차이는 없었다(Table 1).

고 안

기관지 천식의 병인에 급만성 기도염증 반응이 중요한 작용을 한다는 점은 많은 저자들이 보고하고 있으며[1,4,5], 그 치료로 기도확장제보다는 스테로이드등 항염증제의 조기 투여가 시도되고 있다. 기관지 천식의 치료제인 스테로이드는 기도의 베타 수용체수와 기능을 증가시키며[18,19], cathecholamine의 대사를 감소시키는 작용이 있어[20] 기도 수축을 억제하는 작용이 있다[21]. 기도에 염증이 일어나면 염증세포가 폐로 유입되고 염증성 매개물의 유리는 상피세포의 탈락과, 혈관의 누출, 기관지 평활근의 수축등을 유발하여, 기도벽의 비후[22,23]와 신경 반사궁의 자극으로[24] 기도 과민 반응을 증가시킨다. 스테로이드는 염증에 의해 일어난 이런 반응을 감소시키는 것으로 알려져 있다[25,26]. 국소적으로 사용되는 스테로이드는 전신적 부작용이 적고 국소에 대한 치료효과가 높기 때문에 천식의 치료에 국소적인 스테로이드가 널리 이용되고 있다. 국소용 스테로이드는 기도유발시키기전에 사용하였을때 뿐만 아니라 기도유발후 후기 기도유발이 된후에 흡입하였을 때에도 기도과민 반응을 억제시킬 수 있는데 이는 후기 기도반응에 중요한 역할을 하는 염증 반응을 억제시킴으로써 나타난다. Budesonide는 최근에 개발된 흡입용 스테로이드로서 강력한 국소효과와 체혈류에서 신속히 대사가 일어나는 특징을 가진 약제이다[27]. 아직 투여 횟수나 용량에 대하여는 논란이 있으나[28,29] 북미에서는 대부분 4번 투여하는 것으로 되어 있고, 하루 2번 투여한 것과 4번 투여한 것에는 차이가 없다는 주장과 4번으로 나누어 투여함이 좋다는 주장이 있다[30,31]. budesonide 투여후 6시간부터 히스타민 PD_{20}이 증가하고 기관지확장작용이 있는 것으로 보고되고 있고 이 시간 경과는 Ellul-Micallefe등의 보고[26]에서도 일치한다. 이 점은 스테로이드가 단백질 합성에 영향을 주는 시간적인 경과와 일치한다. FEV1의 증가하는 경과는 budesonide치료 초기에 정점에 도달하여 계속 같은 정도를 유지하나 히스타민 PC_{20}은 6주동안 계속 증가하는 추세를 보인다는 보고[32]도 있고, 3개월 동안 계속 증가한다는 보고[9~11]도 있어 투여한 약제의 용량이나 환자군의 약제 투여전의 폐기능 상태에 따른 차이로 여겨진다. 또한 PD_{20}의 증가하는 정도도 보고자마다 다른 것은 같은 이유인 것으로 생각이 된다.

또한 budesonide 투여 중지후 1주일에 FEV1과 히스타민 PC_{20}는 치료전과 동일하게 환원된다. 이점은 6주간의 치료가 기도과민 반응을 지속적으로 감소시키지는 않음을 의미한다. 흡입용 steroid의 약효에 대하여 Kraan 등은 2주 치료후면 효과가 최고치에 도달한다고 보고하였고[33], Ryan등은 beclomethasone 4주 치료시 최대효과는 1주일내 도달하였으며 4주 기간동안에 치료효과의 증대는 없었다고 보고하였으나[34], 저자들의 성적에서 3주후에는 기도 유발검사와 임상증상과 호흡기능검사가 개선되었으나 유의하지는 않았고, 치료후 6주후에는 호흡 곤란, 객담, 천명, 수포음등 임상증상과 폐기능 검사 및 기도 유발 검사상 유의하게 개선되었으며, 히스타민 기도 유발검사에 대한 budesonide의 효과는 시간에 비례하는 영향을 나타내지는 않았으나 치료 6주후와 3주후에는 현저한 차이가 있어 최대효과는 3주 이상 치료후에 나타남을 알 수 있었고, Kraan이나 Ryan의 결과와는 다르게 나타났다. 흡입용 스테로이드가 기관지 과민반응을 감소시키지만 치료도중에도 기도과민반응은 남아있는 상태이고 투여를 중단 할 경우는 기관지 과민 반응에 대한 방어적 효과는 즉시 없어 지고 만다고[35] 보고되고 있으며 하루 400 μg을 투여 할 경우 최초 3개월 이내에 임상증상이 가장 현저하게 호전되고, 1년까지도 계속 증상의 호전이 있으며 정상상태로 회복하는 예도 있어[36] 낮은 농도로 장기간 투여하는 법이 합병증을 방지할 수 있고 임상증상의 더 많은 호전을 기대할 수 있을 것으로 생각이 된다. 흡입용 budesonide의 부작용에 대하여는 하루 투여용량 800, 1200, 1600 μg에서 큰 부작용이 없는 것으로 보고하고 있으나[37], 소아에서는 beclomethasone이나 budesonide 200 μg을 하루 두번 투여할 경우에도 경미하게 부신 피질의 기능을 저하시킬 수 있음을 보고하는 문헌도 있다[38]. 그러나 아주 경미한 전신적 부작용은 임상적으로 인지하기에는 쉽지 않다. 그러므로 생화학적으로 증명하려는 시도로서 외인성 혹은 내인성 ACTH 자극에 대해 부신피질의 반응을 측정하는 방법이 시도되어 왔으나 소아나 경한 천식에서는 스트레스에 대해 부신피질이 적절하게 작용 못하여 심한 부작용이 될 수도 있으며, 또한 스트레스에 대하여 잘 반응한다 하여 glucocorticoid의 일과성 생산에 억제가 없다고는 할 수 없다. 부신피질에 대한 억제작용의 유무는 부신피질 자체에 대한 작용뿐만 아니라, 전신에 대한 부작용 유무의 표식자로서도 중요하다. budesonide는 할로겐이 없는 국소작용이 강하고 전신작용이 약한 약제로 알려져 왔다[39~41]. 하루 24시간 소변내 유리 cortisol이 하루종일의 종합평가이기 때문에 자극받지 않은 상태의 부신피질의 활동능의 일과성 변화를 잘 반영하는 예민한 지표이다[42]. Wyatt들은[43] 하루 400~800 μg의 beclomethasone을 소아 천식환자와 정상아에 투여하여 24시간 소변내 유리 cortisol이 감소함을 발표하였고, Bhan등은 억제가 되지 않는다고 보고[44] 하였다. Goldstein과 Konig는 beclomethasone 210~670 μg을 소아에 투여하여 부신피질을 억제하지 않는다고 하였다[45]. 그러나 Bisgaard등은 천식 환자에서 흡입용 스테로이드를 사용한 군과 사용하지 않은 군을 비교하여 흡입용 스테로이드를 사용한 군에서 자극받지 않은 상태에서 부신피질의 기저 분비가 억제되고, ACTH 자극 시험에서 정상적으로 반응하며, glucocorticoid의 기저분비가 억제된 것은 아마도 시상하부-뇌하수체에 영향을 주는 것 같고, glucocorticoid의 기저분비에 대해 경미하게 억제됨은 임상적으로는 크게 중요하지는 않으나 향후 전신적 부작용에 대한 더 예민한 방법으로 조사할 필요가 있음을 보고하였다[17].

저자들의 경우 하루 800 μg의 Budesonide로 6주간 치료시 혈청 cortisol이나 ACTH에 영향을 주지는 않았다. 그러나 이 결과가 뇌하수체-부신피질축에 현저한 영향은 없으나 감지하지 못하는 경미한 이상소견이 있을 가능성을 배제할수는 없기 때문에 향후 좀더 예민한 지표로서 평가하여야 할 것으로 사료된다.

이상의 결과로 볼 때 하루 800 μg씩 6주간의 budesonide 투여는 기관지 천식의 치료에 매우 유효하며, 부신피질-뇌하수체축에 큰 영향은 없는 것으로 나타났다.

요 약

연구배경 : 기관지 천식의 병인에 염증반응이 중요한 역할을 한다고 알려져 있고 염증을 억제하기 위해 스테로이드제제가 치료제로서 가장 많이 사용되고 있다. 흡입용 스테로이드는 전신적 부작용이 적어 경구용 스테로이드보다 비교적 안전하게 사용되고 있으나 효과와 부작용에 대하여는 아직 논란이 많다. 이에 저자들은 기관지 천식환자에서 흡입용 스테로이드인 budesonide의 효과와 전신적 부작용의 지표로서 부신피질-뇌하수체축에 대한 영향을 알고자 본 실험을 했다.

방법 : 강남성모병원에 내원한 기관지 천식환자 23명에서 내원당시, placebo투여 2주후, budesonide투여후 3주와 6주에 임상증상, 폐기능 검사, 히스타민 기도 유발검사, 오전 8시와 오후 4시의 ACTH 및 cortisol을 측정하여 비교하였다.

결과 :

1) 폐기능의 변화 : PEFR, FEV1, FVC가 budesonide 치료 3주일부터 증가하기 시작하여 치료전보다 의미있는 개선효과가 있었다.

2) 증상의 변화 : 호흡곤란 치료후 3주일과 6주일후에 의미있는 증상의 개선이 있었다.

객담 : 치료후 3주일과 6주일에 치료전보다 의미있는 증상의 개선이 있었다.

수포음 : 치료 후 3주일과 6주일에 의미있는 차이가 있었다.

3) 히스타민 기도 유발 시험 : 치료 3주일에는 의미있는 차이는 없었으나, 치료 6주일에 의미있는 차이가 있었다($p<0.05$).

4) 혈중 Cortisol의 변화 : Budesonide 6주일 치료후에 오전 8시와 4시의 cortisol에는 의미있는 차이가 없었다.

5) 혈중 ACTH의 변화 : Budesonide 6주 치료 전후의 혈중 ACTH에는 영향이 없었다.

결론 : 이상의 결과로 기관지 천식의 치료에 흡입용 스테로이드인 budesonide는 하루 800 μg씩 투여할 경우 치료후 3주일부터 유의한 증상의 개선효과가 나타나기 시작하여 6주일후에는 3주일보다 임상증상이 더욱 개선되고, 부신피질-뇌하수체축에는 뚜렷한 억제능이 없는 것으로 사료된다.

REFERENCES

1) Boushey HA, Holtzman MJ: Experimental air way inflammation and hyperreactivity. Am Rev Rspir Dis **131**:312, 1985
2) James AL, Pare PD, Hogg JC: The mechanics of airway narrowing. Am Rev Rspir Dis **139**:242, 1989
3) Roche WR, Beasley R, Williams JH, Holgate ST: Subepithelial fibrosis in the bronchi of asthmatics. I Anccl **1**:520, 1989
4) Nadel JA: Inflammation and asthma. J Allergy Clin Immunol **73**:651, 1984
5) Holgate ST, Beasley R, Twentyman OP: The pathogenesis and significance of bronchial hyperresponsivenss in airways disease. Clin Sci **73**:561, 1987
6) Juniper EF, Frith PA, Hagreave FE: Airway rsponsiveness to histamine and methacholine: Relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. Thorax **36**:575, 1981
7) Kirby JG, Hagreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM: Bronchoalveolar profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis **136**:379. 1987
8) Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hargreave FE: Effct of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled nonsteroid-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol **75**:25, 1985
9) Kraan J, Koeter GH, van der Mark TW, Sluiter HJ, de Vris K: Changes in bronchial reactivity induced by 4 weeks of treatmen with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: A comparison between budesonide and terbutaline. J Allergy Clin Immunol **76**:628, 1985
10) Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EEM, Neijens HJ: Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. J Allergy Clin Immunol **79**: 653, 1987
11) Kraan J, Koeter GH, van der Mark TW: Dosage and time effects of inhaled budesonide on bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis **137**:44, 1988
12) Arkins JA, Schleuter DP, Fink JN: The effect of corticosteroids on methacholine inhalation in symptomatic bronchial asthma. J Allergy **41**:209, 1968
13) Wolfe JD, Jose S, Rosenthal RR: The effect of corticosteroids on cholinergic hyperreactivity (abstract). J Allergy Clin Immunol **63**:162. 1979
14) Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS: Beclomethasone dipropionate: a reappraisal of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficasy after a decade of use in asthma. Drugs **28**:99. 1984
15) Salome CM, Schoeffel RE, Yan K, Woolcock AJ: Effect of aerosol fenoterol on the severity of bronchial hyperreactivity in patients with asthma. Thorax **38**:854, 1983
16) Vathenen AS, Knos AJ, Higgins BG, Britton JR, Tattersfield AE: Rebound increase in bronchial responsiveness after treatment with inhaled terbutaline. Lancet **1:554, 1988**
17) Bisgaard H, Nielsen MD, Andersen B, Andersen P,

Foged N, Fuglsang G, Host A, Leth C, Pedersen M, Pelck I, Stafanger G, Osterballe O: Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomehtasone dipropionate or budesonide. J Allergy Clin Immunol **81**:1088, 1988

18) Davies AO, Lefkowitz RJ: Agonist promoted high affinity state of beta-adrenergic receptor in human neutrophils: Modulation by corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab **53**:703, 1981

19) Forster PS, Goldie RG, Paterson JW: Effect of steroids on beta-adrenoceptor mediated relaxation of pig bronchus. Br J Pharmacol **78**:441, 1982

20) Davies AO, Lefkowitz RJ: Regulation of beta-adrenergic receptors by steroid hormones. Annu Rev Physiol **46**:119, 1984

21) Gustaffson B, Persson CGA: Effect of three weeks treatment with budesonide on in vitro contractile and relaxant airway effects in the rat. Thorax **44**: 24, 1989

22) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD: Mechanics of airway narrowing. Am Rev Respir Dis **133**:1171, 1987

23) Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA: State of the art: bronchial hyperreactivity. Am Rev Respir Dis **121**:389, 1980

24) Barnes PJ: Asthma as an axon reflex. Lancet **1**:242, 1986

25) Lundgren R, Soderberg M, Horsted P, Stenling R: Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. Eur Respir J **1**:883, 1988

26) Ellul-Micallef R: Glucocorticosteroid action at the subcellular level. In: Barnes PJ, Rodger IW, Thomason NS, eds. Asthma: Basic mechanisms and clinical management. New York: Academic Press, p 662, 1988

27) Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P: Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. Eur J Respir Dis **63**(Suppl 122):74, 1982

28) Berglund E, Lofdahl CG, Svedmyr N: Dosing of inhaled corticosteroids and therapeutic goals in asthmatic patients. Eur J Respir Dis **65**:319, 1984

29) Smith MJ, Hodson ME: High-dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. Lancet **1**:265, 1983

30) Dahl R, Johansson SA: Clinical effect of b.i.d. and q.i.d. administration of inhaled budesonide. A double-blind controlled study. Eur J Respir Dis **63**(Suppl 122):268, 1982

31) Toogood JH, Baskerville JC, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA: Influence of dosing frequency and schedule on the response of chronic asthmatics to the aerosol steroid, budesonide. J Allergy Clin Immunol **72**:288, 1982

32) Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE: Time course and change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. Am Rev Respir Dis **143**:1317, 1991

33) Kraan J, Koeter GH: Changes in bronchial hyperreactivity induced by 4 weeks of treatment with antiasthmatic drugs in patients with allergic asthma: A comparison between budesonide and terbutaline. J Allergy Clin Immunol **76**:628, 1985

34) Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hagreave FE: Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled nonsteroid-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol **75**:25, 1985

35) Bates FMD, Goeteyn M, Kerrebijn KF: The effect of two months of treatment with inhaled budesonide on bronchial responsiveness to histamine and House-dust mite antigen in asthmatic children. Am Rev Rspir Dis **142**:832, 1990

36) Juniper EF, Kline PA, Vanzieleghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hagreave: Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (Budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. Am Rev Respir Dis **142**:832, 1990

37) Malo J, Cartier A, Merland N, Ghezzo H, Burek A, Morris J, Jennings BH: Four-times-a-day dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, Budesonide, to control moderate to severe asthma. Am Rev Respir Dis **140**:624, 1989

38) Spinger C, Avital A, Maayan CH, Rosler A, Godfrey S: Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. Arch Dis Child **62**:815, 1987

39) Brattsand R, Thalen A, Roempke K, Kallstrom L, Gruvstad E: Development of new glucocorticosteroids with a very high ratio between topical and systemic activities. Eur J Respir Dis **63** (Suppl 122):

62, 1982
40) Lofdahl CG, Mellstrand T, Svedmyr N: Glucocorticoids and asthma: studies of resistance and systemic effects of glucocorticoids. Eur J Respir Dis **65** (Suppl): 69, 1984
41) Johansson SA, Andersson KE, Brattsand R, Gruvstad E, Hedner P: Topical and systemic glucocorticoid;potencies of budesoinide and beclomethasone dipropionate in man. Eur J Clin Pharmacol **22**:523, 1982
42) Burch WM: Urine free cortisol determination. JAMA **47**:2002, 1982
43) Wyatt R, Waschek J. Weinberger M. Sherman B: Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma. N Engl J Med **299**:1387, 1978
44) Bhan GL, Gwynn CM, Smith JM: Growth and adrenal function of children on prologed beclomethasone dipropionate treatment[Letter]. Lancet 96, 1980.
45) Goldstein D, Konig P: Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function in children treated with inhaled beclomethasone dipropionate (BPD) [Abstract]. J Allergy Clin Immunol **69**:199, 1982