

Oxymetazoline 국소투여가 배양된 사람 비점막에 미치는 영향 : 섬모운동의 변화 및 병리조직학적 소견*

이화여자대학교 의과대학 이비인후과학교실,¹⁾ 의과학연구소²⁾
홍순관¹⁾²⁾ · 김종남¹⁾ · 정성민¹⁾ · 김춘동¹⁾ · 변성완¹⁾

= Abstract =

Effects of Topical Application of Oxymetazoline on Cultured Human Nasal Mucosa : Changes of Ciliary Activity and Histopathologic Findings

Soon Kwan Hong¹⁾²⁾ · Chong Nahm Kim¹⁾ · Sung Min Chung¹⁾
Chun Dong Kim¹⁾ · Sung Wan Byun¹⁾

Department of Otolaryngology¹⁾ and Ewha Medical Research Center,²⁾ College of Medicine, Ewha Womans University

Objectives : The aim of this study is to obtain the basic knowledge for safer clinical use of oxymetazoline, one of nasal decongestants, by observing changes of ciliary activity and histopathologic findings after topical application of oxymetazoline to the cultured human nasal mucosa.

Methods : The nasal mucosa, obtained from the inferior turbinates in healthy non-smokers without any nasal symptoms or signs, was cultured and then, exposed to oxymetazoline solution at different concentrations from 0.0125% to 0.25%, containing no preservatives. Ciliary activity was observed under an inverted microscope and the histopathology of the mucosa was examined by light microscopy 1, 3, 6, 12, 24, and 48 hours after exposure, respectively.

Results : Oxymetazoline impaired ciliary activity and induced mucosal injury at dose- and time-dependent patterns. Once the ciliary activity disappeared, it was not restored at least for the next 48 hours. Furthermore, these functional and morphologic changes resulted from applying oxymetazoline at the concentration of clinical use.

Conclusion : Oxymetazoline as a topical vasoconstrictor should be administered for the minimal period even at clinical dose.

KEY WORDS : Oxymetazoline · Culture · Human nasal mucosa · Ciliary activity · Histopathology.

서 론

비강 질환의 대표적 증상 중의 하나인 비폐색의 완화

를 위하여 종종 혈관수축제를 사용한다. 이 제제는 혈관의 교감신경 수용체에 효능제로 작용하므로 전신적 투여시 혈압상승, 부정맥 등의 심혈관계 부작용을 유발

*본 논문은 1996년도 이화여자대학교의료원 임상연구비의 지원으로 이루어졌음.

할 수 있지만 국소적 투여로 이러한 부작용을 줄이는 방법이 소개된 이후¹⁾ 비폐색 완화를 위하여 국소 비점막 혈관수축제(이하 국소 비점막수축제라 함)를 보편적으로 사용하여 왔다. 국소 비점막수축제는 교감신경흥분성 아민(sympathomimetic amine) 계열과 imidazole 계열의 2가지로 크게 나눌 수 있는데 phenylephrine은 전자에, oxymetazoline은 후자에 속하는 대표적 약물이다. 그러나 국소 비점막수축제는 반동현상과 약물성 비염 등과 같은 부작용을 유발할 수 있다고 알려졌으며^{2,3)} 근래에는 비점막 상피세포와 그 섬모를 손상시킬 수 있다고 보고되었다^{4,5)}. 현재 우리나라의 경우 국소 비점막수축제는 의사의 처방 없이도 손쉽게 구입할 수 있어 이 약제의 남용 및 오용의 가능성이 크다. 이 약제사용에 대한 지침은 단지 약 설명서에 의존하고 있으나 이것은 비점막의 점액섬모기능에 관한 충분한 검토를 거치지 않았다고 생각된다. 따라서 다양한 농도의 비점막수축제가 사람의 비점막에 어떠한 영향을 주는지, 또한 그 양상은 어떠한 지에 대한 정확한 연구가 필요하다. 그러나 이 약제들에 관한 연구는 그 부작용 가능성 때문에 사람을 이용하는 임상실험에는 한계가 있어 기존 연구에서도 대부분 임상적으로 사용되는 농도로 실험하였다. 근래에 사람 비점막의 세포배양이 성공하면서 위와 같은 정확한 연구가 가능하게 되었으나 다양한 농도와 관련되어서는 phenylephrine에 관한 연구결과 정도만이 보고되었으며⁶⁻⁷⁾, 특히 oxymetazoline 국소투여가 비점막에 미치는 영향에 대한 연구보고는 없다.

이에 저자는 임상에서 사용되고 있는 대표적 국소 비점막수축제 중, 보존제가 첨가되지 않은 oxymetazoline hydrochloride를 배양된 비점막 조직에 여러 가지 농도로 다양한 시간동안 노출시킨 다음, 그 섬모운동 및 병리조직학적 변화를 관찰하여 비점막 조직에 미치는 영향을 알아봄으로써 이 약제의 임상적 사용에 지표가 되는 안전 농도 및 적정 노출시간에 대한 기초 자료를 제시하려는 목적으로 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법

1. 연구재료

비강 질환 및 비강 수술병력이 없고 비흡연자인 18~39세의 건강한 남성들의 하비갑개 비점막 15편을 배양

을 위한 연구재료로 사용하였다. 탐폰마취가 아닌 차단마취 혹은 전신마취 하에 하비갑개 중앙부위에서 약 15×15mm 크기의 비점막을 채취하였다.

2. 연구방법

1) 배양액의 제작

세포배양액은 Jorissen 등⁸⁾이 사용하였던 배양액을 이용하였다. 이 배양액은 50IU/ml 농도의 penicillin과 50µg/ml 농도의 streptomycin이 섞인 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium; Gibco BRL, Grand Island, NY)과 F12(Ham's nutrient F12; Gibco BRL, Grand Island, NY)의 1:1 혼합배양액(DMEM/F12)에 10% 농도로 Nu-serum(Collaborative Research Inc., Bedford, MA)을 넣고 10ng/ml 농도로 cholera toxin(Sigma, St. Louis, MO)을 첨가한 용액이다. Growth substrate인 collagen gel은 다음과 같이 제작하였다. 원액의 collagen 용액(rat tail type I; Collaborative Research Inc., Bedford, MA), DMEM, 7.5% sodium bicarbonate를 4℃ 하에서 5:4:1로 혼합한 다음 이 혼합용액 2ml를 넣은 배양용기를 37℃의 오븐 안에 약 30분 정도 놓아두었다. 이 과정을 마친 배양용기에는 collagen 용액이 sol 상태에서 gel 상태로 변하여 collagen gel이 약 3mm의 두께로 바닥에 깔려 있게 되며 이 처리를 한 35mm 배양용기를 세포배양에 사용하였다.

조직배양액은 세포배양액과 동일한 용액을 사용하였고 배양용기도 동일한 것을 사용하였으나 조직배양에서는 growth substrate인 collagen gel이 필요 없으므로 35mm 배양용기를 아무 처리하지 않고 사용하였다.

2) Oxymetazoline 용액의 제작

실험군을 위하여 보존제를 첨가하지 않고 oxymetazoline hydrochloride(Sigma, St. Louis, MO)를 배양액으로 희석하여 0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25% oxymetazoline 용액을 만들었다. 이는 실제 임상에서 사용하는 0.025% oxymetazoline 용액의 0.5배, 1배, 2배, 4배, 10배에 해당되는 농도이다. 한편 대조군 실험을 위하여 0% oxymetazoline 용액을 만들었는데 이는 oxymetazoline이 첨가되지 않고 배양액으로만 이루어진 용액을 말한다(이하 0% oxymetazoline 용액이라 함).

3) 비점막 상피세포의 분리 및 세포배양

채취된 비점막을 먼저 50IU/ml 농도의 penicillin과 50µg/ml 농도의 streptomycin이 용해되어 있는 상온의 생리식염수에 2회 세척하였다. 세척 후 penicillin (50IU/ml)과 streptomycin(50µg/ml)이 섞인 DMEM에 넣고 4℃에서 2시간 동안 보관한 다음 같은 DMEM에 2회 더 세척하였다⁹⁾. DMEM/F12 혼합배양액에 0.1% 농도로 protease(type 14; Sigma, St. Louis, MO)를 혼합하고 위에서 세척된 조직을 이 혼합배양액에 넣은 후 16~24시간 동안 4℃에서 보관하여 상피세포가 유리되도록 처리하였다. 이후 조직이 들어 있는 용기를 부드럽게 흔들면 상피세포가 부유액의 상태로 상피하 기질로부터 분리되게 된다. 이 부유액만을 피펫으로 채취하여 10분간 원심분리(150g)하면 상피세포는 바닥에 침전된다. 침전층에 DMEM/F12를 3ml 정도 넣어 부유한 후 다시 원심 분리하면 한번의 세척이 완료되며 이와 같은 세척 과정을 2회 더 시행하였다. 세척이 완료된 세포 침전물에 용기 당 세포배양액을 약 2 ml를 넣어서 세포부유액을 만들었다.

Growth substrate인 collagen gel이 없는 단순 배양용기에 세포부유액을 넣고 배양기(37℃, 5% CO₂/95% air)에서 1시간 동안 배양하였다. 이 과정에서 용기에 대한 부착성의 차이로 대부분의 섬유아세포는 제거된다. 1시간 후 배양용기 내의 부유층을 아주 조심스럽게 채취하여 collagen gel로 처리된 35mm 배양용기에 옮긴 다음 이 배양용기를 배양기에 넣고 배양을 시작하였다(37℃, 5% CO₂/95% air). 배양을 시작한 후 24시간이 경과하면 새로운 세포배양액으로 교환하였다.

4) Oxymetazoline 용액 투여

위 3)과정에서 새로운 세포배양액으로 교환하는 대신 2)과정에서 만들어진 0%, 0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25% oxymetazoline 용액을 배양용기 6개에 각각 넣은 후 배양을 계속하였으며 다시 24시간이 경과하면 동일한 농도의 oxymetazoline 용액으로 각각 교환하였다. 여기서 0% oxymetazoline 용액을 넣은 배양용기는 대조군이고 나머지 5개 배양용기는 각각 실험군이다.

5) 섬모운동 관찰

위 4)과정의 oxymetazoline 용액 투여 직전 관찰되는 여러 부위 중 섬모운동이 가장 활발한 부위를 선정

하여 각각 섬모운동을 관찰한 다음 oxymetazoline 용액 투여 후 1, 3, 6, 12, 24, 48시간에 각각 동일한 부위에서 섬모운동을 관찰하였다. 대조군과 실험군의 배양 용기를 위상차 도립 현미경(CK2, Olympus, Tokyo, Japan) 위에 놓고 실험에 대해서 사전 정보가 전혀 없는 세 사람의 판정자로 하여금 배양 중인 상피세포를 40배율 하에서 관찰하게 하여 두 사람이상이 판정한 소견을 해당 상피세포의 섬모운동 소견으로 삼았다. 섬모운동의 판정은 다음과 같이 하였다. 섬모운동이 왕성하여 정상적인 모습으로 관찰되는 경우를 정상(++), 섬모운동이 저하되어 관찰되는 경우를 감소(+), 섬모운동이 소실되어 관찰되지 않는 경우를 소실(-)이라고 판정하였다.

6) 섬모운동의 회복 판정

Oxymetazoline 용액 투여 후 배양 중인 비점막 상피세포의 섬모운동이 소실된다면 이 소실된 섬모운동이 회복될 수 있는지를 알아보기 위하여 5)과정의 각 농도에서 섬모운동이 소실된 시점 직후 세포배양액을 oxymetazoline이 첨가되지 않은 순수한 세포배양액으로 교환한 다음 다시 48시간 동안 배양하면서 섬모운동의 회복 여부를 관찰하였다.

7) 비점막 조직배양 및 oxymetazoline 용액 투여 후 병리조직학적 변화 관찰

하비갑개에서 채취한 비점막 조직들을 상온의 생리식염수에 2회 세척하여 혈구와 점액을 제거한 다음 조직배양액으로 2회 세척하였다. 이 조직들을 예리한 수술용 칼을 이용하여 한 군당 7개씩 모두 6군의 실험을 위하여 42개의 절편으로 나눈 다음, 한 군 7개의 절편은 대조군으로, 남은 5군 35개의 절편은 실험군으로 사용하였다. Collagen gel이 없는 35mm 배양용기에 조직 절편을 각각 한개씩 넣은 후 조직배양액 3ml를 넣고 모든 용기를 배양기(37℃, 5% CO₂/95% air)에서 24시간 배양하였다.

배양 시작 24시간 후 위 6군의 용기를 2)과정에서 만들어진 6가지 농도(0%, 0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25%)의 oxymetazoline 용액으로 각각 교환한 다음 조직배양을 계속하였다. 각 군 용기에 0, 1, 3, 6, 12, 24, 48시간의 배양시간을 배정하고 배정된 시간이 되면 배양기에서 꺼내어 병리조직학적 관찰을 위해 10% formalin 용액에 고정하였다. 고정된 절편은 he-

matoxylin & eosin 염색(이하 HE염색이라 함)을 하여 광학현미경으로 관찰하였다. 여기서 0시간 배양이라 함은 각 군에서 oxymetazoline 용액 투여 직전의 상태를 말하며 이 시점에서의 조직도 고정 염색하여 관찰하였다.

비점막 전층이 보이는 부위를 400배율 하에서 관찰하여 조직 손상의 정도를 다음과 같이 4등급으로 나누어 판정하고 조직 절편 하나당 무작위로 7시야를 관찰하여 조직 손상이 가장 심한 시야와 손상이 가장 적은 시야를 제외한 나머지 5시야에서 가장 많이 관찰되는 등급을 그 조직 절편의 대표 등급으로 간주하였다. 4등급 중 첫째는 정상 소견(-)으로써 점막 변화가 없거나 있더라도 경미한 섬모 유착 정도만 있어 섬모, 상피세포, 기저막 및 고유층이 정상으로 관찰되는 경우이고, 둘째는 정도의 손상(+)으로써 섬모 일부의 소실, 상피세포의 부종, 공포화 등의 이상 소견은 있지만 상피세포 자체의 소실은 보이지 않아서 상피층이 일정한 두께를 유지하고 있는 경우이다. 셋째는 중등도의 손상(++)으로써 세포간격의 이완, 고유층 부종, 상피세포 일부의 탈락(exfoliation), 기저막 비후 등 상피세포 자체에 손상이 있어 상피층이 일정한 두께를 유지하지 못하고 있는 경우이다. 넷째는 고도의 손상(+++)으로써 상피세포 대부분이 탈피되거나 기저막 궤양, 고유층 노출이 관찰되는 경우이다.

8) 통계 분석

0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1%, 0.25% oxymetazoline 용액을 투여한 각 실험군에 있어서 이 약제가 일으키는 섬모운동 변화와 병리조직학적 변화의 추이가 대조군과 비교하여 유의한 차이가 있는지를 검증하기 위해

여 Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test를 이용하여 5% 유의수준에서 각각 비교하였다.

결 과

1. Oxymetazoline에 의한 섬모운동의 변화(Table 1) 및 그 회복여부

대조군(0% oxymetazoline 용액)의 비점막 상피세포는 48시간 배양되는 동안 정상 섬모운동을 유지하였다. 0.0125% oxymetazoline 용액에서는 노출 1시간 후부터 3시간까지 섬모운동이 저하되어 관찰되었고 노출 6시간 후부터는 섬모운동이 관찰되지 않았다. 0.025%, 0.05%, 0.1% 및 0.25% oxymetazoline 용액에서는 노출 1시간 후부터 48시간 배양기간 내내 섬모운동이 관찰되지 않았다. 통계학적으로, 모든 농도(0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1% 및 0.25%)의 oxymetazoline 용액에 노출된 비점막 상피세포의 섬모운동 변화추이는 대조군과 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test).

한편 섬모운동이 소실된 시점에서 세포배양액을 oxymetazoline이 첨가되지 않은 순수한 배양액으로 교환하여 다시 48시간 배양하여도 그 섬모운동은 회복되지 않았다.

2. Oxymetazoline에 의해 유발된 병리조직학적 변화 (Table 2)

대조군에서는 48시간 배양하는 동안 특이한 비정상적 소견이 관찰되지 않았다(Fig. 1A). 0.0125% oxymetazoline 용액에서는 노출 3시간 후부터 섬모 일부의 소실, 상피세포 부종 혹은 공포화소견이 관찰되었고

Table 1. Changes of ciliary activity* of cultured nasal mucosa according to exposure time in different concentrations of oxymetazoline

Concentration of oxymetazoline	Exposure time (hour)						
	0	1	3	6	12	24	48
0% (control)	++	++	++	++	++	++	++
0.0125% [†]	++	+	+	-	-	-	-
0.025% [†]	++	-	-	-	-	-	-
0.05% [†]	++	-	-	-	-	-	-
0.1% [†]	++	-	-	-	-	-	-
0.25% [†]	++	-	-	-	-	-	-

*Grades of ciliary activity : (++) : normal strong ciliary activity ; (+) : decreased or weak ciliary activity ; (-) : no ciliary activity

[†] Significantly different from control ($p < 0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test)

Table 2. Histopathologic changes* of cultured nasal mucosa according to exposure time in different concentrations of oxymetazoline

Concentration of oxymetazoline	Exposure time (hour)						
	0	1	3	6	12	24	48
0% (control)	-	-	-	-	-	-	-
0.0125% [†]	-	-	+	++	++	++	++
0.025% [†]	-	+	++	++	++	++	++
0.05% [†]	-	++	++	++	++	++	++
0.1% [†]	-	++	++	++	++	+++	+++
0.25% [†]	-	++	++	+++	+++	+++	+++

*Grades of histopathologic changes : (-) : normal histology with or without mild ciliary adhesion ; (+) : mild injury (partial loss of cilia, edema and/or vacuolization of epithelial cells) ; (++) : moderate injury (intercellular space widening, edema of lamina propria, partial exfoliation of epithelial cells, hypertrophy of basal lamina) ; (+++) : severe injury (near total exfoliation of epithelial cells, injury of basal lamina)

[†] Significantly different from control ($p < 0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test)

(Fig. 1B) 노출 6시간 후부터는 상피세포의 간격 이완, 고유층 부종, 기저막 비후 등이 관찰되었으며 이같은 소견은 노출 48시간까지 관찰되었다. 또한 0.025% 및 0.05% oxymetazoline 용액에서는 이러한 변화가 좀더 빨리 진행됨을 볼 수 있었다(Fig. 1C). 0.1% 및 0.25% oxymetazoline 용액에서는 노출 1시간 후부터 상피세포의 간격 이완, 고유층 부종, 기저막 비후 등이 관찰되기 시작했고, 각각 노출 24시간 후 및 6시간 후부터는 대부분 상피세포의 탈락, 기저막 손상 등의 소견이 관찰되었다(Fig. 1D).

통계학적으로, 모든 농도(0.0125%, 0.025%, 0.05%, 0.1% 및 0.25%)의 oxymetazoline 용액에 노출된 비점막의 병리조직학적 변화 추이는 대조군과 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$, Wilcoxon matched-pairs signed-ranks test).

고 안

사람 비강내 혈관의 자율신경에는, 교감신경에 대하여 흥분 작용을 하는 α -수용체가 존재하고 여기에는 $\alpha 1$ -수용체와 $\alpha 2$ -수용체가 있으나 교감신경에 대하여 억제 작용을 하는 β -수용체의 존재유무는 확실치 않다¹⁰⁾¹¹⁾. 현재 주로 사용되고 있는 국소 비점막수축제에는 교감신경흥분성 아민 계열과 imidazoline 계열의 두 종류가 있는데 phenylephrine hydrochloride(Neo-synephrine)는 전자에, oxymetazoline hydrochloride(Drixine) 및 xylometazoline hydrochloride(Otrivin)는 후자에 속하는 대표적 약물로서, 각각 $\alpha 1$ -수용체 및

$\alpha 2$ -수용체에 효능제로 작용하여 점막내 혈관에 영향을 줌으로써 비점막을 수축시킬 수 있다¹²⁾.

국소 비점막수축제는 이같은 약리작용을 통하여 비폐색을 일시적으로 완화시킬 목적으로, 부비동염시 환기와 배농을 용이하게 할 목적으로¹³⁾, 그리고 비강 및 부비동 수술시 시야를 좋게 하면서 출혈을 감소시킬 목적으로¹⁴⁾ 사용되고 있으며, 정확한 농도로 일정기간만 사용하면 반동현상 및 약물성 비염과 같은 부작용²⁾³⁾이 발생하지 않는다고 보고되었다⁴⁾. 그러나 이러한 약제의 사용으로 상악동 점막내의 혈류량도 감소되어 생체 방어기능이 저하될 가능성도 있고¹⁵⁾ 이러한 약제가 비점막의 섬모에 손상을 줄 수 있으며⁵⁾ 이 섬모 손상은 부비동염의 발병과도 관련이 있다는 보고¹⁶⁾도 있으므로, 최근 등장한 부비동 내시경수술의 이론적 배경이 되는 점액섬모기능을 고려할 때 이러한 약제의 사용은 신중하여야 하며 점액섬모기능에 미치는 영향에 대하여는 좀더 검증되어야 할 필요가 있다. 한편 이러한 부정적인 영향은 국소 비점막수축제 자체보다는 여기에 첨가된 보존제 때문이라는 주장도 있고¹⁷⁾¹⁸⁾ 생체 실험상 비점막수축제의 반복 분무 과정에서 일어날 수 있는 물리적 손상과 건조효과의 가능성도 생각할 수도 있으므로 보존제가 첨가되지 않은 국소 비점막수축제만을 분무하지 않고 사용하는 실험실적 연구가 필요하다. 그러나 이 약제들에 대한 기존 연구들은 그 부작용 가능성 때문에 사람을 이용하는 임상실험에는 한계가 있어서 임상 사용 농도 혹은 그보다 낮은 농도로 실험한 경우가 대부분이었다. 근래에 사람 비점막의 세포배양이 성공하면서 위와 같은 연구를 할 수 있게 되었으나 약제의

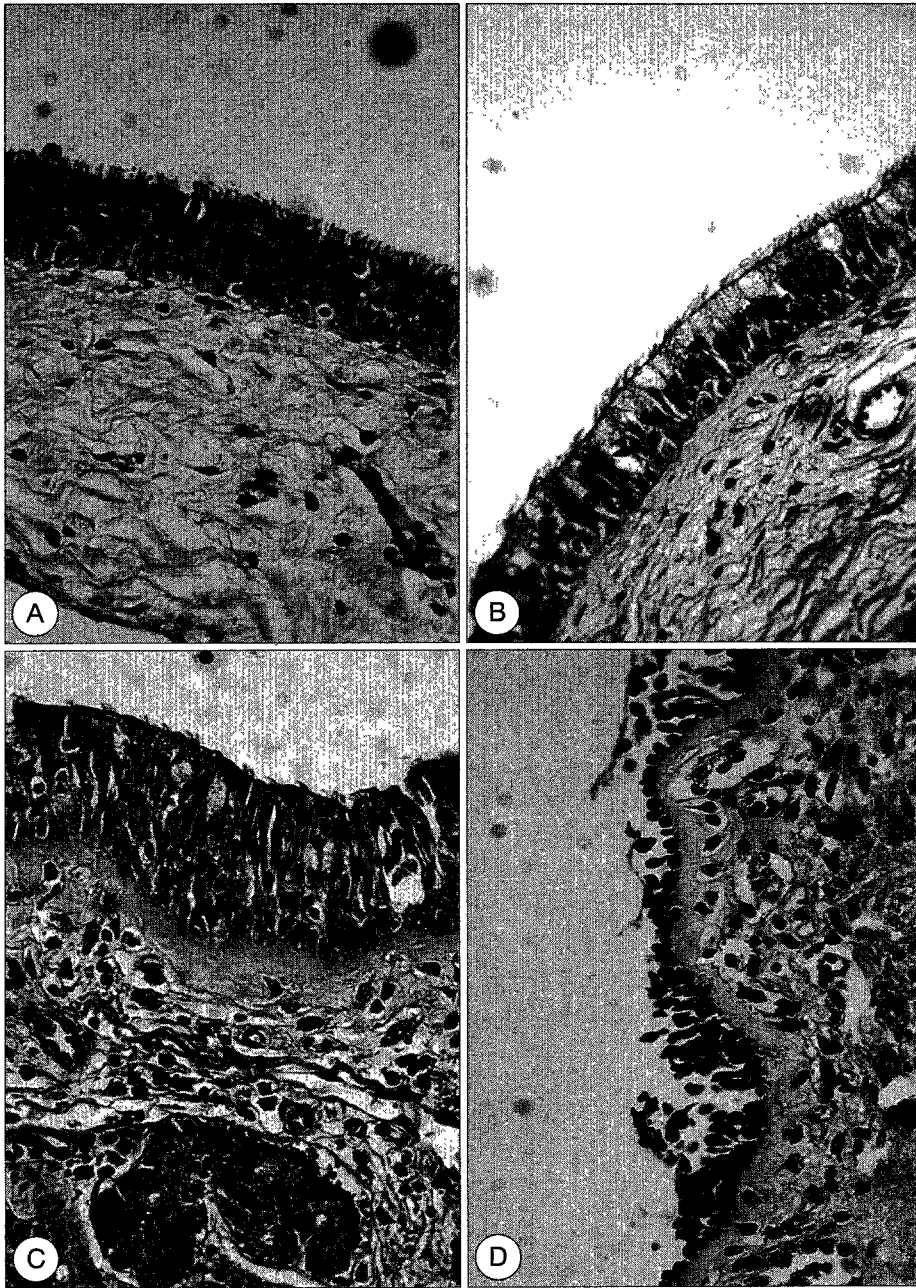


Fig. 1. Light micrographs of cultured nasal mucosae without (a) and with (b-d) exposure to oxymetazoline (HE stain, $\times 400$). A) The cultured nasal mucosa without exposure to oxymetazoline (control) shows normal histology. The mucosa consists of a pseudostratified ciliated columnar epithelium, a basal lamina, and a lamina propria. B) Mild mucosal injury is found in the nasal mucosa exposed to 0.0125% oxymetazoline solution for 3 hours. There are partial loss of cilia and vacuolization of epithelial cells. However, the basal lamina seems to be normal. C) Moderate mucosal injury is found in the nasal mucosa exposed to 0.05% oxymetazoline solution for 1 hour. In addition to the partial loss of cilia, it is noted that intercellular spaces of the epithelial cells are widened and the basal lamina is hypertrophied. D) Severe mucosal injury is found in the nasal mucosa exposed to 0.25% oxymetazoline solution for 12 hours. Most of the epithelial cells are exfoliated except the basal cells. Hypertrophy of the basal lamina and edema of the lamina propria are also noted.

농도에 대하여는 phenylephrine에 관한 연구결과 정도만이 보고되었기 때문에⁶⁾⁷⁾, 저자들은 imidazoline 계열의 대표적인 약제인 oxymetazoline을 다양한 농도로 국소투여했을 때 비점막의 변화에 대하여 연구하였다.

본 연구결과 임상 사용농도의 절반인 0.0125%의 oxymetazoline용액에서 노출 1시간만에 비점막 섬모운동의 저하가 관찰되었고 노출 6시간 이후에는 섬모운동이 소실되었으며 0.025% 이상의 모든 농도에서는 노출 1시간만에 섬모운동이 소실되었다(Table 1). 또한 0.0125% 및 0.025% oxymetazoline 용액에서는 각각 노출 6시간 및 3시간 후에, 0.05% 이상의 농도에서는 1시간만에 중등도의 병리조직학적 변화가 비점막에 발생하였다(Table 2). Oxymetazoline에 의한 이같은 변화 유형은 비점막의 섬모운동과 병리조직학적 변화가 농도 및 시간 의존형이라는 것을 시사한다. 또한 이러한 변화 유형은 phenylephrine을 이용하여 실험을 한 Hong⁶⁾의 연구결과와 비슷하다고 생각한다. 다만 임상 사용농도의 상대적 배율끼리 비교하여 볼 때, phenylephrine에 비하여 oxymetazoline이 상대적으로 좀더 일찍 비점막에 섬모운동 및 병리조직학적 변화를 초래하는 경향을 볼 수 있어서, oxymetazoline에 의한 비점막 손상정도가 좀더 크다고 생각한다. 한편 본 연구에서 비점막 섬모운동이 일단 소실되면 oxymetazoline이 없는 세포배양액으로 교환하여 다시 48시간 동안 배양하여도 그 섬모운동이 회복되지 않는 결과를 볼 수 있었는데, 이것은 oxymetazoline에 의한 섬모운동의 장애가 비가역적일 가능성이 높다는 것을 의미하는 것이며 이점은 phenylephrine을 이용한 Hong⁶⁾의 결과와 유사하다.

Oxymetazoline에 노출된 비점막은, 초기에는 섬모의 소실, 상피세포의 부종, 공포화 등의 병리조직학적 변화를 나타내며 손상이 진행되면서 세포간격의 이완, 상피세포의 탈락 등을 보인다. 즉 oxymetazoline은 항암제와 같은 세포독성약물이나¹⁹⁾ 상기도염을 자주 유발하는 폐렴구균²⁰⁾ 등이 상기도 점막에 일으키는 손상과 유사한 형태의 손상을 비점막에 유발시킬 수 있으며, 따라서 이러한 병리조직학적 변화는 oxymetazoline에 특이적인 변화가 아닌, 비특이적 변화라고 생각된다.

본 연구와 같이 세포배양을 이용한 연구는 실험실적 기법이므로 생체와는 다른 상황이라는 점에서 한계가

있을 수 있다. 즉 생체에서 상피세포의 섬모는 약물에 노출되기 전 점액층에 의해 보호를 받을 수 있고 세포 전체가 아닌 세포의 표면만 약물에 노출되며 호르몬 등의 생체조절 혹은 방어기전 등이 활동하고 있으므로 생체에서의 연구는 배양을 이용한 실험실적 연구와 차이가 있을 가능성이 있다. 그러나 임상 사용농도에서도 비점막이 기능적 및 형태학적으로 손상을 받는다는 본 연구결과 등을 고려해 보면, 현재 임상적으로 사용하는 oxymetazoline의 사용농도 및 투여기간을 가능한 최소화할 필요가 있다고 사료된다.

결 론

국소 비점막수축제인 oxymetazoline은 보존제 없이도 사람 비점막의 섬모운동 장애와 비정상적인 병리조직학적 변화를 유발시켰고 이같은 기능적 및 형태학적 손상은 농도 및 시간 의존유형을 보였으며 일단 섬모운동이 소실되면 적어도 48시간 동안은 이 변화가 비가역적임을 관찰하였다. 더구나 oxymetazoline은 임상적으로 사용하고 있는 농도에서도 비점막에 기능적 및 형태학적 손상을 주었다. 따라서 비점막의 점액섬모기능을 보존하는 측면에서는 현재 임상적으로 사용하는 oxymetazoline의 사용농도에서도 투여기간을 가능한 최소화할 필요가 있다고 사료된다.

References

- 1) Kully B : *The use and abuse of nasal vasoconstrictor medications. JAMA 1945 ; 127 : 307-310*
- 2) Fox N : *Chronic effect of epinephrine and ephedrine on the nasal mucosa. Arch Otolaryngol 1931 ; 13 : 73-76*
- 3) Mygind N : *Nasal allergy. 2nd ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1979 : 267-269*
- 4) Petruson B : *Treatment with xylometazoline (Otrivin) nose drops over a six-week period. Rhinology 1981 ; 19 : 167-172*
- 5) Phillips PP, McCaffrey TV, Kern EB : *The in vivo and in vitro effect of phenylephrine (Neo-synephrine) on nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport. Otolaryngol Head Neck Surg 1990 ; 103 : 558-565*
- 6) Hong SK : *Effects of phenylephrine on cultured human nasal mucosa : Changes of ciliary activity and histopathologic findings. Korean J Otolaryngol 1996 ;*

39 : 594-602

- 7) Min Y-G, Yun YS, Rhee CS, Sung MW, Lee KS, Ju MS, et al : *Effects of phenylephrine on ciliary beat in human nasal respiratory epithelium : Quantitative measurement by video-computerized analysis. Laryngoscope* 1998 ; 108 : 418-421
- 8) Jorissen M, Van der Schueren B, Van den Berghe H, Cassiman JJ : *Ciliogenesis in cultured human nasal epithelium. ORL* 1990 ; 52 : 368-374
- 9) Hisamatsu K, Ganbo T, Nakazawa T, Murakami T, Gleich GJ, Makiyama K, et al : *Cytotoxicity of human eosinophil granule major basic protein to human nasal sinus mucosa in vitro. J Aller Clin Immunol* 1990 ; 86 : 52-63
- 10) Borum P, Mygind N : *Inhibition of the immediate allergic reaction in the nose by the beta-2 adrenostimulant fenoterol. J Aller Clin Immunol* 1980 ; 66 : 25-32
- 11) Sanderson MJ, Dirksen ER : *Mechanosensitive and beta-adrenergic control of the ciliary beat frequency of mammalian respiratory tract cells in culture. Am Rev Respir Dis* 1989 ; 139 : 432-440
- 12) Andersson KE, Bende M : *Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993 ; 93 : 179-182
- 13) Bende M, Akerlund A, Intaglietta M, Arfors KE : *The effect of nose drops on an acute sinusitis : An experimental study in the rabbit. Am J Rhinol* 1992 ; 6 : 55-58
- 14) Tarver CP, Noorily AD, Sakai CS : *A comparison of cocaine vs. lidocaine with oxymetazoline for use in nasal procedures. Otolaryngol Head Neck Surg* 1993 ; 109 : 653-659
- 15) Kumlien J, Schiratzki H : *Blood flow in rabbit sinus during experimentally induced chronic sinusitis. Acta Otolaryngol (Stockh)* 1985 ; 99 : 630-636
- 16) Min YG, Kim HS, Suh SH, Jeon SY, Son YI, Yoon S : *Paranasal sinusitis after long-term use of topical nasal decongestants. Acta Otolaryngol (Stockh)* 1996 ; 116 : 465-471
- 17) Berg OH, Lie K, Steinsvag SK : *The effect of decongestive nosedrops on human respiratory mucosa in vitro. Laryngoscope* 1994 ; 104 : 1153-1158
- 18) Deitmer T, Scheffler R : *The effect of different preparations of nasal decongestants on ciliary beat frequency in vitro. Rhinology* 1993 ; 31 : 151-153
- 19) Giuliani I, Boiviéux-Ulrich E, Houcine O, Guenou C, Marano F. : *Toxic effects of mechlorethamine on mammalian respiratory mucociliary epithelium in primary culture. Cell Biol Toxicol* 1994 ; 10 : 231-246
- 20) Steinfort C, Wilson R, Mitchell T, Feldman C, Ruttman A, Todd H, et al : *Effect of Streptococcus pneumoniae on human respiratory epithelium in vitro. Infect Immunol* 1989 ; 57 : 2006-2013