기관지천식에 있어서 흡입성 Fenoterol과 Ipratropium Bromide에 의한 기도확장부위에 관한 연구

전남대학교 의과대학 내과학교실

오춘수 · 최인선 · 송창훈 · 김영철
김정일 · 양재범 · 박경옥

= Abstract =

Site of Bronchodilatation with Inhaled Fenoterol and Ipratropium Bromide in Bronchial Asthma

Chun Soo Oh, M.D., In Seon Choi, M.D., Chang Hoon Song, M.D. Young Chul Kim, M.D.
Jung Il Kim, M.D., Jae Beom Yang, M.D. and Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Chonnam, Korea

To assess site of action of bronchodilatation with a beta adrenergic agonist, fenoterol, and an anticholinergic bronchodilator, ipratropium bromide, we measured the density dependence of maximal expiratory flow rate in 37 asthmatics.

There were no significant changes in $\dot{V}_{\text{max}} 50$ with either agent. However, there were significant inverse correlations between the prebronchodilator $\dot{V}_{\text{max}} 50$ and the change in $\dot{V}_{\text{max}} 50$ after the administration of fenoterol or ipratropium.

These results suggest that sites of bronchodilatation in asthmatics are not different between fenoterol and ipratropium, and those are related to the prebronchodilator site of obstruction.

서 론

Despas등¹⁾이 기도 폐색부위를 결정하는데 가스의 밀도의존성을 이용한 이후로 기관지확장제에 의한 기도확장부위도가스 밀도의존성의 변화로써 결정할 수 있을 것으로 시사되었다²⁾.

Choline성 신경과 muscarine 수용체는 중심성 기도에 주로 분포하고 β -adrenaline성 수용체는 말초성 기도에 많으므로³⁻⁵⁾ 항 Choline성 제제는 주로 중심성 기도에 작용하고, β_2 수용체 자극제는 말초성 기도에 주로 작용할 것으로 생각되어 왔다. 정상인과^{6,7)} 기도질환이 있는 환자들^{8,9)} 대상으로 한 여러 연구에서 그와 같은 기관지확장효과가 암시되었으나 아직 논란이 많은 실정이다¹⁰⁻¹²⁾.

이에 저자들은 흡입성 기관지확장제로 사용되고 있는 두가지 중요한 약제인 β 수용체 자극제(fenoterol)와 항콜린성 제제(ipratropium bromide)의 기도 확장부위를 가스 밀도의존성의 변화로써 측정하여 두 약제사이에 차이가 있는지 여부를 보았으며, 그 임상적 의의를 검토하여 보고한다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 1986년 7월부터 1988년 8월까지 전남대학교병원에 내원하여 기관지 천식으로 진단된 남자 25예, 여자 12예로 총 37예이었다. 이들은 기관지확장제인 fenoterol이나 ipratropium bromide를 흡입한 후 10분이나 1시간후에 측정한 FEV₁이 기초 FEV₁에 비해 15%이상

호전된 경우들이었으며, 무작위로 fenoterol이나 ipratropium bromide를 선택하여 두 군으로 분류했을 때 두 군 사이에 신체적 특성과 기초 폐기능성에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

2. 방 법

폐기능검사는 미국 Gould사의 SRL 1000 IV Pulmonary Function Laboratory와 M₁₀B isolator kit를 이용하였으며, 공기와 He-O₂ 혼합가스를 흡입했을 때 각각의 최대호기류용적곡선을 측정하여 공기에 의한 V

max 50와 He-O₂ 혼합가스에 의한 Vmax 50의 차이를 공기에 의한 Vmax 50의 백분율로 표현하는 ΔVmax 50를 구하였다(Fig. 1).

기관지확장제는 fenoterol(Berotec®, 0.2 mg/puff)과 ipratropium bromide(Atrovent®, 0.02 mg/puff)를 정량분사식 흡입기(metered dose inhaler)로 둘 중 하나를 무작위로 선택하여 연속 2 puff씩 흡입시켰으며, 10분과 1시간후에 전술한 방법으로 ΔVmax50를 각각 구하였다. 기관지확장제 사용전후 ΔVmax50의 변화는 ΔΔVmax50으로 표현하였으며, 기관지확장제 사용후 ΔVmax50에서 사용전 ΔVmax50를 뺀 값으로 하였다.

폐기능성적의 추정 정상치는 김등¹³⁾, 최등¹⁴⁾의 회귀방정식을 이용하였으며, 성적의 통계학적 비교는 Student's t-test 및 paired t-test로 하였다.

결 과

Fenoterol을 흡입한 17예에서 밀도 의존성(ΔVmax50)은 기초 성적이 32.0±30.2%, 10분후 24.6±17.9%, 1시간후 44.1±26.6%이었고, ipratropium을 흡입한 20예에서는 기초 성적이 28.7±24.6%, 10분후 22.4±21.1%, 1시간후 36.4±30.4%로서 두 군 모두에서 평균치가 10분후 약간 저하되었다가 1시간후 증가되는 경향에 있었으나 통계적 의미는 없었으며, 두 군사이

Table 1. Characteristics of Subjects

	Fenoterol (N=17) (Mean ± SD)	Ipratropium (N=20) (Mean ± SD)	Signifi- cance
Age (year)	39.9 ± 12.3	44.9 ± 12.5	NS
Height (cm)	160.9 ± 7.1	160.6 ± 6.9	NS
FVC (%)	103.3 ± 32.5	97.7 ± 26.1	NS
FEV ₁ (%)	70.4 ± 25.2	64.7 ± 20.3	NS
FEV ₁ /FVC (%)	58.2 ± 8.4	56.6 ± 9.4	NS
PEF (%)	92.5 ± 29.6	84.7 ± 30.8	NS
MMFR (%)	31.8 ± 14.3	30.4 ± 12.2	NS
Vmax 50 (%)	31.8 ± 14.0	28.0 ± 12.8	NS

Data except FEV₁/FVC in this table were expressed as percent of the predicted value.
*NS : No Significant.

Fig. 1. Flow-volume curves while breathing air (—) and He-O₂ (...) before and after bronchodilator. Curves with the higher flow rates are postbronchodilator.

Table 2. Density Dependence (Δ Vmax 50) in Subjects with Asthma (Mean ± SD, %)

	Fenoterol	Ipratropium
Baseline	n=17 32.0 ± 30.2	n=20 28.7 ± 24.6
10 min	n=17 24.6 ± 17.9*	n=18 22.4 ± 21.1*
1 hour	n=10 44.1 ± 26.6**	n=19 36.4 ± 30.4**

* no significant ; baseline vs 10 minute
** no significant ; baseline vs 1 hour

Table 3. Changes in Density Dependence (ΔΔ Vmax 50) in Subjects with Asthma (Mean ± SD, %)

Time	Fenoterol	Ipratropium
10 min	n=17 - 7.6 ± 40.3	n=18 - 4.3 ± 25.1*
1 hour	n=10 24.9 ± 37.7	n=19 6.9 ± 41.2*

*no significant ; fenoterol vs ipratropium

Fig. 2. Correlation between $\Delta \dot{V}_{\max 50}$ and $\Delta \Delta \dot{V}_{\max 50}$.

성적에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

밀도 의존성의 변화($\Delta \dot{V}_{\max 50}$)는 fenoterol 흡입군에서 10분후 $-7.6 \pm 40.3\%$, 1시간후 $24.9 \pm 37.7\%$ 이었으며, ipratropium 흡입군에서는 10분후 $-4.3 \pm 25.1\%$, 1시간후 $6.9 \pm 41.2\%$ 로서 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(Table 3).

기초 $\dot{V}_{\max 50}$ 와 1시간후 $\Delta \dot{V}_{\max 50}$ 는 fenoterol 흡입군에서 상관계수 -0.76 , ipratropium 흡입군에서 -0.67 로 모두 유의한 역상관관계에 있었다(각각 $p < 0.01$, Fig. 2).

고 안

호기류 속도의 가스 밀도 의존성을 천식환자에서 측정하였을 때 정상 반응($\dot{V}_{\max 50} \geq 20\%$)을 보이는 경우와 그렇지 않은 경우들이 있는 것으로 여러 연구들에서 나타났는데^{1,15,19} 기류 속도의 주된 제한 부위가 중심성 기도일 때는 와류와 대류가속이 이 부위에 작용하는 주된 기전으므로 He-O₂ 혼합가스와 같이 공기보다 밀도가 작은 가스가 더 높은 기류속도를 낼 수 있고, 말초성 기도가 주된 제한 부위일 경우는 기류가 층류를 이루어서 가스 밀도보다는 점도에 의존하므로 $\dot{V}_{\max 50}$ 는 20% 미만의 가스 밀도비의존성을 나타낼 것이기 때문에, Despas등¹¹ 이래로 $\dot{V}_{\max 50}$ 가 20% 이상인 경우에 기도폐색 부위가 중심성 기도에 있고 그 미만인 경우 말초성 기도에 폐색이 있는 것으로 분류해 왔다. 천식 환자의 기도폐색 부위가 서로 다르다면 그 폐색된 부위에 따라 잘 반응하는 기관지확장제를 선택하는 것이 이

상적일 것이므로 기관지 확장제의 종류에 따른 주된 기도확장부위가 어디가를 알아보는 것이 필요할 것이다.

Ingram등²⁾은 말초성 기도의 기도확장은 저하되어 있던 밀도 의존성을 증가시킬 것이며 중심성 기도의 기도확장은 반대로 밀도 의존성을 떨어뜨릴 것이기 때문에 기관지확장제에 의해 밀도 의존성의 변화를 봄으로써 기도확장부위를 결정할 수 있을 것으로 암시하였으며, 정상인에서 atropine은 밀도 의존성을 떨어뜨리므로 주로 중심성 기도에 작용하고 isoproterenol은 이것을 증가시켜서 주로 말초성 기도에 작용하는 것으로 해석하였다⁶⁾. 이후 천식환자에서도 비슷한 결과가 보고되었고^{8,9)}, 또한 choline성 신경과 muscarine 수용체가 중심성 기도에 많고 β -adrenaline성 수용체는 말초성 기도에 많기 때문에³⁻⁵⁾ 이론적으로 타당한 결과들이었다고 생각되었다. 그러나, 저자들의 연구에서와 마찬가지로 Santamaria등¹¹⁾은 두가지 기관지확장제중 어느 것도 $\dot{V}_{\max 50}$ 의 유의한 변화를 초래하지 않았으며 MacNee등²⁰⁾과 Paré등¹⁶⁾도 두 약제간에 뚜렷한 차이가 없는 것으로 보고하였다.

Aerosol을 흡입하는 방법에 있어서 Ingram등⁶⁾은 nebulizer를 사용하여 tidal breathing을 해서 약제가 주로 중심성 기도에 침전되는데 비해, Santamaria등¹¹⁾은 심호흡하는 방법과 metered dose inhaler로 부터 $0.5 \sim 2 \mu\text{m}$ 의 작은 단일 규격 aerosol을 흡입하는 방법을 사용하여 말초성 기도까지 침투할 수 있었던 차이가 있었으며, 또한 $\dot{V}_{\max 50}$ 는 변이계수가 20% 이상되는 등 변이성이 커서²¹⁾ Santamaria등¹¹⁾의 성적이 차이가 없게 나타난 것으로 해석하였다.

더우기 저자들 교실의 송등²²⁾은 $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 가 20% 이상으로 중심성 기도폐색이 있는 경우에 ipratropium보다 fenoterol이 10분후에 더 효과적이고, $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 가 20%미만인 말초성 기도폐색때는 fenoterol보다 ipratropium이 1시간후 더 효과적이었으며, fenoterol의 효과가 10분후에 말초성 기도폐색보다 중심성 기도폐색에서 크게 나타나는 성적을 보였다. 이것은 Ingram등⁶⁾의 성적과는 반대되는 것인데, ipratropium의 작용 효과가 나타나는 시간은 fenoterol보다 늦기때문에²³⁾ 중심성 기도폐색임에도 10분후 fenoterol이 더 효과적으로 나타날 수 있고, 중심성 기도폐색에 비해 말초성 기도폐색때에 fenoterol에 의한 효과가 떨어지는 것은 말초성 기도까지 fenoterol이 침투하여 효과를 나타내는데 어려움이 있기 때문이 아닐까 사료되었다.

Fairshter등¹⁵⁾은 terbutaline, isoproterenol과 metaproterenol을 사용하여 천식에서 $\Delta\Delta\dot{V}\text{max50}$ 가 기초 $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 와 유의한 역상관계에 있는 것을 증명하였는데, 윤등¹⁸⁾의 albuterol을 사용한 성적, fenoterol과 ipratropium에 의한 허등¹⁹⁾의 성적, 그리고 저자들의 성적도 마찬가지로 나타났으며, 이것을 Fairshter등¹⁵⁾은 천식환자에 있어서 기도 확장효과의 주된 부위가 주된 기도폐색부위에 따라 결정되는 것으로 해석하였다. 그러나 Paré등¹⁶⁾은 주로 폐활량이 증가되어서(volume responder) 말초성 기도가 확장된 것으로 생각되는 경우들에서 밀도 의존성이 오히려 저하되었으며, 기도폐색이 심할 때는 주로 폐활량이 증가되고 심하지 않는 경우는 기류속도가 증가되는 등 기도 폐색의 정도에 따라 다른 반응 양상을 나타내는 성적을 보고하였다. 말초 기도저항이 크게 증가되었을 것으로 보이는 심한 기도폐색 환자들 중에서도 기류 속도의 밀도 의존성이 잘 보전되어 있는 경우들이 있는 것으로 나타난 것처럼²⁴⁾ $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 의 측정으로써 기도 폐색부위나 확장부위를 평가하는데는 의문점이 많이남아있다고 보고 있기 때문에^{11,25)} 밀도 의존성 측정에 관한 성적들의 해석은 좀 더 연구가 필요하리라 사료된다.

결 론

기관지확장제에 의해 FEV₁이 15%이상 호전된 천식 환자들에서 측정한 가스 밀도의존성($\Delta\dot{V}\text{max50}$)은 fenoterol(17예)이나 ipratropium bromide(20예) 흡입

10분과 1시간후, 기초 성적에 비해 유의한 변화를 보이지 않았으며, 양 군사이에 유의한 차이가 없었다.

기초 $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 와 $\Delta\Delta\dot{V}\text{max50}$ 는 양 군에서 모두 유의한 역상관계에 있었다.

이로써 두가지 기관지확장제의 기도확장부위는 차이가 없었으며, 기도폐색부위에 따라 기도확장부위가 다른 것으로 보였으나 기도폐색부위 및 확장부위를 결정하는 방법으로서 $\Delta\dot{V}\text{max50}$ 의 유용성에 대해서는 좀 더 연구가 필요한 것으로 사료되었다.

REFERENCES

- 1) Despas PJ, Leroux M, Macklem PT: Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J Clin Invest* 51:3235, 1972
- 2) Ingram RH Jr, McFadden ER Jr: Localization and mechanisms of airway responses. *N Engl J Med* 297: 596, 1977
- 3) Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA: Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle: marked differences between large and small airways. *Am Rev Respir Dis* 127:758, 1983
- 4) Barnes PJ: Localization and function of airway autonomic receptors. *Europ J Respir Dis* 65:187, 1984
- 5) Barnes PJ: Muscarinic receptors in lung. *Postgrad Med J* 63(suppl. 1):13, 1987
- 6) Ingram RH Jr, Wellman JJ, McFadden ER, Jr, Mead J: Relative contributions of large and small airways to flow limitation in normal subjects before and after atropine and isoproterenol. *J Clin Invest* 59:696, 1977
- 7) Hensley MJ, O'cain CF, McFadden ER Jr, Ingram RH Jr: Distribution of bronchodilatation in normal subjects: beta agonist versus atropine. *J Appl Physiol* 45:778, 1978
- 8) McFadden ER Jr, Ingram RH Jr, Haynes RL, Wellman JJ: Predominant site of flow limitation and mechanisms of postexertional asthma. *J Appl Physiol* 42:746, 1977
- 9) Ashutosh K, Mead G, Dickey JC Jr, Berman P, Kuppinger M: Density dependence of expiratory flow and bronchodilator response in asthma. *Chest* 77:68, 1980
- 10) Partridge MR, Saunders KB: Site of action of ipratropium bromide and clinical and physiological

- determinants of response in patients with asthma. *Thorax* **36**:530, 1981
- 11) Santamaria J, Guillemi S, Osborne S, Coppin C, Dahlby R, Paré PD: Site of bronchodilatation with inhaled ipratropium bromide and fenoterol in normal subjects. *Chest* **91**:86, 1987
 - 12) Gross NJ: Ipratropium bromide. *N Engl J Med* **319**: 486, 1988
 - 13) 김재민, 정은택, 정원재, 박정옥, 최인선, 박경옥 : 노력성 호기곡선에 의한 폐기능검사의 추정정상치에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **31**:1, 1984
 - 14) 최인선, 김재민, 박정옥, 박경옥 : 비흡연 건강인의 최대 호기류 용적곡선의 추정정상치. *대한내과학회잡지* **27**:192, 1984
 - 15) Fairshter RD, Wilson AF: Relationship between the site of airflow limitation and localization of the bronchodilator reponse in asthma. *Am Rev Respir Dis* **122**:27, 1980
 - 16) Paré PD, Lawson LM, Brooks LA: Patterns of response to inhaled bronchodilators in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* **127**:680, 1983
 - 17) 정은택, 장희성, 허윤, 최인선, 박경옥 : 폐색성 환기 장애질환에 있어서 기도폐색부위에 관한 연구. *대한 내과학회잡지 부록* p 245, 1986
 - 18) 윤현구, 최학림, 유지홍, 강홍모, 김원동 : 기관지 천식에서 기도폐색부위에 관한 연구. *결핵 및 호흡기질환* **34**:144, 1987
 - 19) 허윤, 송창훈, 최인선, 박경옥 : Methacholine 유발성 천식의 기도폐색부위와 기관지 확장제에 대한 반응에 관한 연구. *전남의대잡지* **24**:399, 1987
 - 20) Mac Nee W, Douglas NJ, Sudlow MF: Effects of inhalation of beta-sympathomimetic and atropine-like drugs on airway calibre in normal subjects. *Clin Sci* **63**:137, 1982
 - 21) Loveland M, Corbin R, Ducic S, Martin RR: Evaluation of analysis and variability of the helium response. *Bull Europ Physiopathol Resp* **14**:551, 1978
 - 22) 송창훈, 최인선, 박경옥 : 기관지 천식에 있어서 흡입성 fenoterol과 ipratropium bromide의 기도 확장효과 비교. *대한내과학회잡지* 1989(인쇄중)
 - 23) Phipps RJ: Miscellaneous therapies for asthma. Anticholinergic, antihistaminic, and nonsteroidal antiinflammatory drugs; gold; and alcohol. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. *Bronchial asthma mechanisms and therapeutics*. 2nd ed, p 741, Boston, Little, Brown & Co, 1985
 - 24) Paré PD, Brooks LA, Coppin CA, Wright JL, Kennedy S, Dahlby R, Mink S, Hogg JC: Density dependence of maximum expiratory flow and its correlation with small airway pathology in smokers. *Am Rev Respir Dis* **131**:521, 1985
 - 25) Woolcock AJ: Pathophysiology of asthma. In: Weiss EB, Segal MS, Stein M, eds. *Bronchial asthma mechanisms and therapeutics*. 2nd ed, p 180, Boston, Little, Brown & Co, 1985