

유소아 경증 지속성 천식에서 저용량 서방형 테오필린 건조시럽과 캡슐 제형의 치료 효과 비교

가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, 임상병리학교실*, 인하대학교 의과대학†, 경희대학교 의과대학‡
한림대학교 의과대학§, 순천향대학교 의과대학 소아과학교실||

이현승 · 이해경* · 권희정* · 김정희† · 나영호‡ · 김진택 · 김영호§ · 이혜란§ · 편복양||

Therapeutic comparison between low-dose sustained-release theophylline dry syrup and capsule in children with mild persistent asthma

Hyun Seung Lee, M.D., Hae Kyung Lee, M.D.*, Hi Jeong Kwon, M.D.*
Jeong Hee Kim, M.D.†, Yeong Ho Rha, M.D.‡, Jin Tack Kim, M.D.
Young Ho Kim, M.D.§, Hae Rhan Lee, M.D.§ and Bok Yang Pyun, M.D.||

Department of Pediatrics, Department of Clinical Pathology*, College of Medicine
The Catholic University of Korea, Seoul

Department of Pediatrics, College of Medicine, Inha University†, Incheon
Kyunghee University‡, Hallym University§, Soonchunhyang University||, Seoul, Korea

Purpose : Theophylline has recently been reported to have concurrent anti-inflammatory effects at low therapeutic plasma concentrations which are below the doses at which significant, clinically useful bronchodilatation is evident. Sustained-release formulation in capsule and dry syrup forms were developed to reduce its adverse effects and improve its clinical effects. We compared the therapeutic effects of theophylline dry syrup and capsules in children with mild asthma.

Methods : Ninety children with mild asthma were randomized to receive either theophylline dry syrup (n=44) or theophylline capsules (n=46); 4 mg per kilogram of body weight, twice a day, for 12 weeks. Baseline and serial measurements of daytime and nighttime asthma symptom score were performed. Compliance scores, drug swallowing scores, and drug usability scores were measured every 4 weeks. Each scoring was rated on a scale of 0-4. Serum theophylline concentration were measured at 4 and at 12 weeks. To examine the anti-inflammatory effect of theophylline on asthma, Serum eosinophilic cationic protein as a marker of airway inflammation caused by eosinophil was measured 12 weeks pre- and post-administration.

Results : The daytime and nighttime asthma symptom scores of the two groups after 4 weeks significantly improved over the baseline score. Daytime and nighttime asthma symptom scores in the dry syrup group were statistically lower at all time points except for the nighttime symptom scores at 4 weeks. Compliance scores, drug swallowing scores, and drug usability scores in the dry syrup group were significantly higher at the end time point. Only in the dry syrup group was the serum ECP at the end time point statistically lower than baseline.

Conclusion : Low-dose sustained-release theophylline may be safe and effective in bronchial asthma and this effect may be mediated by its anti-inflammatory action mechanisms. Especially, when used in children with asthma, dry syrup formulation is recommended because of its higher compliance than capsule formulation. (Korean J Pediatr 2007;50:284-291)

Key Words : Theophylline, Dry syrup, Asthma

접수 : 2007년 2월 5일, 승인 : 2007년 2월 15일
책임저자 : 김진택, 가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Jin Tack Kim, M.D.
Tel : 031)820-3107 Fax : 031)821-3108
E-mail : jintackk@catholic.ac.kr

서 론

기관지 천식은 전 연령층에서 발생하며 현재 우리나라에서는 2-13%의 전체 유병률을 보이고 있다¹⁾. 소아에서의 유병률은

10%로 과거에 비해 2배 이상 증가했으며 4세 이하 영·유아에서는 100명당 26.6명이 천식을 앓고 있어 어린 연령층에서 천식 유병율이 점점 증가하는 추세를 보이고 있다¹⁾.

천식은 기도의 염증성 질환으로 만성적으로 진행되는 경과를 보이는 경우가 흔하기 때문에 지속적인 증상을 보이는 영유아기 천식의 적절한 치료는 향후 천식 악화와 만성 천식을 방지하는데 필수적이다²⁾. 중등도 이상의 심한 천식의 치료약제로는 현재 흡입용 스테로이드제제가 1차 선택약제로 명확히 인정받고 있으나 경증 지속성 천식의 경우는 아직 치료지침이 확립되지 못하고 있는 실정이다²⁾. 테오필린은 천식치료약제로 그동안 기관지 확장효과를 위해 주로 고용량으로 사용되어 왔으나 β_2 -아드레날린 항진제에 비해 기도확장효능이 약하고 경구 투여시에 빠른 흡수와 체외배출로 인한 위장관 장애와 일정 혈중농도 유지가 어려운 단점들이 있어 천식치료약제의 사용 우선순위에서 뒤쳐져 있었다³⁾.

그러나 최근 천식환자에서 저용량의 테오필린 투여시 고용량에서는 나타나지 않았던 기도내 항염증효과와 여러 면역조절기 능들이 새로이 밝혀진 이래 천식치료에서 테오필린의 사용이 다시 큰 주목을 받고 있다^{3, 4)}. 또한 경구용 테오필린의 부작용들을 개선한 서방형 캡슐제형이 고안되어 사용되어 왔으나⁵⁾ 캡슐형태는 부피가 커서 유소아들이 삼키기 어렵고 캡슐을 분할하여도 쓴 맛과 정확한 용량산정이 어려워 건조시럽제형의 약제가 새로이 개발되어 현재 이용되고 있다.

이에 저자들은 서방형 테오필린 제형에 따른 기관지천식치료 효능을 비교하기 위해 소아 경증 지속성 천식환자들을 대상으로 테오필린의 서방형 건조시럽과 서방형 캡슐제형을 각각 저용량으로 투여하여 제형에 따른 약제의 혈중농도, 천식증상 개선효과, 복용순응도, 복용편의성 등을 조사하였다. 또한 제형별 기도내 항염증 효과를 알아보기 위해 투약 전후의 혈중 eosinophil cationic protein(ECP) 농도변화를 비교분석하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 10월 1일부터 2006년 3월 31일까지 가톨릭대학교 의정부성모병원, 인하대학교 병원, 경희대학교 병원, 한림대학교 강동성심병원, 순천향대학교 병원의 국내 5개 대학병원 소아 알레르기클리닉에 내원하여 천식으로 진단 받은 환자들 중 Global Initiative for Asthma(GINA) 진단기준상⁶⁾ 경증 지속성 천식에 해당하는 2-6세 환자 90명을 대상으로 하였다.

환자들은 속효성 베타-2 항진제 사용이 주 2회 이상이면서 현재 천식에 대한 예방적 치료제를 사용하지 않고 병력 청취 및 진찰 상 최근 2개월 내에 천식 외에는 건강이 양호하고, 보호자가 본 임상시험에 동의한 환자를 대상으로 하였으며 폐기능 검사 실시가 어려운 5세 미만 환자에서는 주간 및 야간 천식 발작

의 임상소견 만으로 진단하였다.

또한 급성 열성질환이 있거나 심폐질환, 간질환, 신장질환, 간질, 갑상선기능항진증 등의 기저질환이 있는 경우, 임상시험 시작 1개월 내에 중등도 이상의 천식 악화 병력이 있는 경우, 임상시험 시작 전 1일 이내 잔틴계 약물이나 테오필린 대사에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용했던 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

환자들은 12주 동안 서방형 테오필린을 1일 2회, 4 mg/kg/회의 용량으로 경구 투여 받았으며 0주, 4주, 8주, 12주째 내원 하였다. 이중 테오필린 건조시럽 제형을 투여 받은 44명을 실험군(n=44)으로 테오필린 캡슐 제형을 투여 받은 46명을 대조군(n=46)으로 하였다. 건조시럽 제형은 테오크레 건조시럽 20%[®]를 20 mg/kg/회로 투여하였고 캡슐제형은 테오크레 캡슐[®] 또는 테올란 B 캡슐[®]을 4 mg/kg/회로 투여하였다.

임상 시험 시작(0주)과 매 4주째 방문시마다 연구자가 실험군과 대조군의 주간 및 야간 천식 증상 개선도를 평가 하였으며 매 4주째 방문시마다 복용 순응도, 약물 복용감, 그리고 종합적인 평가로서 약제의 유용도를 평가하였다. 이중 약제의 유용도는 환자 보호자에게도 스스로 평가할 수 있게 하였으며 연구자는 평가에 영향을 줄 수 있는 어떠한 정보도 제공하지 않도록 주의 하였다. 주간 및 야간 천식 증상 개선도(Table 1, 2), 약물 복용감(Table 3), 약제의 유용도(Table 4)는 0점에서 4점까지 점수화 하여 평가하였으며 복용 순응도는 전체 처방횟수에 대한 실

Table 1. Daytime Asthma Symptom Scoring

0	No symptoms during the daytime
1	One wheezing and coughing, or respiratory disturbance
2	Sometimes wheezing and coughing, or respiratory disturbance, but no interfering with daytime activities
3	Frequent wheezing and coughing, or respiratory disturbance, but slight interfering with daytime activities
4	Interfering with daytime activities due to severe asthmatic symptoms

Table 2. Nighttime Asthma Symptom Scoring

0	No symptoms at night
1	No sleeping disturbance but slight discomfortness in the morning
2	One awakening due to asthmatic symptoms
3	Frequent awakening due to asthmatic symptoms
4	Overnight awakening due to asthmatic symptoms

Table 3. Drug Swallowing Scoring

0	Very difficult
1	Difficult
2	Slightly easy
3	Easy
4	Very easy

Table 4. Drug Usability Scoring

0	Not recommended
1	Not useful
2	Slightly useful
3	Useful
4	Very useful

제 약물 복용횟수를 백분율(%)로 계산한 값으로 나타내었다.

혈중 테오필린 농도와 ECP 농도를 측정하기 위해 약제 투여 후 각각 4주, 12주와 0주, 12주에 대상환자 모두에서 오후 2-4 시 사이에 채혈하였다. 채혈된 혈액은 혈청을 원심분리하여 -70 ℃로 보관하였다가 임상시험이 끝난 후 5개 병원 혈액샘플을 일괄 취합하여 Immulite 2000®(Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA)을 사용하여 혈중 테오필린 농도와 ECP 농도를 측정하였다.

대상 환자들은 시험 전 후에 혈액검사로써 혈색소, hematocrit, 백혈구수와 백혈구 분획검사, 혈소판수, 총 호산구수, fasting blood sugar, blood urea nitrogen, creatinine, 총 단백질, 혈청 알부민, 총 빌리루빈, sodium, potassium, chloride, serum glutamate oxaloacetate(SGOT), serum pyruvate transaminase (SGPT)와 뇨검사를 시행하여 약물의 안전성을 평가하였다.

환자들의 급성 천식 조절약제로서 경구 및 흡입용 속효성 베타-2 항진제를 하루 3-4회 이상 초과되지 않게 사용하였으며 동시에 연구 약제를 투여하였다.

매 방문마다 약제에 대한 이상반응 여부를 확인하고 이상반응 발생시 약제와의 연관성 여부를 판단하여 기록하였다. 투약 도중 탈락기준으로는 피험자의 보호자가 투약 중지를 요청하는 경우, 연구자의 지시를 따르지 않는 경우, 이상반응이 피험자의 건강에 위협할 것으로 판단되거나 연구를 끝까지 수행할 수 없을 것으로 판단되는 경우, 임상증상의 악화로 전신 스테로이드 투여가 필요한 경우 등으로 하였다.

각 실험군에 포함된 모든 환자 보호자로부터 연구의 취지와 가검물 채취를 위한 동의를 구하였다.

임상시험 결과는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였고 결과 분석은 SPSS(version 11.5)를 이용하여 student-t test를 이용하여 각 군 간의 차이를 비교하였으며 paired-t test를 이용하여 약물 투여 기간에 따른 차이를 비교하였다. 복약 순응도, 약물 복용감, 약제 유용도는 Mann-Whitney test를 시행하였다. 모든 통계분석 결과는 유의 수준 0.05 이하일 때 통계적 의의를 부여하였다.

결 과

1. 대상

임상시험에 동의한 103명이 참여하였으며 이중 90명이 시험을 완료하였다. 임상시험을 완료하지 못한 13명 중 5명은 천식

Table 5. The Clinical Characteristics of Study Groups

	Theophylline dry syrup group (n=44)	Theophylline capsule group (n=46)
M:F	1:1.3	1:1.6
Age	4.60±1.57	4.59±1.55
Weight (kg)	18.20±5.89	20.10±7.31
Height (cm)	110.30±11.74	106.80±13.95
FEV ₁ (%)	73.14±1.46	71.92±3.09

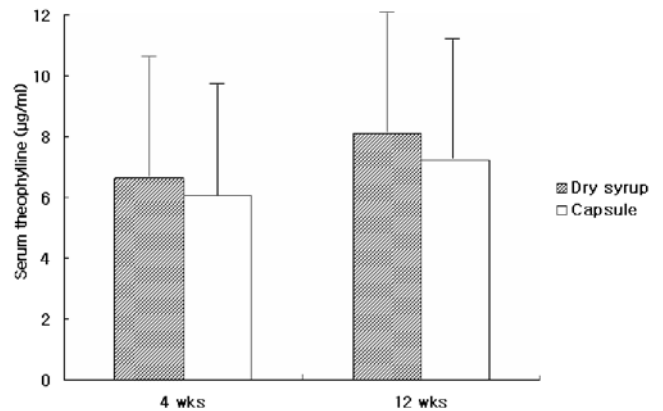


Fig. 1. There was no statistical significance in the serum theophylline concentration between dry syrup group and capsule group.

의 악화로 전신 스테로이드 투여가 필요하여 탈락처리 되었고 3명은 거주지 이전으로 중도 탈락 하였으며 5명은 시험 중간에 보호자의 투약 중지 요청으로 탈락 처리 하였다. 대상 환자 90명중 혈중 테오필린 농도 측정은 48명, 혈중 ECP 농도 측정은 61명에서 시행하였으며 나머지 환자들은 어린 연령에서 채혈의 어려움, 채혈 거부 등의 이유로 시행하지 못하였다.

실험군은 남아 19명, 여아 25명으로 남녀비는 1:1.3이었고 대조군은 남아 18명, 여아 28명으로 남녀비는 1:1.6이었다. 실험군과 대조군 사이에 성별, 나이, 몸무게, 키 등의 신체적인 특성은 유의한 차이가 없었다. 실험군(n=11)과 대조군(n=12)의 FEV₁은 각각 73.14±1.46%, 71.92±3.09%로 유의한 차이는 없었다(Table 5).

2. 혈액내 테오필린 농도

4주와 12주째 실험군(n=23)은 각각 6.62±4.21 µg/mL, 8.09±4.10 µg/mL, 대조군(n=25)은 각각 6.04±3.86 µg/mL, 7.24±4.61 µg/mL로 실험군이 대조군보다 높은 농도를 보였으며 4주째 보다 12주째에 높은 농도를 보였으나 모두 통계적으로 유의한 차이에는 도달하지 못하였다(Fig. 1).

3. 주간 천식 증상 개선도

0주째에는 실험군이 1.64±0.35, 대조군이 1.62±0.24로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 4주, 8주, 12주째에는 실

험군(n=44)이 각각 0.90 ± 0.55 , 0.41 ± 0.58 , 0.38 ± 0.55 , 대조군(n=46)이 각각 1.25 ± 0.79 으로, 0.93 ± 0.62 , 0.95 ± 0.75 으로 실험군이 대조군보다 유의하게 주간 천식 증상 점수의 감소를 보였다(4주; $P=0.019$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$, Fig. 2A).

각 군은 임상시험 시작(0주)과 비교하여 4주, 8주, 12째 모두 유의하게 주간 천식 증상 점수의 감소를 보였다(실험군: 4주; $P<0.001$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$, 대조군: 4주; $P<0.001$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$, Fig. 2A).

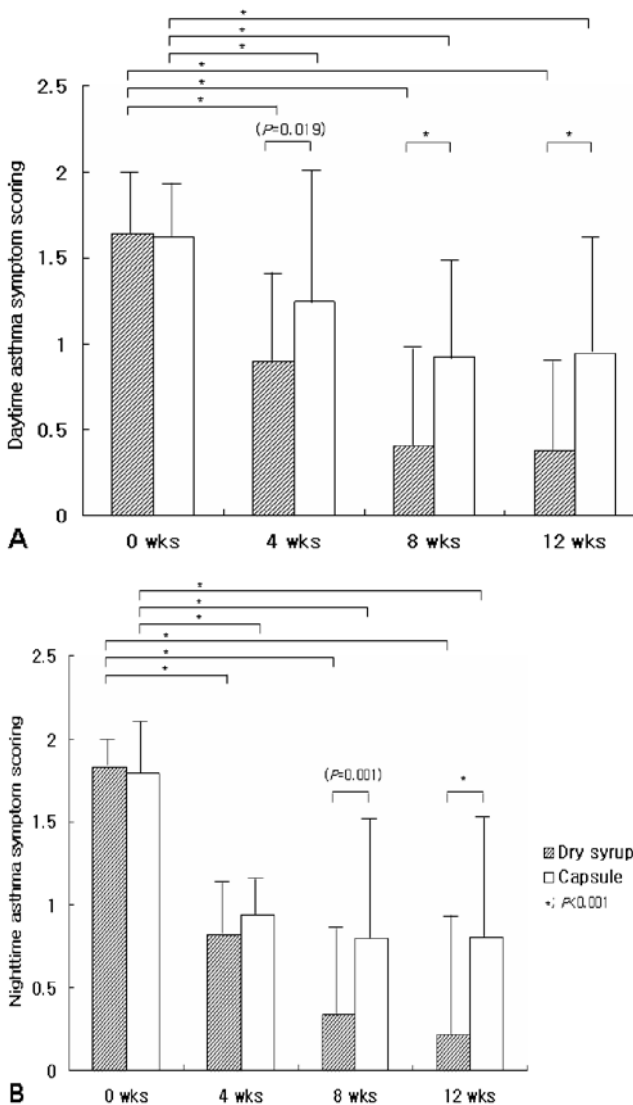


Fig. 2. (A) Daytime asthma symptom scoring and (B) nighttime asthma symptom scoring after administration of theophylline dry syrup and capsule. Daytime and nighttime asthma symptom score of two groups after 4 weeks significantly improved than baseline score. Daytime and nighttime asthma symptom score in dry syrup group were statistically lower than in capsule group at all time points except for nighttime symptom score at 4 weeks.

4. 야간 천식 증상 개선도

0주와 4주째에는 실험군이 각각 1.83 ± 0.21 , 0.82 ± 0.37 , 대조군이 각각 1.79 ± 0.45 , 0.94 ± 0.15 로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 8주와 12주째에는 실험군(n=44)이 각각 0.34 ± 0.48 , 0.22 ± 0.63 , 대조군(n=46)이 각각 0.80 ± 0.73 , 0.81 ± 0.70 으로 실험군이 대조군보다 유의하게 야간 천식 증상 점수의 감소를 보였다(8주; $P=0.001$, 12주; $P<0.001$, Fig. 2B).

각 군은 임상시험 시작(0주)과 비교하여 4주, 8주, 12주째 모두 유의하게 야간 천식 증상 점수의 감소를 보였다(실험군: 4주; $P<0.001$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$, 대조군: 4주; $P<0.001$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$)(Fig. 2B).

5. 복용 순응도

4주와 8주째 실험군(n=44)은 각각 $98.51 \pm 1.24\%$, $92.13 \pm 2.30\%$, 대조군(n=46)은 각각 $97.14 \pm 2.10\%$, $88.54 \pm 3.21\%$ 로 실험군의 복용 순응도가 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이에는 도달하지 못하였다. 12주째 실험군은 $98.55 \pm 4.16\%$, 대조군은 $94.68 \pm 9.00\%$ 로 실험군이 대조군보다 유의하게 높았다($P=0.045$, Fig. 3).

6. 약물 복용감

4주, 8주, 12주째 모두 실험군(n=44)은 각각 3.70 ± 0.46 , 3.64 ± 0.49 , 3.80 ± 0.41 , 대조군(n=46)은 각각 2.10 ± 0.98 , 2.19 ± 1.07 , 2.27 ± 1.16 으로 실험군이 대조군보다 유의하게 높았다(4주; $P<0.001$, 8주; $P<0.001$, 12주; $P<0.001$, Fig. 4).

7. 약제 유용도

연구자에 의한 평가에서는 4주에서 실험군(n=44)은 2.92 ± 0.14 , 대조군(n=46)은 2.78 ± 0.34 로 실험군의 개선도가 높은 경향을 보였으나 통계적인 유의에는 도달하지 못하였다. 8주와 12주째에서는 실험군은 각각 3.14 ± 0.80 , 3.45 ± 0.74 , 대조군은 2.77

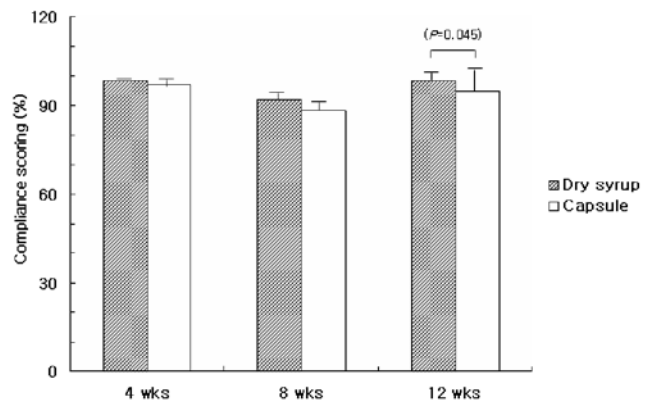


Fig. 3. Compliance score in dry syrup group was significantly higher than in capsule group at end time point.

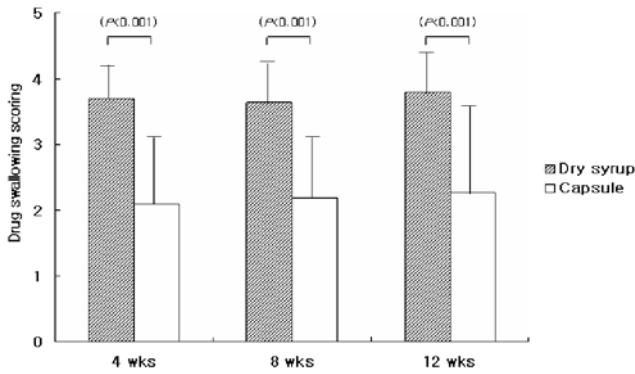


Fig. 4. Drug swallowing score in dry syrup group was significantly higher than in capsule group at all time points.

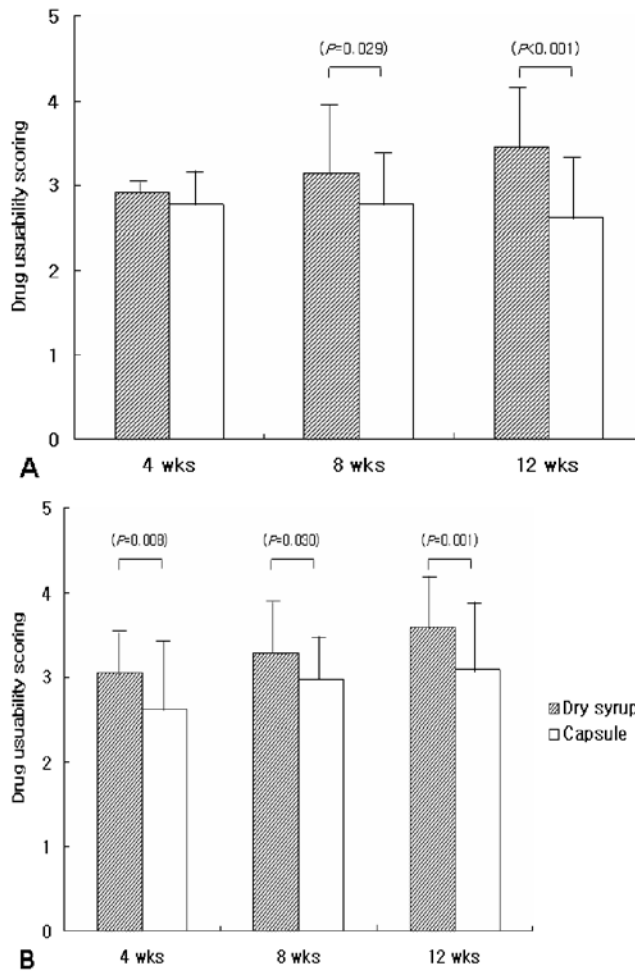


Fig. 5. Drug usability score (A) by investigator and (B) by caregivers after administration of theophylline dry syrup and capsule. Drug usability score in dry syrup group were statistically higher than in capsule group at all time points except for drug usability score by investigator at 4 weeks.

± 0.75 , 2.62 ± 0.71 로 실험군이 대조군보다 유의하게 높았다(8주; $P=0.029$, 12주; $P<0.001$, Fig. 5A).

환자 보호자에 의한 평가에서는 4주, 8주, 12주째 모두에서 실험군은 각각 3.05 ± 0.52 , 3.29 ± 0.61 , 3.58 ± 0.60 , 대조군은 2.62 ± 0.78 , 2.97 ± 0.62 , 3.09 ± 0.62 로 실험군이 대조군보다 유의하게 높았다(4주; $P=0.008$, 8주; $P=0.030$, 12주; $P=0.001$, Fig. 5B).

8. 혈액내 eosinophil cationic protein 농도

0주와 12주째 실험군($n=26$)은 각각 51.23 ± 56.28 ng/mL, 32.46 ± 31.84 ng/mL, 대조군($n=35$)은 각각 49.88 ± 38.03 ng/mL, 45.24 ± 40.00 ng/mL으로 두 군간 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

각 군내 0주와 12주째 혈액내 ECP 농도비교에서 실험군은 12주째가 임상시험 시작(0주)과 비교하여 통계적으로 유의하게 감소하였다($P=0.033$). 대조군에서는 12주째가 임상시험 시작(0주)에 비해 감소하였으나 통계적으로 유의한 차이는 도달하지 못하였다(Fig. 6).

고 찰

테오필린은 지금까지 만성 폐쇄성기관지염과 천식 치료에 주로 기관지 확장제로 사용되어 왔으며 현재 기관지확장 효과 외에도 다양한 작용 기전들이 밝혀지고 있다^{3, 4, 7-9}. 이중 저용량 투여시 나타나는 항염증 작용에 의한 치료 효과가 많이 주목받고 있으며 임상적으로 저용량 요법의 폭넓은 사용이 기대되고 있다^{3, 4, 10}.

테오필린의 기관지 확장 효과는 비선택적인 phosphodiesterase (PDE)의 억제 작용과 adenosine 수용체 억제작용에 의한다⁹. 테오필린은 PDE3과 PDE4를 억제하여 cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP)를 증가시키고 PDE5를 억제하여 guanosine 3',5'-monophosphate (cGMP)를 증가시켜 maxi-K channel을 열어줌으로써 기도 평활근을 이완시키는 것으로 알려져

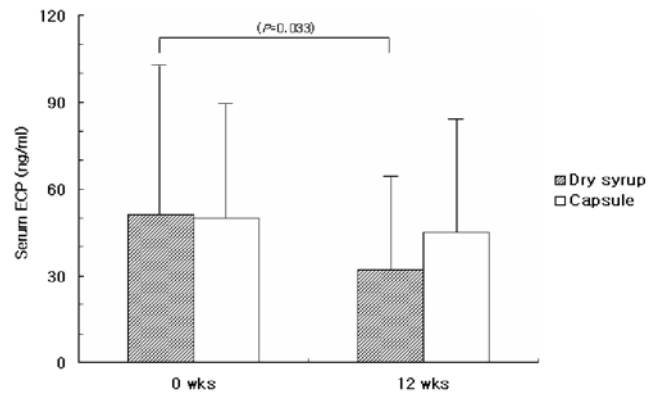


Fig. 6. Serum eosinophil cationic protein concentration at end time point was statistically lower than baseline in dry syrup group.

있다^{4, 9, 11}). adenosine 수용체 억제작용은 천식환자의 기도에 위치한 비만세포의 표면 수용체 중의 하나인 A2B 수용체를 억제하여 histamine과 leukotriene 등의 유리를 억제함으로써 이들 매개물질에 의한 기관지 수축을 차단한다^{3, 12}).

이러한 효과는 비교적 고용량의 테오필린을 투여하여 도달하는 혈중농도인 10-20 mg/L 이상에서 나타나며^{3, 4}) 이 농도에서 interleukin-10 분비 증가¹³, 염증성 유전자의 전사 인자인 nuclear factor-B의 세포핵내 이동 억제^{14, 15}, phosphoinositide 3-kinase 억제¹⁶, 호중구, 호산구, T 림프구의 세포사멸 유도¹⁷⁻¹⁹) 등의 항염증 작용을 보일 수 있다.

그러나 혈중농도가 20 mg/L 이상이거나 복용 후 빠르게 혈중농도 10-20 mg/L에 도달하는 경우 PDE 억제 작용에 의한 오심과 구토, adenosine 수용체 억제작용에 의한 경련과 심부정맥 등의 부작용을 일으킬 수 있으며 이러한 부작용을 줄이기 위해 서방형 테오필린을 저용량으로 사용하는 것이 추천되고 있다^{4, 5}).

최근 새롭게 대두되고 있는 테오필린의 항염증 효과는 5-10 mg/L의 낮은 혈중농도에서 현저해지는데 이 농도는 실제 임상에서 치료 효과를 보이는 혈중농도로 알려져 있으며 다음과 같은 유전자 조절 기전에 의한 것으로 밝혀지고 있다^{3, 4, 7, 20}).

염증반응 유발에 관여하는 유전자 발현은 histone acetyltransferase와 histone deacetylase(HDAC)라는 두 가지 효소군에 의해 길항적으로 조절된다¹⁰). 세포내 histone acetyltransferase 활성을 유도하는 nuclear factor-B, activator protein-1, CREB-binding protein 등의 복합체가 염증유전자 DNA에 결합하여 histone 단백질을 아세틸화하면 밀집형태의 염색질이 풀리게 되며^{10, 21, 22}), RNA polymerase II에 의해 풀린 DNA는 mRNA로 전사되어 결국 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, interleukin-8, Tumor necrosis factor- α 등 염증매개물질의 발현을 증가시켜 염증반응을 유발한다^{10, 20}). 반면에 HDAC는 아세틸화된 histone을 밀집형태의 염색질로 환원시켜 염증유전자 발현을 억제하는데^{3, 4, 20}) 현재까지 발견된 class I(HDAC 1, 2, 3, 8, 11)과 class II(HDAC 4, 5, 6, 7, 9, 10) 중 class I HDAC가 대부분의 세포에 존재하는 것으로 밝혀져 있다¹⁰). 천식환자의 기관지 및 폐포 대식세포는 정상세포에 비해 histone acetyltransferase 활성도가 증가되고 HDAC 1은 감소되어 염증유전자 발현이 증가하는 것으로 알려져 있는데 이러한 효소변화는 기도에 국한된 현상으로 알려져 있다^{10, 23}).

스테로이드는 세포내 수용체와 결합 후 HDAC 2를 동원하여 염증유전자의 전사를 감소시켜 항염증 작용을 보이는데^{10, 24, 25}) 흡연을 하는 중증 천식이나 만성폐쇄폐질환 환자들에서는 HDAC 2 활성도가 감소되어 있어 스테로이드 치료에 저항을 보인다^{10, 20, 24}). 그러나 저농도의 혈중 테오필린은 위의 환자들과 같은 만성염증에 의한 산화성 자극상태에서도 세포내 HDAC 2 활성도를 증가시켜 염증유전자 발현 억제를 통한 항염증 효과를 나타내므로 스테로이드에 대한 저항성을 극복할 수 있는 것으로 보고되고 있다^{4, 7, 20}). 따라서 이들의 치료에 있어 단순한 스테로이

드 용량증가보다는 스테로이드 흡입치료와 더불어 저용량 테오필린과의 병용요법이 더욱 효과적인 것으로 알려지고 있다²⁶⁻²⁸).

이 밖에도 저용량의 테오필린은 천식 환자의 기도내 호산구 침윤을 억제하여 객담과 혈액내 ECP를 감소시킨다²⁹). 천식에서 비만세포, 호산구, T 림프구 등에 의한 만성적 기도 염증을 보이는데 ECP는 호산구성 염증반응의 표식자로서 객담내 ECP 농도가 혈중 ECP 농도보다 더 민감하게 호산구 염증반응을 반영하는 것으로 알려져 있다³⁰⁻³⁴).

본 임상시험에서는 저용량의 서방형 테오필린을 건조시럽 투여군과 캡슐 투여군으로 나누어 12주간 투여하였으며 투약 기간 동안 대상 환자들 모두에서 부작용은 나타나지 않았다. 두 군 모두에서 혈액내 테오필린 평균 농도는 5-10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 를 보였으며 약물을 복용함에 따라 4주째 부터 임상시험 시작에 비해 천식 증상의 유의한 호전을 보였다. 두 군 간의 비교에서는 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 주간 천식 증상 점수는 4주째 부터, 야간 천식 증상 점수는 8주째 부터 각각 유의하게 낮은 결과를 보였다. 연구자에 의한 약제의 유용도 평가에 있어서도 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 8주째 부터 유의하게 높은 결과를 보였으며 평가에 있어서 주관성이 강한 환자 보호자에 의한 평가는 연구자에 의한 평가 보다 4주 먼저 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군 보다 유의하게 높게 나타났다.

따라서 경증 지속성 천식 환자에게 저용량의 서방형 테오필린의 사용은 주간 및 야간 증상 호전과 함께 질환의 근본적 개선을 기대할 수 있을 것이다. 특히 건조시럽 제형이 캡슐 제형보다 더 효과적으로 나타났는데 이는 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 복용하기 용이하며 복약 순응도가 유의하게 높았으며 통계적 유의치에는 도달하지 못하였으나 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 테오필린 혈중 농도가 높은 경향을 보인 것과 관련이 있을 것으로 생각된다.

혈액내 ECP 농도는 건조시럽 투여군에서만 12주 동안 테오필린 투약 후가 투약 전보다 통계적으로 유의하게 감소하였는데 이는 천식환자의 기도에서 나타나는 호산구 염증반응에 대한 테오필린의 항염증 작용을 반영한 것으로 생각되며 이 또한 건조시럽이 캡슐 보다 복용감과 복약 순응이 더 좋기 때문으로 생각된다.

본 임상시험에서는 이중 맹검 위약 대조 시험을 하지 않았으며 혈액 채취를 천체환자에서 시행하지 못하였고 일회만 측정된 것 등의 이유로 정확한 결과라고 말하기에는 어려운 면이 있다. 따라서 향후 더욱 명확한 결과를 얻기 위해서는 임상시험 계획에 있어서 윤리적 문제로 계획하지 못한 위약을 사용한 대조군을 포함한 이중 맹검 시험 등의 방법론적인 보완이 필요하며 경증 이외의 중증 천식 환자들을 포함한 좀 더 많은 수의 환자를 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 저용량의 서방형 테오필린은 항염증 작용을 갖는 안전하고 유용한 천식 치료제로 생각된다. 특히 유소아에서는 캡슐 제형 보다는 건조시럽 제형이 장기간의 복약 순응도가 높아

임상적으로 사용하기에 편리할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 테오필린은 천식의 치료제로서 부작용을 개선하기 위하여 서방형 제제가 개발 되었고 캡슐 제형과 더불어 유소아에 대한 임상적용의 편의를 위한 건조시럽 제형이 개발 되어 사용되고 있다. 저자들은 두 가지 테오필린 제형들의 효과를 비교하기 위하여 경증의 천식 환자들에게 테오필린 캡슐 제형과 건조시럽 제형을 저용량으로 투여한 후 제형에 따른 효능을 비교 분석하였다.

방법 : 2005년 10월 1일부터 2006년 3월 31일까지 가톨릭대학교 의정부성모병원, 경희대학교 경희의료원, 인하대학교 병원, 순천향대학교 병원, 한림대학교 강동성심병원 등의 국내 5개 대학병원 소아 알레르기클리닉에 내원하여 경증 천식으로 진단받은 2-6세 사이 환자 90명을 대상으로 12주 동안 서방형 테오필린을 건조시럽 제형 투여군(n=44)과 캡슐 제형 투여군(n=46)으로 나누어 1일 2회, 4 mg/kg/회의 용량으로 경구 투여하였다. 연구자가 임상 시험 시작(0주)과 매 4주째마다 주간 및 야간 천식 증상 개선도를 평가 하였으며, 매 4주째마다 복용 순응도, 약물 복용감, 그리고 종합적인 평가로서 약제의 유용도를 평가하였다. 이중 약제의 유용도는 환자 보호자에게도 스스로 평가할 수 있게 하였다. 4주와 12주째 혈액내 테오필린 농도와 0주와 12주째 혈액내 ECP농도를 측정하였다.

결과 : 두 군 모두에서 4주와 12주의 혈액내 테오필린 평균 농도는 5-10 µg/mL의 치료 농도를 보였으며 4주째부터 임상시험 시작에 비해 천식 증상의 유의한 호전을 보였다. 두 군간 비교에서는 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 주간 천식 증상 점수는 4주째부터 야간 천식 증상 점수는 8주째부터 유의하게 낮은 결과를 보였다. 연구자에 의한 약제의 유용도 평가에 있어서도 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군보다 유의하게 높은 결과를 보였으며 평가에 있어서 주관성이 강한 환자 보호자에 의한 평가는 연구자에 의한 평가 보다 4주 먼저 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군 보다 유의하게 높게 나타났다. 건조시럽 투여군이 캡슐 투여군 보다 약물 복용감과 복용 순응도가 유의하게 높게 나타났으며 호산구에 의한 기도 염증반응 정도를 반영하는 혈액내 ECP농도는 건조시럽 투여군에서만 12주 동안 테오필린 투약 후가 투약전보다 유의하게 감소하였다.

결론 : 저용량의 서방형 테오필린은 항염증 작용이 있는 안전하고 유용한 천식 치료제로 생각되며 건조 시럽 제형은 캡슐 제형에 비해 장기간 복용 순응도가 높아서 특히 유소아 천식환자들의 임상적용에 많은 장점이 있는 것으로 사료된다.

References

1) Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The Current status of

asthma in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:181-7.

2) Irani AM. The challenge of mild persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:517-27.

3) Barnes PJ. Theophylline : new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:813-8.

4) Barnes PJ. Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:334-9.

5) Lim DH. Anti-inflammatory effect of theophylline in asthma management. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2000;10:111-8.

6) National heart lung and blood institute, National institute of health, Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention, NIH Publ No 02-3659, revised 2002;67-79.

7) Ito K, Lim S, Caramori G, Cosio B, Chung KF, Adcock IM, et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci* 2002;99:8921-6.

8) Choo JH, Nagata M, Sutani A, Kikuchi I, Sakamoto Y. Theophylline attenuates the adhesion of eosinophils to endothelial cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;131(1 Suppl): 40S-45S.

9) Rabe KF, Magnussen H, Dent G. Theophylline and selective PDE inhibitors as bronchodilators and smooth muscle relaxants. *Eur Respir J* 1995;8:637-42.

10) Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. Histone acetylation and deacetylation: importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 2005;25:552-63.

11) Miura M, Belvisi MG, Stretton CD, Yacoub MH, Barnes PJ. Role of potassium channels in bronchodilator responses in human airways. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:132-6.

12) Polosa R. Adenosine-receptor subtypes: their relevance to adenosine-mediated responses in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;20:488-96.

13) Mascali JJ, Cvietusa P, Negri J, Borish L. Anti-inflammatory effects of theophylline : Modulation of cytokine production. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;77:34-8.

14) Tomita K, Chikumi H, Tokuyasu H, Yajima H, Hitsuda Y, Matsumoto Y, et al. Functional assay of NF- κ B translocation into nuclei by laser scanning cytometry: inhibitory effect by dexamethasone or theophylline. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999;359:249-55.

15) Ichiyama T, Hasegawa S, Matsubara T, Hayashi T, Furukawa S. Theophylline inhibits NF- κ B activation and I κ B degradation in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001;364:558-61.

16) Foukas LC, Daniele N, Ktori C, Anderson KE, Jensen J, Shepherd PR. Direct effects of caffeine and theophylline on p110 δ and other phosphoinositide 3-kinases: differential effects on lipid kinase and protein kinase activities. *J Biol Chem* 2002;277:37124-30.

17) Yasui K, Hu B, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Theophylline accelerates human granulocyte apoptosis no via phosphodiesterase inhibition. *J Clin Invest* 1997;100: 1677-84.

18) Chung IY, Nam-Kung EK, Lee NM, Chang HS, Kim DJ, Kim YH, et al. The downregulation of Bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil. *Cell Immunol* 2000;203:95-102.

- 19) Ohta K, Yamshita N. Apoptosis of eosinophils and lymphocytes in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:14-21.
- 20) Cosio BG, Tsaprouni L, Ito K, Jazrawi E, Adcock IM, Barnes PJ. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* 2004; 200:689-95.
- 21) Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell* 1996;87:953-9.
- 22) Roth SY, Denu JM, Allis CD. Histone acetyltransferases. *Annu Rev Biochem* 2001;70:81-120.
- 23) Ito K, Caramori G, Lim S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ, et al. Expression and activity of histone deacetylases (HDACs) in human asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:392-6.
- 24) Barnes PJ. Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:264-8.
- 25) Ito K, Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid receptor recruitment of histone deacetylase 2 inhibits IL-1 β -induced histone H4 acetylation on lysine 8 and 12. *Mol Cell Biol* 2000;20:6891-903.
- 26) Kankaanranta H, Lahdensuo A, Moilanen E, Barnes PJ. Add-on therapy options in asthma not adequately controlled by inhaled corticosteroids: a comprehensive review. *Respir Res* 2004;5:17.
- 27) Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *New Engl J Med* 1997;337:1412-8.
- 28) Ukena D, Harnest U, Sakalauskas R, Magyar P, Vetter N, Steffen H, et al. Comparison of addition of theophylline to inhaled steroid with doubling of the dose of inhaled steroid in asthma. *Eur Respir J* 1997;10:2754-60.
- 29) Horiguchi T, Tachikawa S, Kasahara J, Doi M, Shiga M, Miyazaki J, et al. Suppression of airway inflammation by theophylline in adult bronchial asthma. *Respiration* 1999;66: 124-7.
- 30) Grebski E, Wu J, Wüthrich B, Medici TC. Dose eosinophil cationic protein in sputum and blood reflect bronchial inflammation and obstruction in allergic asthmatics? *Invest Allergy Clin Immunol* 1999;9:82-8.
- 31) Sorva R, Metso T, Turpeinen M, Backman KJ, Bjrksten F, Haanhtela T. Eosinophil cationic protein in induced sputum as a marker of inflammation in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:45-50.
- 32) Bacci E, Cianchetti S, Ruocco L, Bartoli ML, Carnevali S, Dente FL, et al. Comparison between eosinophilic markers in induced sputum and blood in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1237-43.
- 33) Tohda Y, Muraki M, Iwanaga T, Kubo H, Fukuoka M, Nakajima S. The effect of theophylline on blood and sputum eosinophils and ECP in patients with bronchial asthma. *Inter J Immunopharmacol* 1998;20:173-81.
- 34) Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:527-37.