

## 호흡기 질환에 있어서 Ambroxol의 임상효과에 대한 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

신 길 자 · 경 난 호

적십자병원 건강관리과

민 태 희

= ABSTRACT =

### Clinical Observation on the Expectorant Activity of Ambroxol

Gil Ja Shin, M.D. and Nan Ho Kyung, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University*

Tae Hee Min, M.D.

*Department of Physical Examination, Red Cross Hospital*

The expectorant effect of Ambroxol was observed in 13 cases of respiratory diseases (5 cases with bronchial asthma, 2 cases with acute bronchitis, 2 cases with lung ca, 2 cases with pneumonia, 1 case with chronic bronchitis and 1 cases with pulmonary tuberculosis) between Nov. '83 and Mar. '84.

The following results were obtained;

1) Clinical improvement of % of cases after treatment with Ambroxol was 78% of cough, 62% of frequency of sputum expectoration, 59% of amount of sputum volume, 80% of expectoration and 75% of color of sputum.

2) Clinical improvement of pulmonary function test was as follows;

(1) Improvement of less than 10% of FVC was 9 cases (69.2%) improvement between 10% and 20% of FVC was 3 cases (23.1%), and improvement of more than 20% of FVC was 1 case (7.7%)

(2) Improvement of less than 10% of  $FEV_1/FVC$  was 11 cases (84.6%), improvement between 10% and 20% of  $FEV_1/FVC$  was 2 cases (15.4%)

3) No remarkable side effects was observed.

호흡기질환 환자에서 흔히 나타나는 3대증상은 기침, 객담및 호흡곤란으로 특히 객담의 배출이 용이하지 못하면 2차감염증등의 심각한 합병증을 유발하게 되므로 호흡기질환의 치료에 있어서 거담의 역할은 매우 중요하다<sup>1)2)</sup>.

그러므로 거담을 잘 되게 하기 위하여 충분한수분의 공급, 체위를 이용한 거담 및 Ammonium chloride 나 potassium iodide 등의 거담제의 투여는 오래전부터 사용되어 오고 있으나 실제 임상적으로 이들 거담제의 치료효과에 대해서는 아직 논란이 많은 실정이다.

이에 저자들은 비교적 최근에 개발된 경구용 거담제인 Ambroxol의 거담효과와 부작용의 유무를 평가하고자 이화여자대학교 부속병원 내과외래및 입원환자를 대상으로 임상시험을 경험하였기에 그 성적을 보고하고자 한다.

연구대상 및 방법

1) 연구대상

1983년 11월부터 1984년 3월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 임상증상, 이학적 소견, 검사실 소견, 흉부 X-선검사, 폐기능검사, 기관지내시경 검사및 조직검사등에 의해 진단된 기관지천식 5예, 급성기관지염 2예, 폐암 2예, 폐렴 2예, 만성기관지염 1예, 결핵 1예의 13예를 대상으로 하였으며 연구 시작전에 면담을 통하여 환자의 동의를 얻었으며, Ambroxol 투여전, 최소한 2주전부터 다른 종류의 거담제의 복용을 금지시켰다.

2) 연구방법

대상환자에서 Ambroxol 60mg (2정)을 하루 3회 경구투여하였고, 임상증세, 이학적소견및 폐기능 검사를 투약 전후에 각각 비교하여, 그 효과를 판정하였다.

약제의 부작용을 평가하기 위하여 오심, 구토및 복통등의 유무를 자세히 관찰하였으며, Ambroxol 투여 전후에 혈청 빌리루빈치, 간기능효소치 및 뇨화학검사를 시행하였다.

환자의 추적관찰을 위해 다음과 같은 증상목록을 사용하여, 점수로써 임상증상의 호전을 판별하였으며 (표 1), 각 증상별 판별기준은 다음과 같다(표 2).

1) 연령별, 성별 분포

전 대상환자 13예의 연령분포는 17세부터 73세까지로 평균연령은 43.0±17.2세였고, 남자 4예,여자가 9

Table 1. Protocol for ambroxol study

A. Clinical symptoms

	before treatment	after treatment
1. cough	0,1,2,3	0,1,2,3
2. sputum		
frequency	0,1,2,3	0,1,2,3
daily volume	0,1,2,3	0,1,2,3
consistency	0,1,2,3	0,1,2,3
color	0,1,2,3	0,1,2,3
3. ease of expectoration	0,1,2,3	0,1,2,3
4. dyspnea	0,1,2,3	0,1,2,3

B. Pulmonary function test

	before treatment	after treatment
FVC		
FEV <sub>1</sub>		
FEV <sub>1</sub> /FVC		
Vmax 50%		
Vmax 75%		

C. Side effects

	before treatment	after treatment
G-I symptom		
nausea and vomiting		
indigestion		
abdominal pain		
Liver function		
SGOT/SGPT		
total bilirubin/direct bilirubin		
Routine urinalysis		
Others		

Table 2. Data recording

1. Cough	
	0 none
	1 early morning only
	2 occasional
	3 frequent
2. Sputum frequency	
	0 once or twice per day
	1 none
	2 3 to 6 times per day
	3 every hour or more
total daily vol.	
	0 none
	1 up to 1 egg cupful
	2 up to tea cupful
	3 more than tea cupful
consistency	
	1 fluid
	2 jelly-like
	3 thick and sticky
color	
	1 clear white
	2 white
	3 yellow green
3. Ease of expectoration	
	0 no expectoration
	1 easily
	2 with some difficulty (repeated coughs needed)
	3 with difficulty (much hard coughs needed)
4. Dyspnea	
	0 not present
	1 dyspnea climbing hills or stairs
	2 dyspnea on walking 100m
	3 dyspnea while dressing or talking

에였으며, 대상환자의 전체적인 임상적 특징은 다음과 같다 (표 3,4).

2) 임상증상의 호전

Ambroxol 투여후, 증상일지에 의하여 관측된 임상증상의 호전도를 보면 기침은 전 대상환자의 78%, 객담 빈도의 감소는 62%, 객담의 양 59%, 객담의 경도 80%, 객담의 색은 75%에서 호전을 보였다.

또한 거담의 용이도는 환자의 85%에서 호전을 보였

Table 3. Age and sex distribution of the patients

Age ( years )	M	F	total (%)
16 - 19	0	1	1 ( 7.7 )
20 - 29	0	2	2 ( 15.4 )
30 - 39	0	4	4 ( 30.8 )
40 - 49	1	0	1 ( 7.7 )
50 - 59	3	0	3 ( 23.0 )
60 - 69	0	1	1 ( 7.7 )
70 - 79	0	1	1 ( 7.7 )
Total (%)	4 ( 30.8 )	9 ( 69.2 )	13 ( 100.0 )

Table 4. Clinical diagnosis of the patients

Case No.	age	sex	Diagnosis
1	58	M	pulmonary tuberculosis, active, minimal
2	29	F	bronchial asthma
3	30	F	acute bronchitis
4	27	F	bronchopneumonia
5	58	M	lung Ca ( oat cell Ca )
6	33	F	acute bronchitis
7	31	F	bronchial asthma
8	66	F	bronchial asthma
9	17	F	bronchial asthma
10	73	F	chronic bronchitis
11	37	F	bronchopneumonia
12	52	M	lung Ca ( squamous Ca )
13	48	M	bronchial asthma

Table 5 Response of pulmonary function test after treatment of ambroxol of the patients

	0-10%	10-20%	>20%
FVC	9	3	1
FEV <sub>1</sub> /FVC	11	2	0

고 호흡곤란은 60%에서 호전되었다 (도 1).

Ambroxol 투여 전후에 시행한 폐기능검사의 소견은 노력성 폐활량 ( Forced vital capacity: FVC )의 10% 미만이 9 예 ( 69.2% ), 10~20% 3 예 ( 23.1% ), 20% 이상이 1 예 ( 7.7% )로 호전되었으며, 노력성 1 초성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 백분율은 ( FEV<sub>1</sub>/FVC : % ) 10%미만 11 예 ( 84.6% ), 10~20% 2 예 ( 15.4% )

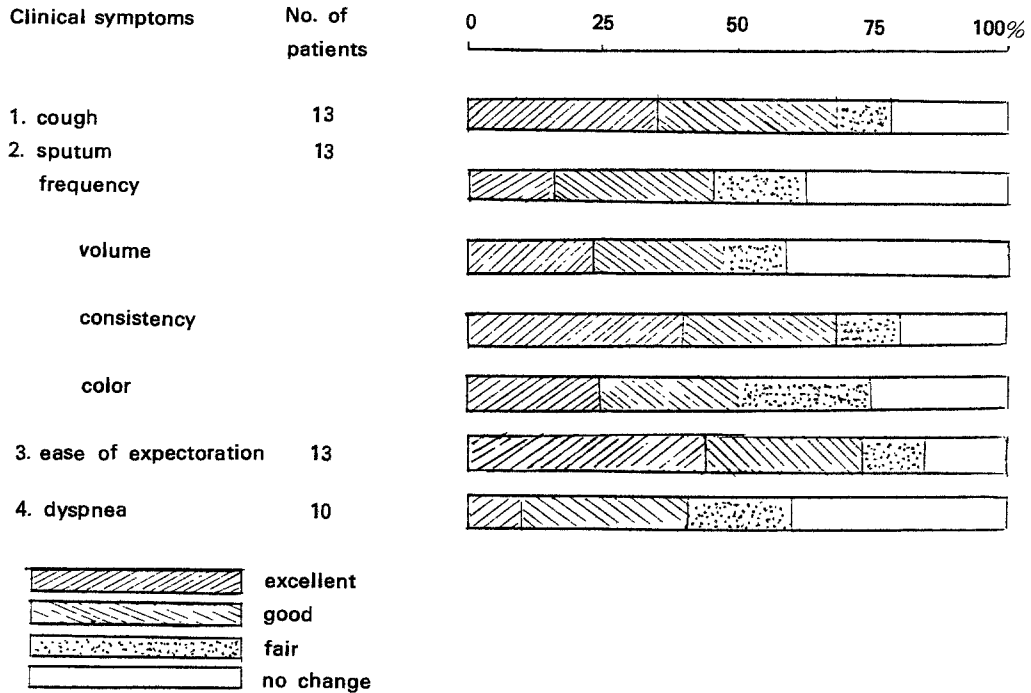


Fig 1. Response of clinical symptoms after treatment of Ambroxol of the patients.

호전되었다 (표 5).

### 3) 부작용

Ambroxol 투여기간중, 소화기 증상의 부작용이나 간장장애, 신기능장애의 심한 부작용은 관찰되지 않았다.

## 고 안

호흡기질환이 발생하게 되면, 이에 대항하기 위한 인체의 방어기전으로서 객담이 생기며, 이를 배출하기 위하여 기침이 동반되며, 호흡곤란도 초래하게 된다. 그러므로 객담배출에 장애가 있으면, 이로 인해 증상이 더 악화되거나, 심각한 2차감염증을 유발시킬 수 있으므로 거담은 호흡기질환의 치료에 있어서 매우 중요하다고 하겠다.

거담제가 환자치료에 이용되기 시작한 것은 2차대전 이전으로 Ammonium chloride, potassium iodide Ipecac 등이 쓰여왔으나, 실제적으로 임상효과가 현저하지 못하고 부작용이 나타나서 근래에는 잘 사용되지 않는다<sup>3)</sup>. 이런 고식적인 약물들은 하기도에서 생리적 분비물을 증가시켜 객담의 점액도를 희석시킴으로써 거담을 용이하게 하는데에 이론적 근거를 두고 있으며, 근래에는 기도점막운동 (mucociliary clearance)을

이용한 거담제에 대한 연구가 진전되고 있다<sup>4)5)6)</sup>.

기도점막운동이란 본래 인체의 방어기전의 하나로 기도점막표층의 섬모가 항상 규칙적으로 구강쪽으로 움직이고 있는 것으로 이것은 객담의 배출에 있어서 중요한 역할을 한다<sup>7)</sup>.

또한 이런 섬모운동에는 surfactant의 작용이 필수적이라는 것이 최근의 연구결과에서 발표되었다. Surfactant는 주로 clara cell이나 Type II pneumocyte에서 분비되어 폐의 표면장력을 감소시켜 폐의 확장부전 (collapse)을 방지하는 작용이 있으며 섬모운동이 없는 말초기도에서 섬모운동이 있는 부위까지의 객담의 이동에도 관여한다<sup>9)10)</sup>. 이런 surfactant의 생성을 촉진시킴으로써 거담효과를 나타내는 약제가 최근에

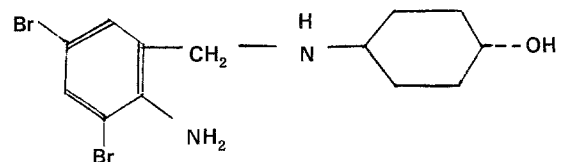


Fig. 2 Chemical structure of Ambroxol (trans-4-[(2-amino-3,5-dibromobenzyl)-amino]-cyclohexanol hydrochloride).

개발된 Ambroxol로서 그 구조식은 도 2와 같다.

Ambroxol은 투여후 처음 3일동안에 가장 그 효과가 현저하며, 계속함에 따라 안정상태를 유지한다.

약리작용으로 기도의 점액분비부에서 mucolytic effect와 폐포에서 surfactant-stimulating effect가 있으며<sup>4)</sup>, 이는 특히 호흡기 난조 증후군 (Respiratory distress syndrome) 등의 폐질환은 물론 중이염, 비염, 부비동염의 치료제로도 이용될 수 있다고 하겠다<sup>11),12)</sup>

또한 동물실험에서 Ambroxol이 기도내에서 그 기전은 확실하지 않지만, 항생제의 농도를 증가시킨다고 한다<sup>13)</sup>.

본 연구에서는 기침, 객담의 증상완화에 탁월한 효과를 보였고, 거담의 용이성은 85%에서, 호흡곤란은 60%에서 호전되었으며, 부작용은 없었다.

## 결 론

1983년 11월부터 1984년 3월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 호흡기 질환 13명의 환자를 대상으로 하여 Ambroxol을 투여하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Ambroxol 투여 후, 기침은 전 환자의 78%, 객담 빈도의 감소는 62% 객담의 양은 59%, 객담의 경도는 80% 객담의 색은 75%에서 호전되었다.

2) Ambroxol 투여전후에 시행한 폐기능검사의 소견은 노력성 폐활량 (Forced vital capacity:FVC)은 10% 이하에서 호전된 경우가 9예 (69.2%)이며, 10~20%의 호전이 3예 (23.1%), 20%이상 호전된 경우가 1예 (7.7%)였고, 노력성 1초성 호기량의 노력성 폐활량에 대한 백분율은 ( $FEV_1/FVC$ :%) 10% 이하 호전된 경우가 11예 (84.6%) 10~20% 호전이 2예 (15.4%)였다.

3) Ambroxol 투여로 인한 부작용은 1예도 관찰되지 않았다.

## REFERENCES

1) Petersdorf RG, Adams RD, Braunwald E, Iss-

elbacher KJ, Martin JB and Wilson JD: Harrison's principles of internal medicine, 10th ed New York, McGraw Hill, 1983; pp 1499.

2) Wyngaarden JB and Smith LH: Cecil textbook of medicine, 17th ed, Philadelphia, W.B. Saunders, 1985; pp 368-369.

3) Gobel P and Rensch H: Clinical experience with Ambroxol syrup. Arzneimittelforschung 1978; 28:929.

4) Curti PC and Renovanz HD: Therapeutic study with Ambroxol in chronic bronchopulmonary disease. Arzenimittelforschung 1978; 28:922.

5) Dobbs L and Mason R: The effect of betaadrenergic agonists on the release of desaturated phosphatidylcholine from isolated pulmonary alveolar type II cells. Am Rev Respir. Dis. 4 (part 2): 331, 1978.

6) Schrauan E: Excretion, isolation and identification of the metabolites of bisolvon. Europ. J. Pharmacol, 1967; 1: 445.

7) Green GM et al: Defense mechanisms of the respiratory membrane. Ann. Rev. Respir. Dis. 1977; 115: 479.

8) Baum GL and Wolinsky E: Textbook of pulmonary diseases, 3rd ed, Little, Brown and Company, Boston, 1983; pp 9-14.

9) Kikkawa Y and Yoneda K: The type II epithelial cell of the lung. I. Method of isolation. Lab. Invest. 1974; 30: 76.

10) Mason RJ, Williams, MC, Greenleaf RD and Clements TA: Isolation and properties of type II alveolar cells from rat lung. Am. Rev. Respir Dis. 1977; 115: 1015.

11) Brookler KH and Birken EA: Surface tension lowering substance of the Eustachian tube. Laryngoscope 1971; 81: 1671.