

경증 및 중등증 지속형 기관지천식 환자에서 알레지온 (epinastine HCl)의 임상효과

연세대학교 의과대학 내과, 알레르기 연구소
박중원 · 김철우 · 홍천수

Clinical effect of Alesion (epinastine HCl) on mild to moderate persistent bronchial asthma

Jung-Won Park, Cheol-Woo Kim and Chein-Soo Hong,
Department of Internal Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine,
Seoul, Korea

Background : Alesion, which is known as one of the second generation anti-histamine agents, has diverse anti-allergic effects. Some investigators have reported the clinical effects of Alesion as acting like an addictive agents to inhaled steroid in mild to moderate persistent bronchial asthma.

Methods : We evaluated the additive effects of daily administration of 20 mg of Alesion (epinastine HCl) in 30 mild to moderate persistent bronchial asthma patients. We estimated the clinical effects of Alesion with symptom scores, morning PEFr without bronchodilator, sputum eosinophil counts of induced sputum, spirometer parameters and frequency of short acting β_2 agonist inhalation.

Results : With administration of Alesion for 4 weeks, the score of dyspnea, cough, nocturnal symptoms and limitation of daily activity were significantly improved. The mean value of morning PEFr without bronchodilator was also significantly improved by administration of Alesion. These improvements appeared after 1 week of administration. But, the frequencies of short acting β_2 agonist inhalation, FEV₁, FVC, peripheral blood eosinophil count, eosinophil percentage of induced sputum were not changed by the Alesion. About 64% of the enrolled patients expressed the clinical effects of Alesion. The patients complained of headache (1 case), drowsiness or sleepiness (3 cases), and weight gain (1 case) as adverse effects of Alesion.

Conclusion : We suggest that Alesion can be effective as an the additive agent in mild to moderate persistent degree of bronchial asthma. (*J Asthma Allergy Clin Immunol* 20: 887-94, 2000)

Key words : Alesion, epinastine, asthma

본 연구는 한국베링거인겔하임사의 연구비 지원으로 이루어졌음.

통신저자 : 연세의대 내과 홍천수

서울시 서대문구 신촌동 134 (☎ 120-752)

e-mail : cshong@yumc.yonsei.ac.kr

접수 : 2000년 4월 20일 통과 : 2000년 5월 23일

서 론

기관지천식은 천식의 중증도에 따라 단계적인 치료가 권장되고 있다^{1,3)}. 경증 지속형 천식이상의 중증도부터 항염증치료제 사용이 권장된다. 그러나 많은 지속형 천식 환자에서 흡입용 스테로이드만 가지고는 최상의 상태를 얻을 수 없어 보조적인 천식치료제를 병용 투여하고 있다^{1,3)}.

알레지온[®] (일반명 : epinastine HCl)은 guanidine 기를 가지고 있는 새로운 사환계 화합물로서 H₁ 수용체에 대한 친화력이 강하여 강력한 항히스타민 작용을 나타낼 뿐만 아니라 비만세포, 호염기구, 호산구 등 여러 염증세포에서 유리되는 류코트리엔, platelet activating factor (PAF), serotonin, bradykinin에 의한 효과를 억제하는 작용이 있어 기존의 항히스타민제에 비해 항알레르기 염증 작용이 보완되었다^{4,6)}. 최근 들어서는 알레지온이 potassium channel, neurokinin channel에 대한 작용과 기관지 미주 신경에서의 아세틸콜린 분비를 억제할 수 있음이 규명되었다^{9,10)}. 또한 본 제제는 혈액-뇌 장벽을 통과하지 않아 항히스타민제의 가장 큰 부작용의 하나인 중추신경을 억제하는 효과가 거의 없는 것으로 보고된 바 있으며^{4,11,12)}, 경증 및 중등증 지속형 천식 환자를 대상으로 시행한 일부 임상연구에 따르면 보조적인 치료제로 유용한 것으로 보고하고 있다^{2,13-14)}.

알레지온은 현재 우리 나라에서 알레르기비염 및 두드러기 치료제로 널리 이용되고 있으나 경증 및 중등증 지속형 천식 환자에서의 임상적 역할이 명확하지 않아 본 임상시험을 실시하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

임상시험에 참여하기를 동의한 총 33예의 천식 환자를 대상으로 본 연구를 실시하였다. 대상 환자 선정시 16세 미만, 70세 이상, 비가역적인 기관지 폐질환 (만성 기관지염, 폐기종, 기관지 확장증 등) 이 동반된 경우, 하루에 5 mg 이상

의 프레드니솔론을 복용해야 하는 중증 지속형 천식 환자, 최근 3개월 이내에 면역치료를 받았던 환자, 간장 (AST, ALT치가 정상치보다 2배 이상) 및 신장기능 이상이 있는 경우, 임신 혹은 수유중인 환자는 제외하였다. 총 33예 중 1예는 알레지온을 복용한 후 중추신경억제효과가 심해 임상시험에서 제외되었고 다른 2명은 임의로 탈락하여 총 30예에서 임상시험이 완료되었다. 임상시험이 완료된 30예의 평균연령은 49.4±2.1세였으며 남:여비는 1:1 이었다. 대상 환자중 2명을 제외하고는 담배를 피우지 않았다. 천식의 중증도를 NIH 기준¹⁾에 따라 분류하였을 때 경증 지속형 천식이 4예, 중등증 지속형 천식이 26예이었다.

2. 임상시험 방법

본 임상시험은 비대조, 개방형으로 실시되었다. 먼저 2주동안 천식의 기본상태를 파악한 다음 4주동안 알레지온 (일반명; epinastine HCl)을 취침 전에 20 mg 씩 매일 투여하여 임상효과를 조사하였다. 이들은 임상시험당시 25예에서 하루에 budesonide 800 µg을, 5예의 경우에는 triamcinolon 800 µg을 흡입하였다. 그 이외에 24예에서 서방형 테오필린을 평균 363±12 mg, 18예는 경구용 β₂ 확장제를, 4예는 매일 규칙적으로 salmeterol를 100 µg를 흡입하였다. 천식 증상이 있을 경우에는 필요시 salbutamol 100 µg을 흡입하도록 하였으며, 반드시 사용횟수를 기록하도록 하여 알레지온의 임상효과를 판정하는데 이용하였다. 임상시험기간에는 이들 약제의 용량을 변경하지 않았으며, 급성 천식발작이 유발되었을 경우에는 급성 천식의 치료지침에 따라 치료하였다. 임상시험약제 투여하기 전 2주간 환자의 기초상태를 파악하였다. 천식 증상 점수와 아침 및 오후에 최대호기 유속은 전 임상시험기간동안 매일 측정하였다. 환자의 spirometry 폐기능, 유도객담내 호산구 검사, 그리고 일반 혈액, 혈청 생화학검사는 임상시험약제 투

Table 1. Grading of dyspnea, cough, nocturnal symptoms and limitation of daily activity

Parameters Scores	Dyspnea	Cough	Nocturnal symptoms	Limitation of daily activity
0	none	none	none	not limited
1	Slightly	Slightly	slightly disturbed	slightly limited
2	intermediate between score 1 and 3	intermediate between score 1 and 3	Awakened 2 or 3 times	Moderate limited
3	very severe	very severe	almost did not sleep	Totally limited

여 전과 4주간 투여한 후 최종적으로 임상시험을 종결할 때 2회 실시하였다.

3. 천식증상 점수 판정

대상 환자에서 알레지온 투여에 따른 호흡곤란 정도, 기침 정도, 야간수면 장애 정도, 그리고 주간 활동장애 정도를 0점에서 3점까지 4단계로 구분하여 측정하였다. 각 항목별 배점 기준은 아래 Table 1과 같다.

4. 유도객담 세포검사

먼저 3% 생리식염수를 DeVilbis Ultraneb 2000 초음파 분무기 (DeVilbis Co. Somerset, PA, USA) 를 이용하여 약 7분간 분무 흡입시켜 객담을 유도 배출시켰다. 배출된 검체에서 타액을 제외한 부분 1 ml를 선택하여 동량의 10% sputolysin (0.1% dithiotreitol)으로 상온에서 20분간 반응시킨 다음 2 ml의 PBS를 넣은 다음 원심분리하여 상층액은 제거하였다. 그후 1 ml의 PBS를 넣어 세포 부유액을 만든 다음 200 μ l를 슬라이드에 원심 도말 (Cytospine 3; Shandon Co. UK)한 다음 Wright 염색하여 관찰하였다. 호산구 백분율은 비상피세포를 제외한 모든 세포를 센 다음 호산구의 비율을 구하여 계산하였다.

5. 폐기능 및 일반 혈액, 혈청 생화학검사

환자의 최대호기유속은 휴대용 Mini-Wright peak flow meter (Clement Clarke, Hallow,

UK)를 이용하여 측정하였으며, spirometry 폐기능 측정은 Yaeger사 (Germany)의 것을 이용하였다. 일반 생화학검사는 자동 생화학 분석기 (Hitachi, Japan)를 이용하고 일반 혈액검사는 자동 혈액 분석기 (Sysmax, Japan)를 이용하여 측정하였다.

6. 통계분석

모든 통계분석은 SPSS 8.0 프로그램을 이용하였다. 모든 값은 평균값±표준오차로 기록하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우 통계학적 의미를 두었다. 환자의 spirometry 폐기능, 유도객담내 호산구 백분율, 일반 혈액, 생화학검사는 paired T-test로 분석하였고, 천식의 증상, 활동장애 점수, 최대호기 유속치는 repeated ANOVA로 분석하였다.

결 과

1. 호흡곤란, 기침, 야간 천식증상 그리고 일상활동제한 점수에 미치는 영향

알레지온 투여로 대상환자에서 호흡곤란 증상, 기침, 야간 천식 증상 그리고 천식에 의한 주간 활동 장애 정도가 호전되었다 (Fig. 1). 호흡곤란 증상점수는 기저치 (5.17 ± 0.74) 에 비해 투여 후 첫째 주 (4.00 ± 0.73 , $p < 0.01$), 넷째 주 (4.07 ± 0.76 , $p < 0.05$)에 의미 있게 호전되었다. 기침 증상점수도 알레지온 투여에 의해서 기저치 (5.28 ± 0.76)에 비해 첫째 주 (4.24 ± 0.87 , $p < 0.05$) 그리고 셋째 주 (3.83 ± 0.82 , $p < 0.01$)에 의

미 있게 호전되었으며, 야간 천식증상도 기저치 (4.31 ± 0.81)에 비해 둘째 주 (3.45 ± 0.74 , $p < 0.05$), 셋째 주 (3.34 ± 0.78 , $p < 0.05$)에 의미 있게 호전되었다. 기관지천식에 의한 주간 활동 장애 점수는 기저치(4.00 ± 0.81)에 비해 첫째 주 (3.31 ± 0.65 , $p < 0.05$)에서만 의미 있게 호전되었다.

2. 아침 및 오후 최대호기 유속에 미치는 영향

알레지온에 의해서 아침에 측정한 최대호기 유속은 기저치 (370 ± 15 L/min)에 비해 첫째 주 (381 ± 15 L/min, $p < 0.01$)부터 호전되었으며 그 효과는 둘째 주 (378 ± 16 L/min, $p < 0.05$)와 셋째 주 (382 ± 15 L/min, $p < 0.05$)까지 지속되었고, 넷째 주에서는 통계학적 차이는 없었으나 ($p = 0.09$) 기저치 보다는 높은 값이 지속되었다. 저녁에 측정한 최대호기 유속은 기저치에 비해

첫째 주, 둘째 주, 셋째 주 그리고 넷째 주에서 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2).

3. Salbutamol 사용 횟수에 미치는 영향

알레지온에 의해서 천식발작이 있을 때 사용하는 salbutamol의 사용 빈도의 변화가 있는지 조사한 바 기저 salbutamol 사용 횟수 (14.3 ± 2.6 회/week)에 비해 첫째 주 (12.7 ± 2.6 회/week), 둘째 주 (12.0 ± 2.7 회/week), 셋째 주 (12.0 ± 2.7 회/week) 그리고 넷째 주 (13.3 ± 3.0 회/week)에 낮았으나 통계학적 의미는 없었다 (Fig. 3).

4. Spirometry 폐기능, 말초혈액 총호산구 및 객담내 호산구 백분율에 미치는 영향

알레지온에 의한 spirometry 폐기능과 말초혈

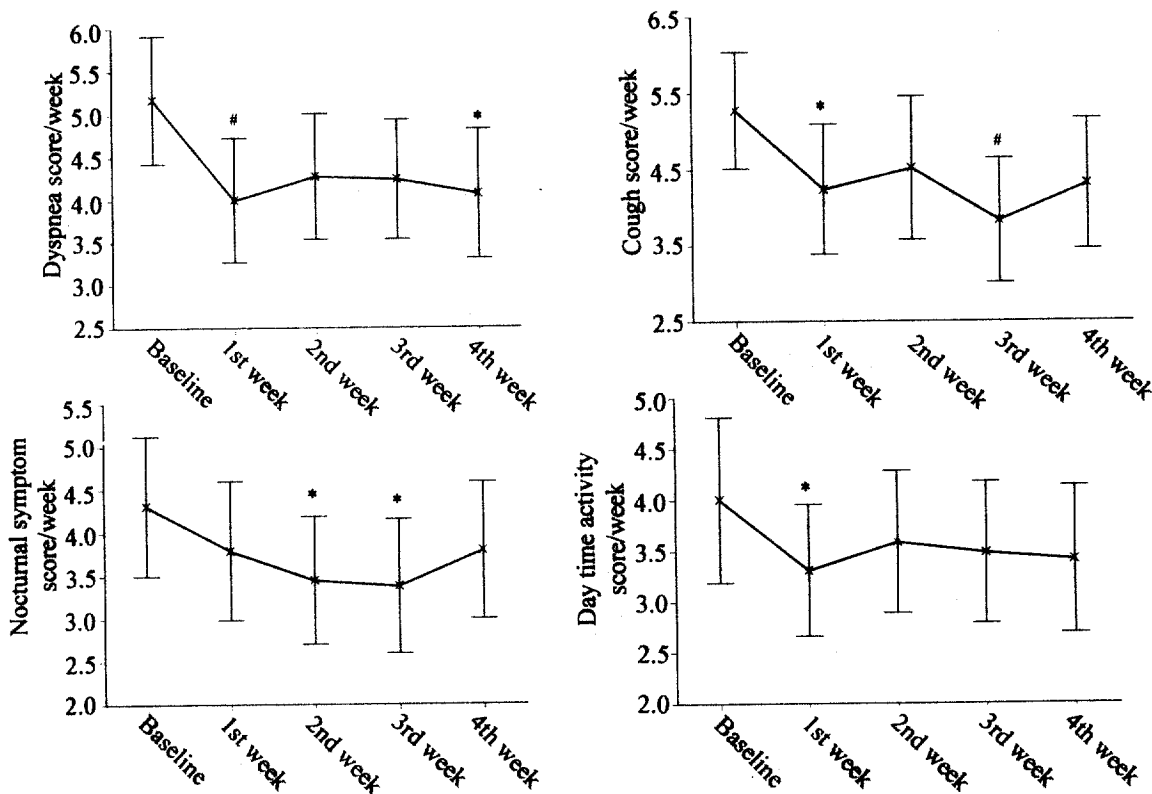


Fig. 1. Changes of scores of asthmatic symptoms : Dyspnea (Fig. A), Cough (Fig B), Nocturnal symptoms (Fig C) and Day time activity (Fig D). *: $p < 0.05$, #: $p < 0.01$

액 총호산구수에 영향을 조사한 바 본 시험약제 투여전과 후에 있어서 FEV₁, FEV₁/FVC, FVC 값에 유의한 차이를 발견할 수 없었으며 (Table 2), 말초혈액 총호산구수에 있어서도 치료전과

후에 차이가 없었다 (426±54 vs. 381±52 / mm³, p>0.05).

알레지은 투여 전과 후의 유도객담내 호산구 백분율을 비교하였다. 투여 전에는 비상피세포 중 호산구가 차지하는 비율이 48.9±9.3%에서 52.2±9.7%로 유의한 차이가 없었다 (p>0.05).

5. 알레지은에 대한 환자의 만족도

임상시험이 최종 완료된 30예 중 25명이 알레지은에 대한 주관적인 효과를 표명하였다. 총 25명중 2명의 경우 매우 좋은 효과를, 6명은 효과 있음, 8명은 조금 효과 있음, 8명은 효과 없음, 그리고 1명은 천식이 오히려 악화됨을 표명하였다 (Table 3).

6. 알레지은의 부작용 발현

알레지은을 투여한 33명중 6명에서 부작용을 호소하였으나 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 두통, 소화불량, 어지럼증, 체중증가를 각각 1명에서 호소하였고, 중추신경억제효과는 2명에서 호소하였으며, 이들 부작용 중 알레지은의 약리

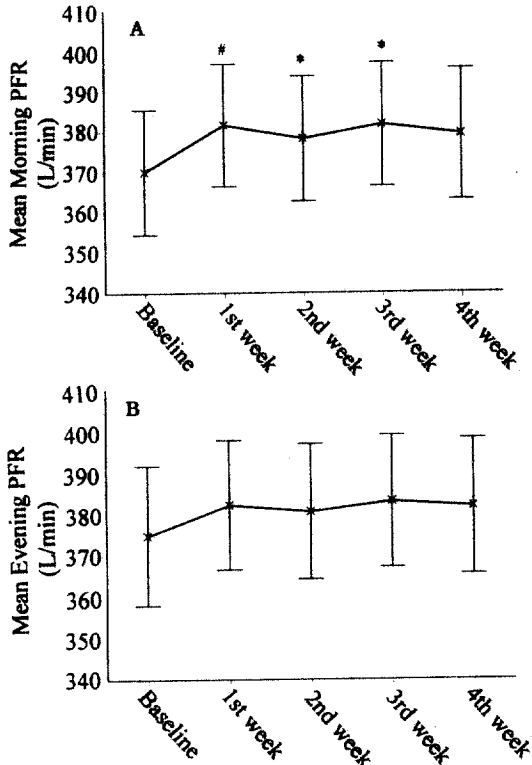


Fig. 2. Changes of morning PFR without bronchodilator (A) and evening PEFR (B) values by administration of 10 mg of Alesion. *: p<0.05, #: p<0.01

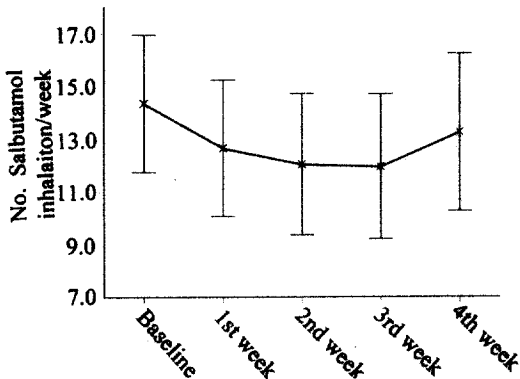


Fig. 3. Changes of frequencies of salbutamol inhalation by administration of 10 mg of Alesion.

Table 2. Effect of Alesion on spirometric parameters

Spirometric parameters	Before administration	After administration
FEV ₁ (% predict)	82.0±4.1	82.7±3.9
FEV ₁ /FVC (% predict)	84.0±2.2	83.6±2.3
FVC (% predict)	100.1±3.9	101.6±3.1

Table 3. Clinical effect of Alesion determined by the patients

Clinical effect	Frequency (n=25)	%
Very good	2	8
Effective	6	24
Slightly effective	8	32
Not effective	8	32
Aggravated	1	4

작용을 고려하였을 때 두통, 소화불량의 부작용과 알레지온과의 연관성을 인정하기는 어려웠다.

또한 알레지온 투여 전과 후의 일반 혈액 비교한 바 혈색소치, 백혈구 수, 혈소판 수에 유의한 차이가 없었다. 또한 일반 혈청 생화학검사에서 알레지온 투여 전과 후에 측정된 AST, ALT, Alkaline phosphatase, 혈청 총 bilirubin, BUN, creatinine, 공복혈당, 혈청 총 단백질, 콜레스테롤 수치에서도 유의한 차이가 관찰되지 않았다 (Table 4).

고 찰

미국 NIH의 기준에 따르면 중등증 지속형 천식 환자의 경우 스테로이드 흡입치료와 병행해서 테오필린 서방형, 혹은 지속형 β_2 항진제 흡입제 사용이 권장하고 있으나 항알레르기 염증 효과가 관찰되는 항히스타민제에 대해서는 언급되지 않고 있다¹⁾. 그러나 이러한 천식 치료 지침은 각 나라의 의료 환경에 의해서 많은 영향을 받을 수 있다. 실제로 일본 후생성 면역 및 알레르기 연구회에서 제정한 천식의 치료지침에서는 알레지온처럼 항알레르기 효과가 있는 항히스타민제를 경증 및 중등증 지속형 천식의 보조 치료제로 권장하고 있다²⁾. 우리 나라에서 1998년 대

한 알레르기학회에서 제정한 기관지천식의 치료 지침에는 아직 항알레르기 작용이 있는 항히스타민제의 역할에 대해서 언급이 없으며³⁾, 추후 이들 약제에 대한 입장 정립이 필요할 것으로 생각된다. 본 임상시험 결과 알레지온이 경증 및 중등증 지속형 기관지천식 환자에서 주관적인 임상증상을 호전시켰고, 아침에 측정된 최대호기 유속이 10 L/min 이상 호전되었다. 그러나 저녁에 측정된 최대호기 유속, 천식 증상 발현시 사용하는 salbutamol 사용횟수, spirometry 폐기능 검사와 유도과담내 호산구 백분율 치에 유의한 차이를 발견할 수 없었으며, 이는 본 임상시험약의 천식 치료효과가 강력하지는 않지만 스테로이드 흡입제 사용만으로도 증상이 깨끗이 소실되지 않고 남아 있는 경증 및 중등증 지속형 천식 환자에서 보조적인 치료제로 활용이 가능함을 시사하는 것으로 생각되었다. 이러한 연구결과는 앞서 최 등이 천식 환자를 대상으로 시행한 임상시험결과와 유사하였다¹³⁾. 최 등은 경증 및 중등증 지속형 환자에서 주간 및 야간 천식증상과 아침에 측정된 최대호기 유속은 호전되었으나 spirometry 폐기능, 속효성 β_2 기관지 확장제 사용일수에는 차이가 없어 경증 및 중등증 지속형 천식 환자에서 알레지온이 유용하

Table 4. Effects of Alesion on the hematologic and biochemistic parameters

Laboratory parameters		Before administration	After administration
Hematologic evaluation	Hematocrit	41.4±4.1	41.0±3.5
	WBC (/mm ³)	6,956±218.2	6,700±285
	Platelet ($\times 10^3$ /mm ³)	268,9±8.1	269.8±14.4
Biochemistic evaluation	AST (U/ml)	24.6±2.0	23.4±1.9
	ALT (U/ml)	26.0±4.1	24.0±3.4
	Alkaline phosphatase	76.0±4.9	77.6±4.9
	Total bilirubin (mg/ml)	0.58±0.05	0.66±0.06
	BUN (mg/ml)	11.8±0.6	12.3±0.8
	Creatinine (mg/ml)	1.04±0.03	1.04±0.03
	Cholesterol (mg/ml)	196.7±5.9	189.7±6.1
	Total Protein (g/dl)	7.3±0.1	7.2±0.1

고 안전한 치료제로 보고한 바 있다. Takishima 등¹⁴⁾이 알레지온과 ketotifen간의 천식 치료 효과를 비교한 다기관 연구에 의하면 치료 1-2주 후부터 천식발작 빈도, 속효성 β_2 항진제 사용횟수, 증상지수 등이 호전되었으며, 투여 10주 후에 측정된 FEV₁ 수치도 호전된 것으로 보고하였다. 알레지온은 현재 알레르기성 비염, 아토피성 피부염, 두드러기 전문 치료제로 공인되었고 현재 이들 질병을 대상으로 활발히 사용된다¹⁵⁾. 천식 환자의 경우 약 30~40% 내외에서 알레르기성 비염이 동반되어 있고, 알레르기성 비염에 의해서 천식증상이 악화됨을 감안할 때 천식 환자에서 본 임상시험약이 활용될 여지가 넓을 것으로 생각된다.

알레지온은 히스타민 수용체 차단 이외에도 항 PAF 효과, 항 류코트리엔 효과 등이 있으며⁵⁾ 항원 자극에 의해서 비반세포내의 히스타민, 류코트리엔 및 여러 화학매개체의 유리를 억제할 수 있는 것으로 보고되었다¹⁶⁾. 알레지온은 또한 마우스 및 기니피 동물모델에서 콜린 신경성 기관지 수축에 관여하는 5-hydroxytryptamine 수용체를 차단하는 효과가 있음이 증명되었고, 그 이외에도 neurokinin 수용체 및 세포의 칼륨통로를 통해서도 기관지 수축을 예방하는 효과가 있는 것으로 보고되었다^{9,10)}. 일부에서는 알레지온이 Th₂ 림프구에서 IL-4, IL-5 생성을 억제하는 효과를 보고하고 있으며¹⁷⁾, 이러한 효과는 전통적인 항히스타민제에서는 찾을 수 없고 azelastine, terfenadine 등 2세대 항히스타민제에서도 관찰되는 것으로 보고되고 있다¹⁸⁾. 따라서 알레지온은 항히스타민 효과 뿐만 아니라 항 PAF 효과, 5-HT 수용체 차단을 통한 콜린 신경성 기관지 수축 그리고 비반세포 및 호염기구에서의 류코트리엔 유리억제 등 다양한 기전을 통해서 천식의 치료에 도움이 될 것으로 생각되었다.

천식의 치료제로 처방여부는 약제의 부작용의 발현율에 의해서 많은 영향을 받는다. 일세대 항히스타민제의 경우에는 중추신경억제효과, 항콜

린 작용에 의해서 사용에 많은 제한이 있었다. 알레지온의 경우 중추신경억제 효과가 일세대 항히스타민제에 비해 월등히 적은 것으로 보고하고 있다^{4,11,12)}. 그러나 본 임상시험에서 1명은 중추신경억제 (정신이 멍함) 작용을 심하게 호소하여 임상시험을 중단하였으며, 이러한 증상은 약제 중단후 호전되었다. 또한 다른 2예는 졸림, 어지럼증을 호소하였으나 그 정도가 심하지 않아 알레지온을 계속해서 복용할 수 있었다. 이러한 결과로 보아 일부 천식 환자의 경우에는 중추신경 억제효과가 발현될 수 있을 것으로 생각되었다. 본 임상 시험 중에 항히스타민제의 심각한 부작용인 부정맥이 발현된 경우는 관찰되지 않았으며, 다른 연구자에 의하면 알레지온을 terfenadine과 비교했을 때 심전도에서 Q-T 연장효과가 없는 것으로 보고하였다¹⁹⁾. 일반 혈액 검사 및 혈청학적 검사에서도 알레지온 투여에 의한 변화를 관찰할 수 없었으며, 특별하게 심한 부작용을 호소하지 않았다. 따라서 본 약제는 스테로이드 흡입제를 사용함에도 불구하고 증상이 일부 남아있는 경증 및 중등증 지속형 천식 환자나 알레르기비염이 동반된 천식 환자에서 비교적 안전하게 보조적인 치료제로 처방할 수 있을 것으로 생각된다.

결론

알레지온 (epinastine HCl) 20mg을 1일 1회 복용 요법은 경증 및 중등증 지속형 천식 환자에서 보조적인 치료로 유용하였다.

참고 문헌

- 1) National asthma education and prevention program committee. Expert panel report 2. National Institute of Health. Publication Number 97-4051A. Bethesda, 1997
- 2) 일본 후생성 면역·알레르기 연구반. 천식 예방 관리 지침서. Tokyo, p 66-83. 1998 (일본어)
- 3) 대한천식 및 알레르기학회. 한국의 기관지천식 치료 지침서 : 제3장 약물요법. 천식 및 알레르

- 기 18: 360-74, 1998
- 4) Fügner A, Bechtel WD, Kuhn FJ, Mierau : In vitro and in vivo studies of the non-sedating antihistamine epinastine. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 38: 1446-53, 1988
 - 5) Kamei C, Mio M, Kitazumi K, Tsujimoto S, Yoshida T, Adachi Y et al: Antiallergic effect of epinastine (WAL 801 CL0 on immediate hypersensitivity reactions: (II) Antagonistic effect of epinastine to chemical mediators, mainly antihistaminic and anti-PAF effects. *Immunopharmacol and Immunotoxicol* 14: 207-18, 1992
 - 6) Misawa M, Kanai Y : Effect of the new antiallergic drug epinastine on chemical mediator induced bronchoconstrictions in guinea pigs. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 41: 1145-9, 1991
 - 7) Tasaka K, Kamei C, Nakamura S : Inhibitory effect of epinastine on bronchoconstriction induced by histamine, platelet activating factor and serotonin in guinea pigs and rats. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 44: 327-9, 1994
 - 8) Kohyama T, Takizawa H, Akiyama N, Sato M, Kawasaki S, Ito K : A novel antiallergic drug epinastine inhibits IL-8 release from human eosinophils. *Biochem Biophysical Res Comm* 230: 125-8, 1997
 - 9) Dupont LJ, Meade CJ, Demedts MG, Verleden CM : Epinastine (WAL 801CL) modulates the noncholinergic contraction in guinea-pig airways in vitro by a pre-junctional 5-HT₁ like receptor. *Eur Respir J* 9: 1433-8, 1996
 - 10) Meade CJ : The mechanism by which epinastine stops an adenosine analog from contracting BDE rat airway. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 522-30, 1998
 - 11) Adamus WS, Oldigs-Kerber J, Lohman HF : Antihistamine activity and central effects of WAL 801 CL in man. *Eur J Clin Pharmacol* 33: 381-5, 1987
 - 12) Schilling JC, Adamus WS, Kuthan H : Antihistaminic activity and side effect profiles of epinastine and terfenadine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol, Therapy, Toxicol* 2: 493-7, 1990
 - 13) 최인선, 박석채, 이신석, 강광원, 임호, 조재식 등 : 성인 천식환자에서 알레지은 (epinastine)의 치료 효과 및 안전성 평가. *최신의학*, 41: 82-8, 1998
 - 14) Takishima T, Tamura G, Yamauch K, Miyamoto T, Shida T : Clinical test of Alesion (epinastine HCl) tablet on adult bronchial asthma. Double blind comparative test with ketotifen fumarate as a control group. *Clin Pharmaceutics* 8: 169-97, 1992
 - 15) Grant JA, Danielson L, Rihoux J, Devox C : A comparison of cetirizine, ebastine, epinastine, fexofenadine, and loratadine versus placebo in suppression of cutaneous response to histamine. *Int Arch Allergy Immunol* 118: 339-40, 1999
 - 16) Tasaka K, Akagi M, Izushi K, Aoki I : Antiallergic effect of epinastine : the elucidation of the mechanism. *Pharmacometrics* 39: 365-73, 1990
 - 17) Nakagawa T, Kakinuma Y, Akitaya T, Shimada J, Mizushima Y : Modulatory effects of epinastine hydrochloride on IL-4 mRNA expression by peripheral blood mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 113: 321-2, 1997
 - 18) Konno S, Asano K, Okamoto K, Adachi M : Inhibition of cytokine production from human peripheral blood leukocytes by antiallergic agents in vitro. *Eur J Pharmacol* 264: 265-8, 1994
 - 19) Ohtani H, Kotaki H, Sawada Y, Iga T : A comparative pharmacokinetic- pharmacodynamic study of the electrocardiographic effects of epinastine and terfenadine in rats. *J Pharm Pharmacol* 49: 458-62, 1997