

운동유발성 천식의 기관지 수축에 대한 Heparin, Cromolyn, Budesonide, Furosemide 흡입치료의 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실

이신형, 심재정, 이상엽, 조재연, 인광호, 유세화, 강경호

= Abstract =

The Protective Effect of Inhaled Heparin, Cromolyn, Budesonide, and Furosemide on Exercise-induced Asthma

Sin Hyung Lee, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Sang Youb Lee, M.D.,
Jae Youn Cho, M.D., Kwang Ho In, M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.

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

Background : The purpose of the present study was to determine the protective effect of antiasthmatic activity of inhaled heparin, cromolyn sodium, budesonide, furosemide in exercise-induced asthma(EIA). The other important considerable point of this study was the mechanism of bronchoconstriction on EIA.

Methods : Eight subjects with a history of EIA were studied on 5 different experiment days. After obtaining baseline FEV₁ and FVC, subjects performed a standardized exercise challenge. EIA was assessed by measurement of FEV₁ before and after exercise. On experiment day 4, the exercise challenge was performed after the subjects inhaled either heparin (1,000 units/kg/day for 5 days), furosemide (1mg/kg for 5 days), cromolyn (4mg/day for 5 days), or budesonide (400 μg /day for 5 days). On experiment day 5, the methacholine bronchial provocation test was performed. On experiment day 3, activated partial thromboplastine time(aPTT) was checked.

Results : Maximum decrements of FEV₁ (mean±SE) among 0 to 120 minutes after exercise were as follows : heparin was 83.1 ± 4.81 % (p=0.010), furosemide was 80.5 ± 6.87% (p=0.071), cromolyn was 86.8 ± 6.53 % (p=0.340), and budesonide was 79.4 ± 7.31 % (p=0.095). Above medications were compared to the control value (72.5 ± 18.2%) by paired t-test. No medications had effect on PD₂₀ of methacholine bronchial provocation test. The results were control (1.58 ± 0.49 μmol), heparin (4.17 ± 1.96 μmol), furosemide (1.85 ± 0.86 μmol), cromolyn (2.19 ± 0.89 μmol), and budesonide (3.38 ± 1.77 μmol), respectively (p>0.05). The inhaled heparin had no effect of anticoagulation.

Conclusion : These data demonstrate that inhaled heparin has a protective effect on EIA. The effect of inhaled

cromolyn was statistically absent with manufacture's recommended dosage on EIA. So, the dosage of cromolyn should be carefully evaluated in future. Although inhalation of budesonide and furosemide have no statistical significance compared to control, these drugs also have some protective effects on EIA. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1188-1198)

Key words : Exercise-induced asthma, Heparin, Cromolyn, Budesonide, Furosemide

서 론

대상 및 방법

운동으로 유발되는 천식은 1698년에 처음 기술된¹⁾ 이후 300여년 동안 관심의 대상이 되어 왔으며 과도한 운동시에 기도의 반응성이 증가하여 기도폐쇄가 유발되는 질환으로 정의되어 있다²⁾. 기관지 천식의 50 내지 90%를 차지하며³⁾ 알러지성 비염의 약 40%를 차지한다고 하는⁴⁾ 이 질환의 발생 기전은 운동시 기관지 점막의 열과 수분의 손실에 의한 기도점막 세포의 삼투압 변화 및 비만세포의 탈과립화 또는 다양한 염증세포의 관여등 여러 가지가 제시되고 있다.

치료적 측면에서도 운동시작 10 또는 20분 전에 β_2 -수용체 자극제를 흡입하는 것이 가장 효과적이라고 하지만^{5,6)} cromolyn sodium 이나 nedocromil 흡입제등의 약제도 유용하다고 알려져 있으며^{7,8)} 운동시작 30 내지 60분 전에 methylxanthine 및 항콜린제제의 흡입도 유효하다고 한다⁹⁾. 더우기 최근에는 운동유발성 천식의 발생기전에 억제적으로 작용하는 약물의 효과가 입증되고 있는데 furosemide, budesonide, 헤파린의 흡입등이 이에 해당된다. 그러나 이들 실험적인 약제들에 대한 효과는 각 기관마다 결과가 다양하고 특히 이러한 약제들을 동시에 비교분석하여 우월한 약제를 파악하는 연구는 미미한 실정이다.

이에 저자들은 운동유발성 천식 환자들을 대상으로 하여 그 약효가 대체로 인정되어있는 cromolyn sodium에 대하여 헤파린과 furosemide 및 budesonide 흡입제의 효과를 임상적으로 비교하고, 더 나아가서 운동유발성 천식의 발생기전에 관하여도 고찰해 보고자 본 연구를 시행하였다.

1. 대 상

과거 기관지 천식이나 기도폐쇄에 의한 폐질환의 병력이 없으며 운동후 호흡곤란이 발생되어 본원 호흡기내과에서 운동유발성 천식으로 진단받은 8명(남자 5명)을 대상으로 하였다. 환자의 나이는 19-45세(평균 31.5세)였으며 심장 질환이나 최근의 상기도 감염등 호흡곤란 및 기도 과민성과 관련 가능성이 있는 환자 및 아스피린과 연관된 천식의 가능성이 있는 환자는 대상에서 제외하였다(Table 1).

2. 방 법

1) 폐기능검사 및 운동시험

Sensorimedics사의 System 2130-922 spirometer를 사용하여 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)과 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC)을 측정하였고 운동부하시험은 가능한한 실생활에서 발생할 수 있는 환경

Table 1. Characteristics of patients

	mean \pm SE
Sex (M/F)	5/3
Age (years)	31.5 \pm 4.38
FVC (L)	4.06 \pm 5.23
% of predicted FVC	92.3 \pm 6.22
FEV ₁ (L)	3.39 \pm 0.42
% of predicted FEV ₁	91.9 \pm 5.82
FEV ₁ /FVC (%)	89.0 \pm 4.88

에 유사한 상황을 유도하기위해 온도와 습도가 동일한 조건에서 최대 맥박수(220-나이)의 80%에 이를 때까지 평지를 달리기 하는 것으로 검사하였다. 치료제 투여전 대상환자들은 모두 FEV₁이 운동전의 값에 비하여 15% 이상 감소하였다.

2) 연구방법

헤파린과 furosemide의 흡입은 Pari사의 Provocation test I을 이용하였는데 헤파린은 heparin sodium (K.P)을 증류수 1ml 당 5,000 units의 농도로 희석하여 체중 1Kg 당 1,000 units(최대 80,000 units), furosemide는 Kg당 1mg을 매일 일정시간에 흡입하였다. 헤파린 흡입 3일째에는 aPTT를 측정하여 흡입전과 비교하였다. budesonide는 Astra사의 Pulmicort inhaler를 이용하여 1회 200 µg을 1일 2회, cromolyn은 Fisons사의 Intal aerosol로 제조회사에서 추천하는 용량인 1회 1000 µg을 1일 4회 흡입하였다. 각 약제 모두 5일간 흡입하였으며 흡입 4일째 흡입 5분후 운동 유발검사를 시행하였고, 5일째 흡입 5분 후에는 methacholine 기관지 유발검사를 실시하였다. 폐활량 측정은 운동전, 운동직후, 운동 후 5분, 10분, 15분, 20분, 30분, 45분, 60분과 120분에 각각 FEV₁과 FVC를 측정하였다. 약제상호간의 작용을 배제하기 위하여 한가지 약제에 대한 검사후 7일간의 휴식기를 두었으며 그후 다음 약제에 대한 흡입을 시작하였다.

3) 통계처리

결과는 평균 ± 표준오차로 나타내었으며 운동 시험은 운동전 기본 FEV₁과 운동후 FEV₁을 비교하여 가장 많은 차이가 나는 시점에서의 FEV₁을 FEV₁의 최대 감소치(maximal decrease of FEV₁)로 정의 하였고, methacholine 유발검사는 PD₂₀으로 각 약제에 대한 반응을 평가하였다.

Cromolyn, budesonide, furosemide, 헤파린 각각의 약제에 대하여 투약전과 투약후의 운동시험후 FEV₁의 최대 감소치 및 methacholine 기관지 유발

검사후 PD₂₀ 값을 비교하였다. 이상의 분석은 쌍체 t-검정을 이용하였다. 또한 cromolyn, budesonide, furosemide, 헤파린 등의 4가지 각각 약제들의 효과에 차이가 있는지를 다윈 분산분석법으로 분석하고 Duncan 법으로 다중비교를 실시하였다. 통계학적 유의성은 p 값이 0.05 이하인 경우로 하였고 계산은 PC SAS의 procedure mean 과 procedure anova를 이용하였다.

결 과

운동후 120분 까지의 FEV₁의 최대 감소치는 cromolyn (운동후 10분) 86.8 ± 6.53%, budesonide (5분) 79.4 ± 7.31%, 헤파린 (5분) 83.1 ± 4.81%, furosemide (5분) 80.5 ± 6.87%로 아무약도 흡입하지 않은 대조치 (5분) 72.5 ± 18.2%에 비하여 헤파린은 통계적으로 유의하게 증가하였고(p=0.010), cromolyn (p=0.340), furosemide (p=0.071)와 budesonide (p=0.095)는 통계적 유의성은 없었으나 모두 약제를 투여하지 않는 대조군에 비하여 증가된 결과를 보였다(Table 2) (Fig. 1).

4가지 약제의 FEV₁의 최대 감소치에 대한 다중비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(p>0.05) 수치적으로는 헤파린이 가장 증가된 결과를 보였다.

운동시험 직후(0분)부터 120분 까지 시간대별로

Table 2. Maximal decrease of FEV₁(%) after exercise in subjects after pretreatment with aerosolized agents.

	mean ± SE (%)
Control	72.5 ± 18.2
Cromolyn	86.8 ± 6.53
Budesonide	79.4 ± 7.31
Heparin	83.1 ± 4.81*
Furosemide	80.5 ± 6.87

*p<0.05 compared to control value

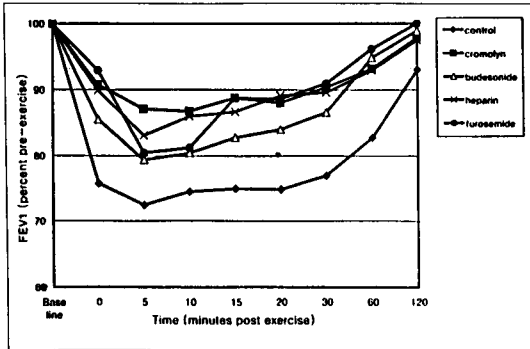


Fig. 1. Decrease in FEV₁ after exercise over time after administration of inhaled medications and control.

각 약제와 대조군간의 비교는 cromolyn 투여군의 경우 0분에서, 헤파린 투여군의 경우 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60분에서, budesonide 투여군의 경우 10, 15, 20, 30, 45분에서, furosemide 투여군의 경우는 0, 20, 30분에서 대조군보다 통계적으로 유의하게 FEV₁ 치가 증가되었다.(p<0.05)

헤파린 흡입 3일째에 측정된 aPTT는 흡입전과 차이가 없었다.(p>0.05)

약제 흡입후 methacholine 기관지 유발검사의 PD₂₀은 cromolyn 2.19 ± 0.89 μmol, budesonide 3.38 ± 1.77 μmol, 헤파린 4.17 ± 1.96 μmol, furosemide 1.85 ± 0.86 μmol으로 대조군 1.58 ± 0.49 μmol에 비하여 각각 유의한 차이가 없었다(p>0.05) (Table 3).

고 찰

운동 유발성 천식에 대한 치료는 일반적인 기관지천식에 대한 치료와 크게 다를바가 없지만 천식발작을 어느정도 예상할 수 있기 때문에 예방적인 측면에서의 약투여가 중요하다고 할 수 있다. 과거에는 심한운동 시작전 점차적으로 운동량을 늘려가는 준비기(warm-up period)를 갖는 것이 천식발작의 예방책이라고 했지만 이러한 사전준비는 계획화된 운동시설에서나

Table 3. The PD₂₀ values for methacholine in the subjects after pretreatment with aerosolized agents

	μmol (mean ± SE)
Control	1.58 ± 0.49
Cromolyn	2.19 ± 0.89
Budesonide	3.38 ± 1.77
Heparin	4.17 ± 1.96
Furosemide	1.85 ± 0.86

가능하고, 일상생활에서 예상치 못하는 돌발적인 과운동 상태에 대하여는 전혀 효과적이지 못하다. 또한 그 준비기간이 40분이 넘는 경우도 있어서 그다지 실용적인 대책이 되지 못한다¹⁰⁾. 이에 운동 시작전의 예방적 약물 투여에 대한 필요성이 대두되었는 바, 현재까지 운동시작 10분 내지 15분전에 투여하므로써 운동유발성 천식발작의 예방 효과가 있다고 알려진 약제들은 β₂-수용체 자극제, cromolyn sodium, 항콜린제, 테오필린제 등이다⁵⁻⁹⁾. 그 중 β₂-수용체 자극제의 흡입이 가장 효과적이라고 알려져있다¹¹⁻¹⁴⁾.

Cromolyn sodium은 직접적인 기도확장 작용은 없으나 비만세포의 탈과립화 현상을 억제하여 화학매개물질의 유리를 방지하는 작용이 있다. 최근 cromolyn과 화학적 구조는 다르나 약리적 작용이 비슷한 nedocromil이 개발되었으며 그 작용기전은 첫째, 과립구를 안정화시켜 중개물질의 유리를 막는것과 둘째, 국소자극 감각반사 신경에 막성 chloride channel을 차단하여 반사작용을 억제하는 기능이 있는 것으로 연구되고 있다. 이들 두가지 약제 모두 운동시작 15 내지 20분 전에 흡입하므로써 운동유발성 기관지 수축의 예방에 효과가 있다고 하며 특히, β₂-수용체 자극제와 달리 빈맥 발생의 위험이 없고, 운동에 의한 후기 기관지 수축에도 예방적 효과가 있는 잇점이 있다고 알려져 있다^{15,16)}. Kano등¹⁷⁾은 농도를 달리한 disodium cromoglycate의 운동 유발성 기관지 수축의 예방효과에 대한 연구에서 저장성과 등장성 모두에서 유사한 효과를 나타내었다고 하였고, 이와 비

슷하게 nedocromil의 흡입에 있어서도 농도에 따른 차이가 거의 없음을 Valero등¹⁸⁾이 보고하였다. cromolyn의 용량은 주로 연무기(nebulizer)를 이용한 20mg 흡입시 운동유발성 천식의 예방효과가 있는 것으로 보고^{16, 19, 20)}되고 있는데, 40mg^{21, 22)} 및 10mg¹⁵⁾에서도 효과가 있다고하며 metered dose inhaler (MDI)를 이용하여 2mg을 사용한 경우²³⁾도 있다. 본 연구에서는 연무기를 사용치 않고 MDI를 이용하여 제약회사에서 추천하는 용량 4mg을 사용하였다. 보통 임상적으로 운동유발성 천식의 예방에 효과적이라고 보고하는 용량의 1/2에서 1/5인 4mg을 흡입하였는바 대조군에 비하여 FEV₁의 최대 감소치의 증가는 있었으나 통계적 유의성이 없었다. 이러한 결과는 흡입 cromolyn의 용량과 관계가 있을것으로 예상되며 향후 cromolyn의 용량 및 흡입방법에 따른 운동유발성 기관지 수축의 예방효과에 관한 연구가 필요할것으로 사료된다.

운동유발성 천식의 예방에 있어서의 스테로이드제 흡입에 대하여는 논란이 많은 실정이나 운동 및 약물 유발성 천식 모두에서 budesonide 흡입이 기관지 수축 반응을 감소시켰다는 보고가 있다^{24, 25)}. Venge 등²⁶⁾은 4주 동안의 budesonide 1일 1000 µg 흡입이, Vathenen등²⁵⁾은 6주 동안 1일 1600 µg 흡입이 운동유발성 기관지 수축을 예방할 수 있었다고 하였다. 그러나 budesonide의 흡입이 과호흡에 의해 유발된 기관지 수축보다 히스타민에 의해서 유발된 기관지 수축의 예방에 있어서 3배나 더 효과가 있는 것으로 보아 스테로이드는 운동에 의하여 유리된 매개물질에 대한 직접적인 작용보다는 매개물질의 영향의 결과로서 나타나는 반응 (예로써 기관지 점막 염증의 결과로 나타나는 기관지 수축반응)에 대한 억제효과가 주된 작용기전으로 예상된다고 보고하였다²⁷⁾. 본 연구에 있어서 1일 400 µg의 흡입시 통계적 유의성은 없었으나 FEV₁의 최대감소치가 대조군보다 증가된 것으로 보아 어느정도의 효과는 있을것으로 사료된다.

헤파린은 unbranched glycosaminoglycan으로 항

응고제로서의 임상적 유용성이 알려져있지만²⁸⁾ 항트롬빈 III 효과를 나타내는 특이 서열 외에도 여러가지 단백질의 기본 아미노산들과 상호작용하는 비특이적인 부분을 가지고 있어서 여러 효소와의 결합 뿐만 아니라 생체내 다양한 반응을 조절하기도 한다. 이러한 항응고 작용 이외의 헤파린의 효과는 항염증작용과 항알러지 작용으로 요약 할 수 있는데, 특히 헤파린의 흡입이 운동유발성 천식의 예방에 효과가 있다고 알려져 있다²⁹⁾. 그러나 그 기전에 대하여는 논란이 많은 실정이다. 비만세포 탈과립에 관여하는 여러 가지 매개물질들이 IgE 연관 기도 과민성에 중요한 역할을 하는데, 그중 inositol 인지질의 분해로 생성되는 1,4,5-inositol triphosphate (IP3)의 경우 내형질 세망(endoplasmic reticulum)의 IP3 수용체에 결합하여 비만세포에서 칼슘을 분비하게 하므로서 비만세포로 하여금 탈과립화 및 히스타민을 분비하게 하는 기능을 가진다고 한다³⁰⁻³²⁾. 이 때 헤파린은 실험실적으로 IP3 수용체 및 IP3 유도 칼슘 분비를 차단한다고 밝혀져 있으며³³⁻³⁸⁾ 항 IgE 항체와 IP3에 의하여 야기된 비만세포의 탈과립을 방지하는 것이 전자현미경적으로 관찰되었다³⁹⁾. 또한 헤파린의 흡입이 히스타민에 의해 유발된 기관지수축 반응에 대하여는 예방 효과가 없는 것으로 보아 헤파린의 작용기전은 기관지 평활근에 대한 작용 보다는 비만세포 매개물질의 유리를 감소시키는 효과에 의한다고 하였다⁴⁰⁾. 이 외에도 헤파린의 흡입이 임파구의 활성화를 방지하고⁴¹⁾ 호산구 주 단백질(eosinophil major basic protein)의 기도 점막 손상 작용을 감소시키며⁴²⁾ 전반적인 기도 보호 효과를 가진다는 보고⁴³⁾도 있다. 또한 실험동물에서 헤파린을 정주하였을 때 기관지 천식에서 나타나는 M₂ 수용체의 기능 변화를 정상화 시켰다는 보고⁴⁴⁾가 있으나 Pavord등⁴⁵⁾은 sodium metabisulphate로 유발된 기관지 수축 환자에서 대조군과 헤파린 흡입치료군에서 차이가 없음을 증명하여 적어도 흡입시에는 헤파린의 효과가 신경학적으로 유발된 기관지 수축반응에 관여하지 않는다고 주장하였다.

이러한 운동유발성 천식의 예방효과에 있어서 헤파린은 항응고 작용은 나타내지 않으며^{32, 34, 35)} 보존제로 첨가된 benzyl alcohol에 대한 기관지 확장 작용이 실험동물에서 보고되어 있으나⁴⁶⁾ 보존제만을 첨가시킨 흡입제 대조군에서 운동 유발성 천식의 예방 효과가 없는 것으로 보아^{29, 40)} 보존제에 대한 기관지 확장 작용은 없는 것으로 알려져있다. 헤파린의 항 알러지 효과의 지속시간은 투여 경로와 연관이 있다고 하였는 바, Ahmed 등⁴⁷⁾은 정주보다 흡입시에 지속시간이 길다고 하였고 Garrigo 등¹⁹⁾은 운동후 3시간 까지 천식 예방 효과에 있어서 cromolyn 보다 헤파린의 흡입이 더 효과적이라고 보고하였다. 본 연구에 있어서도 헤파린의 흡입이 혈액응고 작용에는 영향이 없었고, FEV₁의 최대감소치가 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게 증가된 결과를 보여서 운동유발성 천식의 예방에 효과가 있는 것으로 사료된다. 또한 본 연구에서 운동후 시간대 별로 대조군과의 FEV₁ 감소치를 비교했을 때 60분까지는 대조군에 비하여 유의한 차이가 있지만 120분에는 차이가 없어서 헤파린에 의한 효과가 운동후 3시간 까지 지속된다는 Garrigo 등¹⁹⁾의 보고와 차이를 나타내었다. 120분에서는 헤파린 뿐만 아니라 cromolyn, budesonide, furosemide 역시 대조군과 차이가 없었다. 헤파린 흡입을 실제 임상에 적용하기 위해서는 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각되며 헤파린을 흡입하기 위해 연무기를 사용할 때 나타나는 과도한 점성 또한 해결되어야 할 과제라고 사료된다.

1988년 Bianco 등⁴⁸⁾이 furosemide의 운동으로 유발되는 기관지수축에 대한 예방효과를 보고한 이래 유사한 결과를 나타내는 많은 연구들이 발표되고 있으며 그 기전에 대해서도 여러 가지 의견이 있는 실정이다⁴⁹⁾. 흡입 furosemide는 용량 제한적이고⁴⁸⁾ 대상 환자 개인간의 차이가 있으며 다른 고리형 이뇨제에서는 효과가 거의 없는 것을 특징으로 하고있다⁵⁰⁻⁵²⁾. furosemide와 amiloride 이뇨제의 흡입과의 비교에서도 amiloride 이뇨제에서는 운동유발성 천식에 대한 예방 효과가 없었고⁵³⁾ cromolyn과의 비교에서는 흡입

furosemide가 cromolyn과 거의 동등한 효과를 나타내었다²⁰⁾. furosemide는 acetylcholine, histamine, tachykinin에 의해 유발된 기관지수축에는 효과가 거의 없는 것으로 보아 기도평활근에는 작용하지 않는 것으로 알려져있고^{54, 55)} Polosa 등⁵⁶⁾의 연구에서는 furosemide의 흡입이 비만세포 매개물질의 분비와 연관된 운동, 증류수, adenisine 5'-monophosphate 유발성 천식에 대한 예방효과를 나타내므로서 furosemide의 항염증 효과를 보여주고 있다. 또한 증류수로 인해 유발된 천식에서 중성구의 화학주성 작용을 감소시키는 효과가 있다고 보고되고 있다⁵⁷⁾. furosemide의 인체에 대한 기본적인 작용기전은 세포막을 통한 Na-K-2Cl의 상호교환 억제인데, Bianco 등^{48, 58)}에 의하면 운동유발성 천식에서 furosemide의 예방효과는 상피세포 기저막의 Na-K-2Cl 상호교환 억제와는 무관하다고 하며 그 이유로는 이뇨효과를 나타내는 범위로 경구투여시에 천식예방 효과가 없는 것을 들었다. 이뇨효과가 거의없는 미미한 용량의 범위에서의 천식예방 효과를 보고한 몇몇 연구들은^{51, 59-61)} Bianco 등^{48, 58)}의 결과를 뒷받침하고 있다. 또한 백서 복막의 비만세포의 세포의 유출 (exocytosis) 억제에 대한 연구⁶²⁾에서 여러 가지 분비촉진제(secretagogues)들에 대한 측정에서 furosemide의 흡입은 disodium cromoglycate (DSCG) 처치후의 양상과 비슷한 결과를 나타내어 전해질 상호교환 억제 보다는 DSCG와 유사한 기전으로 비만세포를 안정화 시키는 작용을 할 것 이라고 하였다. furosemide의 또다른 작용기전으로 arachidon산 유도물질의 생성에 관여하여 prostaglandin E2의 생성을 감소시킨다는 보고⁶³⁾가 있으나 여러 가지 상반된 결과를 밝힌 문헌도 있는 실정이다^{64, 65)}. cyclooxygenase 억제제에 의한 prostaglandin 감소로 운동유발성 기관지 수축을 예방하는 효과는 소아에서 indomethacin 흡입후 증명되었고⁶⁶⁾, 또한 강력한 5-lipoxygenase 억제제인 zileuton이 leukotrien 생성을 억제하여 운동유발성 기관지 수축의 예방효과를 나타내어⁶⁷⁾ arachidon산 대사물과 운동유발성 천식의 관계가 입증되어 있으나

furosemide와의 정확한 연관성은 더 연구가 필요하다고 하겠다. Freed등⁶⁸⁾은 과호흡으로 유발된 기관지 수축에서 furosemide의 효과를 보고하였는데 그 기전으로서 furosemide가 미세혈관 투과성을 증가시키고 따라서 기도점막에서 증발된 수분손실에 대한 보충 작용을 하기 때문이라고 하였다. 이는 운동시 기관지 점막세포의 수분손실이 일어나고 삼투압이 증가하여 기관지 순환 혈류의 증가 및 과삼투압에 의한 비만세포 매개물질의 분비 증가가 운동 유발성 천식을 일으킨다는 보고⁶⁹⁾에 기초한 설명이다. 본 연구에서 furosemide의 흡입이 운동후 FEV₁의 최대감소치에서 대조군에 비하여 통계적 유의성은 없었지만 증가된 수치를 나타내어 어느정도의 기관지수축 예방효과가 존재한다고 사료된다.

이상의 결과로서 운동유발성 천식의 예방에 있어서 이미알려진 cromolyn 뿐만이 아니라 헤파린의 흡입도 효과적이라고 결론 지을 수 있으며 furosemide와 budesonide의 흡입도 어느정도의 예방효과를 가진다고 여겨진다. 그러나 각약제의 정확한 작용 기전 및 임상적 유용성 그리고 운동유발성 천식의 발생에 대한 기전은 향후 더 많은 연구가 되어야 할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

운동유발성 천식은 운동후 기관지 수축을 일으키는 질환으로 기도내 열과 수분의 손실로 비만세포의 기관지 수축물질이 유리되어 발생하는 것으로 알려져 있으나 논란이 많은 실정이며 그 치료 또한 β_2 -수용체 자극제 및 cromolyn을 흡입하는 것이 가장 좋다고 인정되어 왔으나 최근 운동 유발성천식의 발생기전에 기초한 여러 가지 약물의 효과가 관심의 대상이 되고 있다. 이에 저자들은 furosemide, budesonide, 헤파린 및 cromolyn의 운동유발성 천식의 예방효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

운동유발성 천식으로 진단받은 8명(남자 5명)을 대상으로 하였고, 대상환자들의 운동전 폐기능 검사소견은 FEV₁ 3.39L (93.5%), FVC 4.06L (95.1%), FEV₁/FVC 89.6% 였고, 온도와 습도가 동일한 조건에서 운동시험을 실시하였다. 헤파린과 furosemide는 연무기를 이용하여 각각 Kg당 1,000 units와 1mg을 흡입하였고, cromolyn과 budesonide는 inhaler를 이용하여 각각 1,000 μ g 과 200 μ g 을 5일간 흡입하였으며, 약제 흡입후 운동시험과 methacholine 기관지 유발검사를 실시하였다.

결 과 :

운동후 120분 까지의 FEV₁의 최대 감소치는 cromolyn 86.8 \pm 6.53%, budesonide 79.4 \pm 7.31%, 헤파린 83.1 \pm 4.81%, furosemide 80.5 \pm 6.87%로 대조군 72.5 \pm 18.2%에 비하여 헤파린은 통계적으로 유의하게 증가하였고(p=0.010), cromolyn, furosemide와 budesonide는 통계적 유의성은 없었으나(p > 0.05) 모두 대조군에 비하여 증가된 결과를 보였다. 4가지 약제의 FEV₁의 최대 감소치에 대한 다중 비교에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었으며(p > 0.05) 수치적으로는 헤파린이 가장 증가된 결과를 보였다. 헤파린 흡입 3일째에 측정된 aPTT는 흡입 전과 차이가 없었다.(p>0.05) 약제 흡입후 methacholine 기관지 유발검사의 PD₂₀은 cromolyn 2.19 \pm 0.89, budesonide 3.38 \pm 1.77, heparin 4.17 \pm 1.96, furosemide 1.85 \pm 0.86으로 대조군 1.58 \pm 0.49에 비하여 각각 유의한 차이가 없었다.(p>0.05)

결 론 :

이상의 결과로 운동유발성 천식환자에서 운동전 헤파린 흡입으로 운동후 기관지수축을 예방할 수 있으며 cromolyn은 용량 및 투여기간에 대한 연구가 더 필요할것으로 판단된다. 또한 furosemide와 budesonide의 흡입은 통계적 유의성은 없었으나 어느정도의 효과를 나타낼수 있는 것으로 보여 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요할것으로 사료된다.

— The protective effect of inhaled heparin, cromolyn, budesonide, and furosemide on exercise-induced asthma —

참 고 문 헌

1. Floyer JA : Treatise of Asthma. London, R. Wilkins and W. Innis, 1698. In Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM : Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. p749, New York McGraw-Hill, 1998
2. McFadden ER Jr : Exercise-induced airway obstruction. Clin Chest Med 16 : 671, 1995
3. Kawabori I, Pierson WE, Conquest LL, Bierman CW : Incidence of exercise induced asthma in children. J Allergy Clin Immunol 58 : 447, 1976
4. Cycar D, Lemanske RF Jr. : Asthma and exercise. Clin Chest Med 15 : 351, 1994
5. Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM : Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd ed. p749, New York McGraw-Hill, 1998
6. Weiler JM : Exercise-Induced Asthma ; a practical guide to definitions, diagnosis, prevalence, and treatment. Allergy-Asthma-Proc 17 (6) : 315, 1996
7. Roberts JA, Thomson NC : Attenuation of exercise-induced asthma by pretreatment with nedocromil sodium and minocromil. Clin Allergy 15 : 377, 1985
8. Tullett WM, Tan KM, Wall RT, Patel KR : Dose-response effect of sodium cromoglycate pressurized aerosol in exercise induced asthma. Thorax 40 : 41, 1985
9. McFadden ER Jr, Gilbert IA : Exercise-induced Asthma. N Engl J Med 330(19) : 1362, 1994
10. Pichurko BM, Sullivan B, Porcelli RJ, McFadden ER Jr. : Endogenous adrenergic modification of exercise-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 77 : 796, 1986
11. Rossing TH, Weiss JW, Breslin FJ, Ingram RH Jr, McFadden ER Jr. : Effects of inhaled sympathomimetics on obstructive response to respiratory heat loss. J Appl Physiol 52 : 1119, 1982
12. Latimer KM, O'Byrne PM, Morris MM, Roberts R, Hargreave FE : Bronchoconstriction stimulated by airway cooling ; better protection with combined inhalation of terbutaline sulphate and cromolyn sodium than with either alone. Am Rev Respir Dis 128 : 440, 1983.
13. Green CP, Price JF : Prevention of exercise induced asthma by inhaled salmeterol xinafoate. Arch Dis Child 67 : 1014, 1992
14. Spector SL : Update on exercise-induced asthma. Ann Allergy 71(6) : 571, 1993
15. Novembre E, Frongia GF, Veneruso G, Vierucci A : Inhibition of exercise-induced asthma by nedocromil sodium and sodium cromoglycate in children. Pediatr Allergy Immunol 5(2) : 107, 1994
16. Konig P, Hordvik NL, Kreutz C : The preventive effect and duration of action of nedocromil sodium and cromolyn sodium on exercise-induced asthma in adults. J Allergy Clin Immunol 79(1) : 64, 1987
17. Kano S, Hirose T, Nishima S : Change in osmolarity of disodium cromoglycate solution and protection against exercise-induced bronchospasm in children with asthma. Eur Respir J 9(9) : 1891, 1996
18. Valero A, Garrido E, Malet A, Estruch A, Gispert J, Rubio E : Exercise-induced asthma prophylaxis in athletes using inhaled nedocromil sodium. Allergol Immunopathol Madr 24(2) : 81, 1996
19. Garrigo J, Danta I, Ahmed T : Time course of the protective effect of inhaled heparin on exer-

- cise-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 1702, 1996
20. Melo RE, Sole D, Naspitz CK : Comparative efficacy of inhaled furosemide and disodium cromoglycate in the treatment of exercise-induced asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 99(2) : 204, 1997
21. Zanconato S, Baraldi E, Santuz P, Magagnin G, Zacchello F : Effect of inhaled disodium cromoglycate and albuterol on energy cost of running in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 8 (4) : 240, 1990
22. Baraldi E, Santuz P, Magagnin G, Filippone M, Zacchello F : Effect of disodium cromoglycate on ventilation and gas exchange during exercise in asthmatic children with a postexertion FEV₁ fall less than 15 percent. *Chest* 106(4) : 1083, 1994
23. Woolley M, Anderson SD, Quigley BM : Duration of protective effect of terbutaline sulfate and cromolyn sodium and in combination on exercise-induced asthma. *Chest* 97(1) : 39, 1990
24. Henriksen JM : Effect of inhalation of corticosteroids on exercise-induced asthma ; randomized double blind crossover study of budesonide in asthmatic children. *BMJ* 291 : 248, 1985
25. Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, Tattersfield AE : Effect of inhaled budesonide on bronchial reactivity to histamine, exercise, and eucapnic dry air hyperventilation in patients with asthma. *Thorax* 46 : 811, 1991
26. Venge P, Henriksen J, Dahl R, Hakansson L : Exercise-induced asthma and the generation of neutrophil chemotactic activity. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 498, 1990
27. Godfrey S, Bar-Yishay E : Exercised-induced asthma revisited. *Respir Med* 87 : 331, 1993
28. Hirsh J : Heparin. *N Engl J Med* 324 : 1565, 1991
29. Ahmed T, Garrigo J, Danta I : Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 329 : 90, 1993
30. Supattapone S, Worley PF, Baraban JM, Snyder SH : Solubilization, purification, and characterization of an inositol triphosphate receptor. *J Biol Chem* 263 : 1530, 1988
31. Penner R, Matthews G, Neher E : Regulation of calcium influx by second messengers in rat mast cells. *Nature* 334 : 499, 1987
32. Tasaka K, Mio M, Okamoto M : The role of intracellular Ca²⁺ in the degranulation of skinned mast cells. *Agents Actions* 20 : 157, 1987
33. Ghosh TK, Eis PS, Mullaney JM, Ebert CL, Gill DL : Competitive, reversible, and potent antagonism of inositol 1,4,5-triphosphate-activated calcium release by heparin. *J Biol Chem* 263 : 11075, 1988
34. Kobayashi S, Somlyo AV, Somlyo AP : Heparin inhibits the inositol 1,4,5-triphosphate-dependent, but not the independent, calcium release induced by guanine nucleotide in vascular smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 153 : 625, 1988
35. Hill TD, Berggren P, Boynton AL : Heparin inhibits inositol-triphosphate-induced calcium release from permeabilized rat liver cells. *Biochem Biophys Res Commun* 149 : 897, 1987
36. Cullen PJ, Comerford JG, Dawson AP : Heparin inhibits the inositol 1,4,5-triphosphate-induced Ca²⁺ release from rat liver microsomes. *FEBS Lett* 228 : 57, 1988
37. Worley PF, Baraban JM, Supattapone S, Wilson VS, Snyder SH : Characterization of inositol triphosphate receptor binding in brain. Regulation by pH and calcium. *J Biol Chem* 262 : 12132, 1987

– The protective effect of inhaled heparin, cromolyn, budesonide, and furosemide on exercise-induced asthma –

38. Chilvers ER, Challiss RA, Willcocks AL, Potter BV, Barnes PJ, Nahorsky SR : Characterization of stereospecific binding site for inositol 1,4,5-triphosphate in airway smooth muscle. *Br J Pharmacol* 99 : 297, 1990
39. Ahmed T, Syriste R, Mendelsson RD, Sorace DE, Mansour EM, Lansing MW, Abraham M, Robinson MJ : Heparin prevents antigen-induced airway hyperresponsiveness : interference with IP₃-mediated mast cell degranulation. *J Appl Physiol* 76 : 893, 1994
40. Ahmed T, Abraham WM, D'Bort J : Effects of inhaled heparin on immunologic and nonimmunologic bronchoconstrictor responses in sheep. *Am Rev Respir Dis* 145 : 566, 1992
41. Frieri M, Metcalf DD : Analysis of the effects of mast cell granules on lymphocyte blastogenesis in the absence and presence of mitogens : identification of heparin as a granule associated suppressor factor. *J Immunol* 131 : 1942, 1983
42. Jaccoby DB, Gjeich GJ, Fryer AD : Human eosinophil major basic protein is a endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M₂ receptor. *J Clin Invest* 91 : 1314, 1993
43. Page CP : One explanation of the asthma paradox : inhibition of natural anti-inflammatory mechanism by beta₂-agonists. *Lancet* 337 : 717, 1991
44. Fryer AD, Jaccoby DB : Function of pulmonary M₂ receptor in antigen-challenged guinea-pigs is restored by heparin and poly-L-glutamate. *J Clin Invest* 90 : 2292, 1992
45. Pavord I, Mudassar T, Bennett J, Wilding P, Knox A : The effect of inhaled heparin on bronchial reactivity to sodium metabisulphate and methacholine in patients with asthma. *Eur Respir J* 9 : 217, 1996
46. Tamaoki J, Kanemura T, Horii S : Relaxation of canine airway smooth muscle by the heparin preservative benzyl alcohol. *Am J Physiol* 258 : L355, 1990
47. Ahmed T, Syriste T, Lucio J, Robinson M, Abraham WM, D'Bort J : Inhibition of antigen-induced airway and cutaneous responses by heparin : a pharmacodynamic study. *J Appl Physiol* 74 : 1492, 1993
48. Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Pasargiklian M : Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet* 2 : 252, 1988
49. Lockhart A, Slutsky S : Furosemide and loop diuretics in human asthma. *Chest* 106(1)244, 1994
50. Foresi A, Pelucchi A, Mastropasqua B, Cavigoli G, Carlesi RM, Marazzini L : Effect of inhaled furosemide and torasemide on bronchial response to ultrasonically nebulized distilled water in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis.* 146 : 364, 1992
51. O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM, Fuller RW, Barnes PJ : Effect of inhaled furosemide and bumetanide on adenosine 5'-monophosphate- and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1329, 1991
52. Yeo CT, O'Connor BJ, Chen-Worsdell YM, Barnes PJ, Chung KF : Protective effect of loop diuretics, piretanide and furosemide against sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J* 5 : 1184, 1992
53. Larramendi CH, Chiner E, Calpe JL, Puigcerver MT : Comparative study of inhaled amiloride and inhaled furosemide in exercise-induced asthma. *Allergol Immunopathol Madr* 25(2) : 85, 1997
54. Elwood W, Lotvall JO, Barnes PJ, Chung KF :

- Loop diuretics inhibit cholinergic nerves in guinea pig airways. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1340, 1991
55. Knox AJ, Aja P : Effect of furosemide on airway smooth muscle contractility in vitro. *Thorax* 45 : 856, 1990
56. Polosa R, Lau LCK, Holgate ST : Inhibition of adenosine 5'-monophosphate- and methacholine-induced bronchoconstriction in asthma by inhaled furosemide. *Eur Respir J* 3 : 665, 1990
57. Mascato G, Dellabianca A, Falagiani P, Mistrello G, Rossi G, Rampulla C : Inhaled furosemide prevents both the bronchoconstriction and the increase in neutrophil chemotactic activity induced by ultrasonic 'fog' of distilled water in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 143 : 561, 1991
58. Bianco S, Pieroni MG, Refini RM, Rottoli L, Sestini P : Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 321 : 1069, 1989
59. Grubbe RE, Hopp R, Dave NK, Brennan B, Bewxtra A, Townley R : Effect of inhaled furosemide on the bronchial response to methacholine and cold air hyperventilation challenges. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 881, 1990
60. Nichol GM, Alton EFWF, Nix A, Geddes DM, Chung KF, Barnes PJ : Effect of inhaled furosemide on metasulfite- and metacholine- induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 142 : 576, 1990
61. Ventresca PG, Nichol GM, Barnes PJ, Chung KF : Inhaled furosemide inhibits cough induced by low chloride content solutions but not by capsaicin. *Am Rev Respir Dis* 142 : 143, 1990
62. Stenton GR, Lau HYA : Inhibition of rat peritoneal mast cell exocytosis by furosemide : A study with different secretagogues. *Inflamm Res* 45 : 508, 1996
63. Molimard M, Acker GM, Regnard J, Naline E, Freche C, Marsac J : Effect of furosemide on prostaglandin synthesis by cultured epithelial cells of human nasal and bronchial epithelial cells. *Am Rev Respir Dis* 145(suppl) : A350, 1992
64. Al-Bazzaz FJ, Yadara VP, Westenfelder C : Modification of Na and Cl transport in canine tracheal mucosa by prostaglandins. *Am J Physiol* 240 : F101, 1981
65. Corrales RJ, Coleman DL, Jacoby DB, Leikauf GD, Hahn HL, Nadel JA : Ion transport across cat and ferret epithelia. *J Appl Physiol* 61 : 1065, 1986
66. Shimizu T, Mochizuki H, Shigeta M, Morikawa A : Effect of inhaled indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 155 : 170, 1997
67. Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER : Inhibition of Exercise-induced bronchospasm by Zileuton ; A 5-lipoxygenase inhibitor. *Am J Respir Crit Care Med* 153 : 931, 1996
68. Freed AN, Taskar V, Schofield B, Omori C : Effect of furosemide on hyperpnea-induced airway obstruction, injury, and microvascular leakage. *J Appl Physiol* 81(6) : 2461, 1996
69. Deal EC Jr, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr. : Role of respiratory heat exchange in production of exercise-induced asthma. *J Appl Physiol* 46 : 467, 1979