

# 만성비부비동염에서 스테로이드 치료의 최신경향

인제대학교 해운대백병원 이비인후과

김 용 완

## Updates of Steroid Treatment in Chronic Rhinosinusitis

Yong Wan Kim, MD, PhD

Department of Otorhinolaryngology, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

### 서 론

만성비부비동염(chronic rhinosinusitis)은 비강과 부비동의 만성적인 염증으로, 2개 이상의 증상이 있고, 그 중 하나는 코막힘과 비루(전비루 혹은 후비루)를 반드시 포함해야 한다. 가능한 다른 증상은 안면통/안면압박감과 후각소실 혹은 저하(어른), 기침(소아)이다. 증상은 적어도 12주 이상 지속되어야 한다. 부가적으로 CT상 OMU 나 부비동에 점막변화가 있거나, 비내시경상 비용이 있거나 주로 중비도에 점액농성 분비물, 점막비후 혹은 폐쇄가 있어야 한다.<sup>1)</sup>

2개의 주된 표현형으로 비용의 유무에 따라 만성 비부비동염 및 비용과 비용이 없는 만성비부비동염으로 나눌 수 있다.<sup>2)</sup> 비용은 비강 점막의 중양형태의 증식성(hyperplastic) 종창이며, 주로 부비동개구연합(ostiomaxillary complex)에서 발생한다.<sup>3)</sup> 만성비부비동염 및 비용은 비내시경상 양측 중비동에서 비용을 관찰했을 때, 진단할 수 있다. 만성비부비동염은 비용이 관찰되지 않을 때 진단될 수 있다.<sup>4)</sup>

만성 비부비동염의 원인은 아직 확실히 밝혀져 있지 않다. 두가지 주된 비용의 형태로써, 호산구성(eosinophilic)

만성비부비동염에서는 주로 비용과 연관되어 있고, 호산구가 높게 검출되며, IgE와 IL-5가 발견되는 반면, 호중구성 만성비부비동염에서는 IFN- $\gamma$ , IL-8, TNF가 높게 나타난다.<sup>1)</sup>

만성비부비동염에서의 스테로이드의 작용기전은 전염증 물질(proinflammatory products)을 위한 유전자 전사(gene transcription)를 억제하고, 염증세포의 이동을 감소시키고, 화학주성인자(chemotactic factor)를 감소시키고, 부착분자(adhesion molecule)를 감소시킴으로써 효과를 발현한다.<sup>5,20)</sup>

만성비부비동염의 일차진료 시 주로 사용하는 내과적인 치료방법은 스테로이드를 포함한 국소(코안으로 뿌리는) 혹은 전신(구강으로 복용) 스테로이드와 항생제, 그리고 비강세척이다.<sup>2)</sup>

본 연구에서는 만성 비부비동염 치료에 있어서 흔히 사용되는 전신 및 국소 스테로이드의 최신 경향을 살펴보고자 한다.

### 본 론

단기간 단독 구강 스테로이드(Short course oral steroid only)

단기간 전신스테로이드는 다양한 염증이 있는 경우에 광범위하게 사용되고 있다. 만성 비부비동염 환자에서도 빠른 효과를 얻기 위해서 7일~21일 정도 용량 변경 없이 혹은 감량하는 용법으로 종종 사용되고 있는데, 이

교신저자: 김용완, 48108 부산광역시 해운대구 해운대로 875 인제대학교 해운대백병원 이비인후과  
전화: (051) 797-2290 · 전송: (051) 797-2304  
E-mail: kimyw@paik.ac.kr

런 방법은 부작용 빈도를 감소시키는 것으로 보인다.<sup>6)</sup> 단기간 전신스테로이드와 관련된 부작용은 위장관 장애, 불면증 그리고 기분장애(mood disturbances) 등으로 알려져 있다. 최근 코크란 리뷰에서 474명의 만성비부비동염 및 비염환자, 8개의 무작위대조 연구를 대상으로 하여 구강으로 전신스테로이드 투여받은 환자와 위약 또는 아무런 치료를 받지 않은 대조군과 비교하였을 때, 건강관련 삶의 질[-1.24, 95% confidence interval(CI), -1.92~-0.56]와 증상정도(-2.84, 95% CI -4.09~-1.59)에서 의미 있는 호전을 보였지만, 근거는 낮은 수준(low quality evidence)이었음을 보여주었다. 6개월 후에는 위약과 큰 차이가 없는 것으로 밝혀졌다. 부작용은 위장관 불편감[risk ratio(RR) 3.45, 95% CI 1.11~10.78]과 불면증(RR 3.63, 95% CI 1.11~11.95)은 증가하는 것으로 보이지만, 기분장애(RR 2.5, 95% CI 0.55~11.41)는 확실하지 않을 것으로 보이고, 낮은수준의 근거를 보였다. 따라서 단기간의 전신스테로이드 인 경우, 일시적인 질병관련 삶의 질과 증상 개선이 있는 것으로 판단할 수 있고, 부작용으로 위장관장애 및 불면증을 야기할 수 있을 것으로 생각된다.<sup>7)</sup>

#### 부가적 치료의 단기간 구강스테로이드(Short course oral steroids as an adjunctive therapy)

총 78명의 환자를 대상으로 한 연구가 2개 있었다.

먼저 국소스테로이드치료에 단기 구강스테로이드를 추가한 경우로, 총 30명의 국소스테로이드를 사용하던 성인 만성비부동염 및 비염환자를 무작위 대조하여 구강스테로이드(oral methylprednisolone, 1 mg/kg, 21일간 tapering)를 투여하였다. 국소스테로이드 단독군에 비해서, 구강스테로이드를 추가한 군에서 nasal polyp score상의 polyp size의 의미있는 감소(-0.46, 95% CI -0.87~-0.05, 30명의 환자, 1~4 scale)가 있었다. 효과가 큰 연구이긴 하지만, 편견(bias)의 높은 위험과 장기간 자료가 없어서 평가하기에 확실치 않은 것으로 보인다.<sup>2)</sup>

48명의 소아환자에서 30일간의 항생제 치료에 15일간 구강스테로이드를 감량하여 치료한 군과 위약을 투여한 군 간의 비교연구가 있었다. 1차 결과로 증상정도(disease severity)와 2차결과로 CT점수로 비교하였다. 증상정도는 4가지 소아 만성비부비동염의 주요증상인

코막힘, 비루, 안면압박감, 기침)을 통합하여 점수화하였다. 항생제와 위약을 투여한 군에 비해 항생제와 구강스테로이드를 투여한 군에서 증상정도에서 현저한 호전[mean difference(MD)-7.1, 95% CI -9.59~-4.61, 45참가자, 0~40 scale]을 보였다. CT 점수에서도 차이(MD -2.90, 95% CI -4.91~-0.89)를 보였고, 낮은 수준의 근거수준으로 평가되었다. 3개월 추적관찰 데이터였고, 장기 추적관찰 데이터는 없었다.<sup>2)</sup>

#### 국소스테로이드(Intranasal steroid)

국소 스테로이드의 치료효과는 비염 재발의 빈도를 줄이고, 비염 재발의 시간을 증가시키고, 구강 스테로이드의 사용빈도를 줄이고, 개구 개존도를 향상시키고, 비내시경 점수를 향상시킨다.<sup>8-10)</sup> 구강스테로이드의 단기 사용시 효과는 뛰어나지만, 구강스테로이드의 장기간 치료시의 부작용을 피하기 위해 국소스테로이드가 더욱 널리 이용되어 왔다.<sup>4)</sup>

국소스테로이드는 만성비부비동염환자에서 종종 처방되지만, 시간, 빈도, 용량, 국소전달방법과 특정약물에서는 상당한 차이를 보인다.<sup>11)</sup> 국소스테로이드 약물의 분류는 1세대(beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, flunisolide and budesonide)와 2세대(fluticasone propionate, mometasone furoate, ciclesonide and fluticasone furoate)로 분류된다. 첫째, 약물 종류에 따른 차이를 보았을 때, fluticasone propionate와 beclomethasone을 비교한 연구에서 질병정도(disease severity)와 부작용으로 코피에서 매우낮은 수준의 근거(very low quality evidence)로서, 두 약물간 차이를 보이지 않았다. Fluticasone propionate와 mometasone furoate를 비교하였을 때 질병정도(비강증상점수, nasal symptom score)에서 매우낮은 수준의 근거로서, 두 약물간 차이를 보이지 않았다. 둘째, 용량에 따른 비교로써, 총 5연구 중, 3 연구는 mometasone furoate를 성인에서 400 ug vs. 200 ug, 소아에서 200 ug vs. 100 ug을 비교하였고, 2 연구는 fluticasone propionate를 800 ug vs. 400 ug으로 비교하였다. 질병정도와 비염크기(polyp size)에서 낮은 근거로 비슷한 결과를 보였고, 비염점수(polyp score)에서는 고용량에서 더 향상되었으나, 그 정도는 미미해서 확실치 않았다. 부작용으로 코피는 고용

량에서 중간수준의 근거로 더 많았다. 셋째, 국소전달방법으로, aqueous nasal spray와 aerosol spray를 비교한 연구는 한 연구가 있었으나 데이터가 불완전하여 의미 있는 결과라고 할수 없다.<sup>4)</sup>

### 스테로이드 비강세척(Steroid saline nasal irrigation)

비강전달방법으로 drops, sprays, aerosols, nebulizer 그리고 atomiser 등이 있고, 직접 부비동 관삽입술과 압축병(squeeze bottle)과 네티항아리(neti pot)를 이용한 비강세척 방법이 있는데, 비강세척 방법이 비강전달에 효율적이며, 특히 부비동수술이후 고용량 세척이 다른 방법에 비해서 더욱 효과적인것으로 보고되었다.<sup>12)</sup>

최근 비강식염수세척액에 스테로이드를 첨가한 스테로이드비강세척법이 보고 되었다. 111명의 만성비부비동염환자를 대상으로 부비동내시경수술을 시행한 이후, budesonide 1 mg 또는 beclomethasone 1 mg을 240 mL 압축병에 하루한번 비강세척을 하였고, SNOT-22(Sino Nasal Outcome Test 22)와 endoscopy score로 측정하였을 때, 각각 기저, 치료후 점수에서 SNOT22 ( $2.2 \pm 1.1$  vs.  $1.0 \pm 0.8$ ), endoscopy score ( $6.7 \pm 3.0$  vs.  $2.5 \pm 2.0$ )으로 의미있는 호전을 보였다.<sup>13)</sup> 또 다른 연구로 16명의 난치성 만성비부비동염(부비동내시경수술 및 국소스테로이드 및 단기간 구강스테로이드에도 반응없는) 환자에서 1mg budesonide를 500 mL 생리식염수에 섞어 하루 2회 3개월간 처치후 SNOT22( $50.2 \rightarrow 29.6$ ,  $p=0.006$ )와 Lund Kennedy score( $8.8 \rightarrow 5.1$ ,  $p=0.01$ )에서 호전을 보여, 81.3%에서 임상호전을 보였다.<sup>14)</sup>

안전성에 있어서 먼저 cortisol level로 시상하부뇌하수체부신계(hypothalamic pituitary adrenal axis)가 억제되는지를 살펴본 연구로서, 혈청, 소변, 타액 cortisol이 억제되지 않아서 안전함을 보여주었다.<sup>15,16)</sup>

안구내압력(Intraocular pressure)관련된 연구로서, 0.25 mg/1 mL budesonide를 240 mL 생리식염수에 혼합하여 비강세척을 시행후 4주 후 변화를 보았을 때, 안구내압력의 의미있는 변화가 없음을 확인하여 안전성을 보여주었다.<sup>17)</sup>

장기간 budesonide 비강세척 사용시의 안전성으로, 35 환자에서 평균 38.2개월(2.9년) 추적관찰시에 cortisol 수준이  $431.2 \pm 146.9$  nmol/L(평균  $\pm$  표준편차)(정상,

200~650 nmol/L)를 보여 시상하부뇌하수체부신계가 억제되지 않았음을 보여주었고, cosyntropin 자극검사에서도 시상하부뇌하수체부신계 억제를 보이지 않았다.<sup>18)</sup> 또한 48명의 환자를 대상으로 budesonide 비강세척을 22개월 간 하였을 때 11명의 환자에서 자극된 cortisol이 낮게 나왔고, 부신억제 증상을 보인 환자는 없었으며, 통계분석상 비강분무기와 폐흡입제를 동시에 사용한 환자에서 budesonide 비강세척을 하였을 때, 의미 있게 시상하부뇌하수체부신계 억제( $p=0.024$ )가 발생함을 확인하였다.<sup>19)</sup>

## 결론

만성비부비동염치료에서, 단기간의 단독 구강스테로이드는, 일시적인 질병관련 삶의질과 증상에 도움이 될 수 있고, 부작용으로 위장관 및 수면 장애를 발생시킬 수 있을 것으로 생각된다. 단기 구강스테로이드를 국소스테로이드나 항생제 치료에 부가적으로 사용하는 것은 단기적인 효과가 있을 것으로 기대되지만, 장기간의 관찰자료가 없어 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 국소 스테로이드는 약물에 따른 차이는 없을 것으로 생각되며, 높은 용량은 증상 호전에는 별 도움이 되지 않으나 코피, 등의 부작용은 오히려 증가시킬 수 있으므로 용량을 높이는 것은 주의가 필요할 것으로 생각된다. 최근 국소스테로이드나 단기간의 구강스테로이드에 호전이 없는 경우, 부비동내시경수술후에 스테로이드비강세척을 시행하는 것이 효과적이고 안전한 방법으로 보고 되고 있으며, 장기간 사용에는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 스테로이드 · 만성 · 부비동염.

## REFERENCES

- 1) Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Barroody F, Cohen N, et al. *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. Rhinol Suppl 2012;23: 1-298.*
- 2) Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Schilder AG, Burton MJ. *Short-course oral steroids as an adjunct therapy for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev 2016;4:CD011992.*
- 3) Larsen PL, Tos M. *Origin of nasal polyps: an endoscopic*

- autopsy study. *Laryngoscope* 2004;114(4):710-9.
- 4) Chong LY, Head K, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. *Different types of intranasal steroids for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011993.
  - 5) Mullol J, Obando A, Pujols L, Alobid I. *Corticosteroid treatment in chronic rhinosinusitis: the possibilities and the limits. Immunol Allergy Clin North Am* 2009;29(4):657-68.
  - 6) Niels Mygind TL. *Nasal Polyps Treatment: Medical Management. Allergy Asthma Proc* 1996;17:275-82.
  - 7) Head K, Chong LY, Hopkins C, Philpott C, Burton MJ, Schilder AG. *Short-course oral steroids alone for chronic rhinosinusitis. Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD011991.
  - 8) Delgado JM, Wise SK. *Topical steroid drops for the treatment of sinus ostia stenosis in the postoperative period. American Journal of Rhinology* 2006;20(6):563-67.
  - 9) Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. *Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;139(1):131-6.
  - 10) Jorissen M, Bachert C. *Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. Rhinology* 2009;47(3):280-6.
  - 11) Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, Lanza DC, et al. *Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3):S1-32.
  - 12) Thomas WW 3rd, Harvey RJ, Rudmik L, Hwang PH, Schlosser RJ. *Distribution of topical agents to the paranasal sinuses: an evidence-based review with recommendations. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(9):691-703.
  - 13) Snidvongs K, Prati E, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. *Corticosteroid nasal irrigations after endoscopic sinus surgery in the management of chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2(5):415-21.
  - 14) Kosugi EM, Moussalem GF, Simoes JC, Souza RP, Chen VG, Saraceni NP, et al. *Topical therapy with high-volume budesonide nasal irrigations in difficult-to-treat chronic rhinosinusitis. Braz J Otorhinolaryngol* 2016;82(2):191-7.
  - 15) Man LX, Farhood Z, Luong A, Fakhri S, Feldman RM, Orlander PR, et al. *The effect of intranasal fluticasone propionate irrigations on salivary cortisol, intraocular pressure, and posterior subcapsular cataracts in postsurgical chronic rhinosinusitis patients. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(12):953-7.
  - 16) Welch KC, Thaler ER, Doghramji LL, Palmer JN, Chiu AG. *The effects of serum and urinary cortisol levels of topical intranasal irrigations with budesonide added to saline in patients with recurrent polyposis after endoscopic sinus surgery. Am J Rhinol Allergy* 2010;24(1):26-8.
  - 17) Seiberling KA, Chang DF, Nyirady J, Park F, Church CA. *Effect of intranasal budesonide irrigations on intraocular pressure. Int Forum Allergy Rhinol* 2013;3(9):704-7.
  - 18) Smith KA, French G, Mechor B, Rudmik L. *Safety of long-term high-volume sinonasal budesonide irrigations for chronic rhinosinusitis. Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(3):228-32.
  - 19) Soudry E, Wang J, Vaezaefshar R, Katznelson L, Hwang PH. *Safety analysis of long-term budesonide nasal irrigations in patients with chronic rhinosinusitis post endoscopic sinus surgery. Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6(6):568-72.
  - 20) Oh JY, Cho JM, Shin DI, Kim JH, Park KJ, Cho CC. *Effect of frequent maxillary antral lavage on chronic paranasal sinusitis in children. J Clinical Otolaryngol* 1994;5(2):237-44.