호흡기 질환에서의 Ambroxol 의 임상효과

서울의대 내과

한 용 철

서울의대 이비인후과

노 관 택

중앙의대 내과

허 성 호

충남의대 내과

김 선 영

경희의대 내과

강 흥 모

= Abstract =

Multicentric-Multispeciality Clinical Trial on Ambroxol in Korea

Yong Chul Han, M.D.,* Sung Ho Hue, M.D.,** Sun Young Kim, M.D.***

Hong Mo Kang, M.D.**** and Kwan Taick Noh, M.D.*****

* Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

** Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Ang University

*** Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung Nam University

**** Department of Internal Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University

***** Department of Otolaryngology, College of Medicine, Seoul National University

The clinical effect of trans-4 [(2-amino-3, 5, -dibromobenzyl)-amino]-cyclohexanol hydrochloride(ambroxol) and its effect on lung function were tested in 80 patients(20 patients with acute bronchitis, 20 patients with chronic bronchitis, 20 patients with acute rhinitis and 20 patients with maxillary sinusitis)

Among expectorants, there are a considerable number of drugs which have been used without clarification of their pharmacological effects.

Ambroxol, which is a newly developed expectorant, facilitates expectoration by lubricating the expectoration route of sputum, by decreasing the viscosity of sputum through dilution, by increasing mucociliary action, and by secretion of surfactant substances in the lung.

We have studied the expectorant activity of ambroxol and observed the following clinical

* 이 논문의 요지는 1983년도 “추계결핵 및 호흡기 학술대회” 석상에서 발표되었음.

results

- 1) Clinical improvement after treatment with ambroxol was as follows; cough(81%), frequency of sputum(60%), volume of sputum(56%), color of sputum(71%), ease of expectoration(88%), dyspnea(58%), severity of rhinorrhea(73%), quality of rhinorrhea(72%), foul odor of rhinorrhea(52%), nasal stuffiness(77%), postnasal drip(73%), and hyposmia(50%).
- 2) Clinical improvement of pulmonary function test appeared to be somewhat better in acute bronchitis than in chronic bronchitis.
- 3) No remarkable side effect was observed except mild gastrointestinal symptoms, such as indigestion, nausea, vomiting and abdominal pain.
- 4) Ambroxol was also effective in the treatment of E.N.T. diseases because it stimulates surfactant-like substance production.

서론

호흡기질환의 치료에 있어 거담의 중요성은 과거부터 널리 인식이 되어 왔고 실제 호흡기질환의 임상적 치료의 주요한 부분을 차지하고 있다.

거담을 용이하게 하기 위하여 충분한 수분의 공급, 체위거담과 더불어 거담제를 투여하여 객담의 배출을 용이하게 하려는 시도는 2차대전 이전부터 행해져 여러 종류의 거담제가 호흡기질환 치료의 보조요법제로써 사용되어 왔다¹⁾.

국내의 경우 여러가지 종류의 거담제가 경구용 및 비경구용으로 소개가 되어 투여되고 있는 실정이다. 그러나 그 효과에 대해서는 논란이 많다고 하겠다.

거담제중 최근 개발된 ambroxol은 그 약리작용이 기도 분비물의 점액성을 감소시켜 객담의 점도를 약화시키고 따라서 거담을 용이하게 하고, 또한 폐의 독특한 물질인 surfactant의 분비를 증가시켜 기도의 mucociliary clearance를 증가시켜 거담작용을 증진시키는 작용이 있다고 알려져 있다^{1~4)}.

따라서 저자들은 최근 개발된 ambroxol의 거담효과를 판정하기 위하여 1983년 5월부터 1983년 9월까지 서울대학교병원 호흡기내과, 중앙의대 호흡기내과, 경희의대 호흡기내과, 충남의대 호흡기내과 및 서울대학교병원 이비인후과를 방문한 외래 및 입원환자 80명을 대상으로 임상적 연구를 시행하였기에 그 결과를 보고하고자 한다.

방법 및 대상

1. 대 상

Ambroxol의 치료효과를 판정하기 위하여 급성기관

지염환자 20명, 만성기관지염환자 20명, 급성비염환자 20명, 부비동염환자 20명, 총 80명을 대상으로 하였고 연령은 20세에서 60세까지의 환자만을 포함시켰다.

연구에 포함된 환자는 모두 본인의 동의를 구하였으며, ambroxol 투여하기전 최소 4주일전부터 다른 종류의 거담제 투여를 중지하였으며 다음의 환자들은 본 연구대상에서 제외하였다.

- 1) 현재 임신중이거나, 가까운 시일내 임신을 원하는 여자 환자.
- 2) 10년 이상의 심한 만성기관지염을 앓은 과거력이 있는 환자.
- 3) 기관지 천식으로 진단받은 환자로서 매일 기관지 확장제의 경구 또는 흡입제 치료가 필요한 환자.
- 4) 폐기능 검사상 FEV₁/FVC가 50%이하의 심한 기도 폐색이 있는 환자.
- 5) 흉부 사진촬영상 다른 심한 폐질환이 있는 환자.
- 6) 간질환, 신장질환, 악성종양 또는 다른 심한 전신적 질환이 있는 환자.
- 7) 정신과적 질환이 있어 추적조사가 실행성이 없는 환자.

2. 방 법

대상환자는 ambroxol(30 mg capsule)을 2정씩 하루 3번 2주일동안 투여하였다. 이들 환자에게서 정확한 증상 호전을 판정하기 위하여 평소의 흡연 습관을 그대로 지속하도록 하였으며, 투약후 3일, 5일, 7일 및 14일째의 증상 및 폐기능 검사를 추적 조사하였다. 추적 조사시에는 다음과 같은 증상 일지를 사용하여 임상증상의 호전여부 판정을 점수제로 하였다(chart 1).

각 증상별 판정기준은 다음과 같다(chart 2).

Chart 1. Symptom Diary

A. Clinical Symptoms

\Days	3	5	7	10	14
A) Cough	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
B) Sputum					
Frequency	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
Daily volume	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
Consistency	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
Color	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
C) Ease of expectoration	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
D) Dyspnea	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
E) Rhinorrhea					
Severity	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
Quality	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
Foul odor	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
F) Nasal stuffiness	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
G) Postnasal drip	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.
H) Hyposmia or anosmia	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.	0.1.2.3.

B. Pulmonary Function Test

	Before treatment	After 2-wks treatment
FVC		
FEV ₁		
FEV ₁ /FVC		
Vmax 50%		
Vmax 75%		

C. Side Effects

	Before treatment	After 2-wks treatment
G-I Sx		
Nausea & vomiting		
Indigestion		
Abdominal pain		
Hepatic damage		
GOT/GPT		
Total bil/Direct bil		
Kidney damage		
Urinalysis		
Other symptoms		

Chart 2. Data recording

Ambroxol	two 30 mg capsules, 3 times a day for 2 weeks period	2	Dyspnea on walking 100 m
Follow up	3rd, 5th, 7th and 10th day	3	Dyspnea while dressing or talking
(A) Cough		(E) Rhinorrhea	
0	None	Severity	
1	Early morning only	0	None
2	Occasional	1	Mild
3	Frequent	2	Moderate
(B) Sputum production		3	Severe
Frequency		Quality	
0	None	0	None
1	One or twice per day	1	Clear white
2	Three to six times per day	2	Mucopurulent
3	Every hour or more	3	Purulent
Total daily volume		Foul odor smelling	
0	None	0	None
1	Up to 1 egg cupful	1	Mild
2	Up to 1/2 tea cupful	2	Moderate
3	More than 1/2 tea cupful	3	Severe
Consistency		(F) Nasal stuffiness	
1	Fluid	0	None
2	Jelly like	1	Mild
3	Thick and sticky	2	Moderate
Color		3	Severe
1	Clear white	(G) Postnasal drip	
2	White	0	None
3	Yellow-green	1	Mild
(C) Ease of expectoration		2	Moderate
0	No expectoration	3	Severe
1	Easily	(H) Hyposmia or anosmia	
2	With some difficulty (repeated coughs needed)	0	None
3	With difficulty (much hard coughs needed)	1	Mild
(D) Dyspnea		2	Moderate
0	Not present	3	Severe
1	Dyspnea climbing hills or stairs	(I) PFT	
		FVC	
		FEV ₁ /FVC	

결 과

Ambroxol을 투여한 환자는 총 80명으로, 남자 45명, 여자 35명이었으며, 연령분포는 20대 8명, 30대 26명, 40대 18명, 50대 28명으로 평균 연령 46세이었

다(Table 1).

Ambroxol을 2주일간 투여한 후 증상 일지에 의해 분석된 임상증세의 호전은 기침의 경우 조사된 환자중 81%에서 호전을 보였고, 객담은 빈도의 경우는 60%, 객담 양은 56%, 객담의 경도는 78%, 객담 색깔은 71%에서 호전을 보였다.

거담의 용이도는 88%에서 호전을 보였고, 호흡곤란 증상은 58%, 비루는 그 정도가 73%, 비루성분이 72%, 비루의 악취는 58%환자에서 호전을 보였다.

비폐색은 77%, 후비루는 73%에서, 무취증은 50%에서 증상의 호전을 보였다(Fig. 1).

Ambroxol을 투여하며 동시에 시행한 폐기능검사의 결과는 급성 기관지염 20명환자중 노력성 폐활량(Forced vital capacity: FVC)의 호전이 0~10%인 경우가 7예(35%), 10~20%호전이 12예(60%), 20%이상 호전이 1예(5%)이었고, 노력성 1초성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 백분율은(FEV₁/FVC: %) 10%이내 호전이 8예(40%), 10~20%호전이 12예(60%)로써 급성기관지염의 경우 폐기능검사의 호전을 상당수에서 보였다(Table 2).

만성기관지염의 경우는 20명 환자중 FVC는 0~10% 호전이 16예(80%), 10~20% 호전이 4예(20%)이

Table 1. Age and Sex Distribution

Sex Age	Male	Female	Total No.
20~29	2	6	8
30~39	16	10	26
40~49	9	9	18
50~56	18	10	28

Table 2. Response of Pulmonary Function Test after Treatment with Ambroxol in Acute Bronchitis (N: 20)

	0~10%	10~20%	20%<
FVC	7	12	1
FEV ₁ /FVC	8	12	0

Fig. 1. Response of clinical symptoms after treatment with ambroxol.

Table 3. Response of Pulmonary Function Test after Treatment with Ambroxol in Chronic Bronchitis

	0~10%	10~20%	20%<
FVC	16	4	0
FEV ₁ /FVC	13	1	0

Table 4. Side Effects of Ambroxol

Side effect	Number
Indigestion	2
Nausea and vomiting	1
Abdominal pain	1
Hepatotoxicity	0
Nephrotoxicity	0
Others	0

었고, FEV₁/FVC는 0~10% 호전이 13예(65%), 10~20% 호전이 7예(35%)로써 급성 기관지염에 비해 큰 호전이 없었다(Table 3).

임상증상판정 및 폐기능 검사소견의 Ambroxol 투여 중 생긴 부작용의 경우는 대개 소화기증상의 부작용을 호소하여 총 대상 80명 환자중 소화불량 2예(2.5%), 오심 및 구토가 1예(1.25%), 복통이 1예(1.25%)이었으며 동시에 시행한 간기능 및 콩팥기능 검사상 간독성이나 신독성을 나타낸 환자는 없었으며, 기타의 심각한 부작용도 경험하지 못하였다(Table 4).

고 안

기침 객담 및 호흡곤란은 호흡기질환 환자가 호소하는 가장 흔한 3대증상으로 우리 임상인들이 흔히 경험하는 증상들이다.

호흡기질환이 생기면 인체의 방어기전으로 인하여 객담이 생성되고, 이 객담을 배출하기 위하여 기침이 동반되며, 만성호흡기질환이 있는 환자는 이 과정에서 심한 호흡곤란을 호소하게 된다.

따라서 호흡기도에 생긴 객담은 반드시 구강을 통하여 배출되어야만 한다. 그렇지 못한 경우는 2차 감염증 등의 합병증이 생겨 심각한 폐질환을 유발할 수가 있다.

그러나 호흡기질환 환자에 있어 객담배출이 용이하지 않는 경우를 우리는 임상에서 흔히 경험하게 된다. 그

로 인해 심한 기침, 호흡곤란 및 2차 감염증 등이 생겨 치료에 애를 먹는 경우가 있다.

따라서 호흡기질환 치료에 있어 보조요법제로써 효율적인 거담제의 필요성은 임상이라면 누구나 느끼고 있는 실정이다.

호흡기질환에 있어서 거담제(expectorants)는 옛날부터 환자치료에 널리 사용되어 왔다. 2차대전 이전부터 널리 사용되던 ammonium chloride, potassium iodide 및 ipecac 등은 하기도에서 생리적 분비물을 증가시켜 점도가 높아 배출이 어려운 점액성 객담을 희석시켜 거담을 용이하게 하려는 이론적 근거에서 한동안 널리 사용이 되었다.

그러나 실제 이들 약제의 임상효과는 뚜렷하지 못하고, 동물실험 결과로도 하기도의 점액성 성분은 물과 쉽게 혼합되지 않고, 또한 잘 희석되지도 않는 것이 밝혀져 있다. 이들 약제를 거담의 목적으로 투여한 결과 뚜렷한 임상효과가 없이 심한 부작용들이 동반되어 최근에는 거의 사용되지 않고 있는 실정이다⁵⁾.

그이후 개발된 거담제들 중에서 효소제제는 점도가 높은 객담의 화학구조를 변화시켜 점성자체를 약화시키는 약제들이 많이 사용되어 왔고, 최근까지도 흔히 사용되는 거담제들이다.

그러나 이런 약리작용을 가지는 여러 거담제들에서 뚜렷한 임상적 효과를 보이는 약제가 없고, 반면에 심한 부작용들이 보고되고 있어 광범위하게 임상적으로 이용되기에는 조금 문제점이 있다고 하겠다.

따라서 최근에 이르러 거담작용중 기도 점막 섬모운동(mucociliary clearance)에 대한 연구가 활발해지고, 이 작용을 이용하여 생리적인 거담효과를 촉진시키는 거담제에 대한 연구가 활발해지고 있다^{1,4,6)}.

우리 인체의 기도내벽은 점막으로 덮혀 있으며 기도 점막표면은 섬모(cilia)가 있어 이들 섬모의 규칙적 운동에 의하여 하기도에서 생긴 객담은 상기도를 통하여 구강쪽으로 일정한 방향으로 움직이고 있어 객담의 운반, 배출에 아주 중요한 역할을 한다.

대개 기도내 점액 분비세포에서는 하루에 약 60~80 ml의 점액을 분비하고 있으나 기도 염증등 호흡기질환이 생긴 경우에는 점액선 점액 세포등의 증식이 오고 또한 점액 분비물이 증가하여 동시에 섬모운동의 감소등이 나타나 객담의 양은 증가하고 반대로 배출은 어렵게 되어 호흡기질환을 악화시킨다. 따라서 기도 섬모운동을 증가시키면 호흡기질환에 의해 과잉생성된 객담을 용이하게 배출할 수 있을 것이다⁷⁾.

최근 이러한 기도 섬모운동에 surfactant의 역할이

아주 중요시 되고 있다.

Surfactant는 주로 Clara cell이나 type II pneumocyte(great alveolar cell)에서 분비되어 폐의 표면장력(surface tension)을 감소시켜 폐포의 안정도(alveolar stability)를 유지시켜 폐의 확장부전(collapse)을 방지하는데 아주 주요한 물질로 알려져 있으며, 최근에 이르러 거담작용에 있어서의 surfactant의 역할이 호흡기분야에서 관심을 끌고 있다. 폐포나 호흡기성 소기관지등 섬모운동이 없는 말초기도에서 섬모운동이 있는 부위까지의 객담이동에 surfactant가 윤활유 역할(lubricating)을 하여 객담이동을 용이하게 한다. 그 이후의 섬모운동이 있는 기도부위에서는 소위 "thixotrophy theory"에 의해서 거담에 주요한 역할을 한다고 알려져 있다. 이 이론에 의하면 섬모세포의 표재층에는 얇은 분비물층이 존재하고, 이 분비물은 sol 성분과 gel 성분이 상존하게 된다. 이때 sol 층의 두께가 크고 gel 층이 감소하고 따라서 mucociliary transport가 용이하게 된다. 즉 섬모세포표재층의 sol 층이 섬모운동에 아주 주요한 역할을 하게 되는 것이다.

이때 sol 층은 type II pneumocyte나 Clara cell에서 분비하는 surfactant가 주종을 이루어 거담작용을 용이하게 한다.

Surfactant는 또한 최근 호흡기 분야에서 가장 관심을 끄는 질환인 adult respiratory distress syndrome에서도 그 중요성이 대두되고 있어 아주 주요한 물질로 알려져 있다⁸⁾.

그러나 surfactant는 비단 폐질환뿐만 아니고 이비인후과 영역의 질환에서도 주요한 역할을 한다고 알려져 있다.

점액성 중이염의 경우 중이에서의 점액의 증가는 Eustachian 씨관의 기능적 장애에 의한다고 알려져

있다.

즉 Eustachian 씨관내의 "surfactant-like substance"의 결핍에 의하여 중이내의 점액의 배출을 저하시켜 점액성 중이염이 발생한다는 논문들이 많이 발표되고 있다^{9,10)}. 이때 유발되는 "surfactant-like substances"의 감소는 감염세균의 효소에 의하여 감소한다는 가설이 유력하고, 이와 유사한 현상이 비염이나 부비동염의 경우도 역시 일어난다고 알려져 있다.

따라서 이비인후과 영역의 질환들 특히 중이염, 비염 및 부비동염의 경우도 역시 surfactant의 생성을 증진시킴으로써 치료의 보조적 수단에 아주 유용한 방법이 될 수 있으리란 점을 알 수 있다^{11,12)}.

최근에 개발된 ambroxol은 그 화학 구조식이 trans-4 [(2-amino-3, 5-dibromo-benzyl)-amino]-cyclohexanol hydrochloride로써 (Fig. 2), 폐에서 surfactant의 분비를 증가시켜 거담작용을 용이하게 하는 독특한 약리작용이 있다고 알려져 저자들은 호흡기질환 및 이비인후과 질환에서 임상효과를 연구하였다. 그 결과 기침 및 객담의 증상에서는 아주 탁월한 효과를 보였고 특히 거담의 용이성은 대상환자의 88%에서 임상호전을 보였다. 그러나 호흡곤란에서는 약 50%정도에서만 임상호전을 보였다. 비염 및 부비동염등 이비인후과 질환에서도 역시 만족할 만한 임상 호전을 보였으나 비루의 악취 및 무취증에선 뚜렷한 임상효과를 볼 수 없었다.

동시에 시행된 폐기능검사소견은 예측했던대로 급성 기관지염환자에서 만성기관지염 환자보다 훨씬 좋은 임상반응을 보였다.

Ambroxol투여중 생긴 약제 부작용은 주로 소화기계통 부작용으로 소화불량, 오심 및 구토, 복통등이 소수에서 나타났고 가장 우려하였던 간독성 및 신독성은 없었다.

Trans-4-(2-amino-3,5-dibromo-benzyl)-amino-cyclohexanol hydrochloride(WA 872, ambroxol)

Fig. 2. Chemistry and pharmacology of ambroxol.

따라서 본 연구 결과 ambroxol은 비교적 최근에 개발된 거담제로써 주로 surfactant와 mucociliary clearance를 통하여 급만성 호흡기질환의 치료에 보조 요법제로써 아주 유용하며, 특히 이비인후과 영역에서도 유효한 보조 요법제가 될 수 있을 것 같다.

결 론

최근 개발된 ambroxol은 호흡기 및 이비인후과 질환 환자에게 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Ambroxol 투여후 증상의 호전은 기침 81%, 객담빈도 60%, 객담양 56%, 객담경도 78%, 객담 색깔 71%, 거담의 용이도 88%, 호흡곤란 58%, 비루 정도 73%, 비루성분 78%, 비루 악취 52%, 비폐색 77%, 후비루 73%, 무취증 50%에서 증상의 호전을 보였다.

2) Ambroxol 투여후 시행한 폐기능 검사의 결과 급성기관지염의 경우 노력성 폐활량(FVC)의 호전은 0~10%가 85%, 10~20% 호전이 60%, 20%이상 호전이 5%이었고, 노력성 1초성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 백분율(FEV₁/FVC)은 10%이내 호전이 40%, 10~20% 호전이 20이었고, 만성기관지염의 경우 FVC는 0~10% 호전이 80%, 10~20% 호전이 20%이었고, FEV₁/FVC는 0~10% 호전이 65%, 10~20% 호전이 35%였다.

3) Ambroxol 투여후 생긴 부작용은 소화불량이 2.5%, 오심 및 구토 1.25%, 복통 1.25%였고 잔독성 및 신독성은 나타나지 않았다.

4) Ambroxol은 이비인후과 질환에 있어서도 surfactant-like substance를 증가시켜 치료효과가 있었다.

REFERENCES

- 1) Curti P.C. and Renovanz H.D.: Therapeutic study with ambroxol in chronic bronchopulmonary disease. *Arzneimittelforschung* 28:922, 1978.
- 2) Lorenz U., Rüttgers H. and Fux G.: Fetal pulmonary surfactant induction by bromhexine metabolite VIII. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:

- 1126, 1974.
- 3) Nielsen H.C., Torday J. S., Fencel M., and Avery M.E.: Sex difference in human fetal lung maturation. *Ped Resp.* 13:361, 1979.
- 4) Dobbs L. and Mason R: The effect of beta-adrenergic agonists on the release of desaturated phosphatidylcholine from isolated pulmonary alveolar type II cells. *Am. Rev. Respir. Dis.* 4 (part 2):331, 1978.
- 5) Göbel P. and Rensch H.: Clinical experience with ambroxol syrup. *Arzneimittelforschung* 28:929, 1978.
- 6) Schrauan E.: Excretion, isolation and identification of the metabolites of bisolvon. *Europ. J. Pharmacol.* 1:445, 1967.
- 7) 남송현, 심영수, 김진열: Oxolamine Acetate의 진해효과에 대한 임상연구. *최신헌학*, 26:1533, 1983.
- 8) Wichert P.: Increased incorporation of fatty acid into phospholipids of lung and liver of rabbits under the influence of bromphexine and ambroxol. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.* 297:269, 1977.
- 9) Miller G. F.: Influence of an oral decongestant on Eustachian tube function in children. *J. Allergy.* 45:187, 1970.
- 10) Birken E.A. and Brookler K.H.: Surface tension lowering substance of the canine Eustachian tube. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 81:261, 1972.
- 11) Brookler K.H. and Birken E.A.: Surface tension lowering substance of the Eustachian tube. *Laryngoscope* 81:1671, 1971.
- 12) Birken K.H. and Brookler K.H.: Surface tension lowering substance of the Eustachian tube in suppurative otitis media; An experiment with dogs. *Laryngoscope* 83:255, 1973.