

보완대체의학의 천식 흡입치료제 연구 동향

양수영¹·오지석¹·박양춘^{1*}·오영선²·이용구²

Research trends of inhalation drug for asthma in complementary and alternative medicine

Yang Su-Young¹ · Oh Ji-Seok¹ · Park Yang-Chun^{1*} · Oh Young-Seon² · Lee Yong-Koo²

¹Division of Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, College of Oriental Medicine

²Internal Medicine, Hye Hwa Hospital, Daejeon University, Deajeon, Korea

This study analyzed the contents of the research papers of Complementary Medicine concerning the inhalation drug for asthma published in Pubmed during lately 10 years. As a result, the following conclusion was drawn.

1. There were 5 papers concerning 2 review articles, 2 experimental studies and 1 clinical study.
2. Interventions of research papers are glutathione, microorganism fermentation extract (EM-X), ginkgolide and compound Chinese herbal monomer recipe (ligustrazin, baicalin, ginkgolide).
3. There is no controlled study for effect of inhaled glutathione, on the contrary it induced bronchial constriction in sulfites sensitive asthmatics.
4. Inhalation of EM-X reduced airway hyper-reactivity and level of IL-4, IL-5 and IL-13 in OVA challenged asthmatic mice.
5. Ginkgolide nebulized inhalation reduced symptomatic scorings and eosinophil cationic protein, improved FEV1 and PEF.
6. Compound Chinese herbal monomer (CHM) recipe reduced blood eosinophil count, eosinophil count and total cell count in BALF, depressed airway hyper-responsiveness and airway inflammation.

Key words : inhalation drug, asthma, Pubmed, Complementary Medicine.

I. 서론

약물의 효과는 생체 내 작용부위에 도달한 약물에 의해 약효가 발휘되고 다른 부위로 가는 약물은 주로 부작용의 원인이 된다. 따라서 표적부위의 약물 전달을 극대화하여 약물이 작용부위에 선택적으로 작용할 수 있도록 제어할 필요가 있

다. 이는 약물의 방출속도 제어와 부위지향성의 측면에서 연구되는데 이와 같이 약물의 부작용을 줄이고 효능 및 효과를 극대화시켜 필요한 양의 약물을 효율적으로 전달할 수 있도록 설계하는 체계를 약물전달시스템(Drug Delivery System; DDS)이라고 한다¹⁾.

임상 및 실험연구에서 특정한 질환에 유효한 효과를 나타내는 한약은 많이 연구되고 있으나 국제적 기준에 입각한 제약화나 새로운 제형으로의 산업화의 측면에서는 매우 뒤떨어져 있다. 특히,

* 1 : 대전대학교 한의과대학 폐계내과학교실
2 : 대전대학교 혜화병원 내과
· 교신저자 : 박양춘 · E-mail: omdpyc@dju.kr

아직까지 거의 모든 한방약물은 탕약 형태의 경구복용으로만 투여되어왔는데²⁾, 일반적으로 경구약은 개인마다 각기 다른 흡수 정도와 대사 정도를 거치게 되므로 일정한 농도유지가 어렵고, 병소에만 직접 도달하지 못하므로 전신농도에 도달하기 위해서는 복용량이 많아야 한다는 제한이 있다³⁾. 향후 한국의 한약관련 지식을 기반으로 과학화되고 세계화된 한방제제를 개발하기 위해서는 한약의 표준화와 객관화와 더불어, 특히 전통적 탕제의 형태에서 탈피한 제형의 다변화가 매우 필요하다.

한편 기관지천식은 많은 세포와 세포 구성물이 중요한 역할을 하는 기도의 만성 염증성 질환으로 경증의 초기 천식에서도 스테로이드로 대표되는 항염증제의 조기사용이 권장되고 있다⁴⁾. 따라서 기관지천식은 치료제의 전신적 부작용을 감소시키고 치료효과의 효율을 높이기 위하여 흡입제형의 개발과 적용이 가장 활발한 질환이다⁵⁾. 이와 같이 흡입치료는 천식 등의 호흡기 질환의 치료에서 주된 치료방법으로 사용되고 있는데 높은 폐 침착, 경구투여에 비하여 높은 bioavailability, 폐체류시간의 최대화라는 약동학적 특성을 얻을 수 있고, 수용체 선택성을 높임으로서 폐의 선택성을 증가시킬 수 있는 약력학적 특성을 얻을 수 있는 장점을 갖고 있다⁶⁾. 따라서 현재 기관지천식에 사용되고 있는 한방 약물에 있어서도 그 효과와 안전성을 높이면서 환자의 순응도를 개선할 수 있는 방법으로서 흡입제형의 개발은 매우 중요한 의의가 있다고 할 수 있다.

이에 저자는 한의학 천식 흡입치료제 개발 연구의 선행연구로서 최근 Pubmed에 발표된 보완대체의학 영역에서의 천식 흡입치료제 연구 경향을 살펴보고자 하였다.

II. 관찰대상 및 방법

1. 연구대상문헌

PubMed에서 검색어는 “asthma AND (inhaled

OR inhalation OR inhaling)”으로, 검색조건은 Title/Abstract, Limits: published in the last 10 years, Complementary Medicine으로 검색하여 총 195편의 논문이 검색되었으며, 그 가운데 치료제형이 흡입제가 아니거나 흡입제의 경우에도 스테로이드와 같이 기존의 서양의학 치료제에 대하여 다른 190편을 제외하고 총 5편을 살펴보았다.

2. 연구방법

총 5편의 논문을 논문형식, 연구대상, 연구방법, 결과 등의 방법에서 각각 고찰하여 총괄 고찰하였다.

III. 본론

1. 글루타티온에 관한 연구⁷⁾

1) 대기오염과 관련된 건강문제 예방을 위한 흡입 글루타티온: 간략한 고찰

대기오염에의 노출은 심장질환, 천식과 같은 심각한 이상 건강반응과 관련이 있다. 대부분의 최근 연구 동향은 대기오염에 기인하는 질병과 사망을 측정하는데 집중되고 있다. 그러나 이러한 영향을 예방하는 가능성 있는 방법에 대하여는 제한적으로 연구되고 있다. 전통적인 치료들의 근간은 예방보다는 노출과 관련된 질환의 치료에 집중되어 있다. 폐를 직접적으로 방어하는 것으로 밝혀진 처치는 거의 없다. 보완대체의학의 개업의(실행자, 기술자)들은 생화학적 그럴듯함(가능성) 또는 전임상 연구에 바탕을 둔 시행치료내용에 대하여 널리 인정받기도 하고, 종종 비평받기도 한다. 특히 폐를 대상으로 널리 사용되는 보완대체의학 처치의 하나는 항산화 글루타티온의 흡입이다. 흡입 글루타티온은 천식, COPD, 기관지염, 부비동염, 화학적 과민성 (chemical sensitivity)과 같은 다수의 상황을 치료하기 위해 보완대체의학 영역에서 흔히 사용된다. 흡입 글

루타티온이 폐의 글루타티온 수준을 빠르게 증가시켜 대기오염과 같은 환경 산화물질이 있을 때 잠재적인 예방처치를 제공한다고 제안된다. 폐 글루타티온 수준이 증가되면 대기오염의 전신적 영향을 감소시키거나 없앨 것이다. 그러나 이러한 가능성은 대조군 연구로 평가되지 않았다. 이 글은 주된 대기오염(미세물질)과 이것의 독성에 대항하는 자연방어체계를 간략하게 고찰하고, 이상반응을 약화시킬 수 있는 흡입 글루타티온의 가능성을 연구하는 pilot 연구를 제안한다.

2) 흡입 글루타티온을 이용한 폐질환과 호흡 관련 상태의 치료⁸⁾

환원 글루타티온 또는 단순 글루타티온 (gamma-glutamylcysteinylglycine; GSH)은 인체 대부분 세포의 cytosol에서 발견된다. 하기도의 epithelial lining fluid (ELF)에서 GSH는 산화 스트레스에 대항하는 첫 번째 방어선으로 생각된다. 흡입은 ELF에서 GSH의 level을 높이는 유일하게 알려진 방법이다. 문헌 고찰은 다양한 호흡기질환과 호흡 관련 상태에 대한 치료로서 흡입 GSH의 임상적 유효성을 평가하도록 이끈다. 이 보고서는 또한 GSH 흡입에 대한 임상적, 이론적 지표, 이 치료의 잠재적 관심, 내용, 작용의 기전, 투여의 최적의 용량과 다른 세부사항에 대해 토론한다. 흡입 GSH의 유효성의 이유는 강한 항산화제로서의 역할과 아마도 개선된 산화와 숙주방어를 포함한다. 이 치료의 이론적 용도는 농부폐, 운동전후 다발성 화학적 민감성 이상, 흡연을 포함한다. GSH 흡입은 원발성 폐암의 치료에는 사용되지 않는다. 소변에서 아황산염의 검사는 GSH 흡입보다 우선할 것이 권고된다.

일시적 기침, 불쾌한 냄새와 같은 사소한 부작용은 흔하다. 기관지수축과 같은 중요한 부작용은 단지 아황산염에 민감한 것으로 추정되는 천식환자들에서 발생한다. 흡입 GSH의 잠재적 적용은 얼마나 많은 폐질환과 호흡관련 상태가 항산화물질의 결핍이나 산화 물질의 과생성, 불량한 산화 또는 숙주방어의 손상에 영향을 받는가를 고려할 때 셀 수 없이 많다

2. 미생물 발효액에 관한 연구

1) 유용성 미생물 발효액 (EM-X)은 항산화 작용과는 관계없이 TH2 반응의 선택적 억제를 통해서 기도의 과민성과 염증을 감소시킨다⁹⁾

유용성 미생물 발효액 (EM-X)은 유용성 미생물을 함유한 식물재료의 발효를 통해 파생된 항산화 혼합물로서 임상 적용은 점점 세밀히 조사되고 있다. 최근의 연구에서 EM-X의 항천식효과는 생쥐 모델을 이용하여 조사되었다. OVA로 유발하는 동안 EM-X의 흡입은 기도 과민성 (AHR)과 호산구를 포함한 백혈구의 기도 모집을 유의하게 감소시키는 결과를 보였다. 그러나 기관지천식환자 산화스트레스의 표지자인 기관지 폐포세척액 (BALF)에서의 8-isoprostane은 EM-X 흡입으로 변경되지 않았다. 반면에 EM-X 흡입군에서 ELISA 데이터는 BALF나 폐 조직의 IL-4, IL-5, IL-13 수치를 대조군에서보다 유의성 있게 낮추었고, IFN-gamma 수치는 그렇지 않았다. EM-X 흡입군의 혈청에서 항원 특이 IgE와 IgG1은 대조군에 비하여 상당히 낮은 양으로 검출되었으나, IgG2a는 비슷하였다. 더욱이 EM-X 흡입은 draining lymph node의 항원 특이적 ex vivo IL-4, IL-5, IL-13 생성을 현저하게 줄이지만 IFN-gamma는 그렇지 않았다. 이러한 자료들은 흡입 EM-X가 type 2 helper T cell을 억제하지만 type 2 helper T cell에는 그렇지 않음을 분명하게 보여준다.

결론적으로 EM-X 흡입은 AHR과 기도 염증을 감소시키는데 항산화 효과와는 관계없이 항원에 대한 TH2 반응의 선택적 억제에 기인한다. 우리의 자료는 또한 EM-X가 알레르기 천식의 조절에 효과적으로 적용될 수 있다고 추측한다.

3. 한약 단량체에 대한 연구

1) 기관지천식 치료에서 ginkgolide의 분무 흡입에 대한 임상연구¹⁰⁾

기관지천식 치료에서 ginkgolide의 분무 흡입의 효과를 관찰하고자 하였다. 경중-중등증 (mild to

moderate) 천식 환자를 무작위로 세 군으로 나누었다. 치료군은 6주 동안 하루 2회씩 10 mg/ml의 ginkgolide를 분무 흡입하였고, 양성 대조군은 6주 동안 하루 2회씩 20 mg/10 ml의 크로몰린 소듐을 분무 흡입하였고, 음성 대조군은 4주 동안 하루 2회씩 10 ml의 생리식염수로 치료하였다. 증상 점수 (Chetta' s method)의 변화, 폐기능 (FEV1, PEF), 혈청 호산구수, 호산구 양이온 단백 (ECP), 초음파 증류수 분무 (UNDW)에 대한 기도반응, 환자에게 발생한 이상 반응을 관찰하였다. 치료군과 양성 대조군의 증상 점수는 6주 치료후 5.1 ± 2.3과 6.0 ± 2.6에서 1.6 ± 1.7과 1.6 ± 1.7로 (both P<0.01) 감소하였다. 치료군에서 ECP는 6.7 µg/L에서 4.3 µg/L로 감소하였고 (P<0.05), FEV1과 PEF는 호전되었고 (P<0.05, P<0.01), 반면에 양성 대조군에서는 FEV1만 호전되었다 (P<0.05). UNDW는 위의 두 군에서 모두 감소하였다 (P<0.01). 음성 대조군에서도 증상 점수가 감소하였으나 ECP, 폐기능, 기도 반응에서 호전을 보이지 않았다. 이상 반응은 특히 치료군에서 주로 흉민, 자극성 rclai 나타났으나 대부분의 환자들이 참을 만 하였다. Ginkgolide는 천식의 기도 염증에 대항하는 작용이 있는데, 이는 기관지천식 치료에 새로운 의미를 부여한다.

2) 복합 중약 단량체 처방의 기관지천식 예방과 치료에 대한 실험 연구¹¹⁾
 천식의 기도 아토피 염증과 과민성에 대한 ligustrazin (3.75 mg/kg × d), baicalin (7.5 mg/kg × d), ginkgolide (2 mg/kg × d)로 구성된 복합 중약 단량체 (CHM) 처방의 효과를 관찰하고자 하였다. 천식 기니피그 모델을 무작위로 대조군, CHM군, 크로몰린 소듐 (CS)군으로 나누어 각각 생리식염수, CHM, CS를 분무 흡입시켰다. 혈액과 기관지폐포 세척액 (BALF)의 호산구수, 호산구 이온 단백 (ECP)과 BALF 내 총 세포수를 측정하여 비교하였다. 그리고 군 간의 기도 과민성과 병리소견에 대한 치료효과를 비교하였다. CHM은 혈액과 BALF 내 호산구수, BALF 내 총 세포수를 대조군과 비교하여 유의성 (P <

0.05 or P < 0.01) 있게 억제하였다. ECP는 군 간에 차이가 없었다. 기도과민성 관점에서 CHM이 유의한 억제 효과를 보였다. CHM군에서 기도염증의 병리소견은 대조군에 비하여 유의성 있게 누그러졌다. ligustrazin, baicalin, ginkgolide로 구성된 복합 흡입액이 기도 아토피 염증과 기도과민성을 약화시킴으로써, 복합 CHM 처방이 서로 다른 각도와 다양한 목표를 통해 다양한 병인의 천식 염증을 억제할 수 있어 효과적으로 천식을 치료한다고 생각할 수 있다.

Table 1. Studies of inhalation drug for asthma in complementary and alternative medicine

Reference	Type of study	Intervention	Method	Result
Allen ⁷⁾	Review	Glutathione	Literal	Absence of control study
Prousky ⁸⁾	Review	Glutathione	Literal	Bronchoconstriction as side effect in sulfite-sensitive asthma
Do et al. ⁹⁾	Experimental study	EM-X	OVA challenged mouse model	Reduction AHR, leukocyte, IL-4, IL-5, IL-13 in BALF or lung tissue
Ni et al. ¹⁰⁾	Clinical study	Ginkgolide	Control trial (cromolyn sodium, normal saline)	Reduction symptomatic score, ECP, FEV ₁ , PEF, PD ₂₀ FEV ₁
Dong et al. ¹¹⁾	Experimental study	CHM	OVA challenged guinea pig model	Reduction eosinophil, total cells, airway responsiveness, pathology of airway inflammation

EM-X: microorganism fermentation extract

CHM: compound Chinese herbal monomer

IV. 고찰

지난 40년간 전 세계적으로 천식의 유병률과 사망률이 가파르게 증가하여 이에 따른 사회경제적 부담도 높아지고 있는 상황으로¹²⁾ 우리나라에서도 최근 6년간 천식환자의 발생이 증가하여 2002년 월평균 56만 명이 천식으로 의료기관을 이용했으며, 해마다 증가해 2006년에는 19.9% 증가한 67만 명이 진료를 받은 것으로 나타났다¹³⁾. 이에 따라 2007년도 국내 천식질환 관련 시장규모도 1,500억 원대로 추산되며 전체 시장규모가 꾸준히 증가하고 있다. 흡입제는 호흡기를 통해 흡수됨으로써 약물이 병소에 직접 작용할 수 있다는 점에서 천식을 비롯한 호흡기질환에서 더욱 장점을 보이는 제형으로, 현재 흡입제는 천식관련 시장에서 약 30% 정도의 비율을 차지하면서 그 비율이 꾸준히 증가하고 있는 것으로 알려져 있다¹⁴⁾.

기관지천식은 기도의 만성 염증성 질환으로 경증의 초기 천식에서도 스테로이드로 대표되는 항염증제의 조기사용이 권장되고 있다⁴⁾. 따라서 전신적 부작용을 감소시키고 치료효과의 효율을 높이기 위하여 다양한 흡입제형의 개발과 적용이 이루어지고 있다. 그러나 흡입용 스테로이드의 경우에도 고용량의 장기 사용은 고령자의 백내장과 골다공증 및 소아의 성장장애를 초래할 수 있으며¹⁵⁾, 현행의 치료는 천식의 진행을 변화시키거나 완치시킬 수는 없다는 한계를 갖고 있다¹⁶⁾. 또한 5-10%의 중증 천식환자는 기존의 치료에 잘 반응하지 않을 뿐만 아니라, 기존의 치료법으로 조절이 잘되는 천식 환자의 경우에 있어서도 좀 더 효과적인 치료법으로 더 나은 이득을 수 있다고 알려져 있다¹⁷⁾. 따라서 천식의 경과를 개선하거나 완치를 목표로 하는 좀 더 안전하고 효과적인 제제 개발의 필요성이 높게 요구되고 있다.

전통적으로 한의학에서도 특정한 약물을 태우거나 끓여서 발생하는 연기나 증기를 흡입하여 호흡기 질환을 치료했던 기술이 있어왔으나¹⁸⁾, 이러한 기술들이 연구발전을 통해 널리 보급되어 활

용되지 못하고 있다. 따라서 호흡기질환에 대한 한약 치료의 효과를 높이기 위한 모색으로서 한약을 이용한 흡입제의 연구는 매우 중요한 주제라고 할 수 있다. 이에 한약물의 흡입제형 개발을 위한 선행연구로서 최근 Pubmed에 발표된 보완대체의학 영역에서의 천식 흡입치료제 연구 경향을 살펴보았다.

PubMed에서 검색어를 “asthma AND (inhaled OR inhalation OR inhaling OR nebulized)”으로, 검색조건은 Title/Abstract, Limits: published in the last 10 years, Complementary Medicine으로 검색한 결과 하여 1차로 총 202편의 논문이 검색되었다. 이 중 스테로이드와 같은 기존의 서양의학 치료제를 대상으로 하거나, 천식유발 항원의 흡입 또는 실험적 흡입유발에 대한 내용을 다룬 논문들을 제외한 결과 총 5편의 논문이 해당되었다.

검색된 논문의 연도별 분포는 2008년 1편, 2007년 2편, 2005년 1편, 2004년 1편으로 대부분의 연구가 최근 5년 이내에 이루어지고 있어 흡입제형에 대한 연구가 최근에 활발하게 이루어지고 있는 연구경향과 일치하고 있다. 각 나라별 발표 편수를 살펴보면, 중국 2편, 미국 1편, 영국 1편, 한국 1편이었으며, 연구의 형태는 문헌고찰이 2편, 실험논문이 2편, 임상시험이 1편이었다(Table 1). 논문에서 다룬 intervention에 대하여 살펴보면 glutathione에 관한 논문이 2편, 유용성 미생물 발효액 (microorganism fermentation extract; EM-X)에 관한 논문이 1편, ginkgolide와 ginkgolide를 포함한 복합 중약 단량체 처방 (compound Chinese herbal monomer)에 관한 논문이 각각 1편이었다. 산화스트레스는 천식의 염증반응을 증강시키는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾. Glutathione은 free radical 같은 독소로부터 세포를 방어하는 항산화성분으로²⁰⁾ 폐의 염증 전단계 조절에서 중요한 역할을 한다²¹⁾. 그러나 glutathione 흡입치료의 천식에 대한 효과는 아직 대조군 연구를 통해서 평가되지 않았으며⁷⁾ 아황산염에 민감한 천식환자에서는 오히려 기관지수축을 유발할 수 있다고 하였다²²⁾. 유용성 미생물

발효액(EM-X)은 광합성 세균, 유산균, 효모를 포함하는 현미, 파과야, 해초로 구성되어 in vitro 에서 암세포의 성장을 감소시키고²³⁾ 산화스트레스에 대하여 간과 신장을 보호하며²⁴⁾ 항염증 효과가 있다고 알려져 있다²⁵⁾. 천식생쥐모델에서는 산화스트레스 지표인 8-isoprostane에는 영향을 나타내지 않았으나 기도과민성을 감소시키고 Th2 관련 사이토카인들을 감소시키는 것으로 나타났다⁹⁾. Ginkgolide를 포함하는 은행엽의 복용은 천식환자의 기관지과민성과 증상점수를 유의하게 감소시킨다고 보고되었는데²⁶⁾ 알려져 있는데 ginkgolide 흡입치료는 천식환자의 증상점수를 대조군(생리식염수)에 비하여 유의성 있게 감소시켰고 ECP, FEV₁, PEF를 치료전보다 유의하게 개선시켰다¹⁰⁾. 또한 ginkgolide를 포함한 중약단량체 처방 (ligustrazin, baicalin, ginkgolide)도 천식기니피그모델에서 혈중 호산구수와 기관지폐포세척액 내 호산구수, 총세포수를 유의하게 억제하였고, 기도반응성을 억제하였으며 조직학적 관찰에서 기도염증을 감소시켰다¹¹⁾.

이러한 사실들을 종합하면 우선 보완대체의학 영역에서 천식의 흡입치료에 대한 연구들이 많지 않음을 알 수 있었고, 임상시험은 특히 적었으며, 제형 자체를 연구한 논문은 없었음을 알 수 있다. 향후 한약처방과 고유의 훈법에 바탕하여 흡입제 개발 대상을 탐색하고 제형자체의 개발에 대한 연구가 심도있게 이루어져야 되리라 생각된다.

V. 결론

최근 10년간 Pubmed에 발표된 천식의 흡입치료와 관련된 보완 의학 논문들을 분석한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 검색된 논문은 총 5편으로 review가 2편 실험연구가 2편, 임상연구가 1편이었다.
2. 대상 약물별 논문은 글루타티온이 2편, EM-X

가 1편, ginkgolide 및 ginkgolide를 포함한 복합 중약단량체가 각각 1편이었다.

3. 글루타티온 흡입치료는 항산화효과를 통하여 호흡기질환의 치료에 유효할 것으로 기대되지만 시행된 대조군 연구가 없으며 아황산염에 민감한 천식환자에서 기관지수축을 유발할 수 있다.

4. 유용성 미생물 발효액(EM-X)의 흡입치료는 천식생쥐모델에서 기도과민성을 감소시키고 Th2 관련 사이토카인들을 감소시켰다.

5. Ginkgolide 흡입치료는 천식환자의 증상점수를 대조군에 비하여 유의성 있게 감소시켰고 ECP, FEV₁, PEF를 치료전보다 유의하게 개선시켰다.

6. 중약 단량체 처방은 천식기니피그모델에서 혈중 호산구수와 기관지폐포세척액 내 호산구수, 총세포수를 유의하게 억제하였고, 기도반응성을 억제하였으며 조직학적 관찰에서 기도염증을 감소시켰다.

참고문헌

1. Hillery AM, Lloyd AW, Swarbrick J. Drug delivery and targeting; for pharmacists and pharmaceutical scientists. London: Taylor and Francis, 2001. p.2.
2. Choi HJ, Bang NY, Song BW, Kim NJ, Rhyu BH. Survey on the preference for the dosage forms of oriental herbal medicine. Kyunghee Medicine 2004;20(1):46-57.
3. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. Eur Respir J. 2006;28(5):1042-1050.
4. Barnes PJ. Anti-inflammatory therapy for

- asthma. *Annu Rev Med* 1993;44:229-242
5. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(3 Pt 2):S1-53.
 6. Tayab ZR, Hochhaus G. Pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of inhalation drugs: application to targeted pulmonary delivery systems. *Expert Opin Drug Deliv*. 2005;2(3):519-532.
 7. Allen J. Inhaled glutathione for the prevention of air pollution-related health effects: a brief review. *Altern Ther Health Med*. 2008;14(3):42-44.
 8. Prousny J. The treatment of pulmonary diseases and respiratory-related conditions with inhaled (nebulized or aerosolized) glutathione. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2008;5(1):27-35.
 9. Do JS, Seo HJ, Hwang JK, Kim JH, Nam SY. Effective microorganism fermentation extract (EM-X) attenuates airway hyperreactivity and inflammation through selective inhibition of the TH2 response independently of antioxidant activity. *Int J Mol Med*. 2007;20(4):631-635.
 10. Ni J, Dong JC. Clinical study on ginkgolide nebulised inhalation in treating bronchial asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005;25(8):696-699.
 11. Dong JC, Ni J, Gong ZH. Experimental study on prevention and treatment of bronchial asthma by compound Chinese herbal monomer recipe. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2004 Aug;24(8):717-721.
 12. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*. 2004;59(5):469-478.
 13. National Health Insurance Corporation. <http://www.nhic.or.kr/> 14. <http://medigatenews.com/Users2/News/etcNewsView.html?mode>
 15. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther*. 2002 Oct;96(1):23-43.
 16. Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet*. 2008;372(9643):1073-1087.
 17. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, Weiss ST. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(1):40-47.
 18. 김준명, 박양춘, 김병탁. 훈법중 흡입요법에 대한 문헌적 고찰. *혜화의학* 1999;8(1): 204-216.
 19. Kirkham P, Rahman I. Oxidative stress in asthma and COPD: antioxidants as a therapeutic strategy. *Pharmacol Ther*. 2006;111(2):476-494.
 20. Pompella A, Visvikis A, Paolicchi A, De Tata V, Casini AF. The changing faces of glutathione, a cellular protagonist. *Biochem Pharmacol*. 2003;66(8):1499-1503.
 21. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J*. 2000;16(3): 534-554.
 22. Marrades RM, Roca J, Barberà JA, de Jover L, MacNee W, Rodriguez-Roisin R. Nebulized glutathione induces bronchoconstriction in patients with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):425-430.
 23. Chui CH, Cheng GY, Ke B, Lau FY, Wong RS, Kok SH, Fatima S, Cheung F, Cheng CH, Chan AS, Tang JC. Growth inhibitory

- potential of effective microorganism fermentation extract(EM-X) on cancer cells. *Int J Mol Med.* 2004;14(5):925-929.
24. Aruoma OI, Deiana M, Rosa A, Casu V, Piga R, Peccagnini S, Dessi MA, Ke B, Liang YF, Higa T. Assessment of the ability of the antioxidant cocktail-derived from fermentation of plants with effective microorganisms (EM-X) to modulate oxidative damage in the kidney and liver of rats in vivo: studies upon the profile of poly- and mono-unsaturated fatty acids. *Toxicol Lett.* 2002;135(3):209-217.
25. Deiana M, Dessi MA, Ke B, Liang YF, Higa T, Gilmour PS, Jen LS, Rahman I, Aruoma OI. The antioxidant cocktail effective microorganism X (EM-X) inhibits oxidant-induced interleukin-8 release and the peroxidation of phospholipids in vitro. *Biochem Biophys Res Commun.* 2002;296(5):1148-1151.
26. Li MH, Zhang HL, Yang BY. Effects of ginkgo leave concentrated oral liquor in treating asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 1997;17(4):216-218.