

만성 비부비동염의 올바른 약물 치료

서울대학교 의과대학 이비인후과학교실, 서울특별시 보라매병원

김 대 우

서 론

서양에서는 만성 비부비동염(Chronic rhinosinusitis)을 비염을 동반한 만성 비부비동염과, 동반하지 않은 만성 비부비동염 두 가지로 분류하고 있지만, 이러한 분류는 다양한 면역학적 차이를 고려하지 않고 지나치게 단순화하여 분류한 단점이 있다. 이러한 문제로 인해 천식과 알레르기라는 임상적인 지표를 이용하여 비부비동염 분류를 좀 더 세분화 하기도 하였다(Han, 2013). 이러한 표현형(phenotype)과 좀 더 깊이 들어가 내부병인형(endotype)은 약물치료 방침을 세우는데 매우 중요하다. 본 강의록에서는 약물치료에 대한 개괄적인 기술을 하기 전에 비부비동염의 표현형과 밀접한 관련이 있는 호산구성 비염과 비호산구성 비염의 임상적 구분법에 대해서 기술하고 올바른 약물치료법에 대해 소개를 하고자 한다.

만성 비부비동염의 표현형

1. 조직학적 특징

과거의 보고에 따르면 비염을 알레르기성 비염, 염증성 비염, 장점액선 동반 비염, 비정형기질 동반 비염 등으로 분류하고(Fig. 1. A, B, C, D), 각각 8.4%, 86%, 5%이하, 1%이하의 유병률을 보고하였다(Hellquist, 1996). 특히 염증세포에 따른 비염은 호산구성 비염이 가장 흔히 발견되며 약 85-90%정도의 빈도를 보인다고 보고하였다. 따라서 서양의 비염은 부종형 또는 호산구형 비염으로도 불리우며 조직학적으로 기질내 다수의 호산구와 활성화된 비만세포가 관찰되고 기질의 부종이 동반되며, 호흡 상피내 현저한 배상세포의 증식과 두꺼운 유리질의 기저막이 특징이다. 기질내에는 소수의 섬유아세포가 염증세포와 섞여 있으며 부종으로 인해 낭성 변화를 보이기도 한다. 표면의 상피조직은 호흡기 상피와 유사하지만, 배상세포의 수가 더 많이 존재하며, 화생 변화가 더욱 더 관찰된다(Norlander et al, 1999).

동양인의 비염은 기질에 섬유아세포의 증식과 섬유화가 동반되고 림프구와 형질세포의 침윤이 많으며,

현저하지 않은 부종과 함께, 배상세포의 증식이 없으며, 장점액선의 증식이 보이며 확장된 혈관이 자주 관찰된다. 서양인에게서는 약 80% 정도로 발견되는 호산구성 비용이, 한국인에게는 약 25.5 ~ 33.3% 정도에 불과하여(박 등., 2002; Kim et al, 2007), 한국인의 비용은 비호산구성 비용이라고 특징지을 수 있다. 백인과 동양인의 비용을 조직학적으로 분석한 연구에서는 동양인의 비용에서는 백인의 비용에서는 거의 관찰되지 않는 임파구와 형질세포의 관찰이 두드러짐을 관찰하였다(Lacroix et al, 2002). 195명을 중국인의 비용을 대상으로 한 조직학적인 연구 결과 비호산구성 부비동염에서는 장점액성 증식을 동반한 비용이 48% 관찰됨과 동시에 점액선의 수가 높고 혈장세포수가 감소해 있음을 발견하였다(Cao et al, 2009). 본 저자의 미발표 연구도 비슷한 결과를 보이고 있다. 호산구성 비용은 50%이상에서 부종성 비용의 특징을 보이고 장점액선 동반 비용의 빈도가 10%이하인데 반하여 비호산구성 비용은 50%가까이 장점액선 동반비용의 특징을 지니고 있고 부종성 비용의 빈도는 매우 낮다. 또한 다른 특징적인 조직학적인 특징은 장점액선 동반 비용에서 장점액성분을 포함한 가성 낭종의 출현빈도가 높아 가성 낭종의 존재가 비호산구성 비용임을 시사할 수도 있다. 이러한 사실의 임상적 의미는 내시경적 검진을 통해 비용내 가성낭종을 관찰 할 수 있는데 이러한 소견은 비용의 표현형을 판단하는데 도움을 줄 수 있다는 점이다(Fig. 1E).

2. 면역학적 특징

서양인들의 비용은 Th2 에 의해 매개되는, 호산구성 염증으로서 호산구의 활성화와 국소 염증을 매개하는 주된 사이토카인인 IL-5에 의해 조절되며(Bachert et al, 2010), IgE의 증가와, TGF- β 1의 감소를 특징적으

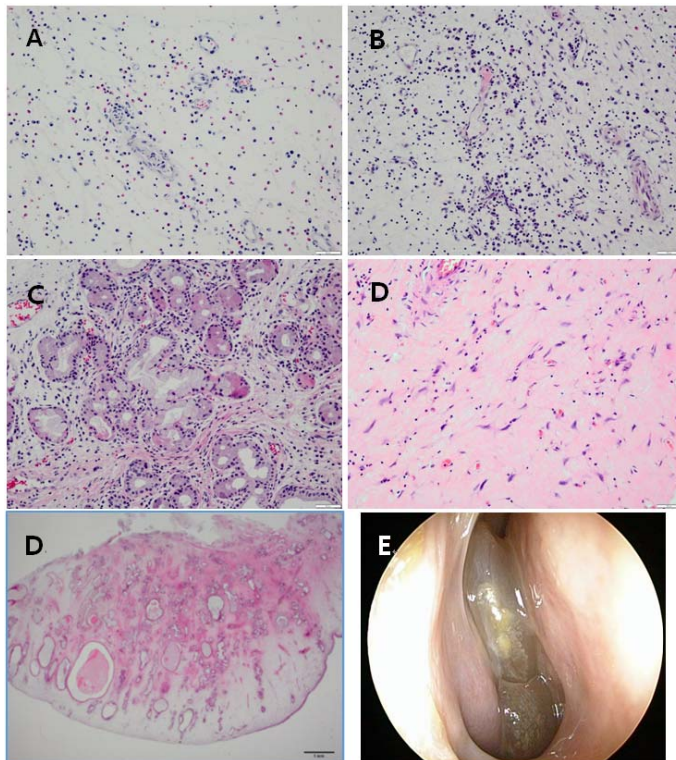


Fig. 1. A, 부종성 비용으로 주로 호산구의 침착이 특징적임. B, 염증성 비용으로 다양한 염증세포로 구성된 비용. C, 주로 분비샘으로 이루어진 비용. D, 비정형적인 기질을 동반한 비용. E, 비호산구성 비용의 특징적인 소견으로 점액·장점액선으로 이루어져 있고 점액을 포함한 가성낭종을 포함하는 경우가 많다. E, 내시경 소견으로 비교적 투명한 비용 안쪽으로 노란색의 점액을 포함한 가성낭종의 소견을 관찰할 수 있다.

로 보이게 되는데, qRT-PCR을 통하여 전사인자의 발현 정도를 분석한 결과, Th2 세포와 관련이 있으면서, IL-4의 발현을 조절하는 GATA-3는 IL-13과 함께 유의하게 높게 발현되었으며 FOXP3 mRNA 발현은 유의하게 낮게 나타났다(Van Bruaene et al, 2008). FOXP3의 변화는 Treg 세포에도 영향을 미쳐 면역체계에 불균형을 가져오게 되는데, 알레르기나 천식환자에서 FOXP3가 낮아져 있다는(Umetsu and DeKruyff, 2006) 연구 결과와 연관지어 볼 때, 서양의 비용이 알레르기 천식과 밀접한 연관성이 있음을 시사한다고 생각한다. 호산구와 연관된 사이토카인인 IL-3와 IL-5, eotaxin, eosinophil cationic protein(ECP) 또한 비염조직에서 유의하게 증가된 소견이 나타나(Van Zele et al, 2004; Zhang et al, 2008) 호산구성 염증반응을 측정하는데 유용하게 사용이 되고 있다. 호산구세포 외에도 단핵구 세포도 관찰되나 호중구 세포들은 극히 일부에서 관찰이 된다(Ikeda et al, 2013).

반면 동양인의 비용은 40%정도는 Th2에 의해서 매개되는 호산구성 비용으로 설명이 되나 나머지 60%는 Th1/Th17/Th2이 혼합되어 있어 특정 T 세포의 분화에 의한 질환이 아닌 비특이적 염증질환(non-specific inflammation)의 특징을 가지고 있다. 불행하게도 동양인의 비용의 많은 부분을 차지하는 비호산구성 비용의 면역학적 특징에 대해서는 알려진 바가 없다. 그러나 최근 innate lymphoid cell이라는 선천면역세포의 발견으로 선천성 사이토카인인 IL-25, IL-33, TSLP의 면역학적 중요성이 대두되고 이러한 선천적 사이토카인은 T 세포의 분화가 되기 전에 작용을 하여 다양한 염증을 일으킬 것으로 추정되는바 동양인의 비용의 형성에 중요한 역할을 할 것으로 저자는 기대하고 있다. 실제로 저자의 연구에 따르면 동양인의 비특이적 염증지표와 높은 상관관계를 보이는 IL-25와 비호산구성 비용에서 조직 재형성에 관여할 것으로 생각하는 IL-33 등은 비호산구성 비용의 중요한 내무병인형이 될 것으로 기대하고 있다. 지금까지 알려진 동양인의 비용의 면역학적인 특징을 요약하자면, 일본인들을 대상으로 한 연구에서는, IL-17A 발현에 의존한 호중구의 증가(Saitoh et al, 2010), IL-8의 발현이 저명하게 증가되면서 Th1 매개 면역반응으로 인한 호산구의 발현을 감소 소견(Suzuki et al, 1996)으로 특징지어 진다는 연구 결과가 발표된 바 있다(Ikeda et al, 2013), IL-1 β 에 의해 혈관 내피 부착분자들이 과발현 되고, 상피세포와 호중구세포에서 IL-8 분비가 증가되어 부비동 삼출물에 호중구 세포들이 집결되는 양상을 보이므로(Suzuki and Ikeda, 2002), 호중구성 만성 비부비동염(neutrophilic chronic sinusitis)으로 특징지을 수 있다. 중국인을 대상으로 한 연구에서는 면역조직화학 염색상 CD4+와 CD8+ T cell 이 축적되는 이유를 Treg에 의하여 Foxp3+의 expression과 연관이 있다고 발표하였다(Shi et al, 2009). 대부분의 비용에서 IL-4와 인터페론- γ 가 상승되어 있다는 것을 고려할 때, Th1과 Th2의 두 반응이 함께, 동등하게 관여하며(Kim et al, 2007), 비용을 동반하지 않은 만성 부비동염에서는 TGF- β 가 높게 측정되면서 Treg 활성화도 또한 증가되어 있는 반면, 비용을 동반한 경우에는 TGF- β 가 낮고 Treg 활성화도 또한 낮게 측정된다고 하였다(Van Crombruggen et al, 2011). 따라서, 동양인의 비용 발생에 유전자, 알레르기성 질환의 중증도, 그리고 부비동염의 합병증 등의 기여 정도에도 차이가 있을 것으로 생각되어(박 등, 2002), 면역학적으로 한 분류로 특징을 짓기는 어렵다.

3. 임상적 특징

미국과 유럽인구의 약 15.5% 에서 만성 비부비동염을 앓고 있다고 발표된 바 있으며(Fokkens et al, 2012), 여자에서 남자보다 약 6대4의 비율로 높게 나타나고, 나이가 들어감에 따라 유병율이 높아지나, 60세 이상 이 되면 비율이 감소하는 경향을 보인다고 언급하였다(Chen et al, 2003). 비염을 동반한 만성 비부비동염 환자는 천식을 동반하는 경우가 많아(Bousquet et al, 2012), 약 26% 정도에서 천식을 동반한다는 보고도 있다(Jarvis et al, 2012). 반대로, 약 6%의 천식환자에서 비염을 동반 하며, 약 10%에서는 천식과 비염이 동시에 발생하고, 나머지는 비염이 먼저 발생 한 뒤 천식이 뒤따른다고 보고되고 있다(Settipane and Chafee, 1977). 천식을 동반한 환자들에게서는 특히 후각저하 같은 코증상도 비염을 동반하지 않은 환자보다 심하게 나타나고, 알레르기성 비염보다는 천식이 만성 비부비동염과 더욱 연관이 있다고 보고하였다(Jarvis et al, 2012). 그 외에도, 유전적인 소인 또한 만성 비부비동의 원인 인자로 일부 작용하게 되는데, 그 대표적인 예가 바로 낭성 섬유증(cystic fibrosis) 이다. 낭성 섬유증 자체는 간단한 멘델리안 유전법칙을 따르지만, 만성 부비동염의 표현도는 다양하게 나타난다(Cimmino et al, 2003). 비내시경 상 매우 끈끈한 점액과 함께 화농성 비루로 채워져 있는 비강이 특징적이며, CT상에서도 대부분의 부비동이 가득 차있는 소견과 함께, 부비동 자체는 발달저하가 관찰된다(Han, 2013). 방사선학적으로 천식을 동반한 환자에서는 CT에서도 비 정상적 부비동 소견을 보이는 빈도가 높으며(Salvin et al, 1980), 서양에서 비염을 동반한 만성 비부비동염은 수술 후에도 재발을 잘한다는 단점과 함께 동양인에서는 비교적 높은 호전율을 보이는 장기간의 macrolide 치료에는 좋은 반응을 나타내지 않으며, 전반적으로 비호산구성 만성 부비동염에 비해 치료의 결과가 좋지 않다(Soler et al, 2010). 상악동의 폐쇄는 드물게 관찰이 되며, 대부분 미만적인 부비동 점막의 염증과 비강 통기는 비교적 넓은 양상으로 나타난다. 따라서, 상악동만 넓혀주려는 수술법으로는 호전을 기대하기 어려우며, 전신적 혹은 국소적 스테로이드 치료가 필요하며(Snidvongs et al, 2013), 술 후 재발된 비염종의 경우에도 스테로이드에 대한 반응이 좋은 편이다(Takeno et al, 2010).

서양은 천식이나, 알레르기를 동반하는 비율이 높은 반면, 동양에서는 천식을 동반하는 비율이 약 5 10%, 알레르기를 동반하는 비부비동염의 비율이 약 20 30% 정도로 보고되고 있다(Bachert et al, 2010; Cao et al, 2009; Zhang et al, 2008). 한국, 중국, 일본에서의 연구결과들에 의하면 동양인에서는 50%이상에서 호산구성 염증반응을 보이지 않아 non-ECRS 에 근접한 소견을 나타내고(Sakuma et al, 2011), Non-ECRS는 부비동 내시경술과 함께 장기간의 macrolide 치료로 호전을 보이는 경우가 많아(Moriyama et al, 1995), 서양 인과는 대조적인 점들이라고 할 수 있다. 그리고, 동양인의 만성 부비동염에서 호산구와 비염이 있는 환자의 술 후 차이를 비교한 논문들에 따르면, 비염이 있었던 환자에서는 술 후 재발율이 높지 않았으나, 호산구가 높았던 환자군에서 술 후 재발율이 유의하게 높았다는 결과를 보여, 예후인자에는 비염의 유무보다 호산구의 증가 여부가 더욱 중요한 것으로 생각된다(Nakayama, 2011).

소아의 비부비동염

1. 조직학적 특징

소아는 “성인의 축소판이 아니다”라는 말처럼, 조직학적으로도 성인과는 큰 차이를 보인다. 대부분이 호산구성 비염으로 나타나는 성인과는 달리, 고유층에 만성 염증세포가 밀집되면서 섬유화 소견을 보인다(Berger et al, 2011). 비염의 상피세포는 squamous 혹은 cuboidal metaplasia를 보이며, 대부분 림프구세포의 침착이 심한, 염증형 비염 양상을 띤다(Chmielik et al, 2001). 만성 비부비동염을 앓고 있는 소아의 부비동 점막에서 채취한 조직검사상에서도 림프구, 단핵세포, 거대세포 그리고 호중구세포가 우세하게 관찰되며(Coffinet et al, 2009), 점액선의 밀도도 낮으며, 상피 및 기저막이 얇고 정상적으로 잘 유지되어 성인과의 차이를 보인다(Chan et al, 2004). 따라서, 소아와 어른 만성 비부비동염에서의 가장 큰 조직학적 차이점은 역시 호산구가 드물게 혹은 거의 관찰되지 않는다는 것과 림프구 침윤이 지배적으로 많이 발견이 되어, 소아 부비동염의 염증 반응과 관련성이 높다고 할 수 있겠다. 그리고, 알레르기가 있는 소아와 없는 소아에서도 림프구나 호산구는 유의한 차이를 보이지 않는 것으로 보고되었다(Baroody et al, 1995; Driscoll et al, 1996).

2. 임상적 특징

소아에서의 만성 부비동염은 성인과는 다르게 연구 결과가 많지 않다. 바이러스성 상기도 감염이나 아데노이드 비대증, 알레르기 비염 등과 같은 흔하게 동반되는 질환들로 인하여, 만성 부비동염으로 진단하기 쉽지 않을뿐더러, 아데노이드 비대증이나 염증과 부비동염을 감별하는 것도 매우 어렵다(Fokkens et al, 2012). 아토피나 천식을 지니거나 그리고 2살때부터 어린이집에 맡겨지는 아이들은 그렇지 않는 아이들 보다 약 2.2배정도 만성 비부비동염으로 진단받는 경우가 많다(Celedon et al, 1999). 하지만 6세에서 8세가 지나면 만성 비부비동염의 유병율도 감소한다는 보고가 있다(Van Buchem et al, 1992). 소아 부비동염에서 가장 흔하게 나타나는 네가지 증상으로는 기침, 비루, 비출혈 그리고 후비루를 들 수 있으며, 이 중 만성 기침이 조금 더 흔한 증상으로 알려져 있다(Rachelefsky et al, 1978). 만성 비루와 코막힘을 호소하는 어린이들에게서 시행한 컴퓨터 전산화 단층 촬영상 상악동의 침범이 약 63% 로 가장 흔하게, 다음으로 사골동이 흔하게 침범되어 있는 것으로 보고되었다(Nguyen et al, 1993). 치료는 일차적으로 약물치료가 우선시 되며, 약 4~6주간의 항생제 치료와 비강내 스테로이드를 추가해서 치료하기도 한다. 그러므로, 약 3개월 이상의 약물치료에 효과가 없는 경우에 비염과 함께 동반이 되었다면, 수술적 치료를 고려하게 된다. 기본적으로 소아는 수술적 치료가 어려운 해부학적 구조를 지니고 있고, 술 후 치료 및 dressing 자체도 어려울 뿐만 아니라, 면역력 자체도 미숙하여 호흡기 질환에 자주 감염이 되며, 약간의 비강내 부종으로도 현저한 비폐색을 유발한다는 단점을 지니므로, 성인과는 다르게 합병증이 동반되거나 낭성 섬유증(cystic fibrosis)에 동반된 비부비동염을 제외한 수술적 치료는 아직 논란의 여지가 있다. 하지만, 수술적 치료의 성공율은 약 70%~98% 정도로 높게 보고되고 있으며(Kennedy, 1992), 천식을 동반하는 경우는 수술의 성공율이 약

50%로 감소하게 되며(Wynn and Har-El, 2004), 수술의 성공율은 나이에 따라 좌우된다는 보고들이 있다. Ramadan 등은 6세이하의 소아는 술 후 결과가 다른 나이 군과 비교했을 때 현저히 효과가 떨어진다고 하였고(Ramadan, 2003), 수술 6개월 후 치료 성적을 성인과 비교하였을 때, 현저히 떨어진다는 결과도 있다(Lee and Lee, 2007). 하지만, 술 후 단기간의 경과만은 좋지 않으나, 장기간 경과를 관찰 해본 결과, 12세 이상이 되면, 객관적인 증상과 함께 술 부 및 증상이 모두 현저히 호전되는 양상을 나타낸다는 결과들이 있어(Chan et al, 2004; Lee and Lee, 2007; Siedek et al, 2009; Tsukidate et al, 2012), 단기간이 아닌 장기적으로는 더 좋은 결과와 예후를 가진다고 할 수 있겠다. 하지만, 성인과 마찬가지로 술 후 담배연기에 노출시에는 점막섬모 운동에 악영향을 주어 예후가 좋지 않으며, 술 전 CT 상에서 부비동염의 정도(Kim et al, 2005), 천식, 비용, 알레르기 그리고 수술 기왕력 등이 예후에 영향을 주는것으로 보고되고 있다(Siedek et al, 2009).

만성 비부비동염의 약물치료

지금부터 만성 비부비동염의 치료에 대한 지금까지의 연구 결과에 대해 요약 정리하려고 한다. 위에서 언급한 호산구성 및 비호산구성 염증에 대한 이해는 약물치료에 매우 중요하다. 저자는 각 치료를 언급하기 전에 타겟하는 표현형이 호산구성인지 비호산구성인지 언급하고 이야기하려고 한다. 하지만 경우에 따라서는 이런 기술이 매우 단순화된 측면이 있다는 것을 이해해주시길 기대한다.

1. 스테로이드: 호산구성 비부비동염 타겟 치료

비강 스테로이드 분무제는 만성 비부비동염 치료에 가장 효과적인 약물치료중 하나이다. 비강 스테로이드 제제의 효과에 있어 고려하여야 할 사항이 몇가지가 있다. 첫째는 환자가 부비동수술을 받았는지 여부와 그리고 비강 폴립의 동반 여부 그리고 염증의 성질이 Th1이나 Th2냐 하는 것이다.

비강에 폴립을 동반하지 않은 만성 비부비동염의 경우 비강 스테로이드 분무제는 환자의 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있고 수술을 시행 받은 환자에서 약물의 전달력이 좋아 더욱 효과가 있는 것으로 보고되고 있다. 반면, 경구 스테로이드 제제는 부작용에 비해 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 비강에 폴립을 동반한 만성 비부비동염의 경우도 역시 환자의 증상을 완화시키는 것으로 알려져 있고 수술을 시행 받은 경우 더욱 효과가 있는 것으로 알려져 있다. 특히 폴립의 크기를 줄이고 비강내 부종을 완화시켜 비강 호흡을 원활히 하는 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 또한 경구 스테로이드에 반응성이 좋아 필요시 추천되지만 지속적인 효과는 없는 것으로 알려져 있다. 비강내 스테로이드 분무제는 최근에 나온 약제가 과거의 약제보다 더욱 효과가 높지 않은 것으로 알려져 있으나 전신 흡수율이 적어 부작용 측면에서 유리하다고 생각한다.

2. 단기간 항생제 요법: 비호산구성 비부비동염 타겟 치료

단기간 항생제 요법은 보통 4주 이내 항생제 사용 요법을 이야기 한다. 단기간 항생제 사용은 초기 진단시

시행되는 일반적인 치료중 하나이다. 항생제 치료를 시행한 후에 효과가 없을 때 수술을 시행하게 된다. 단기간 항생제 치료의 효과에 대한 보고는 증상 호전의 측면에서 많이 보고 되고 있다. 하지만 잘 짜여진 대조군 연구가 없어 확정적 결론을 이야기 하기 어렵다. 다만, 만성 비부비동염의 급성 악화시에는 효과가 있는 것이 인정되고 있다. 어떤 항생제를 사용할 것인가는 세균 검사에 따라 선정하는 것이 원칙이나 현실적인 문제로 단계적인 항생제 선택이 주로 시행되고 있다. 폴립을 동반한 만성 비부비동염에서 항생제 요법은 좀 다른 시각에서 이해하여야 한다. 일반적으로 폴립을 동반한 경우 Th2 염증으로 생각하기 때문에 항생제의 항세균효과를 타겟으로 하지 않는다. 따라서 일반적인 항생제는 권장되지 않는다. 다만 doxycycline (200 mg 초기 투여후 100 mg 20일요법)의 경우 비강내 MMP9, ECP, MPO 등의 염증 물질을 줄여 폴립의 크기를 줄이고 후비루를 호전시키는 것으로 알려져 있어 경우에 따라서 사용할 수 있다.

3. 장기간 항생제 요법: 비호산구성 비부비동염 타겟치료

장기간 저용량 항생제 요법의 효과는 diffuse panbronchiolitis의 연구에서 잘 알려져 있다. 장기간 저용량 macrolide요법은 이 질환의 10년 생존률을 25%에서 90%까지 증가시킨 것으로 알려지면서 활발한 연구가 진행되었고 in vitro실험에서도 항세균효과보다는 항염증효과가 많다는 것이 보고되고 있다. 이러한 항염증 효과는 하기도의 호중구성 질환 및 감염질환에서 잘 정리되어 있다. 이러한 하기도 질환에서의 연구는 상기도 질환인 만성 비부비동염에서 효과에 대한 연구로 확대되었다. 폴립을 동반하지 않은 비부비동염에서 macrolide 12주 요법에 대한 2개의 대조군 연구가 보고 되고 있다. 한 연구에서는 증상, 비강 내시경 검사, 비강 IL-8수치에서 효과를 보여 대조군에 비해 월등한 결과를 보인 것으로 보고 하였으나 다른 연구에서는 효과를 입증하지 못하였다. 하지만 macrolide의 효과는 IgE가 정상인 경우 즉, 아토피 소인이 없는 경우 더욱 효과가 있는 것으로 이해하고 있고 두 연구의 연구대상자의 특성에 다소 차이가 있으므로 그 효과는 인정되고 있는 추세이다. 다만 저용량 항생제의 장기간 사용은 항생제 내성에 대한 이슈에서 자유로울 수 없다. 따라서 장기간 항생제 요법의 적응증을 보다 엄격하게 적용하는 것이 필요하다. 스테로이드 분무제를 포함한 약물치료에 큰 반응을 보이지 않고 아토피 소인이 없는 환자에서 적용하는 것이 중요하고 3개월마다 한번씩 내성 검사를 시행하는 것이 추천되고 있다.

4. 비강 세척: 공통 치료

비강 세척은 가장 기본적인지만 비교적 효과가 좋은 치료 중 하나이다. 등장액이나 고장액(3%이하)의 세척액을 추천하며 투여 방법은 nebulizer나 spray보다는 bottle을 이용한 large volume, high pressure 세척법을 추천한다. 하루에 3회정도 시행한다. 기전은 비강내 사이토카인 등 염증물질을 제거할 수 있고 부종을 감소시켜주며 비강내 섬모기능을 활성화 시키는 역할을 하는 것이다. 비강 세척액에 다양한 물질을 섞어서 사용하는 것에 대한 연구 결과가 있으나 현재까지 효과가 있다고 보고되는 것은 xylitol, sodium hypochlorite 등이고 baby shampoo에 대한 연구도 있으나 잘 짜여진 연구 결과가 필요하다.

5. 기타치료법

항생제의 국소 도포요법에 대한 대조군연구에서 추가적인 이익이 없음이 밝혀졌으므로 추천되지 않는다. 진균이 비부비동염을 일으키는 병인 중 하나로 알려져 있어 항진균제(국소, 전신)치료의 유용성에 대한 연구가 많이 이루어졌고 항진균제 요법은 효과가 없음이 밝혀졌다. 또한 위식도 역류증이 비부비동염에 영향을 미친다는 연구 결과에 의해 Proton pump inhibitor의 치료효과에 대한 연구 또한 이루어지고 있으나 evidence 부족으로 추천되지 않는다. 류코트리엔 길항제(호산구성 비부비동염 타겟)도 비부비동염 치료에 많이 사용되고 있는 약제이다. 이는 3개월 투여시 최대효과를 보이는 것으로 보고하는 논문도 있으나 일반적으로 단독 치료보다는 다른 치료와 같이 시행하는 adjuvant의 성격이 강하다. 폴립의 크기를 줄이고 코막힘, 콧물, 재채기 등 증상을 호전시킨다는 보고가 있으나 대조군연구에서 증명되지는 않고 있다. 이론적으로 가능성있는 약제이므로 좋은 연구결과를 기대해 볼 수 있으나 현재는 사용이 추천되지 않는다. 서양의 폴립의 endotype은 IgE와 IL-5가 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀져 항IgE와 항IL-5에 대한 임상연구가 시행되었고 일시적 효과가 있음이 보고되었다. 하지만 부작용 및 경제적인 비용문제를 고려하여야 하므로 현실적 사용은 부정적이다.

결 론

오랜기간 동안 만성 비부비동염의 치료법을 모색하고 있지만, 지속되는 노력에도 불구하고 아직까지도 명확하게 확립되지 않고 있는 실정이다. 내시경 부비동수술(ESS)을 통하여 부비동염과 연관된 구조적인 비폐색과 만성 염증을 모두 제거하였음에도 불구하고 지속적으로 증상을 호소하는 환자들도 있어 기대만큼의 효과를 보지 못한 것이 사실이다. 지금까지의 만성 비부비동염의 분류는 다양한 조직 면역학적 차이를 고려하지 않고 단순화되어 있어, 올바른 치료계획 수립을 위해서라도 여러 방면으로 재분류가 시도되고 있다. 만성 비부비동염에서 조직학적으로, 면역학적으로 또, 임상적으로 병태생리에 따른 각각의 차이가 존재함을 주지하고 올바르게 파악이 되어야 제대로 된 치료계획을 확립하고 치료에 따른 예후 또한 예측 가능할 수 있을 것이다. 현재는 호산구성 비부비동염의 경우 스테로이드 중심의 치료가 비호산구성의 비부비동염의 경우 항생제 중심의 치료가 이루어지고 있지만 한계가 뚜렷하다. 따라서 미래의 약물치료는 endotype에 따른 개별화된 치료법이 적용될 것으로 기대한다.

참 고 문 헌

1. 박성국, 허경욱, 김영주. 비용의 조직학적 분류 및 연관된 소견. 대한이비인후과학회지; 2002(45):348-53.
2. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Johansson SG, van Cauwenberge P. Total and specific IgE in nasal polyps is related to local eosinophilic inflammation. The Journal of allergy and clinical immunology 2001;107:607-14.
3. Bachert C, Zhang N, Holtappels G et al. Presence of IL-5 protein and IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins

- in nasal polyps is associated with comorbid asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:962-8, 8 e1-6.
4. Baroody FM, Hughes CA, McDowell P, Hruban R, Zinreich SJ, Naclerio RM. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1995;121:1396-402.
 5. Berger G, Kogan T, Paker M, Berger-Achituv S, Ebner Y. Pediatric chronic rhinosinusitis histopathology: differences and similarities with the adult form. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2011;144:85-90.
 6. Bousquet J, Schunemann HJ, Samolinski B et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;130:1049-62.
 7. Cao PP, Li HB, Wang BF et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2009;124:478-84, 84 e1-2.
 8. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics* 1999;104:495-500.
 9. Chan KH, Abzug MJ, Coffinet L, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Chronic rhinosinusitis in young children differs from adults: a histopathology study. *The Journal of pediatrics* 2004;144:206-12.
 10. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *The Laryngoscope* 2003;113:1199-205.
 11. Chmielik M, Wasiutynski A, Maldyk J, Wachulski B, Bartoszek D. Histological analysis of nasal polyps in children. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2001;60:131-3.
 12. Cho SH, Hong SJ, Han B et al. Age-related differences in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:858-60 e2.
 13. Cimmino M, Cavaliere M, Nardone M et al. Clinical characteristics and genotype analysis of patients with cystic fibrosis and nasal polyposis. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 2003;28:125-32.
 14. Coffinet L, Chan KH, Abzug MJ, Simoes EA, Cool C, Liu AH. Immunopathology of chronic rhinosinusitis in young children. *The Journal of pediatrics* 2009;154:754-8.
 15. Driscoll PV, Naclerio RM, Baroody FM. CD4+ lymphocytes are increased in the sinus mucosa of children with chronic sinusitis. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1996;122:1071-6.
 16. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology. Supplement* 2012;3 p preceding table of contents, 1-298.
 17. Han JK. Subclassification of chronic rhinosinusitis. *The Laryngoscope* 2013;123 Suppl 2:S15-27.
 18. Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 1996;17:237-42.
 19. Ikeda K, Shiozawa A, Ono N et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *The Laryngoscope* 2013.
 20. Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
 21. Jiang RS, Hsu CY. Endoscopic sinus surgery for the treatment of chronic sinusitis in geriatric patients. *Ear, nose, & throat journal* 2001;80:230-2.
 22. Kennedy DW. Prognostic factors, outcomes and staging in ethmoid sinus surgery. *The Laryngoscope* 1992;102:1-18.
 23. Kim HY, Dhong HJ, Chung SK, Chung YJ, Min JY. Prognostic factors of pediatric endoscopic sinus surgery. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2005;69:1535-9.
 24. Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2007;137:925-30.
 25. Lacroix JS, Zheng CG, Goytom SH, Landis B, Szalay-Quinodoz I, Malis DD. Histological comparison of nasal polyposis in black African, Chinese and Caucasian patients. *Rhinology* 2002;40:118-21.
 26. Lee JY, Lee SW. Influence of age on the surgical outcome after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis

- p with nasal polyposis.
- The Laryngoscope*
- 2007;117:1084-9.
27. Moriyama H, Yanagi K, Ohtori N, Fukami M. Evaluation of endoscopic sinus surgery for chronic sinusitis: post-operative erythromycin therapy. *Rhinology* 1995;33:166-70.
 28. Nguyen KL, Corbett ML, Garcia DP et al. Chronic sinusitis among pediatric patients with chronic respiratory complaints. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1993;92:824-30.
 29. Norlander T, Bronnegard M, Stierna P. The relationship of nasal polyps, infection, and inflammation. *American journal of rhinology* 1999;13:349-55.
 30. Rachelefsky GS, Goldberg M, Katz RM et al. Sinus disease in children with respiratory allergy. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1978;61:310-4.
 31. Ramadan HH. Relation of age to outcome after endoscopic sinus surgery in children. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 2003;129:175-7.
 32. Ramadan HH, VanMetre R. Endoscopic sinus surgery in geriatric population. *American journal of rhinology* 2004;18:125-7.
 33. Saitoh T, Kusunoki T, Yao T et al. Role of interleukin-17A in the eosinophil accumulation and mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *International archives of allergy and immunology* 2010;151:8-16.
 34. Sakuma Y, Ishitoya J, Komatsu M et al. New clinical diagnostic criteria for eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Auris, nasus, larynx* 2011;38:583-8.
 35. Salvin RG, Cannon RE, Friedman WH, Palitang E, Sundaram M. Sinusitis and bronchial asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1980;66:250-7.
 36. Settipane GA, Chafee FH. Nasal polyps in asthma and rhinitis. A review of 6,037 patients. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1977;59:17-21.
 37. Shi J, Fan Y, Xu R et al. Characterizing T-cell phenotypes in nasal polyposis in Chinese patients. *Journal of investigational allergology & clinical immunology : official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunologia* 2009;19:276-82.
 38. Siedek V, Stelter K, Betz CS, Berghaus A, Leunig A. Functional endoscopic sinus surgery--a retrospective analysis of 115 children and adolescents with chronic rhinosinusitis. *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 2009;73:741-5.
 39. Snidvongs K, Chin D, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Eosinophilic rhinosinusitis is not a disease of ostiomeatal occlusion. *The Laryngoscope* 2013;123:1070-4.
 40. Soler ZM, Sauer D, Mace J, Smith TL. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 2010;142:64-71.
 41. Suzuki H, Takahashi Y, Wataya H et al. Mechanism of neutrophil recruitment induced by IL-8 in chronic sinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1996;98:659-70.
 42. Suzuki H, Ikeda K. Mode of action of long-term low-dose macrolide therapy for chronic sinusitis in the light of neutrophil recruitment. *Current drug targets. Inflammation and allergy* 2002;1:117-26.
 43. Takeno S, Hirakawa K, Ishino T. Pathological mechanisms and clinical features of eosinophilic chronic rhinosinusitis in the Japanese population. *Allergology international : official journal of the Japanese Society of Allergology* 2010;59:247-56.
 44. Tsukidate T, Haruna S, Fukami S, Nakajima I, Konno W, Moriyama H. Long-term evaluation after endoscopic sinus surgery for chronic pediatric sinusitis with polyps. *Auris, nasus, larynx* 2012;39:583-7.
 45. Umetsu DT, DeKruyff RH. The regulation of allergy and asthma. *Immunological reviews* 2006;212:238-55.
 46. Van Bruene N, Perez-Novo CA, Basinski TM et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121:1435-41, 41 e1-3.
 47. Van Buchem FL, Peeters MF, Knottnerus JA. Maxillary sinusitis in children. *Clinical otolaryngology and allied sciences* 1992;17:49-53.

48. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:728-32.
49. Van Zele T, Gevaert P, Watelet JB et al. Staphylococcus aureus colonization and IgE antibody formation to enterotoxins is increased in nasal polyposis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;114:981-3.
50. Wynn R, Har-El G. Recurrence rates after endoscopic sinus surgery for massive sinus polyposis. *The Laryngoscope* 2004;114:811-3.
51. Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:961-8.