

루우프 이뇨제 흡입이 항원유발후의 천식반응에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고영률 · 윤경애 · 김희주

서 론

루우프 이뇨제인 furosemide 흡입이 항원, 운동, 기타의 자극으로 유발된 즉시(immediate)기관지 수축을 방지할수 있음이 최근에 밝혀지고 있다.^{1)~4)} 그러나 이러한 즉시 기관지수축은 기관지천식반응중 초기천식반응(Early Asthmatic Response : 이하 EAR 이라함)이며, 뒤이어 3-10시간후에 나타나는 후기천식반응(Late Asthmatic Response : 이하 LAR이라함)이 EAR보다 시간적으로 오래 지속하고 정도도 심하여, 천식의 임상증상과 더 관련이 있으며, 기관지 과민반응(Bronchial Hyperreactivity : 이하 BHR이라함)상태를 초래하여 천식의 병태생리의 특성인 기도염증을 잘 반영한다.⁵⁾ 따라서 흡입 furosemide가 EAR 뿐만 아니라 LAR 및 후속 BHR을 억제 시키는지 여부는, 천식의 병태생리를 차단시킬수 있는가 또는 치료제로서의 가능성이 있는가를 판단하는데 중요하다. 지금까지 알려진 흡입 furosemide의 LAR 및 후속 BHR에 대한 연구는 Bianco등의 것이 유일하며,⁶⁾ 이에 대한 추시와, 소아 연령에서도 같은 작용이 있는지 여부는 밝혀지지 않았다.

* 이 논문은 1988년도 서울대학교 병원 임상연구비의 보조로 이루어짐

* 이 논문의 요지는 대한알레르기학회 1991년 추계학술대회에서 발표되었음

천식반응에 furosemide 흡입의 효과에 대한 기전은 불분명하다. 시험관내 (in vitro)에서 furosemide는 기도상피세포의 기저측막(basolateral membrane)에서 Na^+ 과 Cl^- 이온들의 동시이동과정을 억제시킴으로서 기관강내로 Cl^- 의 분비를 억제함이 밝혀져 있다.⁷⁾ 이러한 근거로 furosemide가 천식반응에서 방어적인 역할은 천식반응에서 생기는 기관강내의 Na^+ 과 Cl^- 의 이온 농도 변화⁸⁾를 억제함으로서 이루어진다는 설이 유력하다. Furosemide와 bumetanide는 신장세뇨관 상피세포에서 동일한 기전으로서 이뇨제로 작용하며, 또한 기도상피세포에서도 Na^+ , K^+ , 2Cl^- 의 동시이동작용을 억제함이 알려져 있다⁹⁾. 따라서 furosemide가 Na^+/Cl^- 의 이동에 대한 억제 때문에 천식반응을 약화시킨다면, bumetanide도 furosemide와 동일한 정도로 천식반응을 약화시킬것이다.

본 연구의 목적은 1) furosemide가 소아 알레르기성 천식환자에서 특이적 항원 유발에 대한 천식 반응중 EAR, LAR 및 후속 BHR에 미치는 효과를 평가하고 2) furosemide가 천식반응에 방어적인 효과가 있다면, 그 기전이 기관지상피 세포에서 Na^+/Cl^- 동시 이동억제에 의해 이루어지는 것인지 여부를 판명하고자, 기관지천식환자에서 특이항원을 흡입하여 나타난 천식반응에서 furosemide와 bumetanide 흡입의 효과를 측정하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

서울대학교 병원 소아과에 내원한 기관지천식환아 중 생리식염수 흡입(항원유발 직전 및 항원 유발 5시간)후 특이 항원인 집먼지 진드기(Dermatophagoides pteronyssinus extract; Bencard, 영국)에 EAR 및

LAR을 보인 이중반응자 17명을 대상으로 furosemide군 (10명)과 bumetanide군(8명)(1명 중복)으로 무작위로 구분하였다. 표1 과 표 2는 각군에 속한 환자의 임상적 특징으로서 furosemide군에서는 남아 9명 여아 1명이며 bumetanide군은 남아 3명 여아 5명으로 남녀비의 차이가 있었으나 신장, 체중, FEV₁의 예측치에 대한 비율, total IgE(PRIST), 특이 IgE(RA-

Table 1. Profile of 10 patients in the furosemide group

Patient No.	Age / Sex	Height cm	Weight kg	FEV ₁ %Pred.	Total IgE PRIST	Specific IgE RAST	Baseline PD ₂₀
○ 1	6 6/12/M	120	22	70.2	252	3.6	53.08
● 2	13 2/12/F	148	38	85.5	1930	4.1	4.25
□ 3	11 5/12/M	140	37	87.6	2270	4.3	14.52
■ 4	9 9/12/M	129	28	79.1	246	4.2	19.95
△ 5	9 9/12/M	138	31	103.5	427	4.3	34.02
▲ 6	10 6/12/M	146	47	113.8	1050	4.3	88.28
◇ 7	11 11/12/M	144	41	79.7	693	3.9	146.44
◆ 8	12 1/12/M	147	38	72.5	462	4.1	12.29
× 9	7 5/12/M	119	27	105.3	4420	4.5	241.90
+ 10	9 2/12/M	127	25	77.6	1770	4.2	90.66
Mean	10 2/12	135.8	33.4	87.45	888.0*	4.15	38.81*
±1SD	±2 1/12	±11.1	±7.9	±14.93	(329-2387)¶	±0.25	(1.95-136.59)¶

* : Geometric Mean ¶ : Range of 1 S. D.

Table 2. Profile of 8 patients in the bumetanide group

Patient No.	Age / Sex	Height cm	Weight kg	FEV ₁ %Pred.	Total IgE PRIST	Specific IgE RAST	Baseline PD ₂₀
○ 1	13 2/12/F	148	38	85.5	1930	4.1	4.25
● 2	11 4/12/M	152	42	91.0	760	4.1	102.36
□ 3	7 8/12/F	130	26	71.8	2530	3.9	41.31
■ 4	7 /M	128	35	89.9	307	4.5	80.07
△ 5	10 11/12/M	134	35	103.3	2690	4.1	206.96
▲ 6	9 4/12/F	132	26	116.3	475	4.3	41.03
◇ 7	10 11/12/F	141	40	100.2	1950	4.8	187.36
◆ 8	11 4/12/F	148	38	91.3	254	4.8	119.25
Mean	10 2/12	139.1	35	93.7	959.9*	4.24	63.76*
±1SD	±2 6/12	±9.3	±6.0	±13.3	(363-2535)¶	±0.29	(18.3-222.7)¶

* : Geometric Mean ¶ : Range of 1 S. D.

ST), 기저치 PD₂₀M(provocation dose of methacholine at 20% fall of FEV₁)에서는 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

2) 방 법

Furosemide(Lasix, Hoechst, 독일, 10 mg/ml)와 bumetanide(Burinex, Leo, 덴마크, 0.5 mg/ml)를 각각 4 ml씩 해당군의 환아들에 흡입시키고 생리식염수시와 동일한 항원으로 기관지유발검사를 시행하였고, 약물의 작용시간을 감안하여 폐기능검사측정중, 항원 유발후 5시간에 furosemide, bumetanide 흡입을 각각 반복하였다. 항원유발검사는 Chai등의 방법을¹⁰⁾ 변형해서 사용하여 FEV₁이 기저치(항원유발 직전)의 20%이상 저하될 때까지 항원의 농도를 증가시켰는데(생리식염수 흡입시에) furosemide나 bumetanide 흡입후의 최종항원농도는, 그전에 행하여진 각 개인의 생리식염수 흡입후의 항원유발검사와 동일하게 설정하였다. 폐기능 검사는 Microspira HI-298 (Chest, 일본)을 이용하여 FVC, FEV₁, PEFR, MMEF를 최종항원농도후 15분, 그 후 항원유발후 10시간동안 매시간과, 24시간에 측정하였고, 24시간 후에 FEV₁이 기저치의 90% 이상으로 회복된 시간에 (길게는 1주일후에) methacholine 기관지 유발검사를 시행하여, 그 전에 행하여진 기저치 methacholine 유발검사와 PD₂₀을 비교하였다. 항원유발후의 BHR 상태는 길게는 수주동안 지속하기 때문에¹¹⁾ 생리 식염수 흡입후 항원유발검사와 furosemide 혹은 bumetanide 흡입후 항원유발검사와의 시간 간격은 최소한 2개월이상으로 하였다.

결 과

1) Furosemide 흡입후의 천식반응

Furosemide군 10명의 생리식염수 흡입후와 furosemide 흡입후에 항원유발후 FEV₁의 변화는 그림 1과 같다. 생리식염수 흡입후 항원유발시 15분후에 FEV₁은 기저치의 64.4±3.4(이하 Mean±SEM)% 이었고 1시간에 90% 이상으로 회복되다가 4시간부터 다시 저하되어 6시간에 58.9±4.3%의 최저치를 나타내고 24시간에 83.1±3.4%를 기록하였다. Furosemide 흡입후 항원유발시에는 15분에 86.1±3.6%이

었으며 회복되었다가 7시간에 74.4±4.1%의 최저치를 나타내고 24시간에 91.5±3.1%를 기록하였다. 즉 항원유발시의 기관지수축 양상은 생리식염수 흡입후와 furosemide 흡입후에 유사하였으나 그 정도는 furosemide 흡입시에 현저히 경감되었다. PEFR의 변화(그림 2)의 MMEF의 변화(그림 3)도 FEV₁의 변화와 유사하게 furosemide 흡입후에 항원에 의한 기관지수축의 정도가 생리식염수 흡입후의 그것보다 경

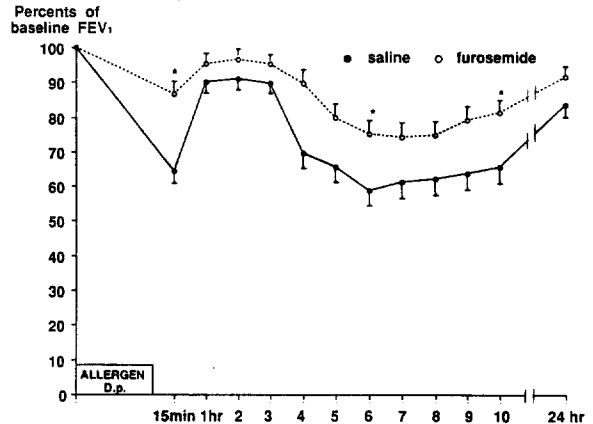


Fig 1. Postallergen timed FEV₁ changes in asthmatics after inhalation of saline (solid circles) and furosemide (open circles). Each asterisk denotes a significant difference between saline and furosemide values ($p<0.05$)

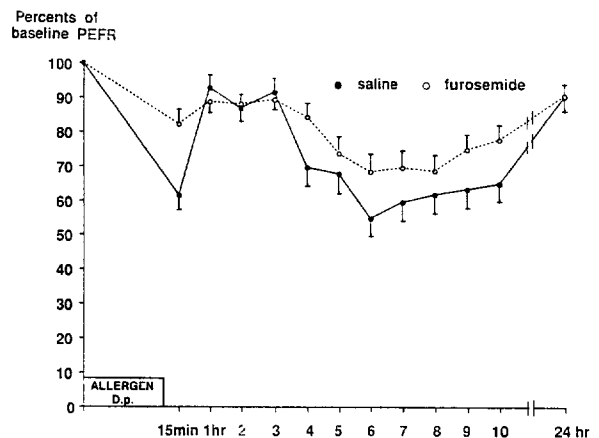


Fig 2. Postallergen timed PEFR changes in asthmatics after inhalation of saline (solid circles) and furosemide (open circles).

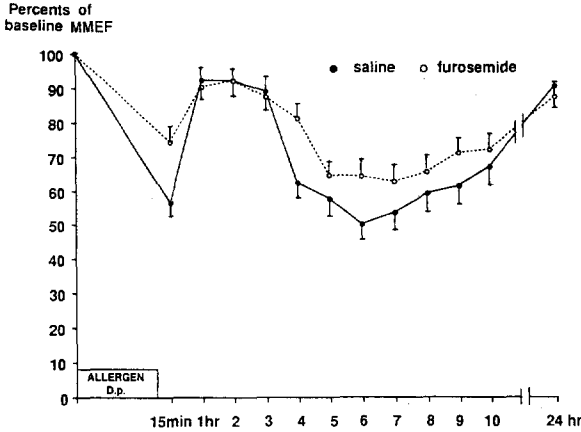


Fig 3. Postallergen timed MMEF changes in asthmatics after inhalation of saline (solid circles) and furosemide (open circles).

감되었지만 그 차이는 FEV₁의 변화만큼 현저하지는 않았다.

2) Bumetanide 흡입후의 천식반응

Bumetanide군 8명의 생리식염수 흡입후에 항원유발에 의한 FEV₁의 변화는 15분에 기저치의 66.7±3.0%이었고 1시간에 92.8±4.0%로 회복되다가 7시간에 58.8±4.7%의 최저치를 보이고 24시간에 79.3±3.2%를 기록하였다. Bumetanide 흡입후는 항원유발 15분에 66.5±2.6%이었으며 상승하였다가 7시간에 52.3±4.2%의 최저치를 나타내고 24시간에 78.3±3.0%를 기록하였다(그림 4). 즉 항원유발에 의한 기관지 수축의 양상 및 정도가 생리식염수 흡입후와 bumetanide 흡입후에 차이를 나타내지 않았고, 통계적인 의미는 없었지만 bumetanide 흡입후에 항원유발에 의한 기관지수축이 생리식염수 흡입후의 그것보다 그 정도가 더 심한 경향을 보였다. PEFr 및 MMEF의 변화도 FEV₁의 변화와 유사하게 생리식염수흡입과 bumetanide흡입간에 차이를 보이지 않았다(제시 안함).

3) Furosemide흡입의 초기 및 후기천식반응에 대한 효과

그림 1에서의 항원유발후 15분의 FEV₁의 변화치(EAR)와 각 환자의 항원유발후 3-12시간 사이의 최저치 FEV₁(LAR)을 생리식염수 흡입후와

furosemide 흡입후를 비교하여 그림 5에 제시하였다. LAR은 개인마다 최저치를 나타내는 시각이 다르므로 그림 1의 최저치와 다소 차이를 보인다. EAR은 생리식염수 흡입후 기저치의 64.4±3.4%, furosemide는 86.1±3.6%이었으며 LAR은 생리식염수 흡입후 기저치의 50.5±3.9%, furosemide 흡입후는 71.9±4.0%로서 EAR과 LAR 공히 생리식염수 흡입후보다 furosemide 흡입후에 통계적으로 의미있는(P<0.05) 감소상태를 나타내었다.

4) Bumetanide 흡입의 초기 및 후기천식반응에 대한 효과

그림 4에서의 항원유발후 15분의 FEV₁의 변화치(EAR)와 각 환자의 항원유발후 3-12시간 사이의 최저치 FEV₁(LAR)을 생리식염수 흡입후와 bumetanide 흡입후를 비교하여 그림 6에 제시하였다. EAR 및 LAR 공히 생리식염수 흡입후와 bumetanide 흡입후에 전체를 통하여 (as a group) 차이를 보이지 않았고, 각 개인에서도 생리식염수 흡입후에 비해, bumetanide흡입후에 20% 이상의 FEV₁차이를 나타낸 예가 없었다.

5) 항원유발후 1-10시간 사이의 기도수축 곡선하 면적(Area Under the Curve : 이하 AUC라 함)의 비교로 산출한 방울율

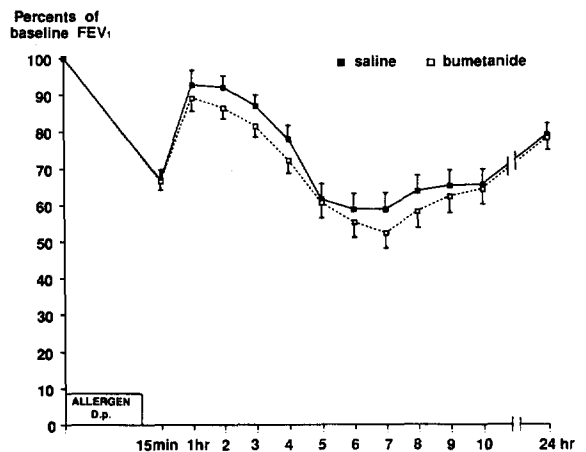


Fig 4. Postallergen timed FEV₁ changes in asthmatics after inhalation of saline (solid boxes) and bumetanide (open boxes).

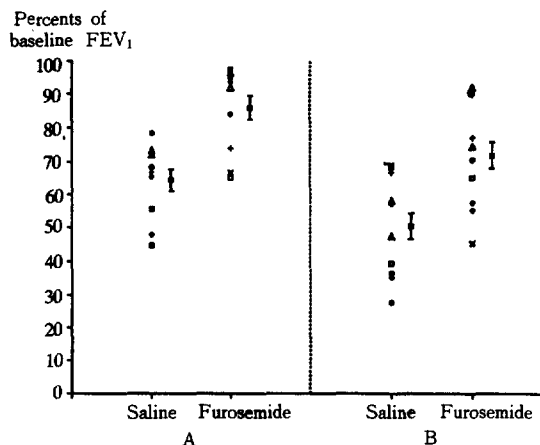


Fig 5. Effect of furosemide on the early(15 minutes)(A) and the late(from 3 to 12 hours)(B) asthmatic responses calculated from the changes in FEV₁. Values are expressed as percentage of baseline. Each symbol represents a patient shown in Table 1. The mean (±SEM) is shown to the right of each group of values.

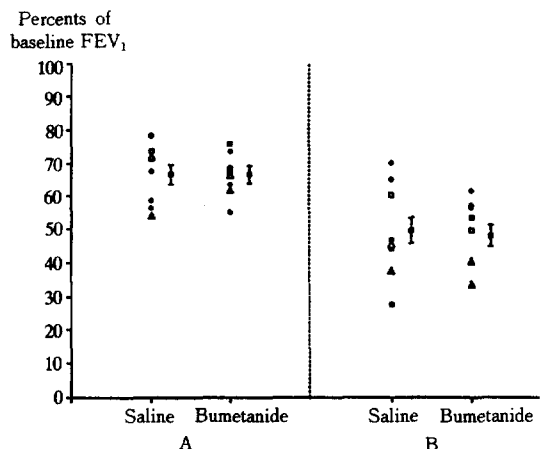


Fig 6. Effect of bumetanide on the early(15 minutes)(A) and the late(from 3 to 12 hours)(B) asthmatic responses calculated from the changes in FEV₁. Values are expressed as percentage of baseline. Each symbol represents a patient shown in Table 2. The mean (±SEM) is shown to the right of each group of values.

항원유발후 LAR을 좀 더 포괄적으로 평가하기 위해 항원유발후 EAR이 회복된 시기인 1시간 부터 10 시간 까지의 FEV₁ 변화곡선의 곡선하면적(AUC)을 각 환아에서 그림 7과 같이 생리식염수 흡입후와

furosemide 혹은 bumetanide 흡입후의 면적을 산출하였다. Furosemide군에서는 (그림 8) 생리식염수 흡입후의 AUC는 2.83 ± 0.41 이고 furosemide 흡입후의 AUC는 1.55 ± 0.34 로서 furosemide흡입후에는 생리식염수 흡입후에 비해 항원유발후 1-10시간동안에 기저치 FEV₁으로 부터의 변화가 경감되었다. Furosemide의 방어율을

$$\frac{\text{AUC saline} - \text{AUC furosemide}}{\text{AUC saline}} \times 100 \text{으로 정의하면}$$

방어율은 -60.2%을 기록한 1례를 제외하고는 9례가 20% 이상으로서 전체적인 평균은 $47.3 \pm 13.4\%$ 이었으며, 상기의 1례를 제외하면 9례의 평균은 $59.3 \pm 6.8\%$ 이었다.

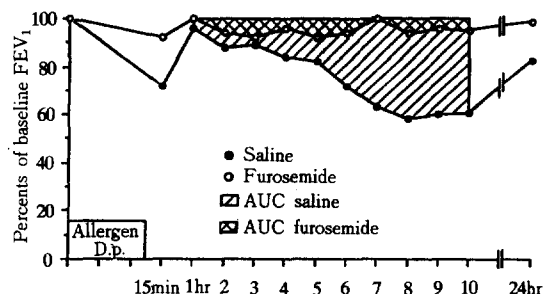


Fig 7. Area under the timed FEV₁ changes curve (AUC) of the patient No. 5 in the furosemide group.

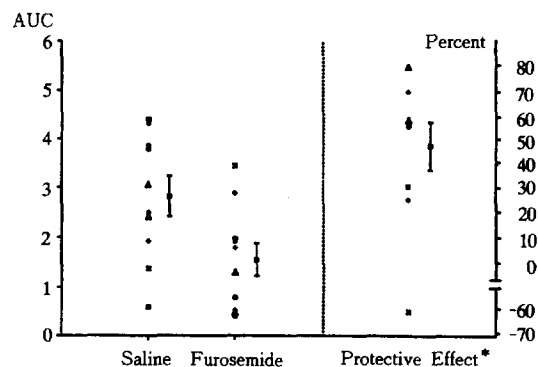


Fig 8. AUC values of the furosemide group during nine hours after allergen challenge and protective effect of furosemide. Each symbol represents a patient in Table 1. The mean (±SEM) is shown to the right.

$$* (\text{AUC saline} - \text{AUC furosemide}) / \text{AUC saline} \times 100$$

Bumetanide군에서는 (그림 9) 생리식염수 흡입후의 AUC는 2.77 ± 0.44 이고 bumetanide 흡입후의 AUC는 3.21 ± 0.35 로서 별로 차이를 나타내지 않았고, 도리어 bumetanide 흡입후에는 생리식염수 흡입후에 비해 기저치 FEV₁으로 부터의 변화가 심화되는 경향이였다. Bumetanide의 방어율은 -49.6%에서 11.2%까지 다양하였는데 그 평균은 $-14.8 \pm 7.6\%$ 이었다.

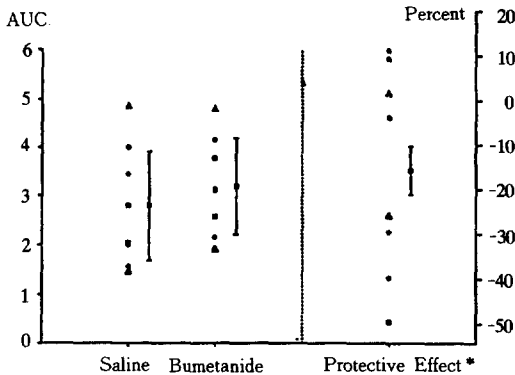


Fig 9. AUC values of the bumetanide group during nine hours after allergen challenge and protective effect of bumetanide. Each symbol represents a patient in Table 2. The mean ($\pm$ SEM) is shown to the right.

*(AUC saline-AUC bumetanide)/AUC saline x100

6) 비특이적 기관지 반응(NonSpecific Bronchial Reactivity : 이하 NSBR 이라함)의 변화

Methacholine에 의한 NSBR은 furosemide군에서 (그림 10) 항원유발전에는 기저치 PD₂₀가 4.25부터 241.9까지 다양하게 분포하였고 생리식염수-항원유발시에는 기저치보다 PD₂₀가 저하되는 경향이었는데 이 중 의미있는 (PC₂₀가 기저치의 1/2이하로) 저하는 총 10례중 6례에서 나타났으며 의미있게 (PC₂₀가 기저치의 2배 이상으로) 상승된 례는 없었다. Furosemide-항원유발시에는 기저치 보다 의미있게 저하된 례가 3례, 의미있게 상승된 례가 1례로서 전반적으로는 PD₂₀가 생리식염수-항원유발시보다 덜 저하되었다. 또한 생리식염수-항원유발시와 비교하여서는 의미있게 증가된 례가 5례, 의미있게 저하된 례는 1례로서 후자는 생리식염수-항원유발시보다

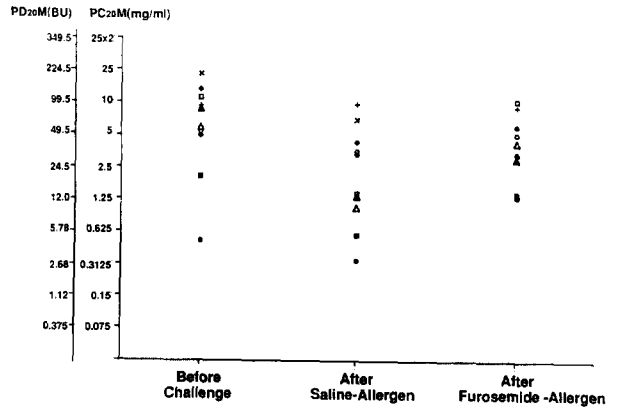


Fig 10. Methacholine PC₂₀(PD₂₀) measured before challenge and 24 hours after allergen challenge preceded by saline and furosemide inhalation. Each symbol represents a patient in Table 1.

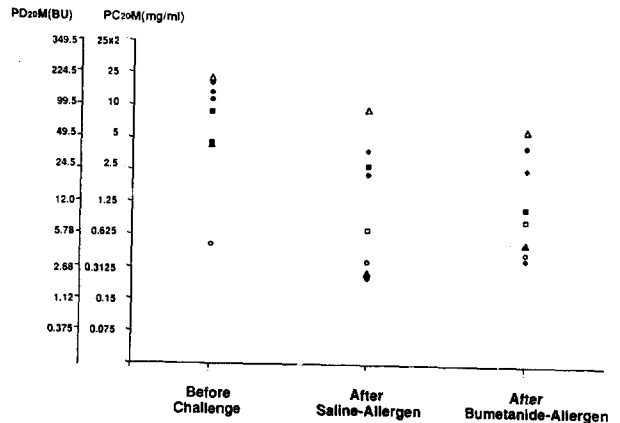


Fig 11. Methacholine PC₂₀(PD₂₀) measured before challenge and 24 hours after allergen challenge preceded by saline and bumetanide inhalation. Each symbol represents a patient in Table 2.

furosemide-항원유발시에 LAR 및 포괄적인 LAR 지표로 사용한 AUC가 상승된 예이었다.

Bumetanide군에서도 furosemide군과 같이 생리식염수-항원 유발시에는 기저치보다 PD₂₀가 저하되는 경향이였으며 이중 의미있게 저하된 례는 총 8례중 6례이었으며, 의미있게 상승된 례는 없었다(그림 11). Bumetanide-항원유발시에는 기저치보다 의미있게 저하된 례가 7례로서 생리식염수-항원유발시와 저하되는 수 및 정도가 비슷하였으나, 특히 제 4 례에서

는 생리식염수-항원유발시보다도 의미있게 더 저하되었다. 즉 furosemide군과 bumetanide군에서 공히 항원유발은 후속 BHR을 일으키며, furosemide는 항원유발후의 NSBR을 억제하는 경향이었고, bumetanide는 항원유발후의 NSBR에 별로 영향을 나타내지 않았다.

7) Furosemide 및 bumetanide의 기도수축에 미치는 직접적인 효과

제시하지는 않았지만 furosemide 및 bumetanide는 공히 흡입후 FEV₁에 대한 직접적인 영향을 나타내지 않았고, 또한 methacholine에 의한 기관지유발검사에서 기관지수축에도 영향을 나타내지 않았다.

고 안

Furosemide가 기관지 천식에 효과적일수 있다는 가능성은 비교적 최근에 발견된 사실로서 Bianco 등은 운동유발성 천식에서 흡입형의 furosemide가 운동후 기관지수축을 억제하는것을 처음 보고 하였다.²⁾ 뒤이어 이들은 초음파적 연무수분에 의한 기관지수축에도 효과적임을 밝히고,¹²⁾ 또한 항원 유발후에 생기는 EAR¹⁾ 및 이보다는 조금 덜 하지만 LAR도 경감시킴을 보고하였다.⁶⁾ 본 연구에서는 흡입성 항원인 D. pteronyssinus에 의한 천식유발반응에서, 흡입형의 furosemide가 소아년령에서도, EAR 및 LAR에 효과적이고 아울러 항원유발후에 심화되는 기관지와 민반응도 경감시키는 것으로 나타났다.

잘 알려진바와 같이 항원유발후의 EAR은 주로 기관지 평활근의 수축에 의한 초기현상에 불과하며, 천식의 병태생리학의 중요한 것은 기관지의 염증을 주로하는 LAR 및 기관지 과민반응 상태이다.⁵⁾ 따라서 천식의 치료제로서의 궁극적인 목표는 EAR뿐만 아니라 LAR 및 기관지과민반응을 방지하는데 있으며,¹³⁾ 이러한 점에서 흡입형의 furosemide는 천식치료제로서 가능성을 가지고 있다. 본 연구에서 furosemide는 EAR의 정도를 반 이상으로 경감시키는데 반해 LAR의 정도는 약 2/5를 경감시키며 기관지 과민반응상태도 약 반수 정도에서 경감시켰다. EAR을 억제하는데 있어서 β_2 agonist는 거의 완전하

며 cromolyn sodium(이하 DSCG라함)은 3/4정도를 경감시키며, steroid는 거의 효과가 없으며, LAR을 억제하는데 있어서 β_2 agonist는 거의 효과가 없으며 DSCG와 steroid는 그 정도를 약 2/3 경감시킨다는 보고¹⁴⁾와 비교할때 흡입형의 furosemide는 DSCG와 같은 약리작용을 가지면서 그 효과는 DSCG보다 조금 덜 하였다. 항원유발후 기도과민반응 상태에는 Bianco등의 것⁶⁾과는 달리 경감시키는 경향이었는데 이는 좀 더 추구되어야 하겠지만 LAR이 항원유발후에 기도내로 유입되는 다양한 염증세포들에서 유리되는 화학매개체의 지속적인 유리때문에 생기며, 후속 BHR은 이에 따라 지속되는 기도염증에 의한 것이므로 LAR을 경감시키는 약제는 후속 BHR도 경감시킬 것이라 예측할수 있고, 실제로 LAR을 경감시키는 DSCG나 steroid도 후속 BHR을 경감시키는 것으로 알려져 있다.¹⁵⁾

Furosemide의 작용기전에 대하여는 논란이 많고 몇 가지 가설이 있을 뿐이다. 본 연구에서와 같이 furosemide가 안정시 기관지 운동긴장도에 별 영향이 없고 methacholine 유발 기관지 수축에도 영향을 끼치지 않으므로¹⁶⁾ furosemide의 천식기도에 대한 효과는 기도 평활근에 대한 직접적 작용은 아니라고 해석할 수 있다. 시험관(in vitro)내에서 furosemide는 상피세포의 기저외측막에서 sodium과 chloride의 동시이동을 방해함으로써 기관지강내로의 chloride ion의 분비를 억제시킨다.⁷⁾ 이와같이 epithelial lining fluid의 osmotic 혹은 ion의 성분을 변화시킴으로서, 항원 흡입후의 기관지강내의 비만세포에서 부터 화학매개체의 유리를 억제시키거나 운동이나 과호흡에 의해 생기는 hyperosmolarity를 방해하는 것으로서, 또는 sensory epithelial nerve의 반응을 변화시킴으로써, 천식반응의 억제효과가 나타날것이라 가정하고 있다. 실제로 rat에서 in vitro에서 항원유발후의 가장 초기현상으로서 기도점막의 luminal side에서 chloride분비의 증가가 기술되어 있으며¹⁷⁾ 다른 이뇨제인 amiloride는 시험관내와 생체내에서 평활근의 sodium ion이동을 감소시킴으로서 guinea pig에서 항원유발 기관지수축을 억제함이 보고되어 있고⁸⁾ 기관지천식환자에서 식염의 섭취를 증가시킴으로서 NSBR를 증가시킴이 보고되어있다.¹⁸⁾ 그러나 이와

같은 가설의 근거인 in vitro 연구에서는 furosemide를 관강표면(luminal surface)에 작용시키면 효과가 없고, 점막표면(mucosal surface)에 작용시켜야 Na^+ 과 Cl^- 의 동시이동억제 효과가 있는 반면에¹⁹⁾ in vivo 연구에서는 경구 혹은 정맥내로의 furosemide는 작용효과가 없고 기도의 관강내에 전달되는 분무형만이 효과가 있다.²⁾ 따라서 furosemide의 작용기전이 기도상피세포의 기저외측막에서의 Na^+/Cl^- 의 동시이동의 억제에 의해 이루어진다는 가설에 의문이 제기되며 이를 해결하기 위해서는 천식반응에서 관강표면의 osmolarity나 ion 이동을 측정하는 in vivo연구가 바람직하나 현실적으로 어렵다. 본 연구에 사용된 bumetanide는 furosemide의 작용부위와 마찬가지로 ascending loop of Henle에서 Na^+/Cl^- 이동의 강력한 억제제로서²⁰⁾ 기도상피세포에서도 동일한 작용을 가짐이 알려져 있는데⁹⁾ furosemide의 천식기도에서의 효과가 Na^+/Cl^- 의 기관강내로의 이동억제 때문이라면 bumetanide도 furosemide와 동일한 효과가 있을것이라 예측할수 있다. 그러나 결과에서 나타난 바와 같이 bumetanide는 furosemide와는 달리 EAR, LAR 및 후속 BHR에 전혀 효과를 보이지 않았다.

Furosemide와 bumetanide는 구조적으로는 비슷한 sulfonamide 유도체지만 bumetanide는 furosemide와는 달리 고지용성으로서 기도상피세포를 투과하여 흡수되는 성질이 강하다.²¹⁾ 이런 이유로 bumetanide는 작용부위라고 생각되는 관강표면에서 furosemide보다 빨리, 소실되기 때문에 furosemide와 같은 효과를 나타내지 못할 가능성이 있으나 본 연구에서는 항원유발전과 유발후 5시간의 두차례에 걸쳐 furosemide와 bumetanide를 흡입하게 하였고, 또한 bumetanide 흡입후 길어야 1시간 이내인 EAR에도 별다른 효과를 보이지 않았기 때문에 위와 같은 요인으로 furosemide와 bumetanide의 효과 차이가 생긴 것이라 생각하기 어렵다. 또한 O'connor 등은 최근에 AMP와 sodium metabisulfite에 의해 유발되는 기관지수축반응에서 furosemide는 효과적이지만 bumetanide는 효과가 없음을 보고하고 있다.²²⁾ 따라서 furosemide는 bumetanide와의 공통적이 아닌 다른 특성에 의해 천식기도에 효과적인 약리작용을 가진다 할 수 있다. 이제까지 알려진 furosemide와 bumeta-

nide의 다른 특성은 이독성(ototoxicity)와²³⁾ carbonic anhydrase(이하 CA라 함)활성도의 방해역할이다.²⁴⁾ Furosemide에 의한 CA활성도 억제는 in vitro에서 증명된 바 있으며²⁵⁾ 신경세포에는 CA가 풍부한데, 이 효소의 길항제는 perineural viscosity의 pH를 저하시킴으로써 효과적인 항경련제로서 작용함이 알려져 있으며²⁶⁾ furosemide에 의한 이독성도 내이의 신경세포에 존재하는 CA를 억제함으로써 '신경마비' 때문으로 해석된다. 따라서 기도수축에서 furosemide와 bumetanide의 다른 효과는 furosemide가 CA를 방해함으로써 기도신경으로 흥분성을 저하시키는 것으로 설명할 수 있다. 실제로 저 Cl^- 용액에 의한 기침에는 furosemide가 효과가 있는 반면 capsaicin에 의해 유도되는 기침에는 효과가 없는데²⁷⁾ 전자는 CA가 풍부한 myelinated afferent에 의해 매개되고²⁸⁾ 후자는 CA가 거의 없는 nonmyelinated C fiber에 의해 매개된다.²⁹⁾ Furosemide의 신경에 대한 효과는 또한, in vitro에서 신경적으로 매개되는 기관과 기관지 평활근의 수축을 억제하는 실험적 자료에서도 제시되고 있다.³⁰⁾

Furosemide의 작용기전으로서 또 하나의 가능성은 furosemide가 비만 세포나 다른 염증세포의 활성화를 방해하는 것이다. 이것은 furosemide와 약리작용이 유사한 DSCG가 비만세포의 활성화를 방해한다는 점³¹⁾에서 생각할 수 있으나 furosemide가 metabisulfite나 AMP에 의한 기도 수축을 억제하는데²²⁾ metabisulfite의 효과는 항히스타민제로 억제되지 않으므로⁹⁾ 비만세포의 활성화 방해가 furosemide 작용의 기전이라 말하기 어렵다.

결론적으로 furosemide는 항원에 의한 천식반응에서 EAR, LAR 및 후속 BHR을 감소시킴으로서 천식치료제로서의 가능성을 내포하고 있다. 그러나 실제 임상에서의 유용성은 DSCG를 포함한 효과적인 약제들의 존재로서, 현재로서는 단정짓기 어렵다. Furosemide의 천식기도에 대한 작용기전은 이제까지 가장 가능성있는 가설로 대두되어온 Na^+/Cl^- 이온 이동 억제에 의한 것이 아닐것으로 생각되며, furosemide의 기도신경 흥분성의 감소등 다른기전의 가능성에 대한 추구가 후속되어야 할것이다. Furosemide등 약제의 천식기도에 대한 연구는 치료

제로서의 가능성여부를 떠나서도 아직 정립되지 않는 천식의 병태생리를 이해하는데 많은 도움이 될 것이다.

요 약

루우프 이뇨제인 furosemide 흡입이 항원, 운동, 기타의 자극으로 유발된 즉시형 기관지수축을 방지할 수 있음이 밝혀지고 있다. 그러나 천식의 임상증상이나 병태생리상 특성인 기도염증을 반영하는 후기천식 반응에 대한 효과는 얼마 알려진 것이 없으며, furosemide의 천식반응에 대한 작용기전 중 유력하게 제시되는 Na^+/Cl^- 동시이동억제에 관해서는 논란의 여지가 많다. 본 연구는 1) furosemide가 소아 알레르기성 천식환자에서 특이적 항원유발에 대한 천식 반응인 초기천식반응(EAR), 후기천식반응(LAR) 및 후속 기관지과민반응(BHR)에 미치는 효과를 평가하고 2) furosemide가 천식반응에 방어적인 효과가 있다면, 그 기전이 기관지상피세포에서 Na^+/Cl^- 동시이동억제에 의해 이루어지는지 여부를 판명하고자, 기관지천식환자에서 집먼지진드기를 이용하여 유발된 천식반응에서 furosemide와, 이와 유사한 작용기전의 이뇨제인 bumetanide의 흡입과 생리식염수 흡입시 나타난 효과를 각각 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

- 1) Furosemide 흡입은 EAR뿐만 아니라 LAR에도 현저한 방어효과를 나타내었다.
- 2) Furosemide 흡입은 항원유발후의 BHR에도 현저한 경감효과를 나타내었다.
- 3) Bumetanide는 furosemide와는 달리 EAR, LAR 및 후속 BHR에 전혀 영향을 미치지 않았다.

결론적으로, 실제 임상에서의 유용성에 대하여는 좀 더 추구되어야 하겠지만, furosemide는 항원에 의한 천식반응에서 EAR, LAR 및 후속 BHR을 감소시킴으로서 천식치료제로서의 가능성을 내포하고 있다. 이러한 furosemide의 천식기전에 대한 작용기전은 이제까지 가장 가능성 있는 가설로 대두되어온 Na^+/Cl^- 이동억제에 의한 것이 아닐 것으로 생각되며,

furosemide의 기도신경 흥분성 감소등 다른 기전의 가능성에 대한 연구가 후속되어야 할 것이다.

- Abstract -

Effect of Loop Diuretic Inhalation on the Asthmatic Responses Provoked by Allergen

Young Y. Koh, M.D., Kyung A. Yoon, M.D.,
Hee J Kim, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine
Seoul National University

Inhaled furosemide, a loop diuretic that can interfere with ion and water transport across airway epithelium, prevents the immediate bronchoconstriction induced by exercise or allergen challenges in patients with asthma. To evaluate the effect of inhaled furosemide on both the immediate and late phases of the asthmatic response to the specific allergen challenge in patients with allergic asthma, and the role of inhibition of the Na^+/Cl^- cotransporter in the mechanisms of the protective properties of inhaled furosemide on asthmatic airways, seventeen asthma patients with dual responses to house dust mite(Dermatophagoides pteronyssinus) after normal saline were subjected to bronchial provocation with the same allergen after furosemide(n=10) or bumetanide(n=8) inhalation.

Pulmonary function(FVC, FEV₁, PEFR, MMEF) was monitored every one hour for 10 hours after allergen challenge, and 24 hours later methacholine sensitivity was measured. The data were compared between after furosemide or bumetanide inhalation and after normal saline inhalation. Treatment with furosemide profoundly inhibited both the early and late asthmatic reaction induced by a specific allergen challenge. Significant differences were seen in the postallergen bronchoconstrictor response to inhaled methacholine between after furosemide and after saline administration. Bumetanide, another loop diuretic, fails to inhibit both the early and late asthmatic reaction provoked by allergen, and to affect postallergen nonspecific bronchial hyperreactivity.

Although further investigation as to clinical asthma is needed, results suggest that inhaled furosemide has clinical benefit in the treatment of allergic asthma. As the airway effects of furosemide were demonstrated apart from bumetanide, the protective effect of furosemide may be independent of its shared properties with bumetanide, Na⁺/Cl⁻ transport inhibition.

REFERENCES

- 1) Robuschi M, Pieroni M, Refini M, Bianco S, Rossoni G, Magni F, Berti F: Prevention of antigen-induced early obstructive reaction by inhaled furosemide in (atopic) subjects with asthma and

- (actively sensitized) guinea pigs. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 10-16, 1990.
- 2) Bianco S, Vaghi A, Robuschi M, Pasargiklian M: Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by inhaled furosemide. *Lancet* 2 : 252-255, 1988.
- 3) Robuschi M, Gamboro G, Spagnotto S, Vaghi A, Bianco S: Inhaled furosemide is highly effective in preventing ultrasonically nebulised water bronchoconstriction. *Pulm Pharmacol* 1 : 187-191, 1989.
- 4) Nichol GM, Alton EFWF, Nix A, Geddes DM, Chung KF, Barnes PJ: Effect of inhaled furosemide on metabisulfite-induced bronchoconstriction and nasal potential difference in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 142 : 576-580, 1990.
- 5) Kay AB: Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 893-910, 1991.
- 6) Bianco S, Pieroni M, Refini M, Rottoli L, Siestini P: Protective effect of inhaled furosemide on allergen-induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* 321 : 1069-1073, 1989.
- 7) Welsh MJ: Inhibition of chloride secretion by furosemide in canine tracheal epithelium. *J Membrane Biol* 71 : 219-226, 1983.
- 8) Souhrada M, Souhrada MH, Souhrada JF: The inhibition of sodium influx attenuates airway response to a specific antigen challenge. *Br J Pharmacol* 93 : 884-892, 1988.
- 9) Widdicombe JH, Nathanson IT, Highland E: Effects of "loop" diuretics on ion transport by dog tracheal epithelium. *Am J Physiol* 245 : C388-C396, 1983.
- 10) Chai H, Farr RS, Froehlich LA et al.: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Im-*

- munol 56 : 323-327, 1975.
- 11) Cockcroft DW, Murdock KY : Changes in bronchial responsiveness to histamine at intervals after allergen challenge. *Thorax* 42 : 302-308, 1987.
- 12) Robuschi M, Vaghi A, Gamboro G, Spagnotto S, Bianco S : Inhaled furosemide(F) is highly effective in preventing ultrasonically nebulized water (UNH₂O) bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 137 : 412(Abstract), 1988.
- 13) Cockcroft DW : Therapy for airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 914-919, 1991.
- 14) Cockcroft DW, Murdock KY : Comparative effects of inhaled salbutamol, sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on allergen-induced early asthmatic responses, late asthmatic responses, and increased bronchial responsiveness to histamine. *J Allergy Clin Immunol* 79 : 734-740, 1987.
- 15) Svendsen UG, Frølund L, Madsen F, Nielsen NH, Holstein-Rathlou NH, Weeke B : A comparison of the effects of sodium cromoglycate and beclomethasone dipropionate on pulmonary function and bronchial hyperreactivity in subjects with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 80 : 68-74, 1987.
- 16) Vaghi A, Robuschi M, Chilaris M, Bianco S : Inhaled furosemide does not attenuate the bronchial response to methacholine in asthmatics(abstract). *Eur Respir J* 1 : 8S, 1988.
- 17) Sestini P, Perdue MH, Crowe SE, Marshall JS, Stead RH, Bienenstock J : Allergen and neurotransmitter-induced changes in ion transport in rat tracheal epithelium in vitro. *Am Rev Respir Dis* 137 : 219(Abstract), 1988.
- 18) Javid A, Cushley MJ, Bone MF : Effect of dietary salt on bronchial reactivity to histamine in asthma. *Br J Pharmacol* 93 : 884-892, 1988.
- 19) Frizzell RA, Field M, Schultz SG : Sodium-coupled chloride transport by epithelial tissues. *Am J Physiol* 236 : F1-F8, 1979.
- 20) Puschett JB : Sites and mechanisms of action of diuretics in kidney. *J Clin Pharmacol* 21 : 564-574, 1981.
- 21) Lala A : Diuretics : Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 29 : 57-87, 1985.
- 22) O'Connor BJ, Chung KF, Chen-Worsdell YM, Fuller RW, Barnes PJ : Effect of inhaled furosemide and bumetanide on adenosine 5'-monophosphate- and sodium metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1329-1333, 1991.
- 23) Rybak LP : Pathophysiology of furosemide activity. *J Otolaryngol* 11 : 127-133, 1982.
- 24) Ward AB, Heel RC : Bumetanide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use. *Drugs* 28 : 426-464, 1984.
- 25) Puschett JR, Goldberg M : The acute effects of furosemide on acid and electrolyte excretion in man. *J Lab Clin Med* 71 : 666-677, 1968.
- 26) Berliner RW, Orloff J : Carbonic anhydrase inhibitors. *Pharmacol Rev* 8 : 137, 1956.
- 27) Ventresca PG, Nichol GM, Barnes PJ, Chung KF : Inhaled furosemide inhibits cough induced by low chloride solutions but not by capsaicin. *Am Rev Respir Dis*

- 142 : 143-146, 1990.
- 28) Boushey HA, Richardson PS, Widdicombe JG, Wise JCM : The response of laryngeal afferent fibers to mechanical and chemical stimuli. *J Physiol (Lond)* 240 : 153-175, 1974.
- 29) Fuller RW, Dixon CMS, Barnes PJ : Bronchoconstrictor response to inhaled capsaicin in humans. *J Appl Physiol* 58 : 1080-1084, 1985.
- 30) Elwood W, Løtvall JO, Barnes PJ, Chung KF : Loop diuretics inhibit cholinergic and noncholinergic nerves in guinea-pig airways. *Am Rev Respir Dis* 143 : 1340-1344, 1991.
- 31) Kay AB, Walsh GM, Moqbel R, MacDonald AJ, Nagakura T, Carroll MP, Richerson HB : Disodium cromoglycate inhibits activation of human inflammatory cells in vitro. *J Allergy Clin Immunol* 80 : 1-8, 1987.