

## 천식환자에서 Fluticasone propionate와 Beclomethasone dipropionate의 치료효과 비교

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소

양동규, 김영삼, 안철민, 고원기, 장 준, 김성규, 이원영

= Abstract =

### Fluticasone Propionate and Beclomethasone Dipropionate in Asthmatic Patients

Dong Kyu Yang, M.D., Young Sam Kim, M.D., Chul Min Ahn, M.D., Won Ki Ko, M.D.,  
Joon Chang, M.D., Sung Kyu Kim, M.D., Won Young Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine and The Institute of Chest Diseases,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** Corticosteroid is most potent and effective anti-inflammatory medication currently available and inhaled form has been used in the long-term control of asthma. Fluticasone propionate(Flixotide/Flovent : FP) is highly potent and topically active inhaled corticosteroid and has at least twice the potency of beclomethasone dipropionate(BDP) in the control of asthma. The aim of this study was to compare the efficacy of FP and BDP in several aspects.

**Method :** Fifty patients with asthma were treated in a randomized, parallel group study of 4 weeks duration. During 2-week run-in period  $\beta_2$ -agonist was administered. After run-in period, FP 500 $\mu$ g/day was administered via Diskhaler or BDP 800 $\mu$ g/day via reservoir dry-power device. During the run-in and treatment period, morning and evening peak expiratory flow rate(PEFR) were measured daily. Daytime and night-time asthma symptoms, daytime and night-time rescue bronchodilator use were checked daily. FEV<sub>1,0</sub> and FVC were measured biweekly in both groups.

**Results :** Three patients treated with FP and seven patient treated with BDP were dropped out. Therefore

---

**Address for correspondence :**

Sung Kyu Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine.

C.P.O. Box 8044, Seoul, Korea.

Phone : 82-02-361-5420 Fax : 82-02-393-6884 E-mail : skkimpul@yumc.yonsei.ac.kr

forty patients completed the study. Morning and evening PEFR was increased and diurnal variation of PEFR decreased significantly in both groups. FEV<sub>1,0</sub> increased significantly in FP treatment group but not in BDP group. There were also improvements in daytime and night-time asthma symptoms, daytime and night-time rescue bronchodilator use in both groups after treatment. There were no significant difference between groups in any of the efficacy parameters. Therapeutic effects were demonstrated earlier in patient treated with FP than BDP.

**Conclusion :** In this study, 500 $\mu$ g/day fluticasone propionate was as effective as 800 $\mu$ g/day beclomethasone dipropionate in the control of asthma. Therapeutic effects were demonstrated earlier in patient treated with FP than BDP without adverse effect. (*Tuberculosis and Respiratory Diseases* 1999, 47 : 629-641)

**Key words :** Fluticasone Propionate, Beclomethasone Dipropionate, Asthma.

## 서 론

Corticosteroid는 현재 천식의 장기적인 치료에 있어, 우선적으로 사용하는 약물로 주로 흡입제제를 사용한다. Corticosteroid는 이미 알려진 바와 같이 염증작용의 여러 과정에 작용하여 천식 발작의 치료뿐만 아니라 예방 목적으로도 사용하고 있다. Corticosteroid는 천식으로 인한 증상을 완화시키고, 여러 폐기능 수치와 최고호기유량(peak expiratory flow rate)을 향상시키며, 기도의 과민도를 감소시키고, 천식발작을 예방하여 기도의 개형(remodelling)을 예방하는 작용을 가지고 있다.

Fluticasone propionate(flixotide/flovent, FP)는 천식에 대한 치료효과가 크고 주로 국소적으로 작용하는 약물로 경구로 복용하면 치료효과가 거의 없다고 알려져 있다<sup>1</sup>. FP를 투여함으로써 천식환자의 여러 폐기능 수치와 천식으로 인한 증상이 호전되고 천식발작 횟수가 감소된다고 보고되었다. 지금까지 FP의 치료효과 및 부작용을 다른 corticosteroid 제제와 비교하기 위한 여러 유형의 임상시험을 시행하였는데, FP와 triamcinolone acetonide(TAA)<sup>2</sup>, FP와 budesonide(BUD)<sup>3</sup> 및 FP와 beclomethasone dipropionate(BDP)의 치료효과를 비교한 결과 천식 치료에 있어 FP가 BDP의 절반용량으로도 유사한

치료효과를 보이고 아침과 저녁의 최고호기유량을 호전시키며 천식발작의 횟수를 감소시킨다고 보고하였다<sup>4</sup>. 그러나 치료효과에 차이가 없다고 보고한 연구도 있어 이에 대한 확실한 결론을 내리지 못하고 있다. 본 연구를 통해 우리나라 천식환자에게 FP와 BDP를 무작위적으로 투여하고, 최고호기유량을 비롯한 여러 폐기능 수치와 천식으로 인한 증상 및  $\beta_2$ -기관지 확장제의 사용횟수의 시간에 따른 변화를 관찰함으로써, FP와 BDP의 치료효과를 비교 관찰하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

1998년 2월부터 1998년 6월까지 천식으로 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원한 총 50명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 이 중 남자가 25명, 여자가 25명이었고 25명의 환자에게는 FP를, 25명의 환자에게는 BDP를 무작위적으로 투여하였다. 모든 환자에게 실험의 취지를 설명하고 서면동의서를 받았다. 이 중 FP를 투여한 환자 중 3명과, BDP를 투여한 환자 중 7명이 투여를 중단하여(Table 1), 총 40명 환자의 자료를 최종 분석에 이용하였다.

Table 1. Causes of withdrawals during treatment

	FP	BDP
Failure to attend visits	3	4
Adverse effect*		1
Non-compliance		1
Incomplete data		1
Total	3	7

\*Headache, anorexia

## 2. 연구방법

2주간의 run-in period에는  $\beta_2$ -기관지확장제(salbutamol)만 투여하였다. Run-in period가 끝나는 2주 후에, 무작위적으로 FP 또는 BDP를 투여하였다. FP는 diskhaler를 이용하여 하루 2회 250 $\mu$ g씩 총 500 $\mu$ g을 투여하였고, BDP는 Reservoir Dry-power Device를 이용하여 하루 2회 400 $\mu$ g씩 총 800 $\mu$ g을 투여하였다. 이 기간에는 증상이 있을 때에만  $\beta_2$ -기관지확장제를 사용하도록 하였다.

## 3. 검사결과와 증상변화의 측정

Run-in period가 시작하기 전과 약물투여 2, 4, 6주 후에 Jaeger Master Lab의 폐기능검사기(Jaeger, Wüburg, Germany)를 이용하여 FEV<sub>1.0</sub>와 FVC를 측정하였다. 가능하면 같은 시간에 측정을 하였고 적어도 방문 전 4시간 동안 기관지확장제를 투여하지 않도록 하였다. 모든 환자들에게 임상관찰이 진행되는 Run-in period 2주와 약물 투여 후 4주 동안, 하루 2번 아침 기상 직후와 취침 직전에 천식으로 인한 증상, salbutamol 사용횟수 및 최고호기유량을 측정해 개인별 기록일기(환자기록카드)에 기록하도록 하였다.

천식으로 인한 증상은 다음과 같은 방법으로 점수화하여 기록하였다. 야간 증상은 간밤에 증상이 한번도 나타나지 않은 경우를 0점, 천식증상으로 인해 1번

잠에서 깨었거나, 다른 날보다 일찍 일어난 경우를 1점, 천식증상으로 2번 이상 잠을 깬 경우를 2점, 전혀 잠을 못 이룰 정도로 증상이 심한 경우를 4점으로 하였다. 주간증상은 낮 동안 증상이 한 번도 나타나지 않은 경우를 0점, 증상이 짧게 1번 이상 나타난 경우를 1점, 낮 동안 계속 증상이 나타나 일상생활에 영향을 받은 경우를 2점, 증상이 아주 심하여 직장에 나가지도 못하고, 일상생활을 제대로 할 수 없었던 경우를 3점으로 하였다.

최고호기유량은 Mini-Wright peak-flow meter (Clement Clarke International Ltd, Harlow, U. K.)를 이용해 기상 직후와 취침 직전에 3번씩 측정하였고 최대값을 분석에 이용하였다.

## 4. 통계분석

FP를 투여한 환자군과 BDP를 투여한 환자군 사이의 특성을 비교하기 위해  $\chi^2$ -test와 Independent sample *t*-test를 시행하였다. Mixed procedure의 반복 측정자료에 대한 통계분석법을 이용하여 run-in period(혹은 baseline)와 약물 투여 후의 최고호기유량, 최고호기유량의 일중변이(diurnal variation), FEV<sub>1.0</sub>, FVC, 증상 점수 및 응급 salbutamol 사용횟수의 주별 변화를 비교하였고, 두 약물간의 치료효과를 비교하였다. Mixed-procedure는 반복 측정자료의 분석을 위해 사용하는 통계패키지로 SAS for Windows (version 6.12)에 있는 프로그램을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 두 환자군의 특성

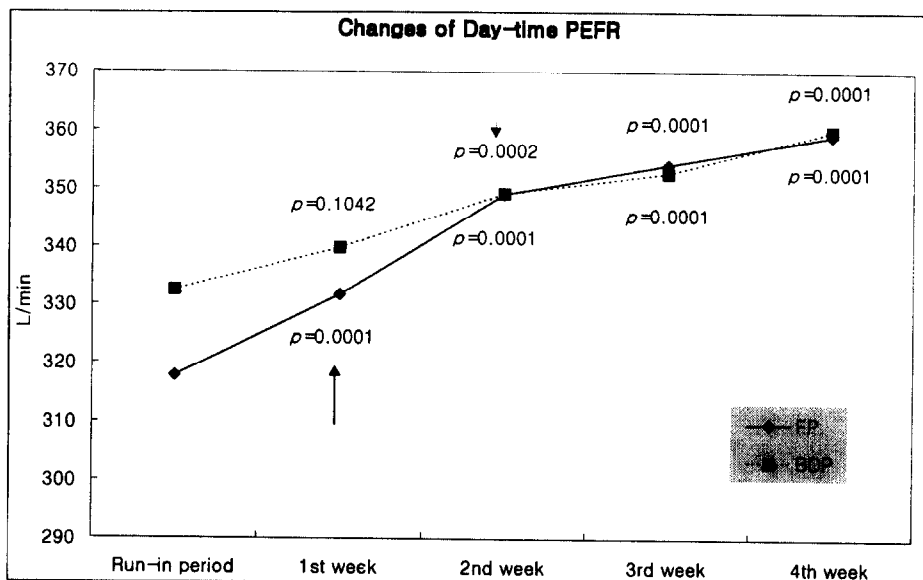
투여약물에 따른 성별과 나이, 천식의 지속기간 및 각종 폐기능 수치를 비교한 표는 다음과 같다(Table 2). FP 투여군의 FEV<sub>1.0</sub>, FVC가 BDP 투여군 보다 높았으나 정상 예측치에 대한 비율은 BDP 투여군에서 높았고, run-in period동안 아침과 저녁 최고

**Table 2.** Patient characteristics and baseline data

	FP (N=22)	BDP (N=18)	<i>p</i> -value
Gender (Male : Female)	(9 : 13)	(9 : 9)	0.80
Age (Year)	54.41 ± 13.04	59.50 ± 12.21	0.23
Duration of asthma	5.44 ± 5.26	6.77 ± 13.10	0.84
<5 years	14	13	
5-10 years	5	3	
>10 years	3	2	
FEF <sub>1.0</sub> (Liter)	1.88 ± 0.64	1.62 ± 0.68	0.22
FEV <sub>1.0</sub> (% of predicted)	71.7 ± 23.4	84.8 ± 21.6	0.58
FVC (Liter)	2.82 ± 0.96	2.42 ± 0.74	0.16
FVC (% of predicted)	67.0 ± 28.5	79.5 ± 21.3	0.44
morning PEFR (L/min)	318 ± 16	332 ± 25	0.15
evening PEFR (L/min)	324 ± 16	338 ± 25	0.15

Gender, duration of asthma : compared by  $\chi^2$ -test

Age, FEV<sub>1.0</sub>, FVC, PEFR : mean ± standard deviation, compared by Student *t*-test



**Fig. 1.** Changes from baseline in morning PEFR during the treatment period. The significance level for treatment is indicated for each week and the arrow indicates starting point of significant difference.

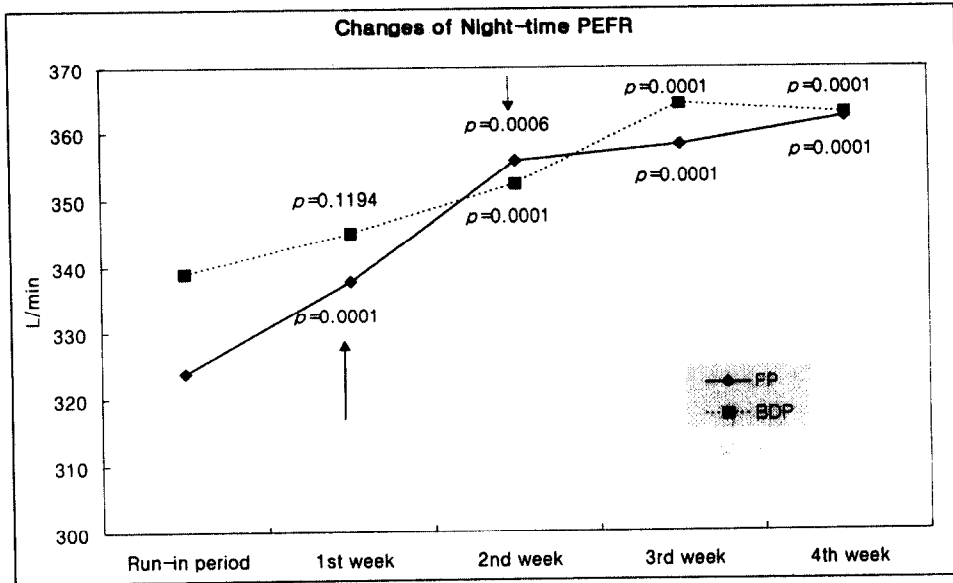


Fig. 2. Changes from baseline in evening PEFR during the treatment period. The significance level for treatment is indicated for each week and the arrow indicates starting point of significant difference.

호기유량의 평균이 FP 투여군에서 낮았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

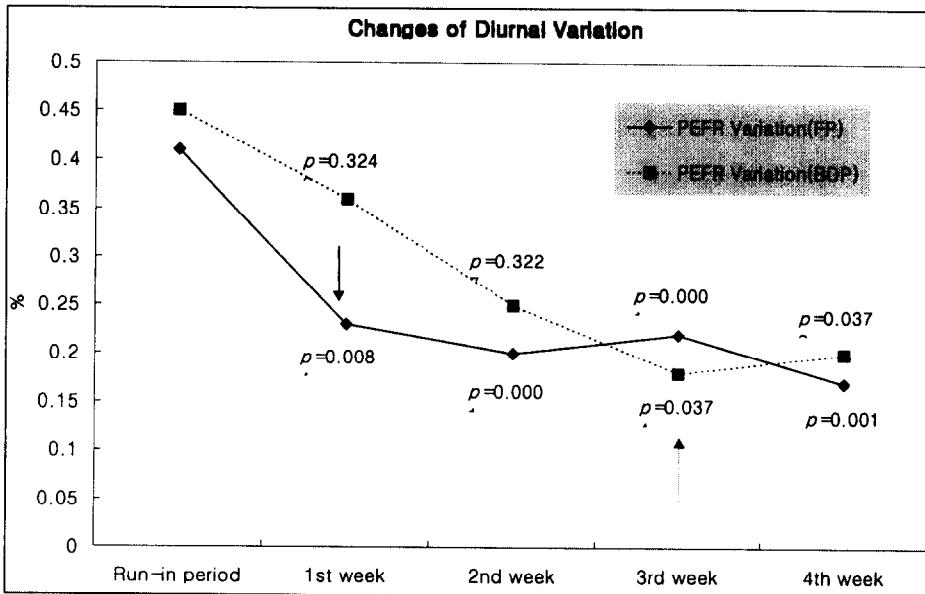
## 2. 아침과 저녁의 최고호기유량 및 최고호기유량 일중변이(diurnal variation)의 변화

FP와 BDP 투여 전후, 아침과 저녁의 최고호기유량과 최고호기유량 일중변이의 변화를 비교하였다. FP와 BDP를 투여한 후 아침과 저녁의 최고호기유량은 증가하고, 최고호기유량의 변이는 감소하였다. 약물 투여 후 1주 단위로 약물 투여 후와 투여 전의 최고호기유량의 차이를 비교한 결과, FP 투여군에서는 투여 1주 후부터 아침과 저녁의 최고호기유량이 유의하게 증가한 반면 BDP 투여군에서는 투여 2주 후부터 유의하게 증가하였다(Fig. 1, 2). 두 군의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다(아침 최고호기유량:  $p=0.8448$ , 저녁 최고호기유량:  $p=0.8285$ ). 약물 투여 후 1주 단위로 투여 전후의 최고호기유량 일중변이의

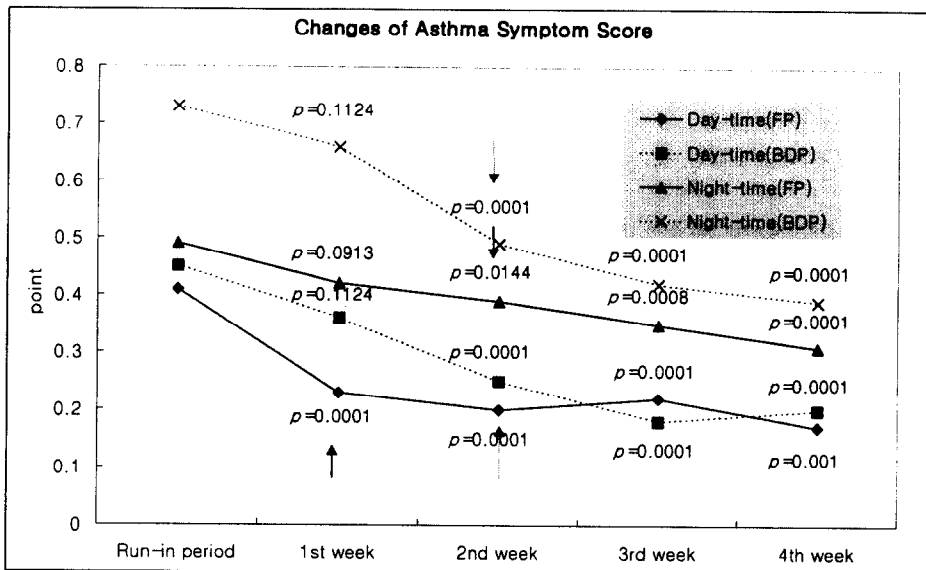
차이를 비교한 결과 FP 투여군에서는 투여 1주 후부터 일중변이가 감소한 반면, BDP 투여군에서는 투여 3주 후부터 유의하게 감소하였다(Fig. 3). 두 군의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다( $p=0.9930$ ).

## 3. 주간 및 야간 증상의 변화

FP와 BDP 투여 전 후, 주간과 야간의 증상 변화를 보았다. FP와 BDP를 투여한 후 주간과 야간의 증상점수는 감소하였다. 약물 투여 후 1주 단위로 약물 투여 후와 투여 전의 주간증상점수의 차이를 비교한 결과 FP 투여군에서는 투여 1주 후부터 증상점수가 유의하게 감소한 반면, BDP 투여군에서는 투여 2주 후부터 유의하게 감소하였다. 야간 증상점수는 양군 모두 약물 투여 2주 후부터 유의하게 감소하였다(Fig. 4). 두 군의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다(주간 증상점수:  $p=0.7620$ , 야간 증상점수:  $p=0.2957$ ).



**Fig. 3.** Changes from baseline diurnal variation of PEFR during the treatment period. The significance level for treatment is indicated for each week and the arrow indicates starting point of significant difference.



**Fig. 4.** Changes from baseline in day-time and night-time asthma symptom score during the treatment period. The significance level for treatment is indicated for each week and the arrow indicates starting point of significant difference.

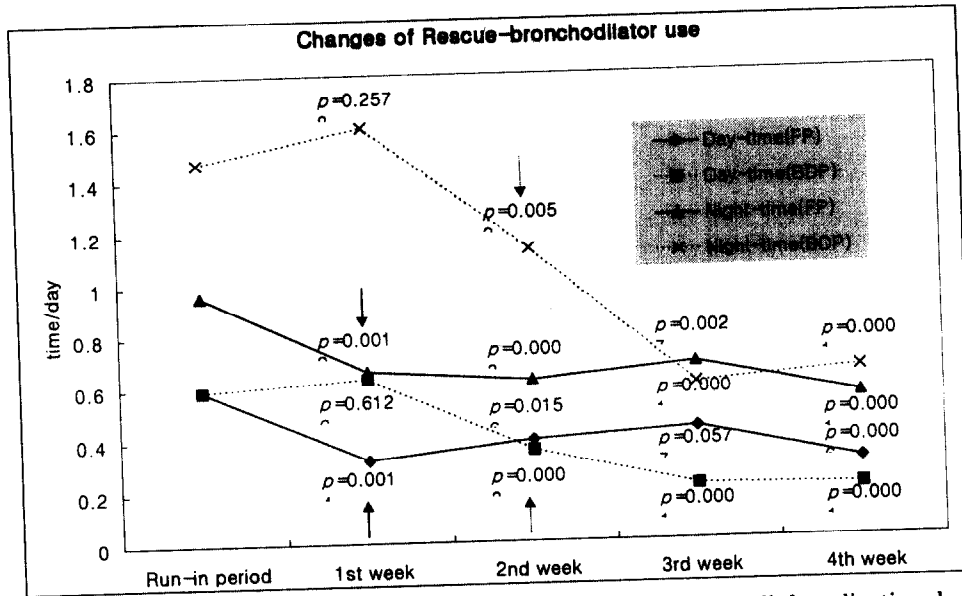


Fig. 5. Changes from baseline in day-time and night-time use of relief medication during the treatment period. the significance level for treatment is indicated for each week and the arrow indicates starting point of significant difference.

#### 4. 응급 Salbutamol 사용횟수의 변화

FP와 BDP 투여 전 후, 주간과 야간의 응급 Salbutamol 사용횟수의 변화를 보았다. FP와 BDP를 투여한 후 주간과 야간의 응급 salbutamol 사용횟수는 감소하였다. 약물 투여 후 1주 단위로 약물 투여 후와 투여 전의 주간과 야간의 응급 salbutamol 사용횟수의 차이를 비교한 결과 FP 투여군에서는 투여 1주 후부터 사용횟수가 유의하게 감소한 반면, BDP 투여군에서는 투여 2주 후부터 유의하게 감소하였다 (Fig. 5). 두 군의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다(주간 사용횟수 :  $p=0.9713$ , 야간 사용횟수 :  $p=0.4005$ ).

#### 5. FEV<sub>1.0</sub>의 변화

FP와 BDP 투여 전 후, FEV<sub>1.0</sub>의 변화를 보았다. FP를 투여한 군에서는 약물 투여 후 FEV<sub>1.0</sub>이 전체적으로 증가하였으나( $p=0.0071$ ), BDP를 투여한

군에서는 차이가 없었다( $p=0.1608$ )(Fig. 6).

#### 6. FVC의 변화

FP와 BDP 투여 전 후, FVC의 변화를 보았다. FP를 투여한 군에서는 약물 투여 후 2주 후에 FVC가 감소하였고, BDP를 투여한 군에서는 약물 투여 전후에 유의한 차이가 없었다(Fig. 7). 두 군의 치료효과에는 유의한 차이가 없었다( $p=0.2598$ ).

### 고 찰

Corticosteroid의 천식에 대한 치료기전은 아직 정확히 밝혀지지 않았지만, 다음과 같이 설명하고 있다. Corticosteroid는 수용체에 결합하여 유전자의 전사(transcription)를 직접 혹은 간접적으로 조절하여 약리학적 작용을 나타낸다. Corticosteroid를 투여하면 호산구의 생존기간이 감소하고, T림프구와 대식세포에서 cytokine의 분비가 감소하며, 비만세포와 수

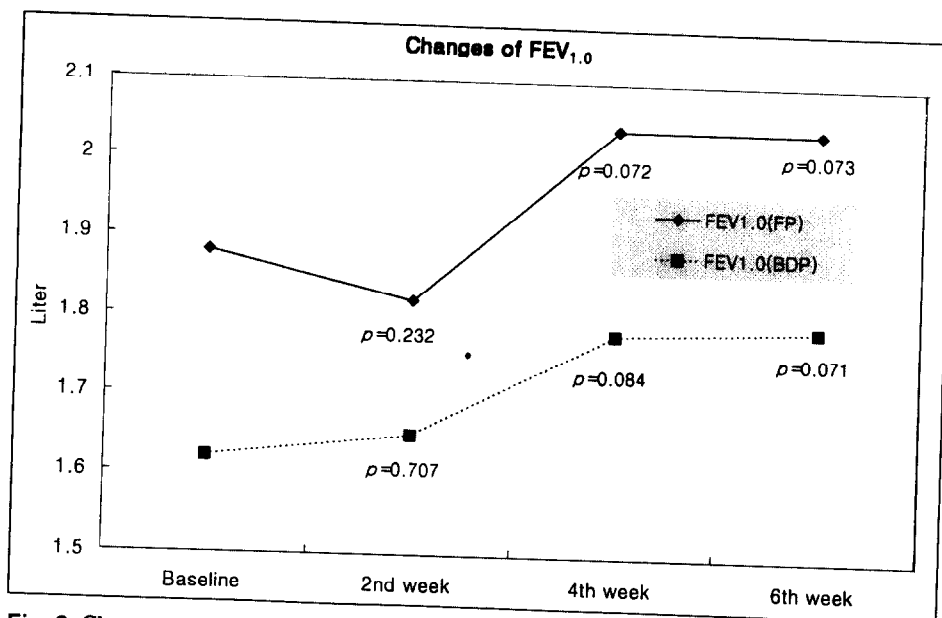


Fig. 6. Changes from baseline in FEV<sub>1.0</sub> during the treatment period. (The significance level for treatment is indicated for each week).

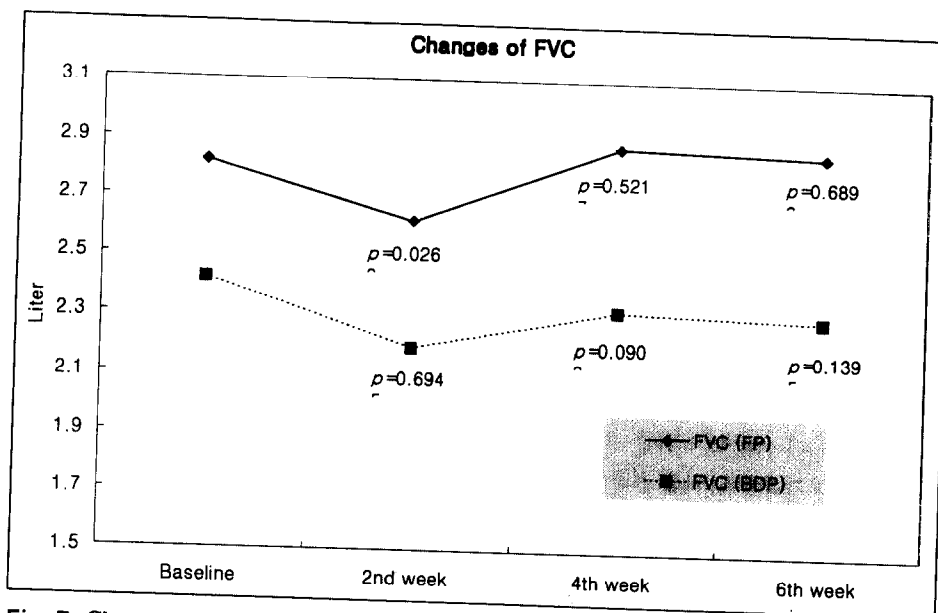


Fig. 7. Changes from baseline in FVC during the treatment period. The significance level for treatment is indicated for each week.



지세포의 수가 감소한다. 또한 기도의 수축을 일으키는 민무늬근의  $\beta_2$ -수용체의 수를 증가시키고, 점액선에서 점액의 분비를 감소시킨다<sup>4</sup>. 천식 치료에 있어 주로 흡입용제제를 사용하는데, 현재 사용하고 있는 corticosteroid 제제에는 beclomethasone dipropionate(BDP), budesonide(BUD), flunisolide(FLU), fluticasone propionate(FP), triamcinolone acetonide(TAA)가 있다.

천식에 대한 FP의 치료기전을 연구한 몇 편의 임상연구 결과로는 Booth 등은<sup>5</sup> FP를 투여한 천식환자에서 기도 임파구의 수와 활성도가 감소하고, 아토피성 천식환자에서는 기도 비만세포의 수와 활성도가 감소하나, 기관지폐포세척액의 호산구의 수는 감소하지 않는다고 보고하였다. Olivieri 등은<sup>6</sup> 흡연을 하지 않는 천식환자에게 FP를 투여하면 치료 6주 후에 기관지과민성 및 ICAM-1과 MAC-1을 발현하는 세포수가 감소하고 기관지폐포세척액내의 tryptase의 농도가 감소하며 기관지의 고유층(lamina propria)에 있는 호산구와 비만세포의 수가 감소한다고 보고하였다. 그리고 위약을 투여한 경우에 비해 기저막의 두께가 감소한다고 보고하였다.

천식에 대한 FP의 치료효과는 전신작용을 통해 일어나기보다는 흡입제제의 형태로 투여하여 국소적으로 기관지세포에 작용하여 나타나는 것으로 알려져 있다. Lawrence 등은<sup>7</sup> 천식환자들을 대상으로 FP를 diskhaler 혹은 경구로 투여한 경우와 위약을 투여한 경우의 치료효과를 비교하여, 흡입제제로 투여한 경우가 경구약제로 투여한 경우에 비해 FEV<sub>1.0</sub>과 최고호기유량이 유의하게 증가한다고 보고하였다. 그러나 24시간 혈중 FP의 농도는 경구약제로 투여하였을 때가, 흡입제제로 투여하였을 때보다 높다고 보고하였다. 즉 FP를 경구로 투여하면 간에서 비활성물질인 17 $\beta$ -carboxylic acid의 형태로 급속히 대사되기 때문에 천식에 대한 치료효과가 나타나지 않고, 흡입용제제로 투여해도 전신부작용과 HPA-axis의 억제는 심하지 않은 것으로 추측하고 있다<sup>8</sup>.

천식에 대한 FP의 임상적 치료효과를 연구한 몇 편

의 임상연구 결과로 Dahl 등은<sup>9</sup> 천식환자들을 대상으로 4주 동안 여러 용량의 FP를 투여한 후에 최고호기유량이 증가하고 용량별로 치료효과에는 유의한 차이는 없다고 보고하였다. 여러 용량의 FP를 pMDI<sup>10</sup> 혹은 Diskhaler로 투여<sup>12</sup>하여 위약을 투여한 경우와 비교한 다른 연구에서도 치료효과에 유의한 차이가 있었지만, 각 투여용량 사이에는 유의한 차이가 없다고 보고하였다. (비록 유의한 차이를 보이지 않았지만 3가지 임상시험 중, 2개의 연구에서는 용량이 증가할수록 효과가 좋은 경향을 보였다.) Noonan 등은<sup>13</sup> 스테로이드 의존성 천식 환자에게 고용량의 FP를 투여하면, 스테로이드에 대한 의존성이 감소하고 FEV<sub>1.0</sub>이 호전된다고 보고하였다. 즉 천식환자에게 FP를 투여하면 최고호기유량이 증가하고, 최고호기유량의 일증변이가 감소하며, 천식에 의한 증상이 호전되고 천식증상으로 인한  $\beta_2$ -기관지확장제의 사용이 감소한다. 본 연구에서도 FP를 투여한 후에 아침과 저녁의 최고호기유량이 증가하고, 최고호기유량의 일증변이가 감소하며, 주간과 야간의 천식에 의한 증상이 호전되고 주간과 야간의 천식증상으로 인한  $\beta_2$ -기관지확장제의 사용이 감소하였다.

천식에 대한 FP의 임상적 치료효과를 다른 약물과 비교한 몇 편의 임상연구 결과로 Dahl 등은<sup>9</sup> 여러 용량의 FP와 BDP의 천식에 대한 치료효과를 비교한 결과, FP는 용량별로 치료효과에 차이가 없고, 400 $\mu$ g의 FP와 200 $\mu$ g의 BDP의 치료효과가 유사하다고 보고하였다. 한편 Boe 등은<sup>14</sup> BDP(하루 1,600 $\mu$ g)와 FP(하루 2,000 $\mu$ g)를 3개월 동안 투여한 결과 천식으로 인한 증상의 호전이 두 군간에 거의 유사하게 나타났다고 보고하였고, Fabbri 등은<sup>15</sup> 같은 용량의 FP와 BDP를 천식환자에게 투여한 결과, FP를 투여한 군에서 아침과 저녁의 최고호기유량이 더욱 향상되고, 천식발작의 횟수가 줄어들었다고 보고하였다. 성인 천식환자<sup>16,17</sup>와 소아천식환자<sup>18</sup>에게 BDP와 절반용량의 FP를 투여한 다른 연구에서도 모두 치료효과에 유의한 차이가 없다고 보고하였다. 즉 천식환자에게 FP를 BDP의 절반용량만 투여하여도 유사한 치

료 효과를 보인다고 말할 수 있다. 본 연구에서는 FP는 하루 500 $\mu$ g을, BDP는 하루 800 $\mu$ g을 투여하여 천식에 대한 치료효과를 비교하였는데, 두 약물사이에 치료효과와 차이는 없었고 이는 기존의 여러 연구결과와 부합하는 것이었다.

Bootsma 등은<sup>19</sup> 흡연을 하지 않는 천식환자를 대상으로 BDP와 절반용량의 FP를 교차 투여한 결과 두 군 모두 기관지 과민도가 감소하였다고 보고하였다. 한편 Lundback 등은<sup>20</sup> 중등도의 천식환자를 대상으로 BDP와 절반용량의 FP를 diskhaler 혹은 pMDI로 교차 투여한 결과, 세 군에서 모두 아침과 저녁의 최고호기유량이 증가하고 다른 폐기능 수치 및 낮과 밤의 천식 증상이 호전되고, 밤에 기관지확장제를 투여하는 횟수가 감소하였고 세 군간에 치료효과 차이는 없다고 보고하였으나 최고호기유량의 일증변이는 FP를 투여한 군에서 BDP를 투여한 군에 비해 더 크게 감소한다고 하였다. 즉 FP를 BDP와 동일한 역할을 갖는 절반 용량으로 투여하면, 아침과 저녁의 최고 호기유량이 증가하고, 다른 폐기능 수치 및 천식 증상이 호전되고, 용급으로 기관제확장제를 사용하는 횟수가 감소하는데 이 치료효과는 BDP의 치료효과와 차이가 없었다. 본 연구에서도 FP를 투여한 군과 BDP를 투여한 군 모두 아침과 저녁의 최고호기유량이 증가하였고, 천식으로 인한 증상이 호전되었으며 용급으로 기관제확장제를 사용하는 횟수가 감소하였으며 두 군간에 치료효과 차이는 없었다. 단지 FEV<sub>1</sub>은 FP를 투여한 군에서 유의하게 증가한 반면, FVC는 양 군 모두 증가하지 않았다. FP를 투여한 군에서 투여 후 2주 후에 FVC가 감소한 것은 측정 오차로 생각되며, 전체적으로는 변화가 없었다. 최고 호기유량의 일증변이는 FP를 투여한 군과 BDP를 투여한 군 모두 약물 투여 전에 비해 유의하게 감소하나, FP를 투여한 군에서 더 많이 감소한다고 보고도 있고 차이가 없다는 보고도 있다. 본 연구에서는 두 약물간에 일증변이의 감소 정도에 유의한 차이는 없었지만, FP가 BDP에 비해 더 많이 감소하는 경향을 보였다.

치료효과가 나타나는 시점을 비교한 연구는 아직 많지 않다. Bootsma 등은<sup>19</sup> FP와 BDP 모두 치료 시작 1주 후부터 치료효과가 나타난다고 보고하였고, FP와 BUD의 치료효과를 비교한 Langdon 등은<sup>3</sup> FP가 BUD에 비해 천식에 대한 치료효과가 더 빨리 나타난다고 보고하였다. 본 연구에서는 최고호기유량의 증가와 최고호기유량의 일증변이의 감소, 주간 증상의 호전 및 용급  $\beta_2$ -기관지확장제 사용의 감소는 FP 투여군에서는 약물치료 시작 1주 후부터 유의하게 나타났고, BDP 투여군에서는 대개 약물치료 시작 2주 후부터 유의하게 나타났다. 다만 야간 증상의 호전은 두 군 모두 치료시작 2주 후부터 유의하게 나타났다. 즉 치료효과의 발현시기를 비교하는 연구를 더 진행해야 할 것이다.

FP는 주로 국소적으로 작용하고 전신적으로 흡수될 경우에도, 간에서 급속히 대사되기 때문에 HPA-axis의 억제를 일으키지는 않지만 고용량을 투여할 경우, HPA-axis의 억제를 일으킨다는 보고가 있다. 골다공증 같은 부작용이 다른 스테로이드 흡입제에 보다 적을 것으로 생각하지만 이에 대한 연구는 계속되어야 한다. 본 연구에서는 환자들을 대상으로 FP 혹은 BDP의 투여에 따른 HPA-axis의 억제나 골다공증 같은 부작용 유무를 알아보지 않았다. FP를 투여한 군에서는 약 투여에 따른 부작용으로 치료를 중단한 경우는 없었다.

결론적으로 천식 환자에서 FP 500 $\mu$ g과 BDP 800 $\mu$ g의 치료효과는 동일하였으며, 이는 다른 연구결과와 일치하는 것이었다. 천식에 대한 치료효과는 FP 투여군에서는 치료 시작 1주 후부터 나타났고, BDP 투여군에서는 2주 후부터 나타났다. FP의 치료효과가 다른 약물에 비해 빨리 나타나는가에 대해서는 아직 논란의 여지가 있으며, 이에 대한 연구를 계속해야 할 것이다. 이번 연구에서는 약물 투여에 의한 전신 부작용(HPA-axis의 억제나 골다공증)의 차이를 조사하고 비교하지 않았는데 앞으로 FP의 임상적인 치료효과와 발현시기 및 부작용을 알아보고, 다른 약물의 효과와 부작용과 비교하는 연구를

계속해야 할 것이다.

## 요 약

### 연구배경 :

스테로이드는 천식의 장기적인 치료에 사용하는 약물로 치료효과는 기도에 대한 항염증작용을 통해 이루어지는 것으로 알려져 있다. fluticasone propionate (FP)는 치료효과가 크고 주로 폐에 국소적으로 작용하는 약물로서 beclomethasone dipropionate (BDP)에 비해 2배 정도의 역가를 가지고 있다고 알려져 있다. 이 연구를 통해 FP와 BDP의 치료효과를 비교하고자 하였다.

### 방 법 :

50명의 천식환자를 대상으로 하여 연구를 진행하였다. 환자에게 무작위적으로 FP 혹은 BDP를 4주 동안 투여하였다. 처음 2주간의 Run-in period에는  $\beta_2$ -기관지확장제만을 투여하였고 그 후 무작위적으로 FP 또는 BDP를 투여하였다. FP는 diskhaler를 이용하여 하루 2회 250 $\mu$ g씩 총 500 $\mu$ g을 투여하였고, BDP는 reservoir dry-power device-RPD를 이용하여 하루 2회 400 $\mu$ g씩 총 800 $\mu$ g을 투여하였다. Run-in period 및 치료 기간 중에 매일 아침과 저녁의 최고호기유량과 주간과 야간의 천식증상점수, 주간과 야간의 용급  $\beta_2$ -기관지확장제 사용횟수 등을 측정하였다. FEV<sub>1.0</sub>과 FVC는 치료시작전과 치료 후 2주간격으로 3회 측정하였다.

### 결 과 :

FP를 투여한 환자 중 3명과 BDP를 투여한 환자 중 7명이 탈락되어, 총 40명의 천식환자를 대상으로 결과를 분석하였다. FP 및 BDP 투여 후에 아침과 저녁의 최고호기유량이 유의하게 증가하고, 최고호기유량의 일증변이는 유의하게 감소하였다. 폐기능 검사 결과 FEV<sub>1.0</sub>은 FP를 투여한 군에서 증가하고, FVC는 양 군에서 모두 증가하지 않았다. 주간 및 야간의 천식증상 점수가 호전되고, 용급  $\beta_2$ -기관지확장제 사용횟수는 유의하게 감소하였다. 그러나 두 군 사이의

치료효과에는 유의한 차이가 없었다. 최고호기유량의 증가, 일증변이의 감소, 증상의 호전 및 용급  $\beta_2$ -기관지확장제 사용횟수의 감소는 FP를 투여한 군에서 더 빨리 나타났다.

### 결 론 :

천식환자에게 매일 FP 500 $\mu$ g과 BDP 800 $\mu$ g을 투여하였을 때, 두 군간의 치료효과는 유사하였다. 치료효과는 FP를 투여한 군에서 더 빨리 나타났고 부작용으로 치료를 중단한 경우는 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Pauwels RA, Yernault Jc, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
2. Condemi JJ, Chervinsky P, Goldstein MF, Ford LB, Berger WE, Ayars GH, et al. Fluticasone propionate powder administered through Diskhaler versus triamcinolone acetonide aerosol administered through metered-dose inhaler in patient with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:467-74.
3. Langdon CG, Capsey LJ, UK Study Group. Fluticasone propionate and budesonide in adult asthmatics. a comparison using dry powder inhaler devices. *Brit J Clin Research* 1994;99:85-99.
4. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S1-S53.
5. Booth H, Richmond I, Ward C, Gardiner PV, Harkawat R, Walters EH. Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:45-52.
6. Olivieri D, Chetta A, Del Donno MD, Bertorelli G,

- Casalini A, Pesci A, Testi R, Foresi A. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodelling in mild asthma : a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1864-71.
7. Lawrence M, Wolfe J, Webb OR, Chervinsky P, Kellerman D, Schaumberg JP, Shah T. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156: 744-51.
  8. Phillipps GH. Structure-activity relationship of topically active steroids : the selection of fluticasone propionate. *Respir Med* 1990;84(Suppl A) : 19-23.
  9. Dahl R, Lundback B, Malo JL, Mazza JA, Nieminen MM, Saarelainen P, Barnacle H. A dose ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. International Study Group. *Chest* 1993;104:1352-58.
  10. Chervinsky P, van As A, Bronsky EA, Dockhorn R, Noonan M, LaForce C, Pleskow W. Fluticasone propionate aerosol for the treatment of adults with mild to moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:676-83.
  11. Wolfe JD, Selner JC, Mendelson LM, Hampel F Jr, Schaberg A. Effectiveness of fluticasone propionate in patients with moderate asthma. a dose-ranging study. *Clin Ther* 1996;18:635-46.
  12. Wasserman SI, Gross GN, Schoenwetter WF, Munk ZM, Kral KM, Schaberg A, Kellerman DJ. A 12-week dose-ranging study of fluticasone propionate powder in the treatment of asthma. *J Asthma* 1996;33(4):265-74.
  13. Noonan M, Chervinsky P, Busse WW, Weisberg SC, Pinna J, de Boisblanc BP, Boltansky H, Pearlman D, Repsher L, Kellerman D. Fluticasone propionate reduces oral prednisone use while it improves asthma control and quality of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1467-73.
  14. Boe J, Bakke P, Rodolen T, Skovlund E, Gulsvik A. High-dose inhaled steroids in asthmatics : moderate efficacy gain and suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA) axis. Research Council of the Norwegian Thoracic society. *Eur Respir J* 1994;7:2179-84.
  15. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B, Ciaccia A, Parker C. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. International Study Group. *Thorax* 1993;48:817-23.
  16. Barnes NC, Marone G, Di Maria GU, Visser S, Utama I, Payne SL. A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. International Study Group. *Eur Respir J* 1993;6:877-85.
  17. Leblanc P, Mink S, Keistinen T, Saareleinen PA, Ringdal N, Payne SL. A comparison of Fluticasone propionate 200µg/day with beclomethasone dipropionate 400µg/day in adult asthma. *Allergy* 1994;49:380-5.
  18. Gustafsson P, Tsanakas J, Gold M, Primhak R, Radford M, Gillies E. Comparison of the efficacy and safety of inhaled fluticasone propionate 200 µg/day with inhaled beclomethason dipropionate 400µg/day in mild to moderate asthma. *Arch Dis Child* 1993;69:206-11.
  19. Bootsma GP, Dekhuijzen PN, Festen J, Mulder PG, van Herwaarden CLA. Comparison of fluticasone propionate and beclomethasone dipro-

pionate on direct and indirect measurement of bronchial hyperresponsiveness in patients with stable asthma. *Thorax* 1995;50:1044-50.

20. Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Van Uffelen R, Kesten S, Jones AL, Evaluation of fluticasone propionate(500 $\mu$ g

day<sup>-1</sup>) administered either as dry powder via a Diskhaler® inhaler or pressurized inhaler and compared with beclomethasone dipropionate(1,000 $\mu$ g day<sup>-1</sup>) administered by pressurized inhaler. *Respir Med* 1993;87:609-20.