

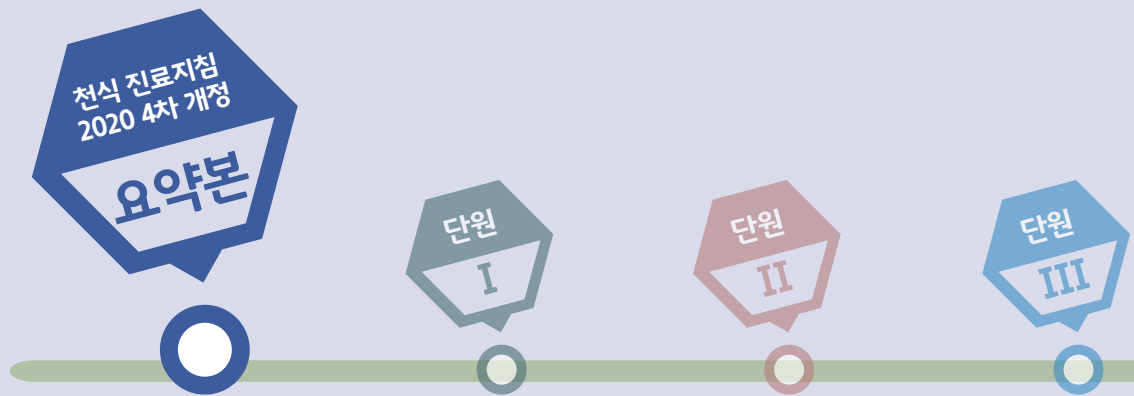
천식 2022 5차 개정 진료지침

대한결핵 및 호흡기학회
천식 진료지침 개정위원회



대한결핵 및 호흡기학회







천식 진료지침 2022 5차 개정 (요약본)



천식 진료지침 2022 5차 개정 (요약본)

단원 I. 천식의 정의, 역학 및 질병부담

- 천식은 가변적인 호기 기류제한과 함께 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 호흡기 증상을 특징으로 한다.
- 천식 유병률은 전세계적으로 증가하고 있으며 국내 유병률도 증가하고 있다.
- 불충분한 치료와 예방으로 여전히 많은 천식 환자가 사망하고 있다.
- 천식은 의료자원 소모가 많은 만성질환으로, 유병률이 매우 높기 때문에 개인이나 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다.
- 국내 천식 유병률은 3.2%~4.7% 정도로, 천식 유병률이 증가하고 있으며, 주로 어린이와 고령층에서 증가하고 있다.
- 2013년 우리나라 기준 인구 10만명당 98.5명이 천식으로 인해 입원하여, OECD 전체 입원율 43.8명을 상회한다. 2017년 천식 진료비용은 총 3,470억원으로, 이 중 외래진료비는 2,262억원으로 65%를 차지하였다.
- 2019-2020년 천식 적정성 평가 결과, 천식 환자의 폐기능검사 시행률은 36.9%로 낮은 반면, 경구약제 처방 비율이 88.8%로 높고, 흡입스테로이드 처방 비율은 44.2%에 불과하였다.

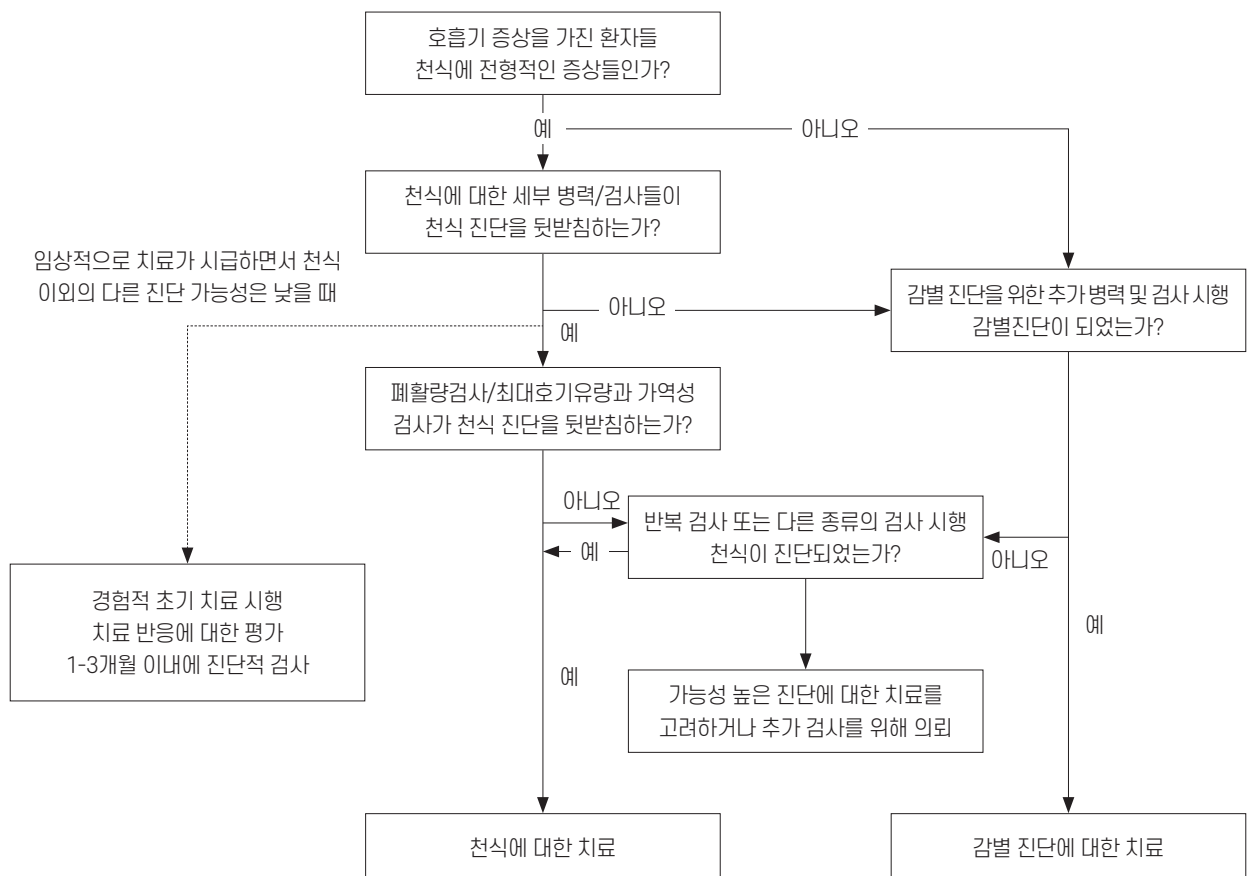
단원 II. 천식의 원인, 기전

- 천식의 위험인자는 발생 원인인자와 증상 유발인자로 나눌 수 있으며, 이 중 일부는 천식의 발생과 증상 발현에 모두 관여한다.
- 천식은 기도과민성 증가가 특징이다. 기도과민성은 정상인에게는 해가 적은 자극에 대해 기도수축이 일어나는 것으로, 이로 인해 가변적인 호기 기류제한과 간헐적인 증상이 발생한다.

단원 III. 천식의 진단, 평가 및 감별진단

- 천식은 특징적인 증상과 가변적인 호기 기류제한으로 진단한다. 가변적 호기 기류제한은 기관지확장제 반응 혹은 기타 검사로 확인되어야 하며, 조절제 치료 이전에 확정되어야 한다.
- 천식의 진단 단계에서 검사 및 병력 청취를 통한 유발인자, 천식을 악화시킬 만한 동반질환, 자가관리를 위한 환자 개개인의 질병에 대한 지식과 약물 사용 방법 및 천식 조절 상태에 근거한 중증도의 평가가 진행되어야 한다.
- 천식의 중증도는 시간 경과에 따라 변화할 수 있으며, 기저 질환의 중증도 뿐만 아니라 증상 조절 및 악화 예방을 위한 치료 수준과 치료 반응으로 평가할 수 있다.

- 중증천식과 조절되지 않는 천식을 구분하는 것은 중요하다.
- 천식 조절에서 증상 조절 외에도 흡입제 사용 기술, 치료 순응도, 부작용, 동반질환 및 향후 위험성까지 평가해야 한다.
- 주간 천식 증상 (주당 두번 이하) 및 주간 활동 제약이 없고, 야간 천식 증상이 없으며 추가적 증상완화제를 사용 (주당 두번 이하)하지 않으면서 정상 폐기능이 유지될 때 천식 증상 조절이라고 한다.
- 증상 조절과 함께 향후 악화의 위험성 (전년도 1회 이상의 악화, 약물 순응도 불량, 부정확한 흡입제 기술, 낮은 폐기능, 흡연, 호산구혈증, 고정된 기류제한 유무 및 약물 부작용 여부)을 평가해야 한다.
- 천식 진단이 된 경우 향후 위험성의 가장 유용한 지표는 폐기능이다. 진단 당시 및 치료 이후 3-6개월, 그리고 이후에 주기적으로 폐기능의 평가가 필요하다. 증상과 폐기능이 일치하지 않는 경우 추가적인 검사가 필요하다.
- 한 환자가 천식과 COPD를 동시에 가지고 있을 수 있고, 이를 천식/COPD 중복(Asthma COPD Overlap - ACO) 이라고 지칭한다.
- ACO 환자에게 흡입스테로이드 성분이 복합된 기관지확장제 처방을 고려한다.
- 천식은 COPD, 성대기능부전, 기관지확장증, 특발성 만성 호산구성 폐렴, 비천식성 호산구성 기관지염 등과 감별을 요한다.
- 천식 환자에게 Churg-Strauss 증후군이나 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증이 동반되어 있을 수 있다.



초기 임상적 진단 흐름도

<천식조절평가(GINA 2021)>

천식증상조절			천식 증상 조절 정도		
지난 4주 간의 증상			조절 천식	일부 조절 천식	조절되지 않는 천식
- 일주일간 3회 이상의 주간천식 증상	있음 □	없음 □			
- 천식으로 인한 야간수면방해	있음 □	없음 □	4항목 모두 없음	1-2 항목 있음	3-4 항목 있음
- 일주일에 3회 이상 SABA 증상완화제 사용	있음 □	없음 □			
- 천식으로 인한 활동 제한	있음 □	없음 □			

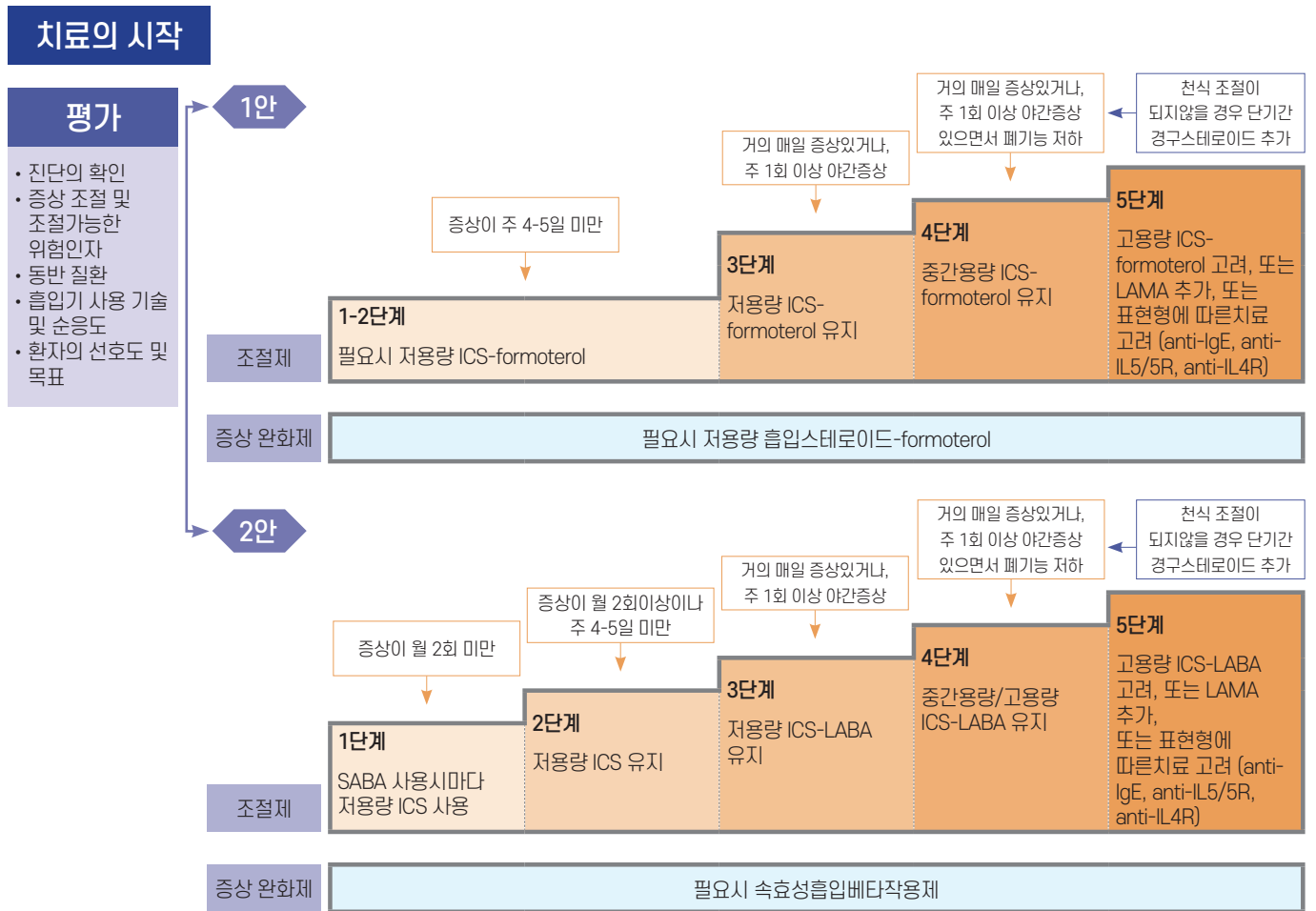
단원 IV. 천식의 치료 및 예방

초기 조절제 치료

흡입스테로이드를 근간으로 하는 규칙적인 조절제 치료는 천식 진단 후 가능한 즉시 시작해야 하며, 환자의 증상 빈도 및 정도에 따라 초기 조절제 치료를 선택할 수 있다.

증상	초기 치료 (1안)	초기 치료 (2안)
한 달에 2번 미만의 드문 천식 증상이 있으면서 악화 관련 위험 인자가 없는 경우	- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol	- 흡입속효성베타작용제 사용시 저용량 흡입스테로이드 동반 투여
천식 증상 또는 증상완화제 필요가 한 달에 2번 이상	- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol	- 저용량 흡입스테로이드와 필요에 따른 속효성 흡입 베타작용제 - 흡입속효성베타작용제를 증상완화제로 사용하는 경우 반드시 조절제의 순응도를 확인해야 함
거의 매일 문제가 될 정도의 천식증상이 있거나 한 주에 한번 이상 야간에 천식증상으로 깨는 경우, 특히 위험요소 동반하는 경우	- 저용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법	- 저용량의 흡입 스테로이드-흡입지속성베타작용제와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 중간용량 흡입스테로이드와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 조절제 사용에 대한 순응도를 확인해야 함
천식의 초기 증상이 중증의 조절 안 되는 상태이거나 급성악화인 경우	- 중간용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법 - 단기간 경구스테로이드 투여가 필요할 수도 있음	- 고용량 흡입스테로이드, 또는 중간용량 흡입 스테로이드-흡입지속성베타작용제와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 조절제 사용에 대한 순응도를 확인해야 함 - 단기간 경구스테로이드 투여가 필요할 수도 있음

안정시 천식 약물 단계 치료



증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

각 단계별 약물치료(안정시 천식 약물 단계 치료 참고)

1단계에서

- 선호되는 치료: 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol (증상완화 혹은 운동직전)
- 다른 치료: 흡입속효성베타작용제 사용시 저용량 흡입스테로이드 동시 사용
- 권장되지 않는 치료: 흡입속효성베타작용제 단독 치료

2단계에서

- 선호되는 치료: 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol (1안) 또는 규칙적 저용량 흡입스테로이드와 필요시 흡입속효성베타작용제 (2안)

[국내 천식 진료 실정에서는 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol를 2단계 조절제로 선택할 경우 경증천식 환자의 천식 치료 관련 순응도 저하 및 경과 관찰 등의 천식 관리의 어려움과 진행 중인 천식 적정성 평가 결

과에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있어 충분한 고려가 필요]

- 다른 치료: 흡입스테로이드를 사용할 수 없는 경우에 항류코트리엔제 사용 혹은 흡입속효성베타작용제 사용시 저용량 흡입스테로이드 동시 사용
- 권장되지 않는 치료: 서방형테오필린, 크로몰린제

3단계에서

- 선호되는 치료: 저용량 흡입스테로이드(budesonide 혹은 beclomethasone)-formoterol 유지 및 완화 요법 (1안), 또는 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지 치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성 베타작용제 사용 (2안)
- 다른 치료: 중간용량 흡입스테로이드, 저용량 흡입스테로이드와 항류코트리엔제 혹은 저용량 서방형테오필린, 설하면역치료(알레르기성 비염, 집먼지진드기 감작, FEV₁>70%)

4단계에서

- 선호되는 치료: 중간용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법 (1안) 또는 중간용량/고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성베타작용제 사용 (2안)
- 다른 치료: 고용량 흡입스테로이드, 흡입지속성항콜린제 혹은 항류코트리엔제 추가, 설하면역치료(알레르기성 비염, 집먼지진드기 감작, FEV₁>70%)

5단계에서

- 선호되는 치료: 전문가에 의뢰하여 표현형 평가와 부가적 치료 고려
- 다른 치료: 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용, 중간용량 혹은 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 조절되지 않는 경우 흡입지속성항콜린제 추가, azithromycin 추가, 항IgE 치료, 항IL-5/5R 치료, 항 IL-4R α 치료 추가, 혹은 저용량 경구스테로이드(예: prednisolone 7.5 mg/일 이하) 추가 고려

추적관찰(모니터링)

1) 얼마나 자주 무엇을 점검하는가?

- 증상 조절, 위험 인자, 그리고 급성악화를 감시하고 치료 변경에 따른 반응을 확인하기 위하여 규칙적으로 점검되어야 한다.
- 천식 환자가 병원을 방문할 때마다 천식 조절 정도, 순응도 및 흡입기 사용 방법에 대해 평가해야 한다
- 방문 빈도는 환자의 초기 조절 정도, 치료에 대한 반응 정도 및 자가관리 정도에 따라 정해지며, 치료 시작 1-3개월 후와, 이후 매 3-12개월마다 방문해야 하고, 급성악화 후에는 1주 이내 외래를 방문하도록 한다.

2) 천식치료의 단계올림

- 장기간 단계올림(최소 2-3개월): 치료적 시도 2-3개월 뒤 치료반응이 없을 경우 이전단계로 올림
- 단기간 단계올림(1-2주): 바이러스 감염 및 계절성알레르기항원 노출시 1-2주간 흡입스테로이드 증량
- 일일조절: 흡입스테로이드-formoterol을 유지 및 완화제 사용 시 매일 증상변화에 따라 완화제 사용 횟수를

조절

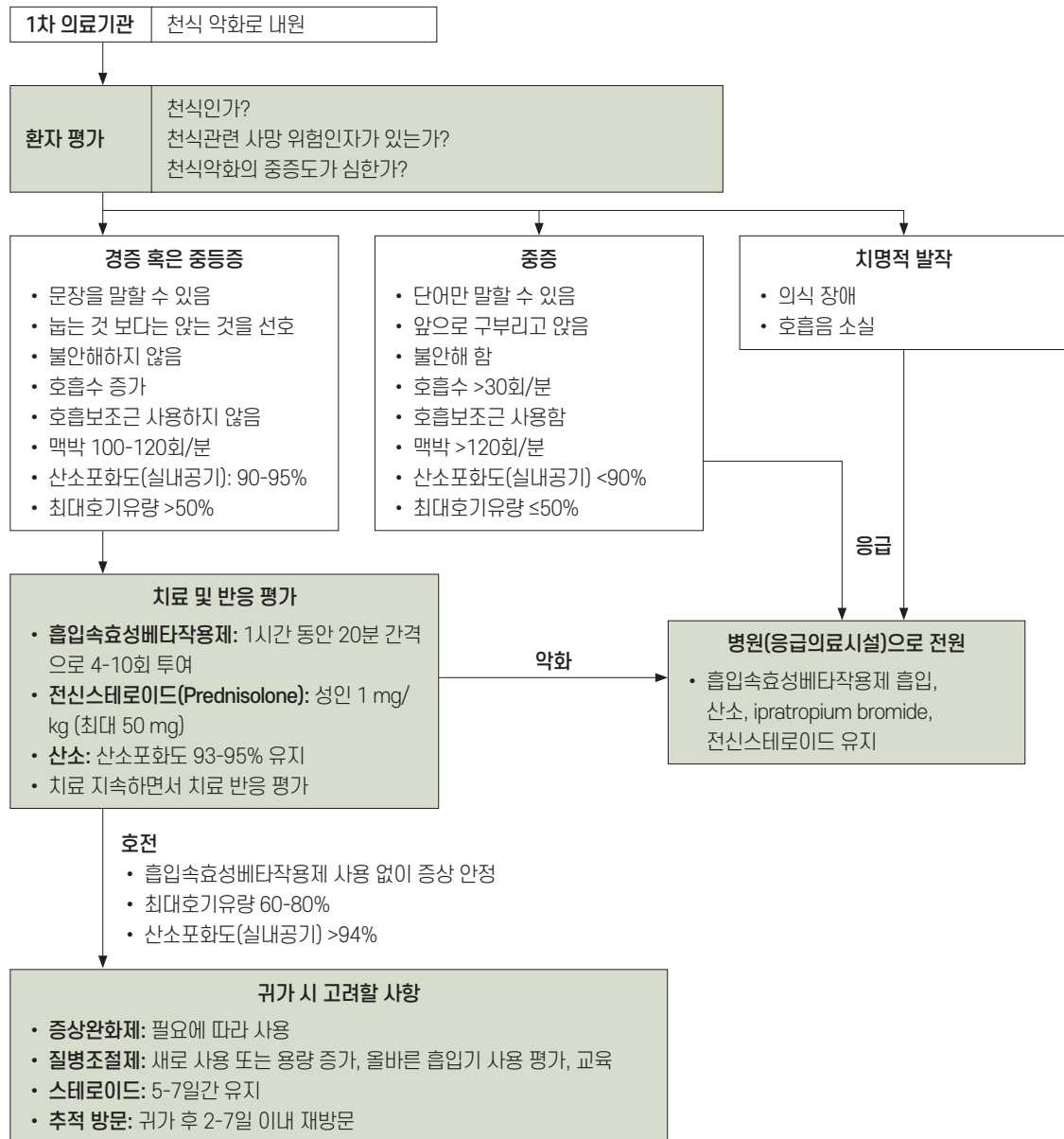
3) 천식치료의 단계내림

- 적어도 3개월 이상 천식증상이 조절되고 폐기능이 안정적인 경우 단계내림을 고려하며, 지난 1년동안 악화 발생 등 악화위험인자가 있는 경우 혹은 지속적인 기류제한이 있는 경우에는 단계내림을 하지 않는다.
- 호흡기 감염여부, 여행계획 여부, 임신여부 등을 고려하여 적절한 시기를 결정한다.
- 대부분 3개월 간격으로 흡입스테로이드 용량을 25~50% 감량하는 것이 안전하다.

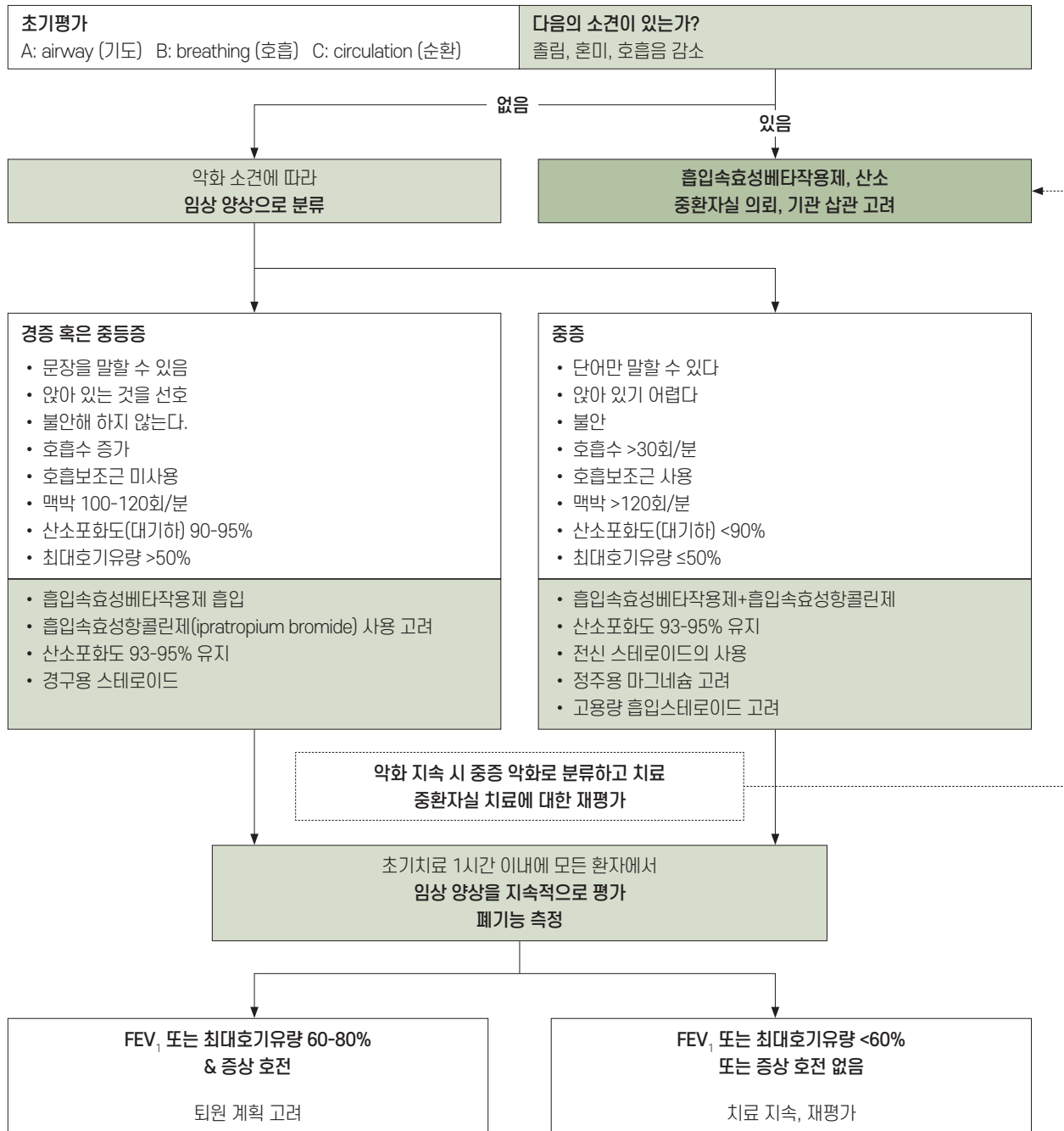
4) 모니터링

- 천식증상과 징후: 의사를 방문할 때마다 2-4주간의 천식증상과 임상징후에 대한 평가와 질문을 한다. 한국어 판 천식조절검사(Asthma Control Test)를 이용할 수 있다.
- 폐기능: 주기적으로 폐활량 혹은 최대호기유량을 측정하며 첫 평가 시, 치료 시작 3-6개월 후, 조절되지 않는 증상 지속 시, 이외 기도기능 유지의 평가를 위해 최소 1-2년에 한 번씩 시행한다.
- 삶의 질: 수면방해, 학교 및 직장애 빠지게 될 때, 일상활동에 불편할 경우 확인한다.
- 천식 악화: 매 방문마다 환자의 악화 여부를 확인해야 하며, 자가치료 및 다른 병원치료 병력까지 포함한다.
- 약물치료에 대한 순응도와 부작용위험: 매방문마다 약물 순응도, 흡입기 사용법, 부작용에 대해 점검한다.

단원 V. 천식악화에 대한 평가 및 치료



천식악화에 대한 치료(1차 의료기관에서의 치료)



천식악화에 대한 치료(병원에서의 치료)

단원 VI. 중증 천식

- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma)은 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우 또는 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우를 말한다.
- 중증 천식(severe asthma)은 난치성 천식 중 치료에 대한 순응도가 좋고 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있으며, 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우를 말한다.
- 중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하고 이에 따라 추가 치료제를 선택한다.
- 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려하고, 그렇지 않은 경우에는 비생물학적 제제 추가를 고려한다.
- 생물학적 제제를 추가하였을 경우 투여 시작 3-4개월 후, 이후 3-6개월마다 그 반응을 평가하여 투여 지속 여부를 결정하여야 한다.

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

전문가 혹은 중증천식클리닉에 의뢰 고려

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신 스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스가 있는 경우
- 증상의 원인이 감염질환 혹은 심혈관질환이 의심되는 경우
- 증상이 기관지 확장증과 같은 합병증으로 의심되는 경우
- 여러 동반 질환의 존재하는 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

3. 천식 관리의 검토 및 최적화

- 천식 자가관리 및 천식행동지침 교육
- 치료의 최적화: 흡입기 사용법 교육, ICS-formoterol 유지 완화 요법으로 전환
- 동반질환 및 조절 가능한 증상 및 악화 인자 치료
- 비약물적 추가 요법 고려(표4-2 참고)
- 비생물학적 약물의 추가 투여 고려
- 고용량 ICS-LABA 고려

4. 최적화 치료 후 치료 반응 검토 (3-6개월)

- 증상 조절
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

최적화 치료 유지

단계내림고려

• 경구용 스테로이드부터

조절됨

조절안됨

조절안됨

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

난치성 천식의 평가 및 관리 알고리즘

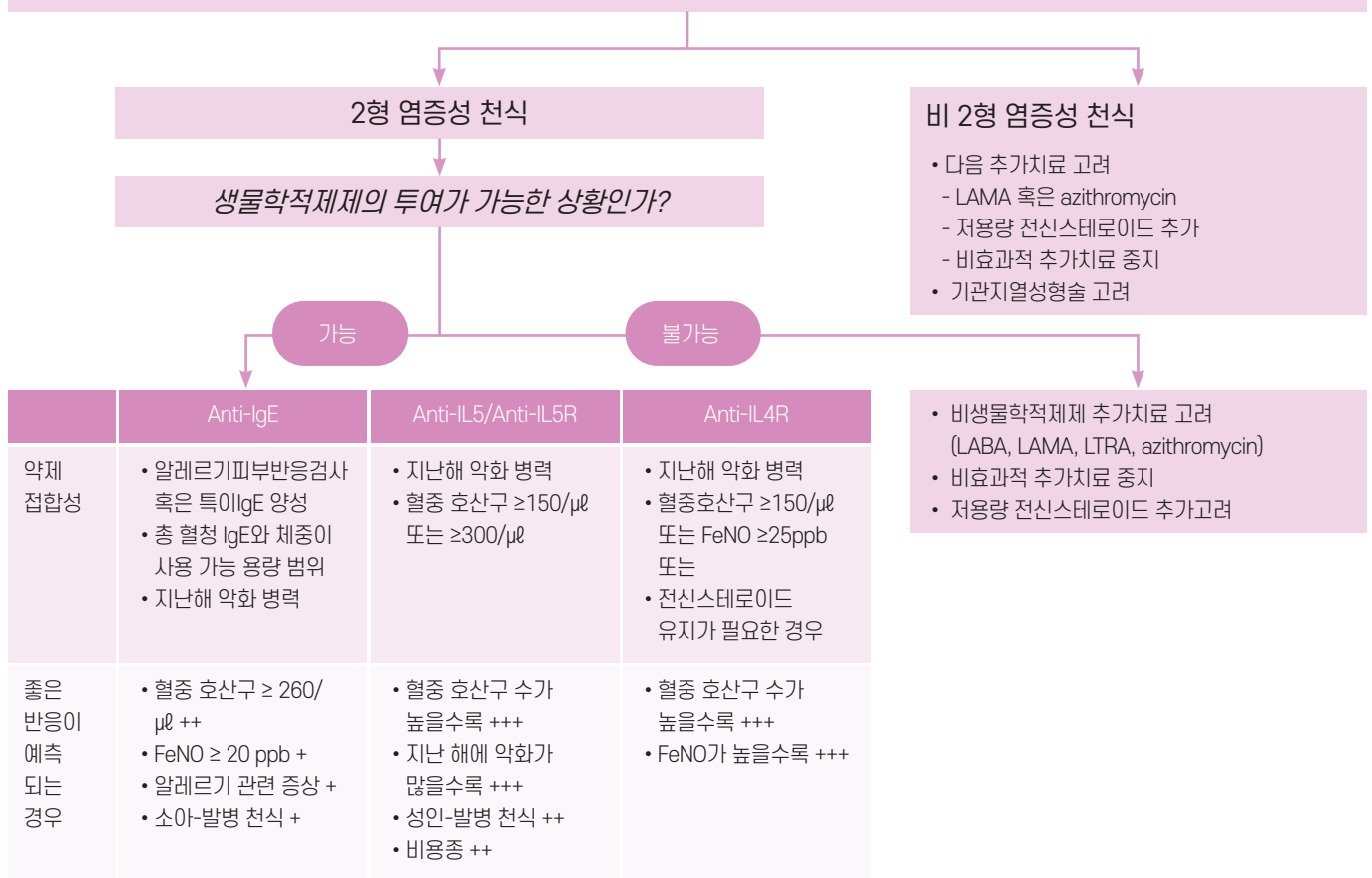
중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음
: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

2. 중증천식의 추가치료



3. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

- 생물학적제제 사용 시작 3-4개월, 첫 평가후 3-6개월마다 다음 항목을 평가
 - 천식 증상 조절, 천식 악화의 빈도 및 중등도, 폐기능 등
 - 2형 염증반응과 관련된 동반 질환: 비용종, 아토피피부염 등
 - 약물 사용: 전신스테로이드를 비롯한 치료약물의 강도 및 그 이상반응
 - 환자 만족도

중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘

단원 VII. 특수상황의 천식

임신 중 천식

권고

- 천식 약제의 대부분은 안전하며 약의 잠재적인 위험보다 조절되지 않는 천식이 더 위험
- 흡입스테로이드, 흡입베타작용제, montelukast, 테오필린 등의 사용은 태아에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 보고됨.
- 흡입스테로이드는 임신부의 천식악화 예방에 도움이 됨.
- 천식의 조절을 위해 적절한 약물 치료가 필요.

수술 관련 천식 치료

권고

- 천식 환자의 수술 관련 합병증 중 가장 문제가 되는 것은 수술 중 기관지 경련.
- 수술 전 조절 상태를 평가하여 천식을 조절하고, 예방치료(스테로이드 및 기관지확장제)는 합병증을 줄일 수 있음.
- 장기간 고용량 흡입스테로이드를 사용한 환자나 6개월내 2주 이상 전신스테로이드를 사용한 환자는 수술 전후 기간 동안 hydrocortisone을 투여할 것을 권고

운동유발 기관지수축

권고

- 운동유발 기관지수축은 운동 후 FEV₁이 10% 이상 감소한 경우 진단
- 흡입스테로이드를 이용한 규칙적 조절 치료는 운동유발 기관지수축을 유의하게 감소

단원 VIII. 환자 교육 및 천식행동지침

- 천식의 효과적인 관리를 위해서는 환자와 의사가 동반자 관계를 형성하여 공통의 치료 목표를 수립하고 개별화된 서면 행동지침이 포함된 맞춤형 자가관리교육이 필요하다.
- 의료진은 천식으로 진단할 때, 천식 악화로 입원 및 응급실 방문한 경우 퇴실할 때, 모두 개별화된 서면 행동지침을 제공해야 한다.



대한결핵 및 호흡기학회 천식연구회장

이상엽

천식 연구회는 2000년에 천식 진료지침을 처음 발간하였고, 그 이후로 2005년에 2차 개정판, 2014년에 3차 개정판, 2020년에 4차 개정판, 그리고 이번에 2022년 5차 개정판을 발간하게 되었습니다.

5차 개정판을 2년 만에 발간한 목적은 특히 천식 치료 분야에 있어서 최근 2~3년 동안 매우 중요한 연구들이 다수 발표되었기 때문입니다. 경증 천식 환자의 치료 패러다임이 전환 되었으며, 이와 관련되어 국제 진료 지침에도 많은 변화가 있었습니다. 또한 중증 천식 치료와 관련하여 새로운 생물학적제제에 대한 최신의 연구들이 많이 발표 되었습니다. 이와 같은 세계적인 천식 치료 원칙의 변화를 반영하기 위해서 천식 연구회에서는 2021년 주요사업으로서 천식 치료 분야에 대한 지침서 개정을 결정하였고, 천식 연구회 총무인 이진국 교수가 5차 개정 위원장을 맡아서 2022년 천식 진료지침 제5차 개정판을 발간하게 되었습니다.

이번 5차 개정은 2020년 4차 개정판 내용을 기반으로 하여, 최근에 발표된 논문들에 대한 체계적인 고찰과 전문가 토론을 통하여 천식 치료의 최신 지견을 반영할 수 있도록 하였습니다. 국내 현실을 반영하고자 최대한 노력 하였고, 한국 환자를 대상으로 시행한 연구 결과도 반영 하였습니다. 안정시 천식 환자 치료 알고리즘을 업데이트 하였으며, 중증 천식 부분을 새로운 독립적인 장으로 만들었고, 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘을 독창적으로 만들어 제시하였습니다.

코로나 팬더믹 시대에 COVID-19로 인하여 진료 업무가 과중했음에도 불구하고 이번 지침 개정에 직접 참여해 주신 천식 연구회 교수님들의 헌신적인 노력과 수고에 심심한 감사를 드립니다. 이번 천식 진료지침 제5차 개정판이 천식을 연구하고 치료하는 모든 의학자들에게 큰 도움이 될 수 있기를 바라며 진료 현장에서 널리 활용되는 지침서가 되기를 기대합니다.

2022년 4월

2020 천식 진료지침 개정위원회

위원장 윤형규(가톨릭대)

정의, 역학, 원인기전, 병태생리

세부위원장 이진화(이화여대)
 위원 명준표(가톨릭대)
 박소정(이화여대)
 이지현(차의대)

비약물 치료

세부위원장 박용범(한림대)
 위원 엄수정(동아대)
 박혜정(연세대)
 박성주(전북대)
 김병근(고려대)

진단 평가 및 감별진단

세부위원장 이진국(가톨릭대)
 위원 주현수(가톨릭대)
 안태준(가톨릭대)
 김유림(한림대)
 조용숙(한림대)
 이창률(한림대)
 윤영순(동국대)

급성악화

세부위원장 김덕겸(서울대)
 위원 강윤성(동국대)
 이정규(서울대)
 심윤수(한림대)

치료 및 예방

세부위원장 민경훈(고려대)
 위원 김유진(고려대)
 김상하(연세대)
 김태형(한양대)
 나승원(울산대)
 문지용(한양대)
 박혜윤(성균관대)
 정지예(연세대)
 최주환(고려대)
 최혜숙(경희대)
 황기은(원광대)

특수상황의 천식

세부위원장 이세원(울산대)
 위원 김현정(계명대)
 박태선(한양대)
 박주현(아주대)
 이보영(순천향대)
 홍윤기(강원대)

환자교육 및 행동지침

최혜숙(경희의대)

방법론 전문가

박동하(한국보건 의료연구원)

2022 천식 진료지침 개정위원회

위원장 이진국(가톨릭대)

정의, 역학, 질병부담, 원인 및 기전

세부위원장 문지용(한양대)
위원 김유림(건국대)

악화에 대한 평가 및 치료

세부위원장 이정규(서울대)

진단 평가 및 감별진단

세부위원장 주현수(가톨릭대)

중증 천식

세부위원장 민경훈(고려대)
위원 김병근(고려대)
장종걸(영남대)
안태준(가톨릭대)

치료 및 예방

세부위원장 정지예(연세대)
위원 조용숙(가톨릭대)
신선혜(성균관대)

특수상황

세부위원장 구현경(인제대)

요약본	02
발간사	14
간행사	15
머리말	16
2022 천식 진료지침 개정위원회	17



○ 천식의 정의, 역학 및 질병부담 ————— 22

1. 천식의 정의
2. 천식의 역학
3. 천식으로 인한 질병부담



○ 천식의 원인, 기전 ————— 29

1. 원인
2. 천식의 기전



○ 천식의 진단, 평가 및 감별진단 ————— 43

1. 진단 및 평가
2. 감별진단



○ 천식의 치료 및 예방 ————— 71

1. 치료 약제 소개
2. 면역치료 등 기타 천식 관련 치료
3. 위험인자 관리 및 예방
4. 천식의 치료 및 모니터링



○ 천식악화에 대한 평가 및 치료 ————— 117

1. 천식악화에 대한 개요
2. 천식악화의 진단
3. 천식악화에서 자가관리요법과 문서화된 천식행동지침
4. 천식악화의 중증도 평가
5. 천식악화의 치료



○ 중증 천식 ————— 137

1. 중증 천식의 정의
2. 중증 천식의 역학과 부담
3. 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
4. 중증 천식의 표현형
5. 중증 천식의 추가 치료
6. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정



○ 특수상황의 천식 ————— 157

1. 노인천식
2. 기침형천식
3. 운동유발 기관지수축
4. 직업성 천식
5. 아스피린 과민성 호흡기 질환
6. 수술 전후 천식 조절
7. 임신 중 천식
8. 동반 질환의 조절



○ 환자 교육 및 천식행동지침 ————— 177

1. 의사와 환자의 동반자 관계
2. 천식 자가관리교육



천식의 정의, 역학 및 질병부담



천식의 정의, 역학 및 질병부담

- 천식은 가변적인 호기 기류제한과 함께 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 호흡기 증상을 특징으로 한다.
- 천식 유병률은 전세계적으로 증가하고 있으며 국내 유병률도 증가하고 있다.
- 불충분한 치료와 예방으로 여전히 많은 천식 환자가 사망하고 있다.
- 천식은 의료자원 소모가 많은 만성질환으로, 유병률이 매우 높기 때문에 개인이나 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다.

1. 천식의 정의

“천식은 만성기도염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 보이는 질환이다. 가변적인 호기 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 호흡기 증상(천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 등)의 병력이 있는 것으로 정의된다”.

이러한 천식의 정의는 합의에 의해 도출된 것으로, 천식 치료를 시작하기 전에 나타나는 전형적인 천식의 특징 및 다른 호흡기질환과 구별되는 특징에 기초하였다. 그러나, 천식이 진행되면 병의 후기에는 기류 제한이 가역적이지 않고 지속적일 수 있다.

1) 천식에 대한 기술

천식은 국가마다 1-18%의 유병률을 보이는 흔한 만성호흡기질환이다. 천식은 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 다양한 증상 및 가변적인 호기 기류제한을 특징으로 한다. 증상과 기류제한은 시간에 따라 변하고 강도가 달라질 수 있다. 이러한 변화는 흔히 운동, 알레르기원인물질이나 자극성물질에 노출되거나 기후 변화, 바이러스성 호흡기감염에 의해 촉발된다.

증상과 기류제한은 자연적으로 또는 약물 치료에 반응하여 호전되고 때로는 몇 주 또는 몇 달 동안 증상과 기류제한이 아예 없을 수도 있다¹. 환자들은 천식 발작(악화)을 경험하기도 하고, 이런 천식 발작이 생명을 위협하기도 하여 환자와 사회에 큰 부담을 주게 된다. 천식은 직접 또는 간접 자극에 대한 기도과민성 및 만성기도염증과 관련되어 있다. 천식 환자의 기도과민성과 만성기도염증은 증상이 없거나 폐기능이 정상일 때도 대부분 계속 존재하지만, 치료로 정상화될 수 있다.

2. 천식의 역학

천식은 유병률이 높은 선진국에서는 증가 추세에 정체가 상태이지만, 유병률이 낮은 저개발국에서는 도시화와 이에 따른 생활방식의 변화로 환자 수가 계속 증가하고 있다. 천식은 흔한 만성질환이므로, 삶의 질 저하, 질병으로 인한 장애와 의료자원 소모의 중요한 원인이 되고 있다. 특히 어린이와 젊은 성인에서는 가장 흔한 만성질환으로 상당한 의료비용과 업무 생산성 손실을 초래한다^{1,2}.

1) 천식의 유병률

천식은 흔한 만성질환으로 세계적으로 3억 5천 8백만명 이상의 환자(2015년 기준)가 있으며³, 2025년에는 4억명에 이를 것으로 예상된다⁴. 지난 수십 년 동안 천식은 어린이나 성인 모두에서 증가하고 있는데, 이는 비염이나 습진과 같은 알레르기질환의 증가와 비례하고 있다. 천식은 생활습관이 서구화되거나 도시화되면 증가하며, 전세계적으로 도시화가 진행되고 있기 때문에 앞으로도 계속 증가할 것으로 보인다⁵.

국내 천식 유병률도 증가하고 있으며 주로 어린이와 고령층에서 많이 증가한다⁶. 2004년 개정된 global burden of asthma by the Global Initiative for Asthma (GINA)에 따르면 국내 천식 유병률은 3.9%로 미국 10.9%, 일본 6.7%에 비하여 상대적으로 낮은 것으로 보고되었으나⁵, 연구 방법에 따라 많은 차이를 보이기 때문에 해석에 주의가 필요하다. 국내 성인 유병률은 설문지와 기관지유발검사에 의해서는 3.4%, 최근 5년 내 치료 받은 병력에 의해서는 남자 0.55%, 여자 0.39%로 보고되고 있다⁷. 국민건강영양조사에 의하면 의사로부터 천식을 진단받은 적이 있었던 사람의 비율은 1998년 0.7%에서 2019년에는 19세 이상에서 3.2%로 증가하였다⁸. 천식 약제를 사용하는 사람의 비율도 0.3%에서 1.4%로 증가하였다⁹. 건강보험 자료에서 2008년 한 번이라도 천식 질병코드를 가지고 치료를 받은 사람을 대상으로 한 경우 유병률은 4.7%였다¹⁰. 건강보험공단 추계 상 2017년 총 142만 명이 천식 진단 후 약물 치료를 받았다¹¹. 18세 미만의 청소년 천식 유병률 연구 결과 2014년 기준 1천명당 남아 16.7명, 여아 15.0명의 유병률을 보였고¹², 2013-2014년 기준(중앙값: 2014년 1월) 15세 이상 인구를 대상으로 분석한 연구에서는 인구 1천명당 남자 1.77명, 여자 2.65명의 유병률을 보였다¹³. 2019년 7월부터 2020년 6월까지 조사한 제7차 천식 적정성 평가에서는 72.6%가 1차 의료기관인 의원에서 치료받고 있다¹³. 제7차 천식적정성 평가의 결과를 보면, 폐기능 검사 시행률은 23.5% (1차) → 36.9% (7차)였고, 경구약제 처방 비율은 88.8%, 흡입 스테로이드 처방 비율은 44.2%로 확인되었다^{14,15}.

직업성천식은 연구에 따라 성인 천식의 5-20%에 달하는 것으로 보고되었으나^{16,17}, 최근 ATS의 pooled analysis에 의하면, 직업적인 원인이 총 천식의 발생 중 약 16%의 기여위험율을 보이는 것으로 확인되었다¹⁸. 하지만, 국내 직업성천식에 대한 보고는 매우 낮아 진료현장에서 직업에 의한 천식의 발생과 악화에 대한 확인이 필요하다.

2) 천식의 사망률

전세계적으로 2015년 기준 약 39.7만명이 천식으로 사망했다¹⁹. 사망의 대부분은 불충분한 치료와 급성악화 시 치료가 늦어져 발생하기 때문에 효과적으로 천식을 치료하고 관리한다면 사망을 예방할 수 있다⁵. 우리나라의 천식 사

표 1. OECD 및 비OECD 국가간 천식의 인구 10만명당 연령표준화 사망률(출처 OECD, <https://stats.oecd.org/Index.aspx?QueryId=24879>, 2019)

Category	Country	2010	2012	2013	2014	2015	2016	2016	2017	2018	2019
OECD	Korea	6.4	5.3	5.8	4.9	4.3	4.2	3.6	3.2	2.7	2.2
	United Kingdom	1.6	1.6	1.7	1.7	1.6	1.9	1.8	-	-	-
	United States	1.1	1.1	1.1	1.2	1.2	1.1	1.1	1.1	-	-
	Japan	1.1	1	0.9	0.8	0.7	0.7	0.6	0.7	0.6	-
Non-OECD	South Africa	24.9	23	21.4	18	18.5	17.8	-	-	-	-

망 통계는 통계청자료를 통해 확인할 수 있지만, 천식을 포함한 만성기도질환으로 인한 사망 통계를 발표하기 때문에 정확한 통계를 알 수 없다. 다만, OECD 통계에 의하면, 한국의 인구 10만 명당 천식으로 인한 연령 표준화 사망자 수는 2019년 기준 2.2명으로, 2010년 6.4명에 비해서 감소하는 추세를 확인할 수 있다(표 1)²⁰.

천식으로 인한 사망률은 비OECD 국가에 비교할 때 매우 낮은 수준이나, 의료수준이 유사한 국가군과 비교하면 주요 선진국에 비하여 사망률이 높은 편이다.

3. 천식으로 인한 질병부담

천식은 의료자원 소모가 많은 만성질환으로, 유병률이 매우 높기 때문에 개인과 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다. 흡입스테로이드와 같은 효과적인 치료 방법이 있음에도 불구하고 천식과 관련된 비용이 증가하고 있으며²¹, 특히 중증 또는 조절되지 않는 천식 환자에서 비용이 더욱 증가한다²². 전세계적으로 천식 의료비용은 후천성면역결핍증과 결핵 의료 비용을 합친 것과 비슷하여 선진국 전체 보건예산의 1-2%가 천식에 사용된다. 천식 환자는 다른 질환에 비하여 상대적으로 젊기 때문에 결근과 학교 결석의 주요 원인으로 작용하여 의료비용 이외에 중대한 사회적 손실이 발생한다.

질병에 의한 사회적 손실을 나타내는 지표는 일반적으로 장애보정생존년(Disability-Adjusted Life Year, DALY)을 사용하는데¹⁵, 질병에 의한 조기사망과 장애로 인한 손실의 합을 의미한다. 천식으로 인한 장애보정생존년 손실은 2017년 기준으로, 천식 질환의 DALY는 297.92만년으로, 전체의 0.91%를 차지한다²³. 이는 천식이 매우 중요하며 유병률이 높다는 것을 의미하는데 모든 질환 중 23번째로 높은 DALY 손실을 보인다³.

천식 의료비용은 치료, 약물, 환자 이송 등에 소요되는 직접 의료비용과 천식으로 인한 생산성 저하, 조기 사망과 간호에 소요되는 비용 등을 포함한 간접 의료비용으로 구분된다.

외국의 경우 입원과 약물비용이 직접 의료비용 중 가장 많은 부분을 차지하며, 직장과 학교에서의 손실이 간접 의료비용 중 가장 많은 부분을 차지한다¹³. 선진국의 경우 과거에는 입원 치료비용이 많은 부분을 차지 하였으나 최근에는 약물 치료비용이 늘어나고 있다¹⁷. 미국의 경우 2002년과 2007년 사이 천식 환자 1인당 직접 의료비용이 1년에

3,259불 증가하였으며 천식이 없는 사람보다 1년에 78% 더 많이 소요되었다. 이 중 약제비가 1,680불로 50% 이상을 차지하였다. 천식 환자는 1년에 2.62일을 더 결근하였으며, 천식이 있는 학생은 일반학생에 비해 0.92일 더 많이 결석하였다. 천식으로 인한 사회비용은 2007년 기준 560억불이었고 천식으로 인한 생산성 손실은 38억불, 사망으로 인한 생산성 손실은 21억불이었다¹⁸.

OECD 통계(2019)에 의하면, 2017년 우리나라 기준 인구 10만명당 81.0명이 천식으로 인한 입원이 확인되었으며, 이는 OECD 전체 평균인 인구 10만명당 41.9명을 상회하므로, 악화에 대한 관리가 더 필요하다²⁴. 건강보험공단 추계상 2017년 총 3,470억원의 총 진료비용이 소요되었으며, 이중 외래 진료비는 2,262억원 정도로 65%를 차지하였다⁹. 국내 천식환자들의 간접비용에 대한 구체적인 추계는 확인되지 않아 추가적인 사회적인 비용 추계가 필요하다.

과거 천식의 비용에 대한 연구 결과를 종합하면 다음과 같다¹⁰.

첫째, 천식은 유병률이 높고 직접 의료비용 및 간접 의료비용으로 인한 개인적, 사회적 부담이 크다.

둘째, 천식 의료비용은 환자의 천식 조절 정도와 급성악화 유무에 의해 좌우된다.

셋째, 응급치료는 정기적인 일반치료에 비하여 비용이 많이 든다.

넷째, 천식은 간접 의료비용이 큰 질환으로, 진료지침에 근거한 치료가 비용 효과적이다¹.

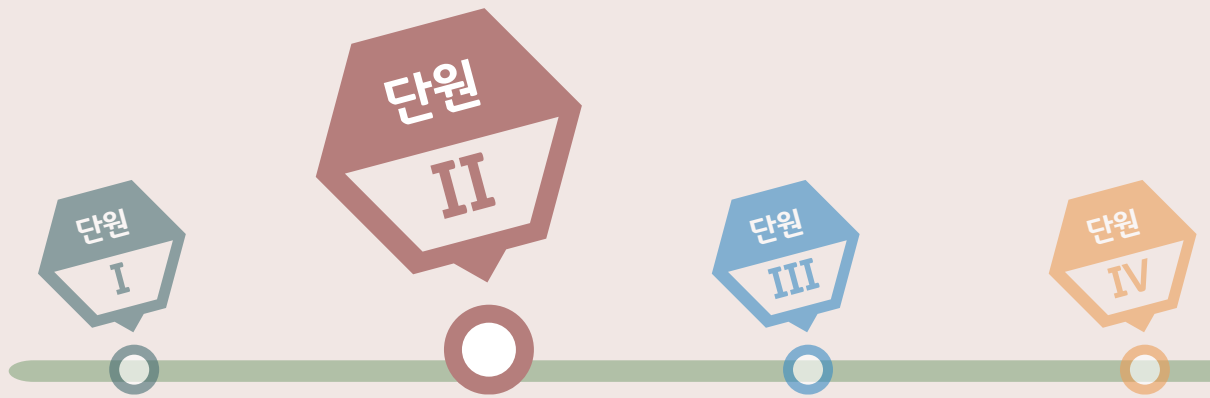
참고문헌

1. GINA. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2019), the updated Pocket Guides and the complete list of references examined by the Committee 2019.
2. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. BMC Public Health 2012;12:204.
3. Collaborators GCRD. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016;388:1545-1602.
4. WHO. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. 2007.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. Allergy 2004;59:469-478.
6. Kim CY, Park HW, Ko SK, et al. The financial burden of asthma: a nationwide comprehensive survey conducted in the republic of Korea. Allergy Asthma Immunol Res 2011;3:34-38.
7. Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. J Korean Med Sci 2006;21:181-187.
8. 2019 국민건강통계('20. 12. 31. 기준, <https://health.kdca.go.kr/healthinfo/biz/pblcVis/details.do?ctgrSn=40>)
9. 국민건강영양조사 결과 (2017년 천식유병조사 결과 발췌). 2019. at <https://knhanes.cdc.go.kr/knhanes/main.do>.)
10. Lee YH, Yoon SJ, Kim EJ, Kim YA, Seo HY, Oh IH. Economic burden of asthma in Korea. Allergy Asthma Proc 2011;32:35-40.
11. 신서희. 국내 천식 환자의 진료경향 분석. 정책동향 2018;12:40-52.
12. Sol IS, Kim YH, Kim SY, et al. Prescription Patterns and Burden of Pediatric Asthma in Korea. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:280-290.
13. Choi JY, Yoon HK, Lee JH, et al. Current status of asthma care in South Korea: nationwide the Health Insurance



Review and Assessment Service database. J Thorac Dis 2017;9:3208-3214.

14. 2019년(7차) 천식 적정성 평가 보고서 <http://www.hira.or.kr/re/diag/asmWrptPopup.do?evlCd=22&pgmid=HIRAA030004000000>
15. Choi JY, Yoon HK, Lee JH, et al. Nationwide use of inhaled corticosteroids by South Korean asthma patients: an examination of the Health Insurance Review and Service database. J Thorac Dis 2018;10:5405-5413.
16. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. Eur Respir J 2012;39:529-545.
17. BTS/SIGN. British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline. 2019.
18. Blanc PD, Annesi-Maesano I, Balmes JR, et al. The Occupational Burden of Nonmalignant Respiratory Diseases. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Statement. Am J Respir Crit Care Med 2019;199:1312-1334.
19. GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet Respir Med 2017;5:691-706.
20. OECD health statistics. 2019. at https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/data/oecd-health-statistics/oecd-health-data-health-status_data-00540-en?parentId=http%3A%2F%2Finstance.metastore.ingenta.com%2Fcontent%2Fcollection%2Fhealth-data-en.
21. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med 2009;9:24.
22. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. Eur Respir J 2002;19:61-67.
23. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Respir Med. 2020 Jun; 8(6): 585-596.
24. OECD. Health at a Glance 2019: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris (2020).





천식의 원인, 기전



천식의 원인, 기전

- 천식의 위험인자는 발생 원인인자와 증상 유발인자로 나눌 수 있으며, 이 중 일부는 천식의 발생과 증상 발현에 모두 관여한다.
- 천식은 기도과민성 증가가 특징이다. 기도과민성은 정상인에게는 해가 적은 자극에 대해 기도수축이 일어나는 것으로, 이로 인해 가변적인 호기 기류제한과 간헐적인 증상이 발생한다.

1. 원인

천식은 역학적, 임상적, 병태생리학적으로 다양한 표현형을 가지는 질환이다¹. 이러한 다양성은 천식의 발생 기전을 이해하기 위하여 다양한 각도에서의 접근이 필요함을 시사한다. 천식의 원인으로는 유전적 요인 등의 숙주 인자가 가장 대표적이며 증상 악화에는 주로 환경 인자가 관여한다². 천식의 발생 원인과 증상 악화 인자는 다음과 같으며(표 2-1), 이 중 일부는 천식의 발생과 증상 악화에 모두 관여한다.

표 2-1. 천식의 위험 인자

숙주 인자
유전 인자 아토피 관련 유전자 기도과민성 관련 유전자 기도 염증 관련 유전자 비만 성별
환경 인자
알레르기항원 실내: 집먼지진드기, 동물(개, 고양이 등), 바퀴벌레, 곰팡이 실외: 꽃가루, 곰팡이 감염(주로 바이러스) 직업성 감작 물질 흡연 실외/실내 공기 오염 음식

1) 숙주 인자

(1) 유전 인자

천식은 유전 인자와 환경 인자의 복합적인 상호작용에 의하여 발생하는 질환이다. 유전 인자는 천식 발병의 중요한 원인으로, 천식 환자의 25~80%가 천식의 가족력이 있다³. 하지만 알레르기천식을 비롯하여 비알레르기천식, 성인 천식, 지속적인 기류제한 동반한 천식, 비만을 동반한 천식 등 다양한 천식의 표현형이 제시되고, 각 표현형에 따라 병태생리학적 기전과 바이오마커가 다름이 밝혀지면서, 다수의 유전자가 다양하게 작용하여 천식의 발생과 표현형의 발현에 역할을 하는 것으로 생각되고 있다. 지난 수 년 동안 전장유전체상관분석을 이용한 유전자 변이 분석 결과, 수 십 개의 유전자 변이가 천식의 발병과 관련이 있다는 것이 밝혀졌고 여전히 활발한 연구가 진행되고 있다^{4,5}. 천식의 발생에 관여하는 유전자를 찾는 연구는 알레르겐 특이 IgE 항체 생산(아토피) 관련, 기도과민성 발현 관련, 시토키인, 케모카인, 성장인자 등 염증 매개체 생산 관련, 천식 위생가설에 상응하는 Th1 면역 반응과 Th2 면역 반응의 비율 관련 등 크게 네 가지 분야로 분류된다. 하지만 지금까지 천식과 관련된 것으로 생각되는 개별 후보 유전자 변이의 천식 발병 위험도는 0.60~1.45 정도에 불과하다. 이는 각 연구마다 적용된 천식의 정의가 다르고 천식의 표현형, 민족과 인종에 따른 차이 등을 고려하지 않은 것이 한계로 생각되며, 앞으로 잘 설계된 지속적인 연구가 필요하다.

(2) 비만

비만은 정상 체중에 비하여 천식의 발생이 1.9~2.3배 증가하는 것으로 알려져 있고, 특히 고령의 비만 여성에서 유병률이 높다^{6,7}. 비만을 동반한 천식은 정상 체중의 천식과 비교하여 삶의 질이 낮은 것으로 알려져 있으며 일부 연구에서는 증상 조절이 잘 되지 않고 천식 관련 입원의 빈도가 증가한다고 보고하고 있다^{8,9}. 비만을 동반한 천식에서 기도 염증의 악화는 아토피, 호산구증가증 등과 관련이 적어 알레르기염증이 아닌 다른 기전에 의하여 발생하는 것으로 생각되며, 지방 조직에서 생성되는 단백호르몬인 렙틴의 증가가 기도염증과 기도과민성을 조절하여 천식의 발생을 증가시키는 것으로 생각된다¹⁰.

(3) 성별

14세 이전에는 남자가 여자보다 천식 유병률이 두 배 높으며, 성장하면서 성별에 따른 차이는 점점 감소하여 성인의 천식 유병률은 여자에서 더 높다¹¹.

2) 환경 인자

(1) 알레르기항원

실내·외 알레르기항원은 천식의 악화 원인으로 잘 알려져 있으나 천식의 발생에 대한 역할은 현재까지 충분하게 밝혀지지 않았다. 많은 연구에서 알레르기항원 노출과 감작은 연관성이 있는 것으로 밝혀졌다. 알레르기항원의 종류에 따라 다르지만 노출과 감작의 관계는 비례하며 특히 집먼지진드기와 바퀴벌레에서 이런 관계를 잘 보인다¹². 알레르기항원의 감작은 항원의 종류와 양, 노출 시기, 유전적 소인 등에 의하여 좌우된다. 3세 이하의 소아에서 집먼지진드기, 고양이 비듬, 개 비듬, 아스페르길루스 균사체에 대한 감작이 천식 증상의 독립적인 위험인자로 알려져 있다. 하지만 항원 감작이 천식 발생의 직접적인 원인인지에 대해서는 이견이 있다. 소아가 개와 고양이 등의 애완동물을 키우

는 것과 감작이나 천식의 발생은 연관성이 명확하지 않다.

(2) 감염

다양한 호흡기 병원체 감염은 천식의 유발 또는 악화와 관련이 있는 것으로 보고되고 있다¹³. 천명을 경험한 소아의 약 30%에서 천식이 발병한다. 그 중 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus), 인간리노바이러스(human rhinovirus)에 의한 천명을 경험한 소아에서 천식 발생의 위험도가 높다. 호흡기 바이러스가 천식을 일으키는 데에는 알레르기감작과 유전자 변이가 모두 관여하는 것으로 알려져 있다.

천식의 “위생가설”은 출생 후 초기에 감염에 노출되면 소아의 면역 체계가 비알레르기성 경로를 따라 발달되도록 영향을 받아서 천식 등 알레르기질환의 발생이 감소될 수 있다고 설명한다. 예를 들면 형제들과 함께 자라거나 보육시설을 이용한 소아는 그렇지 않은 소아에 비하여 천식과 같은 알레르기질환의 발생 위험이 낮은 것으로 알려져 있다.

표 2-2. 직업성천식의 유발 물질과 관련 직업

원인 물질		관련 직업
산업장 화학 물질	이소시아네이트: TDI	가구, 악기, 자동차 도장, 뉅싯대 제조, 냉동기 제조, 단열재, 은박지, 접착제
	이소시아네이트: MDI	페인트 제조
	용접용제 연무	조선소의 가스 용접, 전자 부품
	송진	시계 유리 연마
	Terephthaloyl chloride	직물 제조
	Anhydride	플라스틱 제조
	반응성 염료분진	반응성 염료 공장 근로자
	용매제	전자 제품 제조
	라텍스	보건 의료 기관 근무자
	과황화제	미용실 근로자
금속염 연무	니켈, 크롬, 아연	도금공
	코발트	다이아몬드칼 제조 공장
양약제 분진	아목사실린 등	약사, 제약회사 근로자
한약제 분진	마, 빈하, 인삼, 감초 등	한약재 취급자
식물 단백질	목재 분진	제재소 절삭공
	밀가루, 아밀라제	제빵공, 제분업
	쌀겨 분진	쌀집 주인
동물 단백질	사슴털	사슴 사육자
	소털	농부

(3) 직업성 감작물질

직업성 감작물질은 작업환경에 노출되었을 때 천식을 유발할 수 있는 물질로 정의한다. 직업성 천식을 일으킬 수 있는 물질로는 300가지 이상이 보고되었으며, 이소시아네이트, 자극제, 백금염, 약제, 그리고 IgE 생산을 자극하는 동식물성 부산물 등이 대표적이다(표2-2). 성인 천식의 5-20%가 직업성 원인물질 노출에 의해 발생하며 이소시아네이트에 의한 천식 유병률은 2.1-13%로 다양하게 보고되었다. 직업성 감작물질로 인한 천식이 발생 가능한 직종으로는 농업, 페인트칠, 세탁일, 플라스틱 제조, 제빵사 및 사료공장 종사자, 제약회사 제조공정 근로자, TDI 스프레이 도포를 수행하는 가구 및 악기 공장 근로자, 실험실연구자 등이 있다.

(4) 흡연

천식 환자에서 흡연은 폐기능 감소를 촉진시키고 천식 증상을 악화시키며 흡입 및 전신 스테로이드 치료에 대한 효과를 떨어뜨려 천식이 잘 조절되지 않게 한다. 산전/산후 담배 연기에 노출되는 경우 소아기에 천식 유사 증상의 발생 위험도가 증가한다. 흡연을 했던 산모의 아기는 생후 첫 일 년 동안 천명이 발생할 가능성이 4배 더 높다.

(5) 실외/실내 공기오염

실내·외 공기오염은 천식을 일으키는 원인 중 하나로 주목받고 있으며, 주로 이산화질소, 오존, 미세먼지가 천식의 발생과 유의한 연관성을 보인다. PM₁₀과 PM_{2.5}는 장기간 노출되었을 때 소아와 성인 모두에서 천식 발생 위험이 높아질 수 있다는 역학 연구 결과가 발표되었다^{14,15}. 국내 출생 코호트 연구 결과 주요 교통도로 가까이에 거주하는 소아에서 기도과민성 발생 위험도가 증가하였고, 최근 메타분석 결과 소아에서 PM_{2.5} 노출 증가가 천식 발생의 위험과 연관이 있었다^{16,17}. 공기오염이 심할수록 천식 악화가 많이 발생하며, 미세먼지는 천식 관련 입원을 증가시키는 것으로 알려져 있다. 냉난방 가스, 생체연료(biomass fuel)에서 나오는 연기나 증기, 곰팡이, 바퀴벌레 등과 같은 실내 공기오염의 경우도 비슷한 상관관계가 확인되었다.

(6) 음식

모유 수유와 천식 발생과의 연관성에 대해 광범위하게 연구되었으며, 일반적으로 모유를 먹인 영아에서 소아기 때 천명을 동반하는 질환의 발생이 분유나 두유를 먹인 경우보다 적었다. 일부 연구에서는 서구화된 식습관이 천식과 아토피질환의 증가와 관련이 있다고 보고하였다.

2. 천식의 기전

천식은 다양한 염증세포와 매개체들이 관여하는 기도의 염증질환으로, 염증세포와 매개체들은 특징적인 임상적, 병태생리적 변화에 기여한다¹⁸. 아직 모두 규명되지는 않았지만, 이러한 염증반응은 생애 초기 환경 노출력, 기도과민성, 천식 증상과 강하게 연관되어 있다¹⁹. 천식 치료 반응의 이질성 또한 보고되고 있지만, 임상표현형과 천식 발병기전 또는 치료 반응성과의 관계도 명확하게 알려진 바가 없다. 따라서 천식을 일으키는 근본 원인을 밝히고 이를 목표로 하는 진단법과 치료제 개발에 대한 끊임없는 연구가 필요하다¹⁸.

1) 기도염증

천식의 임상양상은 매우 다양하고 가래에서 보이는 염증세포의 종류도 다르다. 하지만 만성 기도염증은 치료 전 천식 환자의 공통적인 특징이라고 할 수 있다. 증상이 간헐적으로 발생하는 천식 환자에서도 기도염증은 지속적으로 존재한다. 하지만 기도염증 정도와 천식 중증도 사이의 연관성은 아직 명확하게 밝혀지지 않았다^{20,21}. 기도염증은 상기

표 2-3. 천식환자의 기도 내 염증세포

점막비만세포	- 활성화된 점막비만세포는 히스타민, 시스테닐 류코트리엔, 프로스타글란딘 D2와 같은 기도수축 매개체를 분비한다. - 점막 비만세포는 IgE 고친화성 수용체와 결합한 알레르기항원과 삼투압 자극(운동 유발성 기도수축과 관련), 신경학적 연결에 의해 활성화된다. - 기도평활근 내 비만세포의 증가는 기도과민성과 연관이 있다.
호산구	- 천식 환자의 기도 내 호산구 수는 대부분 증가되어 있다. - 호산구에서 분비되는 주기저단백(major basic protein)은 기도상피세포에 손상을 준다. - 호산구는 시스테닐 류코트리엔과 성장 인자를 생산한다. - 기도개형에도 영향을 준다.
T림프구	- 천식 환자의 기도 내 T림프구 수가 증가되어 있다. - T림프구는 IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 등의 시토카인을 분비하여 호산구에 의한 염증 및 B림프구의 IgE 생성에 관여한다. - Th2세포의 활성 증가는 정상적으로 Th2세포를 억제하는 조절T세포의 감소와 일부 연관이 있는 것으로 보인다. - 중증 천식에서는 선천2형림프모양세포, Th1세포, Th17세포의 증가가 관찰된다.
수지상세포	- 기도표면에서 알레르기항원을 감지하여 지역 림프절로 이동한다. - 림프절에서 조절T세포와 작용하여 궁극적으로 미경험(naïve)T세포로부터 Th2세포로의 생성을 자극한다.
대식세포	- 기도 내 대식세포 수가 증가되어 있다. - 특히 중증 천식에서 저친화성 IgE 수용체와 결합한 알레르기항원에 의해 활성화되어 염증반응을 증폭시키는 염증 매개체와 시토카인을 분비한다.
호중구	- 중증 천식과 흡연 천식 환자들의 기도 내와 가래에서 호중구 수가 증가되어 있다. 병태생리적 역할은 아직 불명확하며 기도 내 호중구 증가는 스테로이드 치료에 의한 것일 수도 있다.²⁵

표 2-4. 천식의 병리기전에 관여하는 기도 구성 세포들

기도상피세포	- 주변의 기계적인 자극에 반응하여 많은 염증물질(시토카인과 케모카인, 지질 매개체)을 발현시킨다. - 바이러스와 공해물질에도 반응한다.
기도평활근세포	- 이 세포들은 비대(hypertrophy)와 증식(hyperplasia)을 보이며 기도상피세포에서 분비되는 것과 유사한 염증 매개체를 발현시킨다.
내피세포	- 기관지 순환을 담당하는 혈관내피세포는 혈액에서 기도로 염증세포를 동원하는 역할을 한다.
섬유모세포와 근섬유모세포	- 콜라겐, 프로테오글리칸과 같은 결합조직 물질을 생성하여 기도개형에 관여한다.
기도신경	- 콜린성 신경은 기도 반사 자극에 의해 활성화되어 기도수축과 점액분비를 유발한다. - 감각신경은 뉴로트로핀(neurotrophin)과 같은 염증 자극에 의해 감각되어 기침, 흉부 답답함과 같은 반사작용과 증상을 유발하고 염증성 신경펩타이드를 분비한다.

도와 비강을 포함한 기도 전체에 영향을 주지만, 생리적 효과는 주로 중간 크기의 기관지에서 두드러진다.

알레르기천식은 다른 알레르기질환과 마찬가지로 특징적인 염증을 보인다. 비만세포가 활성화되며, 활성화호산구 수가 증가하고, 자연살해T세포, Th2세포가 증가하여 매개체가 분비되어 증상이 유발된다(표 2-3)²². 상피세포 매개체인 IL-25, IL-33에 의해 조절되는 선천2형림프모양세포(innate type 2 lymphoid cell; ILC2)도 천식 염증반응에 기여하며²³, 경우에 따라서는(특히 중증 천식) 호중구도 관여한다²⁴.

염증세포 외에도 기도를 구성하는 세포들도 염증매개체를 생성하며, 다양한 기전에 의해 염증을 지속시킨다(표 2-4). 천식의 기도 염증반응에는 100개 이상의 여러 세포매개체가 관여하는 것으로 알려지고 있다(표 2-5).

2) 기도의 구조적 변화(기도개형; 기도재형성)

천식 환자에서는 기도 염증과 함께 특징적인 기도의 구조적 변화가 발생하는데, 이를 기도개형(airway remodeling)

표 2-5. 천식의 주요 세포 매개 물질

케모카인	- 주로 기도상피세포에서 발현되며 염증세포들을 기도로 동원하는데 중요하다. - CCL11 (eotaxin)은 선택적으로 호산구를, CCL17와 CCL22는 Th2세포를 동원시킨다.
시스테인릴 류코트리엔	- 비만세포와 호산구에서 분비되는 강력한 기도 수축, 전염증성 매개체이다. (약제에 의해) 억제되었을 때 폐기능 및 천식 증상 호전을 보이는 유일한 매개체이다.
시토카인	- 천식의 염증반응을 관장하고 중증도를 결정한다. - IL-1 β , TNF- α , 염증반응을 증폭시킨다. - GM-CSF, 기도 내 호산구의 생존기간을 늘린다. - Th2세포 유래 시토카인; • IL-5, 호산구의 분화 및 생존에 필요 • IL-4, Th2세포의 분화 및 IgE 발현에 중요 • IL-13, IgE 발현에 필요
히스타민	- 비만세포에서 분비되며 기도수축 및 염증반응에 기여한다. - 항히스타민제는 효과가 제한적이고 부작용이나 내성 발현 때문에 천식의 치료에 역할이 크지 않다.
산화질소	- 기도상피세포의 유도산화질소신타아제(iNOS)에 의해 생성된 강력한 혈관 확장 물질이다.
프로스타글린딘 D2	- 비만세포에서 유래된 기도수축물질이며 Th2세포의 동원에 역할을 한다.

표 2-6. 천식환자에서 기도의 구조적 변화

상피세포 하 섬유화(subepithelial fibrosis)	- 기저막 하 콜라겐과 프로테오글리칸 침착은 대부분의 천식 환자에서 관찰되고 천식 증상 발현 이전에도 관찰될 수 있으나 정상인의 기도 소견과 상당 부분 겹친다. 섬유화 과정은 기저막 하 이외 기도 벽의 다른 층에서도 발생할 수 있다.
기도평활근 증가	- 평활근세포의 비대와 증식에 의해 기도벽의 두께가 증가한다. 이 과정은 질환의 중증도와 연관되며, 성장인자와 같은 염증매개체에 의해 유발된다.
기도벽 혈관 증가	- 기도벽 혈관 증가는 혈관내피성장인자, YKL-40, 조직인자와 같은 성장 인자의 효과를 증대시켜 기도벽의 비후에 기여한다.
점액 과분비	- 기도상피 내 술잔세포 수와 점막하선 크기의 증가로 인해 점액 과분비가 발생한다.

이라고 한다. 기도개형은 질환의 중증도와 연관이 있으며, 비가역적 기도협착을 가져오기도 한다(표 2-6)^{26,27}.

3) 병태생리

(1) 기도좁아짐

기도좁아짐은 천식에서 증상과 생리적 변화를 일으키는 최종 경로이다. 이는 그 자체로도 기도개형의 추가적인 자극이 될 수 있다²⁸. 천식에서 기도좁아짐을 일으키는 여러 가지 요인들은 아래와 같다(표 2-7)²⁹⁻³¹.

(2) 기도과민성

기도과민성은 정상인에게에는 무해한 정도의 약한 자극에도 기도평활근 수축으로 인해 기도좁아짐이 발생하는 기능 장애로, 천식의 특징 중 하나이다. 기도과민성으로 인한 기도좁아짐은 변동성 기류제한과 증상을 야기한다. 기도과민성은 기도의 염증 및 복구(repair)와 연관되어 있고 치료에 의해 부분적으로 호전될 수 있다. 기도과민성의 기전

표 2-7. 천식의 기도좁아짐

기도평활근 수축
기도좁아짐의 주된 기전은 여러 가지 기관지수축 매개체와 신경전달물질에 의한 기도평활근 수축이다. 대체로 기관지확장제에 의해 회복된다.
기도부종
염증매개체에 의한 미세혈관 누출 증가로 기도부종이 발생하고, 특히 급성악화 발생에서 중요하다.
기도비후
‘기도개형’이라고 불리는 구조적 변화에 의해 기도비후가 발생하며, 현재까지 사용되는 약제로는 완전히 정상화될 수 없으며 중증 질환에서 특히 중요하다.
점액 과분비
점액 분비 증가와 염증성 삼출액에 의한 점액 과분비는 기도폐색(점액 플러그)을 일으킬 수 있다.

표 2-8. 기도과민성의 기전

기도평활근의 과도한 수축
기도평활근 세포의 비대와 수축력 증가에 의해 발생한다 ³² .
기도수축의 흥분-수축결합(excitation-contraction coupling)의 이상 ³³
기도 염증으로 인해 기관지 수축 물질을 흡입했을 때 정상 기관지에서 발견되는 수축의 최대 편평기(maximum plateau of contraction)가 소실되어 기도가 지나치게 좁아진다.
기도벽 두께 증가
부종과 구조적 변화에 의한 기도벽의 비후는 기도평활근 수축에 의한 기도좁아짐을 증폭시킨다 ³⁴ .
감각신경
염증에 의해 민감해진 감각신경은 감각 자극에 대해 과장된 기도수축을 유발한다 ³⁵ .

은 완벽하게 밝혀지지는 않았으나 현재까지 알려진 바는 표 2-8과 같다.

4) 특수 상황 천식의 발생 기전

(1) 천식 악화

‘방아쇠’ 인자(예, 운동, 찬공기, 대기오염, 목초 향원과 연관된 번개와 같은 기후 상태)에 대한 노출로 단기간 악화가 발생할 수 있다. 좀 더 심한 천식 악화는 상기도 바이러스 감염(리노바이러스, 호흡기세포융합바이러스)³⁶, 알레르기물질 노출로 인해 발생하며, 염증과 알레르기물질 노출은 하기도 염증반응을 수일에서 수주까지 증가시킨다^{37,38}.

(2) 야간 천식발작

천식의 급성 야간 증상 악화의 기전은 확실치 않지만 에피네프린, 코티졸, 멜라토닌 같은 호르몬의 하루주기리듬이나 콜린성톤 등의 신경 기전이 거론되고 있다. 내인성 항염증 작용기전이 야간에 약화되는 것도 야간 기도염증 증가의 원인이 될 수 있다³⁹.

(3) 지속적 기류제한(persistent airflow limitation)

중증의 오래 지속된 천식을 가진 환자 중 일부는 천식약제를 사용해도 완전히 정상으로 회복되지 않는 기류제한을 보이는 경우가 있다. 이 경우 기도개형과 연관이 있고, 이런 환자들을 천식-만성폐쇄성폐질환 중첩(asthma-COPD overlap; ACO)으로 분류하기도 한다.

(4) 난치천식

일부 천식 환자에서 코르티코스테로이드의 치료 효과가 낮고 치료가 힘든 경우가 있지만 아직 명확한 원인이 밝혀지지 않았다. 대부분은 약제순응도와 심리적/정신적인 질환과 연관이 되어 있다. 하지만 일부에서는 경증 천식에서 진행하지 않고 이미 치료 초기부터 난치 양상을 보이기 때문에 유전적인 인자도 기여할 것으로 생각된다. 이런 환자들은 말초기관지 염증으로 인한 기도폐쇄, 공기결림, 과팽창 등의 소견을 보이고, 조직학적으로 천식과 유사하나 호중구가 더 많고 소기도 침범이나 구조적 이상이 더 많이 관찰된다⁴⁰.

(5) 흡연과 천식

흡연을 하는 천식 환자의 경우 비흡연 천식 환자와 비교할 때, 천식 증상이 조절되기 힘들고, 악화와 입원이 빈번하며, 폐기능이 더 가파르게 감소하고, 천식으로 인한 사망률도 높다⁴¹. 조직학적으로 호중구-우세 기도 염증을 보일 수 있고 스테로이드에 대한 반응이 낮을 수 있다^{42,43}.

(6) 비만과 천식

여러 기전으로 인해 비만 환자에서 천식 유병률이 증가한다⁴⁴,

- 폐기능 변화(지방 축적으로 인한 폐용적 감소로 기도폐쇄가 쉽게 발생)
- 전염증성(pro-inflammatory) 상태로 변화: 전염증 시토카인과 케모카인 생성 증가, 산화스트레스 증가, 렙틴의 증가, 아디포넥틴의 감소
- 위식도역류, 폐쇄성수면무호흡, 대사증후군 등 동반질환의 유병률 증가

- 비만과 천식의 유전적, 자궁내(*in utero*) 환경 등의 원인 인자 공유
- 식이 및 환경 요인

코르티코스테로이드 사용과 호흡곤란으로 인한 운동 부족 등이 비만을 악화시킬 수는 있으나 대부분의 경우 비만이 천식에 선행하여 나타난다⁷.

(7) 운동유발천식

운동으로 인한 환기 증가는 기도내벽 액체(*airway lining fluid*)의 삼투압농도를 증가시키고 이로 인해 비만세포가 자극되어 류코트리엔-D4와 같은 매개체를 분비하여 기도수축을 야기한다. 기존에 천식 및 기도과민성이 없던 운동 선수들의 경우에도 훈련 중 장기간에 걸친 이러한 환경 노출이 기도상피세포의 손상, 기도염증 및 기도개형으로 이어져 천식 및 기도과민성이 발생할 수 있다⁴⁵.

(8) 아스피린에 의해 악화되는 호흡기질환(*aspirin-exacerbated respiratory disease; AERD*)

천식의 특징적인 표현형 중 하나로 사이클로옥시제나제-1(COX-1) 억제에 대한 과민증과 연관이 있고, 비만세포와 호산구에서 류코트리엔-C4신타아제 발현 증가로 씨스테닐-류코트리엔의 분비가 증가하는 것과 관련이 있다⁴⁶.

참고문헌

1. Edwards MR, Saglani S, Schwarze J, et al. Addressing unmet needs in understanding asthma mechanisms: From the European Asthma Research and Innovation Partnership (EARIP) Work Package (WP)2 collaborators. The European respiratory journal. 2017;49(5).
2. Busse WW, Lemanske RF, Jr. Asthma. The New England journal of medicine. 2001;344(5):350-362.
3. Duffy DL, Martin NG, Battistutta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. Am Rev Respir Dis. 1990;142(6 Pt 1):1351-1358.
4. Holloway JW, Beghe B, Holgate ST. The genetic basis of atopic asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1999;29(8):1023-1032.
5. Wiesch DG, Meyers DA, Bleecker ER. Genetics of asthma. The Journal of allergy and clinical immunology. 1999;104(5):895-901.
6. Ronmark E, Andersson C, Nystrom L, Forsberg B, Jarvholm B, Lundback B. Obesity increases the risk of incident asthma among adults. The European respiratory journal. 2005;25(2):282-288.
7. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;175(7):661-666.
8. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. The Journal of allergy and clinical immunology. 2008;122(3):507-511.e506.
9. Peters JI, McKinney JM, Smith B, Wood P, Forkner E, Galbreath AD. Impact of obesity in asthma: evidence from a large prospective disease management study. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011;106(1):30-35.
10. Zhang L, Yin Y, Zhang H, Zhong W, Zhang J. Association of asthma diagnosis with leptin and adiponectin: a systematic review and meta-analysis. J Investig Med. 2017;65(1):57-64.
11. Horwood LJ, Fergusson DM, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. Pediatrics. 1985;75(5):859-868.

12. Gaffin JM, Phipatanakul W. The role of indoor allergens in the development of asthma. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2009;9(2):128-135.
13. Edwards MR, Bartlett NW, Hussell T, Openshaw P, Johnston SL. The microbiology of asthma. *Nat Rev Microbiol*. 2012;10(7):459-471.
14. Braback L, Forsberg B. Does traffic exhaust contribute to the development of asthma and allergic sensitization in children: findings from recent cohort studies. *Environ Health*. 2009;8:17.
15. Jacquemin B, Schikowski T, Carsin AE, et al. The role of air pollution in adult-onset asthma: a review of the current evidence. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33(6):606-619.
16. Kim BJ, Lee SY, Kwon JW, et al. Traffic-related air pollution is associated with airway hyperresponsiveness. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(6):1763-1765.e1762.
17. Bowatte G, Lodge C, Lowe AJ, et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015;70(3):245-256.
18. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9643):1107-1119.
19. Eder W, Ege MJ, von Mutius E. The asthma epidemic. *The New England journal of medicine*. 2006;355(21):2226-2235.
20. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161(5):1720-1745.
21. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimaldeston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annual review of immunology*. 2005;23:749-786.
22. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Current opinion in immunology*. 2004;16(6):702-708.
23. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. *Current opinion in immunology*. 2012;24(6):707-712.
24. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nature medicine*. 2012;18(5):716-725.
25. Macdowell AL, Peters SP. Neutrophils in asthma. *Current allergy and asthma reports*. 2007;7(6):464-468.
26. James A. Airway remodeling in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2005;11(1):1-6.
27. Phipps S, Benyahia F, Ou TT, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Acute allergen-induced airway remodeling in atopic asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2004;31(6):626-632.
28. Grainge CL, Lau LC, Ward JA, et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *The New England journal of medicine*. 2011;364(21):2006-2015.
29. Black JL. Asthma--more muscle cells or more muscular cells? *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(9):980-981.
30. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2004;114(2 Suppl):S2-S17.
31. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2003;95(1):426-434.
32. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest*. 2003;123(3 Suppl):356s-362s.
33. Hirota S, Helli PB, Catalli A, Chew A, Janssen LJ. Airway smooth muscle excitation-contraction coupling and airway hyperresponsiveness. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2005;83(8-9):725-732.
34. Al-Muhsen S, Johnson JR, Hamid Q. Remodeling in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(3):451-462; quiz 463-454.

35. Groneberg DA, Quarcoo D, Frossard N, Fischer A. Neurogenic mechanisms in bronchial inflammatory diseases. *Allergy*. 2004;59(11):1139-1152.
36. Jackson DJ, Johnston SL. The role of viruses in acute exacerbations of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2010;125(6):1178-1187; quiz 1188-1179.
37. Green RM, Custovic A, Sanderson G, Hunter J, Johnston SL, Woodcock A. Synergism between allergens and viruses and risk of hospital admission with asthma: case-control study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2002;324(7340):763.
38. Murray CS, Poletti G, Kebabdz T, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax*. 2006;61(5):376-382.
39. Greenberg H, Cohen RI. Nocturnal asthma. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2012;18(1):57-62.
40. Wenzel S. Severe asthma in adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(2):149-160.
41. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *The European respiratory journal*. 2004;24(5):822-833.
42. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax*. 2002;57(3):226-230.
43. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Thomson L, Borland W, Thomson NC. Cigarette smoking impairs the therapeutic response to oral corticosteroids in chronic asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(11):1308-1311.
44. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2013;43(1):8-21.
45. Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2012;12(1):42-48.
46. Farooque SP, Lee TH. Aspirin-sensitive respiratory disease. *Annual review of physiology*. 2009;71:465-487.





천식의 진단, 평가 및 감별진단

천식의 진단, 평가 및 감별진단

- 천식은 특징적인 증상과 가변적인 호기 기류제한으로 진단한다. 가변적 호기 기류제한은 기관지확장제 반응 혹은 기타 검사로 확인되어야 하며, 조절제 치료 이전에 확정되어야 한다.
- 천식의 진단 단계에서 검사 및 병력 청취를 통한 유발인자, 천식을 악화시킬 만한 동반질환, 자가관리를 위한 환자 개개인의 질병에 대한 지식과 약물 사용 방법 및 천식 조절 상태에 근거한 중증도의 평가가 진행되어야 한다.
- 천식의 중증도는 시간 경과에 따라 변화할 수 있으며, 기저 질환의 중증도뿐만 아니라 증상 조절 및 악화 예방을 위한 치료 수준과 치료 반응으로 평가할 수 있다.
- 중증천식과 조절되지 않는 천식을 구분하는 것은 중요하다.
- 천식 조절에서 증상 조절 외에도 흡입제 사용 기술, 치료 순응도, 부작용, 동반질환 및 향후 위험성까지 평가해야 한다.
- 주간 천식 증상(주당 두 번 이하) 및 주간 활동 제약이 없고, 야간 천식 증상이 없으며 추가적 증상완화제를 사용하지 않으면서(주당 두 번 이하) 정상 폐기능이 유지될 때 천식 증상 '조절'이라고 한다.
- 증상 조절과 함께 향후 악화의 위험성(전년도 1회 이상의 악화, 약물 순응도 불량, 부정확한 흡입제 기술, 낮은 폐기능, 흡연, 호산구혈증, 고정된 기류제한 유무 및 약물 부작용 여부)을 평가해야 한다.
- 천식 진단이 된 경우 향후 위험성의 가장 유용한 지표는 폐기능이다. 진단 당시 및 치료 이후 3-6개월, 그리고 이후에 주기적으로 폐기능의 평가가 필요하다. 증상과 폐기능이 일치하지 않는 경우 추가적인 검사가 필요하다.
- 한 환자가 천식과 COPD를 동시에 가지고 있을 수 있고, 이를 천식/COPD 중복(Asthma COPD Overlap, ACO)라고 지칭한다.
- ACO 환자에게 흡입스테로이드 성분이 복합된 기관지확장제 처방을 고려한다.
- 천식은 COPD, 성대기능부전, 기관지확장증, 특발성 만성 호산구성 폐렴, 비천식성 호산구기관지염 등과 감별을 요한다.
- 천식 환자에게 Churg-Strauss 증후군이나 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증이 동반되어 있을 수 있다.

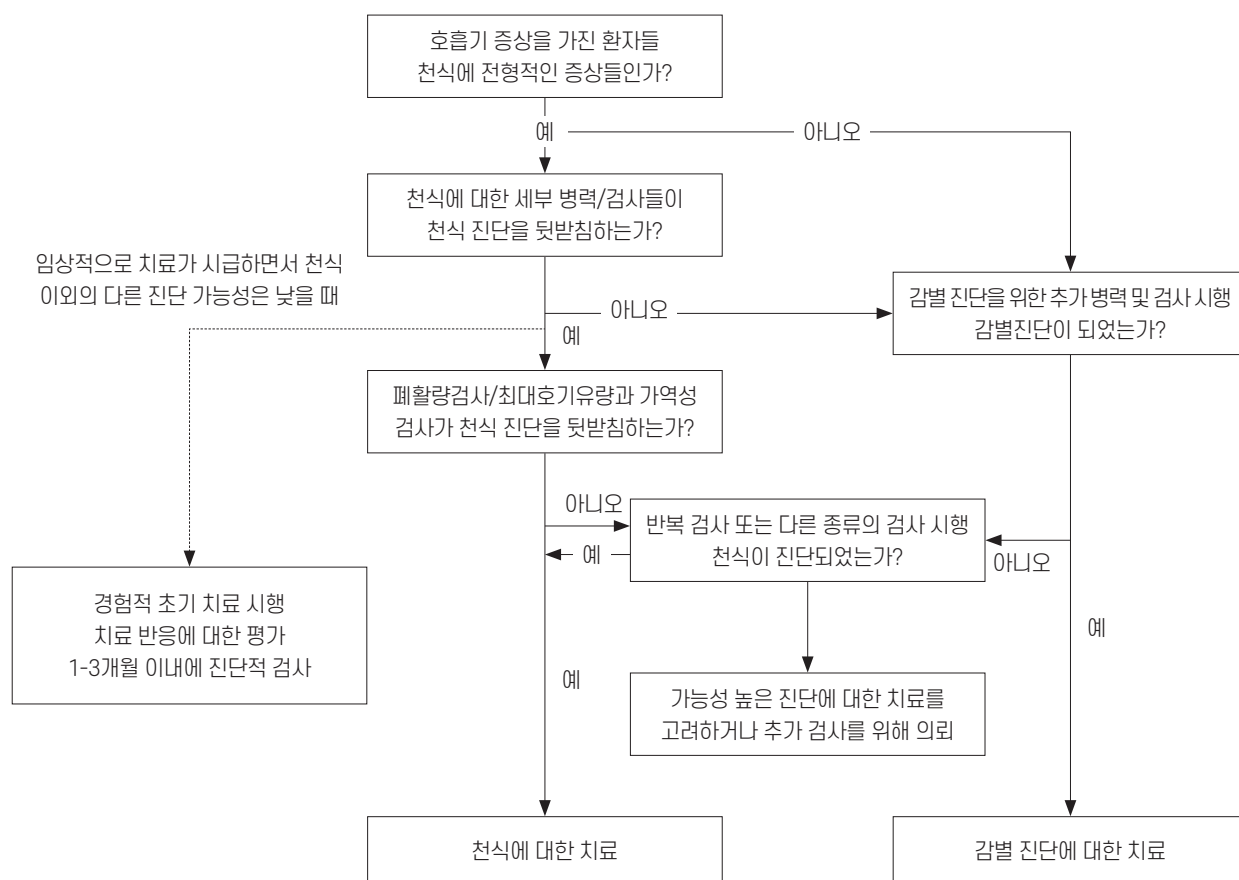
1. 진단 및 평가

1) 임상적 진단

천식은 전형적인 임상 증상과 폐기능검사 등을 통해 가변적 호기 기류제한을 확인함으로써 진단할 수 있다(그림 3-1)¹.

(1) 병력과 증상

다양한 양상의 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 그리고 기침 등이 천식의 전형적인 증상이다. 증상과 증상의 강도는 시간에 따라 변한다. 증상은 자연적으로 호전되거나 약제에 의해 호전되며, 때때로 수주에서 수개월간 증상이 없기도 한다. 반면에 불규칙하게 반복되는 증상의 악화를 경험할 수 있고 때로는 천식의 악화로 인해 생명이 위독한 경우도 있다.

그림 3-1. 초기 임상적 진단 흐름도¹표 3-1. 천식의 표현형²

1. 알레르기천식: 유년기부터 시작하며 습진, 알레르기비염, 음식알레르기 또는 약제 알레르기 등의 알레르기 질환의 과거력이나 가족력을 동반함. 치료 전 유도객담검사에서 호산구성 기도 염증이 주로 확인되며, 흡입스테로이드 치료에 잘 반응.
2. 비알레르기천식: 알레르기와 연관되지 않은 기전의 천식으로, 유도객담검사는 호중구성, 호산구성, 또는 비과립백혈구성일 수 있으며, 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않음.
3. 성인발병(후기발병)천식: 일부 성인, 특히 여성에서 성인기에 처음으로 발병하는 천식으로, 대부분 비알레르기천식이며 고용량의 흡입스테로이드가 필요하거나 상대적으로 스테로이드치료에 반응하지 않음. 직업성 천식의 감별이 필요함.
4. 지속적 기류제한을 동반한 천식: 일부 지속적인 천식 환자에서 기도 리모델링으로 인한 기류제한이 지속되거나 불완전한 가역성을 보임.
5. 비만이 동반된 천식: 일부 비만환자의 천식은 심한 호흡기 증상이 동반되고 호산구성 기도 염증은 적음.

천식은 질환의 진행이 다양하다. 천식은 인구통계학적, 임상적, 또는 병태생리학적 특징에 따라 몇 가지로 분류할 수 있는데, 이를 천식의 표현형이라고 한다. 일부 중증 천식 환자에서는 표현형에 따른 치료가 가능하지만, 아직까지 표현형에 따른 분류의 유용성은 확실하지는 않다(표 3-1)².

알레르기항원 노출 후 일시적인 증상 발생, 계절적 증상의 변화, 아토피 질환의 가족력 등이 있으면 천식일 가능성이 높다. 천식 진단을 강력히 시사하는 증상들은 다양한데 특징적으로 운동, 담배연기, 배기가스, 강한 냄새와 같은 비특이적 자극에 의해 증상이 유발되고 밤에 악화되며 적절한 약물치료에 잘 반응한다³. 일부 천식 환자들은 흡입 알

표 3-2. 천식 진단에 유용한 질문⁴

1. 천명 발작이 있거나 반복되는가?
2. 기침이나 천명으로 잠을 깨는 일이 있는가?
3. 운동 후 천명이나 기침이 발생하는가?
4. 특정 자극에 의해 숨이 차거나 천명이 생기는가?
5. 감기에 걸리면 증상이 악화되고 오래 가는가?
6. 천식치료제로 호전을 경험하였는가?

표 3-3. 천식의 임상 특징⁵

천식을 시사하는 특징
1. 다음 증상들 중 하나 이상: 천명, 호흡곤란, 가슴답답함과 기침, 특히 다음의 경우: ◇ 증상이 밤과 이른 아침에 심해지는 경우 ◇ 시간 및 정도에 있어서 가변적인 양상 ◇ 운동, 알레르기항원 노출, 그리고 찬 공기에 의해 증상이 생기는 경우 ◇ 아스피린이나 베타차단제를 복용한 이후에 증상이 생기는 경우 2. 아토피 질환 병력 3. 천식 및 아토피 질환의 가족력 4. 흉부 청진에서 들리는 광범위한 천명 5. 기타 설명되지 않는 낮은 FEV₁ 혹은 최대호기유량(Peak Expiratory Flow, PEF) 6. 기타 설명되지 않는 말초 혈액 호산구증가증
천식의 가능성이 낮은 특징들
1. 심한 어지럼증, 가벼운 두통, 말단부의 따끔거림 2. 천명이나 호흡곤란이 없는 만성적인 습성 기침 3. 증상이 있으나 반복적인 정상 청진 소견 4. 음성 장애 5. 감기 증상만 있는 경우 또는 다른 호흡기 증상없이 기침만 있는 경우 6. 상당한 흡연 경력(수년간 20갑년 이상) 7. 심장질환병력, 흉통 8. 운동 시 시끄러운 흡기를 동반하는 호흡곤란 9. 증상이 있을 때, 정상 최대호기유량, 혹은 정상 폐기능검사* * 증상이 없을 때의 정상 폐기능검사로 천식 진단을 완전히 배제할 수 없다. 폐기능의 반복적인 측정은 단일 평가보다 더 유용하다.

레르기항원이 증가하는 계절에 악화될 수 있다(표 3-2, 표 3-3).

증상과 폐기능의 측정은 천식 환자의 특징을 평가하는 중요한 방법이며, 현재 여러 가지 증상 지수들이 개발되어 천식의 조절상태나 삶의 질 평가에 유용하게 사용되고 있다. 천식일 가능성이 높은 경우, 직업적 원인들을 포함한 가능한 원인들에 대해 병력 청취를 해야 한다.

(2) 진찰 소견

천식은 증상의 변동이 심하여 호흡기 진찰소견이 정상일 수 있다. 가장 흔한 비정상적인 청진 소견은 천명이지만 심한 기류제한이 있는 환자에서 청진 소견이 정상일 수도 있다. 증상이 있는 천식 환자에서 호흡곤란, 천명, 과팽창 등의 임상적 징후들을 흔히 관찰할 수 있다. 천명의 경우에는 유발후두폐쇄, COPD, 기관연화증이나 기관내 이물, 기관내 폐암, 기관지결핵에서도 확인될 수 있다. 국소적인 천명이 들릴 때에는 기관내 이물, 기관내 폐암, 기관지결핵을 의심해야 한다. 수포음과 흡기시 천명음은 천식의 진찰 소견이 아니다. 천식 환자의 코 진찰에서는 알레르기비염의 징후나 코 폴립을 확인할 수 있다¹.

천식이 악화되면 기도평활근 수축, 부종, 점액 과분비 등에 의해 작은 기도가 폐쇄되는데 이를 보상하기 위해 환자는 폐용적을 증대시켜 기도의 개방성을 유지하려 한다. 결과적으로 과팽창과 기류제한의 진행은 호흡일을 현저하게 증가시킨다. 중증 발작 환자에서는 청색증, 빈맥, 과팽창된 흉곽, 보조호흡근의 사용, 늑간 함몰과 의식혼미 등의 소견을 볼 수 있다.

2) 천식의 진단 방법

(1) 천식의 진단 검사

호흡곤란과 천명 등은 주관적이므로⁶ 천식이 의심되는 경우 폐기능검사를 실시해야 한다. 폐기능검사를 통해 가변적인 호기 기류제한을 증명한다. 기류제한의 평가에는 FEV₁이 최대호기유량에 비해 더 정확하다⁷. 하지만 같은 천식 환자에서도 폐기능이 완전히 정상인 경우부터 심한 폐쇄성 환기장애까지 변동이 있을 수 있다. 잘 조절되지 않는 천식은 잘 조절되는 천식에 비해 폐기능의 변화가 크다. 증상이 없는 시기에는 기도과민성이나 기도염증을 확인하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다. 폐기능검사의 진단 기준을 표 3-4에 제시하였다. 폐기능검사를 할 수 없거나 가변적인 호기 기류제한이 확인되지 않았어도 임상적으로 긴급한 경우 즉시 조절제 치료를 시작할 수 있다.

① 가변적인 호기 기류 제한을 확인하는 폐기능검사

폐활량측정법으로 측정한 FEV₁이 최대호기유량보다 신뢰성이 높다.

폐활량측정법

폐활량측정법(spirometry)은 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)가 정한 기준에 맞게 측정해야 한다⁸. 폐활량측정법에 의한 검사 결과를 해석하는데 있어서 우리나라 정상인의 추정 예측치와 비교하여 판독하는 것을 추천한다⁹. 폐활량검사는 기류제한과 기도과민성 유무 및 중증도를 확인하는 일차 검사로 천식환자에서 가장 먼저 추천되는 검사이다. FVC, FEV₁을 측정하고 FEV₁/FVC 비를 계산하여 기류제한을 확인하고, 기류제한이 있는 경우 기관지확장제 투여 후 폐기능을 측정하여 변이성을 확인한다. 일차진료에서 FVC대신 FEV₆를 사용할 수 있다. 정상적으로 FEV₁/FVC는 0.75-0.8보다 크다. 변동성은 호전과 악화를 반복하는 증상과 폐기능변화로 정의한다. 심한 변동성은 일중변동, 일간 변동, 방문간의 변동, 계절적 변동 또한 기도과민성 검사에서의 변동으로 확인할 수 있다.

기도과민성은 기관지확장제(살부타몰(salbutamol))을 200-400 mcg를 흡입한 후 10분에서 15분 후에 FEV₁을 측정하여 판단한다. 기관지확장제 사용 후 FEV₁이 12% 이상 증가, 그리고 200 ml 이상 증가할 때 양성으로 판단한다.

표 3-4. 천식의 진단 기준

1. 반복적인 호흡기 증상의 병력	
임상양상	진단적 특징
천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 (문화와 연령의 차이에 따라 표현은 다를 수 있음)	두 가지 이상의 호흡기 증상 (성인에서 다른 호흡기 증상 없이 기침만 있는 경우 천식은 드물다.) - 시간에 따른 변화를 보이며 다양한 강도로 나타남 - 야간 또는 기상 직후 악화되는 증상 - 운동, 웃음, 알레르겐, 찬 공기 등에 의해 유발되는 증상 - 바이러스 감염에 의해 유발 또는 악화
2. 가변적인 호기 기류제한 확인	
임상양상	고려사항, 정의, 기준
2.1 호기 기류 제한	FEV ₁ 이 낮을 때 최소 한 번 이상 FEV ₁ /FVC (<0.75-0.8) 감소 확인
그리고	
2.2 심한 폐기능 변동 (아래 검사 중 하나 이상)	폐기능 변동이 심할수록, 자주 나타날수록 진단적 가치가 높음 초기검사서 음성일때, 증상이 있을때 혹은 이른 아침에 검사를 시행할 수 있음
기관지확장제에 의한 가역반응 양성	Salbutamol 200-400 mcg (또는 동량의 다른 흡입속효성베타작용제) 흡입 10-15분 후 FEV ₁ 의 증가 >12%이면서 >200 ml (>15%이면서 >400 ml 증가한 경우 더 신뢰) 검사 전 흡입속효성베타작용제(SABA) 최소 4시간, 하루 2번 사용하는 흡입지속성베타작용제(LABA) 사용시 24시간이상 혹은 하루 1번 사용하는 LABA 사용시 36시간 이상 중단
2주 이상 과도한 최대호기유량의 변동	평균 일중 최대호기유량 변동 > 10% (일일 2회 측정)
4주 이상 항염증 치료 후 폐기능 호전	4주 치료 후 FEV ₁ 증가가 >12%이면서 >200 ml, 또는 최대호기유량 >20% 증가(단 호흡기 감염이 없는 경우에)
운동 유발검사 양성	운동 후 FEV ₁ 감소가 >10%이면서 >200 ml
기관지유발검사 양성	메타콜린 흡입 후 FEV ₁ 감소 ≥20% 과호흡, 고장성 생리식염수 혹은 만니톨 흡입 후 FEV ₁ 감소 ≥15%
외래 매 방문 시 측정한 폐기능의 과도한 변동 (특이도는 좋으나 민감도는 떨어짐)	반복 측정한 폐기능검사서 FEV ₁ 변동 >12%이면서 >200 ml (단 호흡기 감염이 없는 경우에)

하지만, 기관지확장제 흡입에 대한 반응이 12% 미만인 경우라도 천식을 완전히 배제할 수 없으며, 효과적인 조절제 사용 후에 폐기능이 호전되는 경우 천식으로 고려할 수 있다. 경구스테로이드(prednisolone 기준으로 하루에 30 mg)를 2-3주 동안 투여하거나 또는 흡입스테로이드(beclomethasone 기준 200 mcg로 하루 2회)를 4-8주 동안 흡입한 후 FEV₁을 측정하여 12% 이상 동시에 200 ml 이상 증가할 때 기도가역성 양성으로 판단한다¹⁰. 따라서 폐활량측정법은 반복해서 시행하고 증상이 있을 때 시행하는 것이 민감도를 높일 수 있다. 호흡기 감염이 있을 때 폐기능이 감소하는 것이 반드시 천식을 의미하는 것은 아니며, 정상인이나 COPD 환자에서도 나타날 수 있다. 바이러스 감염이 있거나 몇 시간 내에 기관지확장제를 사용한 경우 가역성이 나타나지 않을 수 있다. 오래 지속된 천식이나 중증천식에서 폐기능 감소 소견은 보이지만 기관지확장제의 양성 반응이 없는 경우도 있다. 증상이 있을 때 시행한 폐기능검사서

FEV₁이 정상인 경우 천식일 가능성은 떨어지지만 간혹 기관지확장제나 조절제를 사용하고 폐기능이 증가하는 경우 개인 최대치를 환자의 정상치로 추천한다.

최대호기유량

최대호기유량은 단순하고 쉬운 검사지만 환자의 노력에 따라 달라지고 재현성이 떨어지며 기준치가 확립되어 있지 않다¹¹. 따라서 천식의 진단보다는 모니터링에 더 유용하고 정상예측치보다는 개인 최대치를 정상으로 하는 것을 추천한다. 또한 유량측정계마다 20%까지 차이를 보이는 경우가 있어 매번 같은 유량측정계를 사용해야 한다. 최대호기유량은 3번 검사 중 최고치로 기록하며 흡기와 호기 사이에 2초의 휴지기를 가지며 최소 40 L/min이 안 되는 경우 다시 측정해야 한다. 기관지확장제 사용 후 60 L/min 이상 증가하거나¹², 변동치가 20% 이상이면 천식진단이 가능하다. 일중 최대호기유량 변동값은 하루에 2번 이상 측정할 때 의미가 있는데 더 자주 측정할 수록 예측도는 높아지지만 환자의 순응도가 떨어진다. 주로 일반적으로 아침과 저녁, 2차례 측정하는데 이른 아침의 측정은 반드시 기관지확장제를 투여하지 않은 상태에서 시행하여야 하며 저녁 측정은 기관지확장제 사용여부와 관계없이 시행해도 된다. 일중 최대호기유량 변동값은 아래와 같이 계산하며 매일 변동값을 1-2주간 평균하여 계산한다.

$$\text{일중 최대호기유량 변동값} = \frac{\text{최대 호기유량} - \text{최소 호기유량}}{(\text{최대 호기유량} + \text{최소 호기유량})/2} \times 100$$

일중 변동값이 10% 이상일 경우 심한 변이가 있다고 할 수 있다. 직업성 천식이 의심되는 경우에는 작업장과 작업장 밖에서 최대호기유량을 반복적으로 측정하여 진단할 수 있다. 예측정상치보다는 환자의 개인 최고 값을 개인의 정상값으로 간주한다.

기관지유발검사

일부 환자에서는 진단 당시 기류제한이 없는 경우가 있어 이런 경우 기도 과민성을 확인하기 위해서 기관지 유발검사를 시행한다. 기관지유발검사는 천식이 의심되지만 정상 호흡음이 들리거나 또는 정상 폐기능을 보이는 환자에서 유용한 검사이다. 메타콜린, 히스타민, 만니톨, 찬 공기, 자발적 과호흡, 운동부하 등으로 검사한다¹³. 메타콜린 유발 검사에서 FEV₁이 기저치의 20%로 감소되는 시점의 흡입약 농도(mg/ml)를 PC₂₀라고 하며 PC₂₀이 8 mg/ml 미만이면 천식으로 진단할 수 있고, 8-16 mg/ml이면 경계, 16 mg/dl 이상이면 천식이 아닐 가능성이 높다고 판정한다. 운동이나 만니톨 등 간접적인 자극원을 이용할 때는 FEV₁이 15% 이상 떨어질 경우에 양성으로 판정한다. 그러나 이러한 검사는 민감도가 높으나 특이도가 낮아 양성이라 하여 반드시 천식으로 진단하는 것은 아니므로 주의해야 한다¹⁴. 알레르기비염¹⁵, 낭포성섬유증(cystic fibrosis)¹⁶, 기관지폐형성이상(bronchopulmonary dysplasia)¹⁷, COPD¹⁸에서도 메타콜린 유발검사가 양성일 수 있다.

② 호산구성 기도 염증 또는 아토피를 확인하는 검사

기도 염증 표지자

호산구성 천식인 경우에 객담/혈액 호산구분율¹⁹과 호기산화질소(Fractional concentration of exhaled nitric oxide, FENO)값이 증가한다²⁰. 호기산화질소는 천식뿐만 아니라 호산구기관지염, 아토피 등에서 증가할 수 있고 호중구성 천식과 같은 일부 천식아형에서는 증가하지 않으므로 천식의 진단에는 보조적으로 사용한다. 호기산화질소

는 흡연자와 기관지 수축이 발생한 경우 감소하고 바이러스감염이 있을 때는 올라갈 수도 있고 내려갈 수도 있다²¹. 스테로이드를 사용하지 않은 환자에서 호기산화질소가 40 이상이면 양성으로 간주한다²². 호기산화질소가 양성이면 천식의 가능성이 높지만 음성이라고 해서 천식을 배제하지는 못한다. 비흡연자이고 비특이적인 호흡기 증상들을 가진 환자에서 호기산화질소가 >50 ppb인 경우 흡입스테로이드에 대한 단기 반응률이 높았다²³.

알레르기 검사

알레르기 유무를 확인하기 위하여 혈청 IgE 검사 및 알레르기항원 피부단자검사를 시행한다. 특히 IgE 검사는 피부단자검사에 비해 더 정확하진 않고 비싸지만, 피부병변이 있거나 협조가 되지 않거나 아나필락시스의 가능성이 있는 경우 유용하다. 하지만 양성으로 나온 알레르기항원이 증상과 꼭 일치하지는 않으므로 환자의 병력을 확인하는 것이 중요하다.

③ 기타검사

흉부X선

울혈성 심부전 등 다른 질환을 배제하기 위해서 시행할 수 있다.

폐용적과 폐확산능

폐용적은 제한성 환기장애를 감별하는데 도움이 될 수 있고 폐확산능(DLCO)은 폐기종을 감별하는데 도움이 될 수 있다.

표 3-5. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

현재상태	천식을 확진 하는 단계
가변적인 호흡기 증상들과 가변적인 기류제한이 있는 경우	천식의 확진 단계로 천식의 조절을 평가하고 조절제를 점검한다.
가변적인 호흡기 증상들은 있으나 가변적인 기류제한이 없는 경우	흡입속효성베타작용제를 4시간, 흡입지속성베타작용제를 종류에 따라 24시간(하루2번 사용) 혹은 36시간(하루 1번 사용) 이상 끊거나 증상이 있을 때 기관지확장제를 이용한 기도가역성을 재측정한다. 정상이면 다른 감별진단을 고려한다. FEV ₁ 이 예측치의 70%를 초과하는 경우 기관지유발 검사를 고려한다. 음성이라면 조절제를 감량하고 2-4주 후에 재평가한다(표 3-5). FEV ₁ 이 예측치의 70% 미만인 경우 조절제를 3개월 동안 증량하고 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가거나 천식전문가에게 의뢰한다.
호흡기증상이 거의 없고 정상 폐기능을 보이고 가변적인 기류제한이 없는 경우	흡입속효성베타작용제를 4시간, 흡입지속성베타작용제를 종류에 따라 24시간(하루2번 사용) 혹은 36시간(하루 1번 사용) 이상 끊거나 증상이 있을 때 기관지확장제를 이용한 기도가역성을 재측정한다. 정상이면 다른 감별진단을 고려한다. 조절제를 감량한 후에(표 3-5) (1) 증상이 생기고 폐기능이 감소하면 천식으로 확진한다. 이전에 효과적이었던 가장 낮은 단계로 조절제를 증량한다. (2) 가장 낮은 조절제 사용 단계에서 증상이나 폐기능의 변화가 없는 경우 조절제를 끊고 12개월 이상 주의 깊게 관찰한다.
지속적인 호흡곤란과 고정된 기류제한이 있는 경우	조절제를 3개월 동안 증량한 후에 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가고 천식전문가에게 의뢰한다. 중복중후군일 가능성을 고려한다.

표 3-6. 천식을 확진 하기 위해 치료 단계를 낮추는 방법

평가
- 천식조절과 폐기능을 포함하여 환자의 현재 상태를 확인한다. 환자가 천식악화의 위험인자가 있는 경우 철저한 관리없이 단계를 낮추지 않는다. - 호흡기 감염, 휴가, 임신 등이 아닌 적당한 때를 골라야 한다. - 환자가 천식악화를 인식하고 대처할 수 있도록 서면화된 천식 행동지침을 제공한다. 천식이 악화된다면 이전 약제로 돌아갈 수 있는 충분한 약이 있는지 확인한다.
조정
- 환자에게 흡입스테로이드를 25-50% 줄이거나 흡입지속성베타작용제, 항류코트리엔제와 같은 추가 조절제를 끊어 본다. - 2-4주 후에 방문일을 정해준다.
반응점검
- 2-4주 후에 천식조절의 평가와 폐기능검사를 재시행한다. - 증상이 악화되거나 가변적인 기류제한이 있는 경우 천식으로 확진하고 이전에 효과적이었던 가장 낮은 단계로 조절제를 높인다. - 증상악화가 없고 가변적인 기류제한이 없는 경우 조절제를 끊고 2-3주 후에 천식조절 평가와 폐기능검사를 반복한다. 적어도 1년 이상 환자를 추적관찰 한다.

(2) 조절제를 이미 사용중인 환자에서 천식의 확진

천식이 의심되는 경우 조절제를 사용하기 전에 가능한 객관적인 검사로 천식을 확진해야 한다. 하지만, 조절제를 이미 사용하고 있는 환자에서 확진은 표 3-5와 같이 환자의 증상과 폐기능에 기초한다. 확진이 어려운 경우는 천식전문가에게 의뢰해야 한다.

3) 천식의 평가

천식 평가와 감시는 중증도, 조절 정도, 치료 반응도로 이루어진다²⁴. 중증도는 본질적인 질병의 정도를 말하며, 천식의 임상 증상이 최소화되고 치료 목적이 충족되는 정도를 조절이라 하고, 천식 치료로 인한 조절의 용이성을 반응도라고 한다. 이에 비해 환자가 경험하고 있거나 최근에 경험했던 증상과 기능 제한의 빈도와 강도를 장애라 하고, 천식 악화 또는 폐기능의 점진적인 소실과 같이, 이후에 발생 가능한 사건을 위험이라 한다²⁵. 천식조절은 장애와 위험, 두 영역을 모두 평가해야 하는데²⁶⁻²⁸, 치료를 시작하는 시기에는 천식의 중증도를 분류하고, 치료 중인 환자에서는 조절 정도 및 관련 요소를 평가하는 것이 중요하다.

(1) 초기평가

천식이 진단되면, 천식 유발 요인 및 악화를 유발할 수 있는 동반질환 유무를 확인하고 폐활량검사를 통해 폐기능을 측정하여 천식의 중증도를 평가한다. 이를 통해 현재의 장애 정도와 향후 악화에 대한 위험도를 파악한다.

① 천식 유발요인: 애완동물, 곰팡이, 계절성 화분과 같은 알레르기항원, 담배 연기 등의 기도 자극물질, 이산화황, 오존 등의 산업 오염 물질, 또는 호흡기 바이러스와 같이 천식을 악화시키는 유발요인을 확인하고 이러한 물질에 대한 노출을 피하도록 한다.

② 악화 유발 동반질환: 부비동염, 비염, 위식도역류질환, 폐쇄성 수면무호흡증, 또는 알레르기성 기관지폐 아스페르

길루스증(Allergic bronchopulmonary Aspergillosis: ABPA) 등과 같은 만성질환 동반 여부를 확인한다. 확인된 동반 질환을 치료함으로써 조절을 개선시키고 천식 약물의 요구량을 줄일 수 있다.

- ③ 천식 중증도: 천식의 치료 정도, 유형 및 치료 일정을 결정하기 위해 천식이 확인된 환자에서 진단 직후 폐활량 측정과 최근 2-4주간의 증상을 바탕으로 평가한다. 즉, 치료를 시작하기 전에 천식 중증도를 평가하고 이후, 치료 순응도를 확인하고 조절 정도를 평가해야 한다. 현재 상태에서 삶의 질과 연관되어 증상완화를 위한 흡입속효성베타작용제의 사용 여부와 향후 위험요소와 관련된 악화 요인 혹은 점진적인 폐기능 감소를 통해 중증도를 분류한다.
- ④ 장애 정도 파악: 야간에 수면을 방해할 정도의 천식증상여부, 증상완화를 위한 흡입속효성베타작용제 사용 여부, 결석 혹은 결근 여부, 일상활동 제약 정도, 삶의 질 평가와 폐활량 측정을 통해 장애 정도를 파악한다²⁹. 폐기능은 천식의 증상과 밀접한 관련성은 없지만 낮은 FEV₁은 악화의 위험을 예측하는 데 있어 매우 유용한 도구로 사용된다.
- ⑤ 위험의 평가: 천식악화는 점진적으로 호흡 곤란, 기침, 천명, 가슴답답함과 같은 증상이 악화되는 급성 또는 아 급성 상태를 말한다. 천식악화는 호기 기류(FEV₁ 혹은 최대호기유량) 감소가 특징적이다. 천식 진단 이후 단기간의 최대호기유량 모니터링은 치료 반응을 평가하거나 증상 악화의 유발 인자를 찾기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 악화가 더 빈번하게 발생하고 증상이 더 심할수록 천식의 중증도는 증가한다.
- ⑥ 악화 혹은 사망과 관련된 예측 인자: 폐기능 저하 정도³⁰, 최근 일년간 2회 이상의 응급실 방문 혹은 입원, 최근 5년 사이의 중환자실 치료³¹, 우울증, 스트레스 등의 정신 사회적 요소³², 낮은 치료 순응도³³, 여성³⁴, 현재 흡연이³³ 악화 혹은 사망과 관련된 위험 인자로 알려져 있다.

(2) 천식조절의 평가

천식조절을 위해서는 치료의 안전성, 부작용과 목표 달성에 필요한 치료비용 모두를 고려해야 하며, 일단 치료 목적에 도달한 후에는 장기간 조절 상태를 유지하여야 한다³⁵. 그러므로, 천식조절의 평가는 임상 증상(주간 증상, 야간 증상, 증상완화제 사용, 활동 제한, 폐기능)의 조절 뿐만 아니라 급성악화, 폐기능의 급속한 저하 및 치료에 따른 부작용 등 기대되는 향후 위험요소까지 포함해야 한다.

일반적으로 천식의 임상적 조절은 악화 위험성을 감소시키지만³⁶, 적절한 조절에도 불구하고 악화를 지속적으로 경험하는 경우도 있는데, 흡연자의 경우 조절 달성 가능성이 떨어지며 악화 위험성은 계속된다³⁷. 흡입스테로이드는 천식조절의 향상과 함께 향후 위험성을 감소시킨다.

이외에도 염증성 및 병태생리학적 지표와 관련된 천식의 조절 여부에 관심이 모아지고 있는데, 기도 염증이 감소되면, 임상 증상의 적절한 조절과 함께 악화 위험성이 감소되며, 염증 및 병태생리학적 표지자를 이용하여 악화 위험성 및 폐기능 감소를 예측할 수 있다^{37,38}. 이러한 생물학적 표지자에 근거한 치료는 임상 증상과 기도염증 상태가 일치하지 않는 경우 유용할 수 있다. 일례로 객담 호산구 비율에 근거한 치료로써 중등도 이상의 치료에도 조절되지 않는 천식환자들에 있어 악화를 감소시키거나 흡입스테로이드 용량을 최소화할 수 있다고 한다³⁹. 그러나, 일차 치료에서 기관지점막 생검 및 객담 호산구와 호기산화질소 등의 사용은 제한적이므로, 천식의 치료에서 폐기능을 포함한 질병의 임상 양상의 조절을 목표로 할 것을 권장하고 있다.

표 3-7. 한국어판 천식조절검사(Asthma control test: ACT)

1	2	3	4	5
지난 4 주 동안, 당신은 천식으로 인해 얼마나 많은 시간을 직장이나 학교나 집에서 평소에 했던 만큼 일하고 공부하고 활동하는데 지장을 받았습니까?				
항상 그랬다	대부분의 시간 동안 그랬다	다소의 시간 동안 그랬다	아주 약간의 시간 동안 그랬다	전혀 그렇지 않았다
지난 4 주 동안, 당신은 얼마나 자주 숨을 헐떡였거나 / 숨을 쉬기가 어려웠습니까?				
하루에 두 번 이상 그랬다	하루에 한번 그랬다	일주일에 3-6번 그랬다	일주일에 1-2번 그랬다	전혀 그렇지 않았다
지난 4 주 동안, 당신은 천식증상(쌽쌽거리는 소리, 기침, 숨가쁨, 가슴답답함이나 통증)으로 인해 얼마나 자주 밤에 잠을 깨거나 아침에 평소보다 일찍 일어났습니까?				
일주일에 4일 밤 이상을 그랬다	일주일에 2-3일 밤을 그랬다	일주일에 한번 그랬다	한 두 번 그랬다	전혀 그렇지 않았다
지난 4 주 동안, 당신은 응급약물(예를 들면 살부타몰, 페노테롤, 벤토린®, 베로텍® 등)을 얼마나 자주 사용했습니까?				
하루에 3번 이상 사용했다	하루에 1-2번 사용했다	일주일에 2-3번 사용했다	일주일에 한 번 이하로 사용했다	전혀 사용하지 않았다
당신은 지난 4 주 동안 천식을 얼마나 잘 조절했다고 평가하겠습니까?				
전혀 조절하지 못했다	잘 조절하지 못했다	다소 조절했다	잘 조절했다	완벽하게 조절했다

① 천식증상조절평가

천명, 흉부 불편감, 호흡곤란, 기침 등 천식 증상은 다양하게 나타나며, 잘못된 증상조절은 천식 급성 악화 위험의 증가와 밀접한 관련이 있다⁴⁰⁻⁴². 실제 진료 현장에서 조절 상태는 환자들의 증상, 치료 변경 시의 이점 및 악화 위험성과 함께 평가되어야 하며, 이러한 목적을 위하여 여러 도구들이 개발되고 검증되었는데, 그 중 천식조절검사(Asthma Control Test; ACT, www.asthmacontroltest.com)를 권유한다. 천식조절검사는 5개의 문항으로 이루어져 있으며, 20점 이하의 조절이 안 되는 상태로, 21-24점은 조절 근접 상태로, 25점은 조절 달성 상태로 평가한다. 이는 환자의 자가 평가에도 사용할 수 있으며, 의료진과의 상담 전 혹은 상담 중 작성 가능하다. 이러한 평가 도구들은 천식조절의 평가를 용이하게 해주며, 시간 경과에 따라 기록 가능하고, 객관적이며 재현성 있는 도구로써 환자와 의료진 간의 의사소통을 향상시킬 것으로 기대된다(표 3-7).

② 미래위험평가

환자가 급성악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용 유발 위험요인이 있는지 평가한다. 천식 증상은 그 자체로 급성 악화의 중요한 위험인이지만, 다음과 같은 이유로 천식 조절을 평가하는데 충분하지 않다.

- 기도염증이 치료되지 않은 채로 남아 있더라도, 천식 증상은 위약치료나^{43,44} 잘못된 지속성베타작용제 사용에도 조절이 될 수 있다⁴⁵.
- 호흡기 증상이 천식 이외의 다른 동반질환에서 기인할 수 있다⁴⁶.
- 불안, 우울 등 심리적인 요인이 증상에 영향을 미칠 수 있다.
- 어떤 환자는 낮은 폐기능에도 증상을 못 느낄 수 있다.

표 3-8. 천식조절평가(GINA 2021)

천식증상조절			천식 증상 조절 정도		
지난 4주 간의 증상			조절 천식	일부 조절 천식	조절되지 않는 천식
- 일주일간 3회 이상의 주간천식 증상	있음 □	없음 □			
- 천식으로 인한 야간수면방해	있음 □	없음 □	4항목	1-2 항목	3-4 항목
- 일주일간 3회 이상 SABA 증상완화제 사용	있음 □	없음 □	모두 없음	있음	있음
- 천식으로 인한 활동 제한	있음 □	없음 □			
천식 악화 위험 인자					
진단 시 및 주기적으로 위험인자를 평가한다. 특히 악화 경험이 있는 환자에게 평가를 시행한다. 치료를 시작할 때 FEV ₁ 을 측정하고, 조절제 치료 3-6개월 후에 폐기능을 측정한다(개인 최고치 기록 목적). 이후 지속적인 위험 평가를 위해 주기적으로 측정한다.					
조절되지 않는 천식 증상이 있는 것은 악화의 중요한 위험요소이다. 조정 가능한 천식 급성악화의 위험인자					
• 약제: 많은 흡입속효성베타작용제 사용(한 달에 한 통이상 사용, 200회/통), 부적절한 흡입스테로이드 사용이나 처방받지 않음, 순응도가 낮거나, 잘못된 방법의 흡입제 사용 • 동반질환: 비만, 만성 부비동염, 위식도 역류질환, 확인된 음식물알레르기, 임신 • 노출력: 흡연, 감작된 알레르기 항원 노출, 대기오염 • 주변환경: 정신적, 사회경제적 문제 • 폐기능: 낮은 FEV₁, 특히 FEV₁ 예측치의 <60%, 높은 기관지확장제 반응성 • 제 2형 염증 지표 상승: 혈액 호산수구, 호기산화질소 증가			증상이 잘 조절되어도, 위험인자가 하나라도 존재하는 경우 악화 위험이 증가된다.		
기타 중요한 급성 악화의 위험인자 • 천식으로 인한 기관삽관이나 중환자실 치료 기왕력 • 지난 12개월 이내에 1회 이상 중증 악화					
지속적인 기류제한 발생과 관련된 위험요소 • 과거력: 조산, 저출산 체중 및 큰 영아 체중 증가, 만성 점액 과다분비 • 약제: 흡입스테로이드를 사용하지 않는 경우 • 노출력: 흡연, 유해 화학물질에 노출, 직업적인 노출 • 검사: 초기의 낮은 FEV₁, 가래 혹은 혈액 호산구증가증					
약물 부작용 유발 위험요인 • 전신 부작용: 잦은 경구용 스테로이드 사용, 잦은 고농도 흡입스테로이드 사용, P450 억제제 복용 • 국소적 부작용: 고농도 흡입스테로이드 사용, 올바르게 사용하지 않은 흡입제 사용					

③ 천식조절평가에서 폐기능의 역할

폐기능검사 결과는 그 자체로 천식 증상과 반드시 높은 상관관계를 가지는 것은 아니다⁴⁷. 폐기능검사 결과 한 가지만 가지고 천식 조절 정도를 판단할 수 없으며 천식 증상과 함께 임상적으로 고려하여야 한다⁴⁸. 그러나 증상의 빈도를 보정하더라도 낮은 FEV₁은 급성 악화의 강력한 위험인자이다.

- 낮은 FEV₁: 특히 FEV₁이 예측치의 60% 미만인 경우, 증상과 관계없이 악화 위험인자이다^{30,37,49,50}.
 - 증상 정도와 관계없이 향후 폐기능 저하의 위험인자이다⁵¹.
 - 폐기능이 낮는데 증상이 없다면 활동에 제한이 있거나 기류제한을 잘 인지하지 못 할 가능성을 생각해볼아야 한다⁶.

- 잦은 호흡기 증상을 가지고 있는 환자에서 정상 또는 높은 FEV₁을 보이는 경우
 - 증상을 설명할 만한 다른 원인들을 고려한다. (예: 심장질환, 후비루증후군, 위식도역류질환)
- 지속적인 기관지확장제에 대한 가역성
 - 흡입기관지확장제를 지속하고 있는 환자에서, FEV₁이 기저치보다 >12% 이면서 >200 ml 증가한다면¹⁰, 이는 천식이 조절되지 않음을 의미한다.

천식 진단 시 혹은 치료 시작 시 폐기능검사를 반드시 시행하여야 한다. 이후에도 주기적으로 폐기능검사는 시행하여야 한다. 규칙적으로 흡입스테로이드 치료를 시작하면, FEV₁은 수일 내로 호전되고, 2개월 정도 지난후에는 최고 수치에 이른다⁵². 환자 개인의 가장 좋은 FEV₁은 향후 비교에 기준이 되므로 반드시 기록해두어야 한다. 일부 환자는 폐기능의 감소가 평균보다 더 빠르게 감소하며 ‘고정된’ 기류제한을 보이는 경우가 있다. 이 때, FEV₁의 호전 여부를 확인하는데 있어 고용량 흡입스테로이드/흡입지속성베타작용제 또는 전신 스테로이드를 시도해 볼 수 있다. 하지만, 반응이 없는 경우에는 고용량 치료를 지속해서는 안된다. 외래 방문 시 측정한 FEV₁이 증상 변화 없이도 다음 외래 방문 시에 측정한 FEV₁과 차이를 보일 수 있는데, 환자의 인지정도를 바탕으로 했을 때, FEV₁의 향상과 악화에 있어 최소한 의미있는 변화치는 약 10% 정도이다^{53,54}.

천식 중증도 평가

천식 중증도는 증상 조절을 위해 필요한 약제의 단계와 급성 악화를 바탕으로 후향적으로 평가한다⁵⁵⁻⁵⁷. 수개월 동안 질병조절제를 사용하면서 증상이 잘 조절되어 치료단계를 낮추는 시도를 했던 환자에서 중증도를 평가할 수 있다. 천식 중증도는 한 환자에서도 시간이 지나면서 변할 수 있는 지표이다.

- 경증 천식: 1단계 또는 2단계 치료로 잘 조절되는 천식, 즉 필요시 ICS-formoterol 단독, 또는 저용량 ICS, LTRA와 같은 저장도 유지제치료로 잘 조절되는 천식
- 중등증 천식: 3-4단계 치료로 잘 조절되는 천식
- 중증 천식: 고용량 ICS-LABA로 최적화된 치료에도 불구하고, 조절되지 않는(uncontrolled) 천식 혹은 조절되지 않는 상태가 되는 것을 막기위해 고용량 ICS-LABA가 필요한 천식

2. 감별진단

1) 천식과 감별할 질환

천식과 감별해야 할 질환을 표 3-9에 제시하였으며 이런 질환들이 천식과 동반될 수 있다.

2) 천식/COPD 중복(Asthma COPD Overlap - ACO)

(1) 정의

천식/COPD 중복(ACO)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 경우를 말한다⁵⁸⁻⁶⁰. 즉, 천식/COPD 중복은

표 3-9. 감별진단

39세 이하	40세 이상
만성상기도기침증후군 성대기능부전 과호흡증 기관지확장증 낭포성섬유증 선천성심질환 이물질흡인	성대기능부전 과호흡증 COPD 기관지확장증 심부전 약제관련기침 폐실질 질환 폐색전증 중심기도폐쇄

한 환자가 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 경우를 지칭한다⁵⁸⁻⁶⁰. 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 경우이다. 기도염증이라는 두 질환의 공통된 병태 생리는 꾸준히 논의되어 왔으나⁶¹, 40세 이상, 특히 노인에서는 연령에 따른 폐기능 감소와 기류 제한으로 기도질환 환자를 천식과 COPD로 구분하기가 쉽지 않다. 그럼에도 불구하고, 천식, COPD, ACO의 혼한 특징들은 구분이 가능하여, 천식과 COPD의 감별 진단 및 ACO의 가능성을 가늠해 볼 수 있는 특징들을 표 3-10에 제시하였다.

(2) 진단기준

합의를 바탕으로 한 진단기준이 제시되어 있으나 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다^{59,60,62}. 폐기능검사를 기준으로 하면, 기관지확장제 투여 후 $FEV_1/FVC < 70\%$ 인 비가역성 기류제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다⁵⁹. ACO의 폐활량 측정 소견을 천식, COPD과 비교하여 표 3-11에 제시하였다. 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 1) 40세 이전의 천식과 거력, 2) 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 \geq 15\%$ 이면서 ≥ 400 ml의 증가를 주 진단기준으로, 1) 총 IgE >100 IU 또는 아토피 과거력, 2) 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 \geq 12\%$ 이면서 ≥ 200 ml의 증가, 3) 혈중 호산구 5% 이상을 부 진단기준으로 제시하였고, 이중 주 진단기준이 1개 이상이거나 부 진단기준이 2개 이상이면 ACO로 진단할 것을 제시하였다⁶³. 최근에는 이 기준을 update하여, 1) 35세 이상, 10갑년 이상의 흡연력, 기관지확장제 투여 후 $FEV_1/FVC < 0.7$, 2) 현재 천식을 진단받은 경우, 3) 기관지확장제 투여 후 $FEV_1 \geq 15\%$ 이면서 ≥ 400 ml의 증가의 기준을 제시하였고, 1)과 2) 또는 1)과 3) 기준을 만족하는 경우 ACO로 정의 하였다⁶⁴. 하지만 여러 다양한 ACO 진단 기준 중 현재까지 어느 것이 가장 ACO를 잘 진단하는 지에 대한 근거는 부족한 상황이다. 국내에서 시행된 연구에 따르면 여러 다양한 ACO 진단 기준을 적용했을 때 각 기준 별로 진단되는 ACO 환자의 양상이 매우 다양하였다. 표 3-10 기준을 표준으로 했을 때 호흡기/알레르기내과 전문의의 진단이 일치율이 가장 높았고, 개정된 스페인 기준이 그 다음으로 높았다⁶⁵.

(3) 유병률과 위험인자

ACO의 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이다. 또한 각각의 연구마다 ACO의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는데 한계가 있다⁶⁵. 그럼에도 불구하고 그간 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACO의 유병률이 결코 낮지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 폐쇄성 폐질환환자 중 ACO의 유병률은 약 15-55%로 보

표 3-10. 천식, COPD, ACO의 흔한 임상 특징 및 감별표

	천식	COPD	ACO	천식에 가까움	COPD에 가까움
발생 시기	대체로 아동기에 발생하나 어느 나이에나 발생할 수 있음	대체로 > 40세	대체로 ≥40세이나 아동기 혹은 이른 성인기에서 증상 발생할 수 있음	☐ 20세 전에 발생	☐ 40세 이후 발생
호흡기 증상의 양상	증상은 시간에 따라 다양함(날마다, 혹은 좀 더 긴 기간에 걸쳐), 종종 활동에 제한이 있음 종종 운동, 웃음을 비롯한 감정, 먼지 혹은 알레르기항원 노출에 의해 유발	만성적이고 대체로 지속적임, 특히 운동 시, 더 좋은 날도 있고 더 나쁜 날도 있음	운동성호흡곤란을 포함한 호흡기 증상은 지속적이거나 가변성이 현저할 수 있음	☐ 분, 시, 날에 따라 증상이 달라짐 ☐ 밤이나 이른 아침에 증상이 악화됨 ☐ 운동, 웃음을 비롯한 감정, 알레르기항원에 대한 노출에 의해 증상 유발	☐ 치료에도 불구하고 지속 ☐ 좋거나 나쁜 날이 있지만 항상 매일의 증상과 운동성호흡곤란이 있음 ☐ 유발인자에 관계없이 호흡곤란 발생에 앞서 만성적 기침, 가래 있음
폐기능	현재 그리고/혹은 과거의 가변적 기류제한(예: 기관지확장제 가역성, 기도 과민성)	치료 후 FEV ₁ 이 호전될 수 있으나, 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC <0.7은 지속	기류제한이 완전히 가역적이지는 않으나 종종 현재 혹은 과거의 가변적 기류제한	☐ 가변적 기류제한 (폐활량, 최대호기유량)	☐ 지속적 기류제한 (기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC <0.7)
증상 사이의 폐기능	정상일 수 있음	지속적인 기류제한	지속적인 기류제한	☐ 정상	☐ 비정상
과거력/가족력	다수의 환자가 아동기에 알레르기나 천식의 과거력 그리고/혹은 천식 가족력 있음	유해입자와 가스에 노출 과거력(주로 흡연과 생체연료)	과거에 의사에 의해 천식 진단받은 적 있음, 알레르기 과거력, 천식 가족력 그리고/혹은 유해입자 노출 과거력 있음	☐ 과거에 의사에 의한 천식 진단 ☐ 천식이나 다른 알레르기 질환 가족력	☐ 과거에 의사에 의한 COPD, 만성 기관지염, 혹은 폐기종 진단 ☐ 위험인자에 심한 노출: 흡연, 생체연료
경과	저절로 혹은 치료로 호전되나 고정된 기류제한이 발생할 수 있음	일반적으로, 치료에도 불구하고 수년에 걸쳐 서서히 진행됨	증상이 치료에 의해 부분적이긴 하나 유의하게 감소됨 일반적으로 진행되며 치료가 필요함	☐ 시간 경과에 따른 증상 악화 없음. 증상은 계절 혹은 해에 따라 가변적임 ☐ 저절로 호전되거나 기관지확장제나 흡입스테로이드제에 대해 수주에 걸쳐 호전	☐ 증상은 시간 경과에 따라 서서히 악화됨 (수 년에 걸쳐 진행) ☐ 속효성기관지확장제는 제한된 증상 호전만을 제공
흉부 X선 사진	대체로 정상	심한 과팽창과 COPD의 다른 변화들이 보임	COPD와 유사	☐ 정상	☐ 심한 과팽창
급성악화	급성악화가 발생하나, 급성악화의 위험은 치료에 의해 상당히 감소됨	치료에 의해 감소될 수 있음. 동반질환이 있을 경우 장애에 기여	급성악화가 COPD보다 더 흔히 있을 수 있으나 치료에 의해 감소됨 동반질환이 장애에 기여할 수 있음	기도질환의 증후군적 진단: 감별표 사용법 천식과 COPD를 가장 잘 감별해 주는 특징을 나열함. 한 환자에 대해 해당사항에 대해 박스에 체크했을 때 천식이나 COPD에 대해 3가지 이상 해당하면, 그 진단을 시사함. 양쪽 수가 비슷하다면, ACO를 고려해야 함	
전형적인 기도 염증	호산구 그리고/혹은 호중구	객담 호중구 ± 호산구, 기도 림프구, 전신적 염증 있을 수 있음	객담에서 호산구 그리고/혹은 호중구		

표 3-11. 천식, COPD, ACO에서의 폐활량 측정

폐활량 변수	천식	COPD	ACO
기관지확장제 투여 전 혹은 후 FEV ₁ /FVC 정상	진단에 적합	진단에 적합하지 않음	만성적 기류제한의 다른 증거가 없다면 적합하지 않음
기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC <0.7	기류제한을 가리키나, 저절로 혹은 치료 후 호전될 수 있음	진단에 필요함(GOLD)	대체로 있음
FEV ₁ ≥80%	진단에 적합(천식조절이 잘 되거나 증상 사이에)	기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC <0.7이라면 경증 기류제한(GOLD A 혹은 B)	경증 ACO 진단에 적합
FEV ₁ <80%	진단에 적합 천식악화의 위험 요인	기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인	기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인
기관지확장제 투여 후 FEV ₁ ≥12%이면서 ≥200 ml 증가 (가역적 기류제한)	천식 경과 중 흔하나, 잘 조절되거나 조절제 사용 시에는 나타나지 않을 수 있음	흔하며 FEV ₁ 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACO 또한 고려해야 함	흔하며 FEV ₁ 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACO 또한 고려해야 함
기관지확장제 투여 후 FEV ₁ >12%이면서 >400 ml 증가 (현저한 가역성)	천식 확률 높음	COPD에서는 흔하지 않음. ACO를 고려해야 함	ACO 진단에 적합함

고되고 있으며⁵⁹, 나이와 성별에 따라 차이가 있다. ACO 발병의 위험인자로 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식과 고령 등이 있다⁶². 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACO의 소견을 보인다.

(4) 병태생리

천식은 알레르기 반응을 기본으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등의 독성물질 노출에 의한 호중구성 염증 질환이다. 그러므로 천식과 COPD는 여러 가지 검사들에 의해 차이점을 보이게 된다(표 3-12). 하지만 이런 각각의 특징들이 반대의 질환에서도 흔하게 관찰될 수 있다. 담배를 피우는 천식 환자의 경우 기도에서 호중구성 염증 반응이 흔하게 관찰되고, 이런 환자들은 스테로이드에 의한 치료 반응이 떨어지는 것으로 잘 알려져 있다. 또한 COPD 급성 악화 환자에서 호산구성 염증 반응이 관찰되기도 한다. 따라서 두 질환의 병태생리가 상당부분 중복됨을 알 수 있다. 또한 기본적으로 두 질환 모두 폐쇄성 폐질환이라는 공통된 특징을 가지고 있다. 기도 염증, 기류제한, 그리고 기도과민성과 같은 특징들은 천식과 COPD에서 공통적으로 보이는 특징들이다. 이런 사실들을 종합해 보면 ACO 환자들은 천식과 COPD에서 보일 수 있는 혼한 병태생리가 중복되어 나타날 것으로 사료된다.

(5) 임상양상

기존의 연구에 따르면 ACO 환자들의 임상 양상은 각각의 질환에 비해 나쁜데, 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 낮으며⁶⁶, 잦은 악화를 경험하였다⁶⁷. 또한 ACO가 아닌 COPD 환자와 비교 시 훨씬 더 자주 응급실에 내원하였고, 자주 입원 하였으며, 의료비 지출도 많았다⁶⁸. 또한 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰 한 결과 천식이나 COPD 환자에 비해 유의하게 사망률이 높았다⁶⁹. 하지만 ACO 환자가 폐기능 저하가 적고⁷⁰, 사망과 관련

표 3-12. 천식과 COPD 감별 시 사용되는 특수 검사

천식		COPD
폐기능		
폐확산능(DLCO)	정상(혹은 약간 상승)	자주 감소
동맥혈가스	악화 사이에는 정상	심한 경우 악화 사이에 만성적으로 비정상일 수 있음
기도과민성	천식과 COPD를 감별하는데 자체로는 유용하지 않으나, 정도가 심한 경우천식에 가까움	
영상		
고해상 CT	대체로 정상이나 air trapping과 기관지벽 비후 소견 보일 수 있음	Air trapping 혹은 폐기종을 나타내는 저음영 영역을 정량화 할 수 있음; 기관지벽 비후와 폐고혈압의 특징적 소견들이 보일 수 있음
염증 표지자		
아토피 관련 검사 (특히 IgE, 피부 단자 검사)	천식 가능성을 다소 증가시킴; 진단에 필수적이지는 않음	유병률에 따름; COPD를 배제 못함
호기산화질소(FENO)	비흡연자에서 >50 ppb일 경우 호산구성 기도 염증을 시사함	대체로 정상 현재 흡연자에서 낮음
혈액 호산구 증가증	천식진단을 시사함	악화 시 있을 수 있음
객담 염증세포 분석	감별진단에서의 역할은 정립되지 않았음	

하여서는 ACO 환자가 COPD 환자에 비해 예후가 좋다는 보고도 있어, 이에 대한 추가 연구가 필요한 상황이다⁷¹.

(6) 치료

천식과 COPD 환자들에 대한 약물치료 연구에서 ACO 환자들은 제외되어 있고, ACO 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 약물치료에 대한 근거가 부족하다. 최근 발표된 관찰연구에 따르면 표 3-10 기준으로 진단되거나 전문가에 의해 진단된 ACO 환자에게 흡입스테로이드가 악화를 유의하게 감소시켰다. 여러가지 다양한 ACO 진단 기준 요소 중에서는 혈중 호산구 $\geq 300 \text{ cell}/\mu\text{l}$ 만이 흡입스테로이드의 악화 감소를 예측하는 인자였다⁷².

전문가 의견에 의하면 ACO 환자들에서 흡입스테로이드의 투여가 고려되어야 하며, 천식환자의 치료와 비슷하게 증상조절, 폐기능 및 객담 호산구 유무에 따라 용량을 조절해야 한다고 제시하고 있다. 또한 증상 조절이 안 되는 심한 ACO 환자는 흡입스테로이드+흡입지속형베타작용제+흡입항콜린제의 3제 요법을 제시하고 있다. ACO 환자들에서 흡입스테로이드를 갑자기 중단하면 일부 환자들에서 악화가 발생할 수 있는 연구결과도 보고되어 주의가 필요하다. 하지만, 흡입스테로이드가 ACO 환자의 악화를 줄이고 생존율을 증가시키는지와 흡입스테로이드 사용이 폐렴 발생의 증가시키는지에 대한 근거는 부족하다. 또한, ACO 환자들에서 흡입지속형베타작용제 단독사용이 사망 위험을 증가시키는지에 대해서는 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다. 천식환자에서 흡입스테로이드가 이환율과 사망률 감소에 가장 중요한 약제이기 때문에 천식이나 ACO 가능성이 높고 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 가이드라인에 따라 흡입스테로이드±흡입지속성베타작용제 사용을 추천하며 흡입 지속성베타작용제의 단독 사용은 피한다.

COPD 가능성이 높은 경우 흡입지속성베타작용제/흡입지속성항콜린제±흡입스테로이드 사용을 추천하며 흡입스테로이드의 단독 사용은 피한다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우와 치료에 영향을 줄 만한 동반질환이 있는 경우에는 전문가에게 의뢰한다.

천식 치료제인 항 IgE 항체(omalizumab)^{73,74} 및 COPD 치료제로 사용되는 roflumilast⁷⁵⁻⁷⁷는 추가 연구가 필요하며 전문가가 판단하여 투여 여부를 결정해야 한다.

약물치료 뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행하여야 한다⁷⁸. 흡연은 호흡기증상을 증가시키며 연간 FEV₁ 감소 정도를 가속화시키고, 흡입스테로이드 치료 효과를 감소시킴으로 금연을 강력하게 권고한다. 아토피가 있다면 알레르기항원 회피요법도 고려한다.

3) 기타 감별질환

(1) Churg-Strauss 증후군

Churg-Strauss 증후군(Churg-Strauss syndrome, CSS; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)는 심한 천식과 혈액, 조직내의 호산구 증가를 보이는 드문 전신 혈관염이다. 평균 진단 연령은 48세이며, 남녀 성비는 같다⁷⁹. 항호중구성 세포질항체(antineutrophilic cytoplasmic antibodies, ANCA)는 환자의 30-40%에서 확인된다⁸⁰.

전신 장기 침범이 가능한데 가장 흔한 침범 부위는 폐(38-77%)이며, 환자의 70%에서 알레르기 비염, 부비동염이나 부비동 폴립증(sinus polyposis)의 병력이 있고, 피부 병변은 40-75%에서, 말초 신경염은 64-75%에서 나타난다^{79,81}. ANCA 양성 환자에서 다발성신경염, 사구체신염이 흔하고 음성 환자에서 폐침범, 심근병증이 흔하다. 폐외 침범(심장, 신경계, 소화관, 신장)의 경우 유병율, 사망률과 관계가 있다. 감염 요인, 약물(macrolide, carbamazepine, quinine), 탈감작, 백신 등에 의해 CSS가 유발될 수도 있다⁸²⁻⁸⁵. 항류코트리엔제를 사용하는 환자에서 CSS가 발생한 보고들이 있으나 직접적인 관련에 대한 결론은 없다⁸⁶. 항IgE 치료제인 오말리주맙(omalizumab)을 사용하면서 스테로이드를 중단 후 CSS가 발생하기도 한다⁸⁷. 이는 장기간 스테로이드 치료로 CSS가 일부 억제되어 있다가 스테로이드 중단 후 생기는 것으로 추정된다⁸⁸. CSS의 예후는 다른 혈관염에 비해 좋으며, 5년 생존율은 97%에 이르나, 진단 당시 질환의 정도와 장기 침범 여부에 따라 달라지며, 재발이 드물지 않다⁸⁹. 주로 스테로이드로 치료하고, 치료가 잘 되지 않는 환자에서 특히 cyclophosphamide 등의 면역억제제를 같이 사용하기도 한다⁹⁰.

천식은 CSS의 주요 임상 양상이며, 환자의 90% 이상에서 진단 당시 관찰되는데, 천식은 CSS에서 평균 9년 정도 선행하여 나타난다⁹¹. CSS는 중증천식에서 동반되는 경우가 많으므로⁸⁶, 잘 조절되지 않고 지속적인 경구 스테로이드

표 3-13. Churg-Strauss 증후군 진단기준(미국 류마티스학회 분류)⁹³

천식
혈액 내 호산구증가(전체 백혈구중 10% 초과)
단일신경병증 또는 다발성 신경병증
흉부X선 상에 침윤소견
부비동 이상소견(부비동염, 부비동 폴립)
호산구 침윤을 동반한 혈관염 조직소견

6개의 진단기준에서 4개 이상 만족 시 진단

투여가 필요한 천식 환자에서 감별해야 할 질환 중 하나이다⁹².

(2) 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증

알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)는 *Aspergillus fumigatus*에 의한 과민반응에 의한 면역폐질환이고, 종종 천식(천식 환자의 2-32%)이나 낭성섬유증 환자(2-15%)에서 동반된다⁹⁴. 남녀 성비는 같고, 20-30대에서 보인다. 다양한 임상 양상 및 방사선학적인 소견을 보이는데, 흔히 조절되지 않는 천식, 객혈, 기침과 객담, 반복되는 폐침윤, 기관지 확장증을 보인다^{95,96}. 그 외 미열, 체중 감소, 권태, 피로를 보이기도 하고, 31-69%에서 검각색 객담을 보이고 증상 없이 발견될 수도 있다. 아스페르길루스 항원에 대한 즉시형 피부반응이 ABPA의 특징이며, 민감도는 약 90%이나 ABPA 없는 천식 환자의 40%에서 양성을 보일 수 있다⁹⁴. 전형적인 ABPA가 아니면서 천식환자 특히 중증의 천식환자에서 곰팡이 항원에 감각이 관찰되는데 이를 ‘곰팡이 감각에 의한 심한 천식(severe asthma with fungal sensitization)’이라 한다. 전체 혈청 IgE 수치는 진단 및 추적 관찰에 유용하다. 흔히 관찰되는 흉부 CT 소견은 기관지확장증, 기관지내 점액, 중심소엽성결절, 모자이크 음영이다⁹⁷. ABPA의 조기 진단과 전신 스테로이드의 사용은 급성 악화의 치료 및 재발을 예방하고 폐기능을 보전하고, 비가역적인 손상을 막는데 필수적이다. ABPA 환자에서 항진균제(itraconazole, voriconazole)를 사용하면 스테로이드 사용량을 줄일 수 있고, 천식 조절에 도움이 된다⁹⁸. 최근 항 IgE 치료제인 오말리주맵을 중증 천식 환자에서 투여 후 호전 경과를 보인 경우가 보고 되었다⁹⁹.

(3) 특발성 만성 호산구성 폐렴

특발성 만성 호산구성 폐렴(Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia)은 감염이나 약물 등의 명확한 원인 없이 폐 실질에 호산구가 침윤되어 발생하는 질환이다¹⁰². 여성에서 더 많이 발생하며 환자의 대부분은 비흡연자로 흔히 천식이 동반되거나 선행한다^{103,104}. 환자의 1/2 정도는 아토피의 과거력이 있다.

증상은 서서히 진행하여 평균 증상 기간은 약 4개월 정도로 기침, 호흡곤란, 흉통 뿐만 아니라 발열, 체중감소, 식욕 감 등의 전신증상이 동반된다. 특발성 만성 호산구 폐렴에 대한 진단 기준은 없다. 일반적으로 혈청 호산구 및 IgE가 증가되어 있고 기관지폐포세척액에서 호산구가 증가되어 있는데 흔히 25%가 넘는다^{104,105}. 흉부X선 소견은 양측 폐의 말초 및 흉막 주위 부근에 음영이 증가된 소견을 보일 수 있다^{102,104,106,107}. 흉부 CT에서는 폐 말초부위에 반점형의

표 3-14. 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 진단기준^{100,101}

진단기준
천식
<i>Aspergillus</i> 에 대한 즉시형 피부반응검사 양성
혈청 총 IgE 상승(>1,000 IU/mL)
<i>A. fumigatus</i> 특이 IgG와 IgE 상승
폐침윤
중심성 기관지확장증
호산구증가증
혈청 IgG <i>Aspergillus</i> 침강항체 양성
8개 기준 중 6개 이상 만족하면 진단 확실

경화소견이 흔히 발견된다. 흉수 및 공동은 드물다¹⁰⁸. 폐기능검사에서는 폐쇄성 혹은 제한성 장애 소견이 관찰된다.

대부분의 경우 치료를 위해 전신스테로이드를 사용하며 치료에 대한 반응 및 예후는 좋다. 질환의 중증도에 따라 전신스테로이드의 용량을 결정하며 치료 기간은 보통 4-8주 정도이다. 그러나 스테로이드를 감량하는 과정에서 재발 및 악화가 흔히 발생함으로 이에 대한 추적관찰이 필요하다¹⁰⁶.

(4) 비천식성 호산구기관지염

비천식성 호산구기관지염(non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB)는 병리학적으로 객담과 조직 내에서 호산구 증가를 보여 천식과 유사하지만, 증상이나 폐기능에서 기도폐쇄가 없고 생리학적으로 기도과민성이 없다는 점에서 천식과 구별되는 질환이다¹⁰⁹. 유도객담 내 호산구가 3% 이상이면 기관지 과민성이 없을 때 진단이 가능하다. 만성 기침의 중요한 원인으로 만성 기침으로 전문의에게 의뢰된 환자의 10-30%를 차지한다^{110,111}.

천식과는 달리 NAEB에서는 기도평활근 내 비만세포 침윤이 없어 기관지 과민성을 보이지 않는 것으로 생각되며¹¹², NAEB에서는 점막하 비만세포 침윤으로 히스타민 등의 분비가 증가되어 기침을 일으킨다¹¹³.

NAEB의 치료는 흡입스테로이드가 중심이 되지만 드물게 증상 조절을 위해 경구스테로이드를 쓰는 경우도 있다. 그러나, 흡입스테로이드제 간의 차이, 치료 용량이나 치료 기간에 대한 근거는 부족한 상태이다. NAEB의 자연 경과 는 잘 알려져 있지 않지만 천식이나 만성 기도폐쇄가 발생할 수 있다¹¹⁴.

참고문헌

1. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. Eur Respir J. 2019;53(6).
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med. 2012;18(5):716-725.
3. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. Clin Exp Allergy. 1998;28 Suppl 5:104-109; discussion 117-108.
4. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J. 2012;39(5):1220-1229.
5. British Thoracic S, Scottish Intercollegiate Guidelines N. British guideline on the management of asthma. Thorax. 2014;69 Suppl 1:1-192.
6. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(2 Pt 1):490-496.
7. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;181(4):315-323.
8. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine. 1995;152(3):1107-1136.
9. Choi JK PD, Lee JO. Normal Predictive Values of Spirometry in Korean Population. Tuberc Respir Dis. 2005;58(3):230-242.

10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005;26(5):948-968.
11. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? *Clin Exp Allergy*. 1998;28(12):1565-1570.
12. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax*. 1992;47(3):162-166.
13. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest*. 2010;138(2 Suppl):18s-24s.
14. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1992;89(1 Pt 1):23-30.
15. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 1985;75(5):573-577.
16. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. *Respiratory medicine*. 1995;89(3):209-214.
17. Joshi S, Powell T, Watkins WJ, Drayton M, Williams EM, Kotecha S. Exercise-induced bronchoconstriction in school-aged children who had chronic lung disease in infancy. *J Pediatr*. 2013 Apr;162(4):813-818.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.09.040. Epub 2012 Oct 27. Erratum in: *J Pediatr*. 2013 Jun;162(6):1298. PMID: 23110946.
18. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax*. 1984;39(12):912-918.
19. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4 Pt 1):866-869.
20. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J*. 1997;10(7):1683-1693.
21. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(8):912-930.
22. British guideline on the management of asthma. 2019.
23. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184(5):602-615.
24. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 2007.
25. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report: National Heart, Lung and Blood Institute: National Institutes of Health. 2014;May 2014.
26. Bacharier LB SR, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170:426-432.
27. Colice GL BJ, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160:1962-1967.
28. Fuhlbrigge AL AR, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:1044-1049.
29. Llewellyn P SG, Lewis S, Cheng S, Weatherall M, Fitzharris P, Beasley R. The relationship between FEV₁ and PEF

- in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology*. 2002;7(4):333-337.
30. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV₁ is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest*. 2004;126(6):1875-1882.
 31. Cowie RL, Underwood MF, Revitt SG, Field SK. Predicting emergency department utilization in adults with asthma: a cohort study. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma*. 2001;38(2):179-184.
 32. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychological medicine*. 2004;34(8):1465-1474.
 33. Eisner MD, Katz PP, Yelin EH, Shiboski SC, Blanc PD. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respiratory research*. 2000;2(1):53.
 34. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, et al. Asthma in older patients: factors associated with hospitalization. *Archives of internal medicine*. 2002;162(10):1123-1132.
 35. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;170(8):836-844.
 36. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J*. 2007;29(1):56-62.
 37. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest*. 2007;132(4):1151-1161.
 38. van Rensen EL, Sont JK, Evertse CE, et al. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172(7):837-841.
 39. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;178(3):218-224.
 40. McCoy K1 SD, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, Anthonisen NR; American Lung Association Asthma Clinical Research Centers. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2006;118(6):1226-1233.
 41. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;127(1):167-172.
 42. Schatz M ZR, Yang SJ, Chen W, Crawford W, Sajjan S, Allen-Ramey F. The relationship of asthma impairment determined by psychometric tools to future asthma exacerbations. *Chest*. 2012;141(1):66-72.
 43. Michael E. Wechsler MD, John M. Kelley, Ph.D., Ingrid O.E. Boyd, M.P.H., Stefanie Dutille, B.S., Gautham Marigowda, M.B., Irving Kirsch, Ph.D., Elliot Israel, M.D., and Ted J. Kaptchuk. Active Albuterol or Placebo, Sham Acupuncture, or No Intervention in Asthma. *N Engl J Med*. 2011;365(2):119-126.
 44. SS. G. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;158(12):1565.
 45. Lazarus SC1 BH, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, Kraft M, Fish JE, Peters SP, Craig T, Drazen JM, Ford JG, Israel E, Martin RJ, Mauger EA, Nachman SA, Spahn JD, Szeffler SJ; Asthma Clinical Research Network for the National Heart, Lung, and Blood Institute. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(20):2583.
 46. Halvorsen T WE, Bucca C, Bush A, Cantarella G, Friedrich G, Herth FJ8, Hull JH, Jung H, Maat R, Nordang L, Remacle M, Rasmussen N, Wilson JA, Heimdal JH. Inducible laryngeal obstruction: an official joint European Respiratory Society and European Laryngological Society statement. *Eur Respir J*. 2017;50(3).
 47. Kerstjens HABP, de Jong PM, Koëter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation

- to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax*. 1994;49(11):1109-1115.
48. Jenkins CR TF, Wheatley JR, Reddel HK. Traditional and patient-centred outcomes with three classes of asthma medication. *Eur Respir J*. 2005;26(1):36-44.
 49. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV(1) is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2001;107(1):61-67.
 50. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(3 Pt 1):647-655.
 51. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J*. 1999;13(4):904-918.
 52. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *Eur Respir J*. 2000;16(2):226-235.
 53. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Archives of disease in childhood*. 1999;80(5):414-420.
 54. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2002;109(3):410-418.
 55. Reddel HK TD, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Sullivan SD, Szeffler SJ, Thomas MD, Wenzel SE; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):59-99.
 56. Taylor DR BE, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Szeffler SJ, Sullivan SD, Thomas MD, Wenzel SE, Reddel HK. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J*. 2008;32(3):545-554.
 57. Chung KF WS, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen SE, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-373.
 58. Feldman C. Bronchiectasis: new approaches to diagnosis and management. *Clinics in chest medicine*. 2011;32(3):535-546.
 59. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax*. 2009;64(8):728-735.
 60. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumologia*. 2012;48(9):331-337.
 61. Bleecker ER. Similarities and differences in asthma and COPD. The Dutch hypothesis. *Chest*. 2004;126(2 Suppl):93S-95S; discussion 159S-161S.
 62. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert review of clinical pharmacology*. 2013;6(2):197-219.
 63. Cosio BG, Soriano JB, Lopez-Campos JL, et al. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. *Chest*. 2016;149(1):45-52.
 64. Plaza V, Alvarez F, Calle M, et al. Consensus on the Asthma-COPD Overlap Syndrome (ACOS) Between the Spanish COPD Guidelines (GesEPOC) and the Spanish Guidelines on the Management of Asthma (GEMA). *Archivos de bronconeumologia*. 2017;53(8):443-449.
 65. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, et al. Comparing the different diagnostic criteria of Asthma-COPD overlap. *Allergy*. 2019;74(1):186-189.

66. Kauppi P, Kupiainen H Fau - Lindqvist A, Lindqvist A Fau - Tammilehto L, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. (1532-4303 (Electronic)).
67. Hardin M, Silverman Ek Fau - Barr RG, Barr Rg Fau - Hansel NN, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. (1465-993X (Electronic)).
68. Rhee CK, Yoon Hk Fau - Yoo KH, Yoo Kh Fau - Kim YS, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. (1541-2563 (Electronic)).
69. Diaz-Guzman E, Khosravi M Fau - Mannino DM, Mannino DM. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S. population. (1541-2563 (Electronic)).
70. Park HY, Lee SY, Kang D, et al. Favorable longitudinal change of lung function in patients with asthma-COPD overlap from a COPD cohort. *Respir Res.* 2018;19(1):36.
71. Suzuki M, Makita H, Konno S, et al. Asthma-like Features and Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. An Analysis from the Hokkaido COPD Cohort Study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2016;194(11):1358-1365.
72. Jo YS, Hwang YI, Yoo KH, et al. Effect of inhaled corticosteroids on exacerbation of asthma-COPD overlap according to different diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020.
73. Maltby S, Gibson PG, Powell H, McDonald VM. Omalizumab Treatment Response in a Population With Severe Allergic Asthma and Overlapping COPD. *Chest.* 2017;151(1):78-89.
74. Hanania NA, Chipps BE, Griffin NM, Yoo B, Iqbal A, Casale TB. Omalizumab effectiveness in asthma-COPD overlap: Post hoc analysis of PROSPERO. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2019;143(4):1629-1633.e1622.
75. Bateman ED, Goehring UM, Richard F, Watz H. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology.* 2016;138(1):142-149.e148.
76. Meltzer EO, Chervinsky P, Busse W, et al. Roflumilast for asthma: Efficacy findings in placebo-controlled studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35 Suppl:S20-S27.
77. Bardin P, Kanniess F, Gauvreau G, Bredenbroker D, Rabe KF. Roflumilast for asthma: Efficacy findings in mechanism of action studies. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;35 Suppl:S4-S10.
78. McDonald VM, Simpson JI Fau - Higgins I, Higgins I Fau - Gibson PG, Gibson PG. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. (1468-2834 (Electronic)).
79. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Current opinion in rheumatology.* 2007;19(1):25-32.
80. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2926-2935.
81. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23(3):355-366.
82. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore).* 1999;78(1):26-37.
83. Lane SE, Watts RA, Benthall G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum.* 2003;48(3):814-823.
84. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Akihama T, Miura AB. Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angiitis with acute renal failure. *Nephron.* 1989;51(3):405-408.
85. Dietz A, Hubner C, Andrassy K. [Macrolide antibiotic-induced vasculitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Laryngo-rhinootologie.* 1998;77(2):111-114.
86. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16(6):620-626.
87. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest.* 2009;136(2):507-518.

88. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest*. 1995;108(2):320-323.
89. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum*. 2007;57(4):686-693.
90. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2011;90(1):19-27.
91. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):270-281.
92. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int*. 2011;60(2):115-145.
93. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum*. 1990;33(8):1094-1100.
94. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(8):936-944.
95. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110(5):685-692.
96. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;81(4):646-650.
97. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med*. 1997;91(4):213-219.
98. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(3):CD001108.
99. Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax*. 2011;66(6):539-540.
100. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med*. 1977;86(4):405-414.
101. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med*. 1986;146(5):916-918.
102. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *The New England journal of medicine*. 1969;280(15):787-798.
103. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *The European respiratory journal*. 2003;22(1):8-13.
104. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia. A clinical and follow-up study of 62 cases. *The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P)*. *Medicine*. 1998;77(5):299-312.
105. Matsuse H, Shimoda T, Fukushima C, et al. Diagnostic problems in chronic eosinophilic pneumonia. *The Journal of international medical research*. 1997;25(4):196-201.
106. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest*. 1993;103(1):162-165.
107. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1988;67(3):154-162.
108. Laufs U, Schneider C, Wassermann K, Erdmann E. Chronic eosinophilic pneumonia with atypical radiographic

presentation. Respiration; international review of thoracic diseases. 1998;65(4):323-326.

109. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet. 1989;1(8651):1346-1348.
110. Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, Bor S, Veral A, Bilgen C. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. Respiratory medicine. 2003;97(6):695-701.
111. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(2):406-410.
112. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. The New England journal of medicine. 2002;346(22):1699-1705.
113. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(3 Pt 1):878-882.
114. Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2009;22(2):114-120.





천식의 치료 및 예방

천식의 치료 및 예방

치료 약제 소개

- 천식 치료 약제는 조절제와 증상완화제가 있다. 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 장기간 매일 꾸준히 사용하는 약제이고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로서 필요할 때만 사용한다.
- 천식 치료 약제는 여러 가지 방법(흡입, 경구, 주사)으로 사용할 수 있다. 흡입제의 주요 장점은 약제를 직접 기도에 전달하여 고농도의 약제가 기도점막으로 투여되며, 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 점이다.
- 조절제 중 흡입스테로이드는 현재 사용하는 조절제 중에서 가장 효과적인 항염증 약제이다.
- 천식 환자에서 증상완화제의 사용 횟수가 많아지면, 천식 조절이 잘 되지 않는다는 것을 뜻하므로 치료 약제를 재평가하여야 한다.

면역치료

- 항원 특이 면역치료는 원인이 되는 알레르기 항원에 대하여 탈감작 또는 면역 관용을 유도하여 천식을 비롯한 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.
- 항원 특이 면역치료는 피하면역치료 또는 설하면역치료의 두 가지 방법이 있으며 다른 약물치료로 얻을 수 있는 효과 및 면역치료에 대한 부작용의 위험 및 비용, 편의성 등을 고려하여 시행하여야 한다.

위험인자 관리 및 예방

- 천식에서 약물치료는 증상 조절과 삶의 질을 개선하는데 매우 효과적이다. 하지만, 가능하다면 위험인자에 대한 노출을 줄이거나 피하여 천식의 발병 및 천식 증상의 발현을 예방하고 천식 악화를 방지할 수 있는 수단을 동원해야 한다.
- 천식은 '유발인자'라고 불리는 알레르기항원, 바이러스 감염, 공기 오염, 약 등을 포함한 다양한 위험인자에 의해 악화될 수 있다.
- 위험인자에 대한 노출을 줄임으로써 천식조절을 향상시키고 약물 사용을 줄일 수 있다.

치료 및 모니터링

- 모든 천식 환자에게 증상 조절 및 악화 위험을 줄이기 위해 흡입스테로이드 사용을 권고한다.
- 천식 진단 확인을 위해 일시적으로 필요한 경우가 아니면 흡입스테로이드는 중단하지 않는다.
- 흡입스테로이드는 규칙적으로 매일 사용하거나, 증상이 경한 천식 환자에게는 증상 조절을 위해 필요에 따라 흡입스테로이드-formoterol을 사용할 수 있다.
- 성인 천식 치료에 있어 흡입속효성베타작용제 단독 치료는 안전성 문제로 권고되지 않는다.
- 환자에게 행동지침을 제공하고 면밀히 모니터링하며 추적관찰 일정을 알려준다.
- 모든 천식 환자에게 흡입제 교육을 시행하고, 증상이 간헐적이더라도 조절제를 잘 유지하도록 격려하고, 천식에 대한 자가관리를 교육한다.
- 최적화된 약물치료에도 불구하고 급성악화를 지속적으로 경험하는 환자에게는 교정 가능한 위험 인자를 찾아서 치료한다.

치료 단계

- 초기 치료제는 증상완화제에 따라 두 가지의 방안으로 제시되며, 각 치료 방안에서 치료 올림 또는 내림을 통해 조절하거나, 환자의 필요에 따라서는 치료 방안을 교체할 수도 있다.
- 1안: 증상완화제로 저용량의 흡입스테로이드-formoterol을 사용
- 모든 치료 단계에서 증상을 경감시키기 위해 저용량의 흡입스테로이드-formoterol을 사용하며, 3-5단계에서는 증상완화제 뿐만 아니라 조절제로도 사용할 수 있다. 이 방안은 속효성 흡입 베타작용제를 증상완화제로 사용하는 것에 비해 중증 악화 위험을 감소시킬 수 있어 선호된다.
- 2안: 증상완화제로 흡입속효성베타작용제를 사용
- 1안을 사용하기 어려운 경우에 대안으로 적용할 수 있으며, 1단계에서는 증상 경감을 위해 흡입속효성베타작용제를 사용할 경우 저용량의 흡입스테로이드를 함께 투여한다.

각 단계별 선호 되는 치료

- 1-2단계: 필요시 (증상 완화 및 운동 직전) 저용량의 흡입스테로이드-formoterol을 사용한다. 또는, 매일 저용량의 흡입스테로이드를 규칙적으로 사용하면서 필요시 흡입속효성베타작용제를 사용할 수 있으나, 경증 천식환자에서 흡입스테로이드 유지 치료의 순응도가 낮아 흡입속효성베타작용제 단독 치료의 위험성이 있다.
- 3-4단계: 급성악화가 지속되면, 저용량 흡입스테로이드-formoterol (beclometasone-formoterol 혹은 budesonide-formoterol) 유지 및 완화요법이 권고되며, 이는 같은 용량의 조절제 유지와 필요시 흡입속효성베타작용제를 사용하는 것보다 급성악화의 위험성을 감소시키는데 효과적이다.
- 5단계: 천식 전문가 의뢰를 통한 표현형 평가와 추가적인 치료를 고려한다.

단계 올림과 내림

- 저용량 흡입스테로이드 치료에도 증상이나 급성악화가 지속되면, 단계 올림을 고려한다.
- 단계 올림을 고려할 때는 흡입 방법, 순응도, 지속적인 알레르기항원의 노출과 동반 질환 유무를 먼저 확인하고 개선해야 한다.
- 단계 내림은 3개월 동안 천식이 잘 조절되고 유지되었을 때, 증상과 급성악화를 조절할 수 있는 가장 낮은 단계의 효과적인 치료를 찾는 것이다.

1. 치료 약제 소개

1) 조절제

(1) 흡입스테로이드

① 역할

흡입스테로이드는 지속성 천식의 치료약제 중 가장 효과적인 항염증약제이다. 여러 연구에서 흡입스테로이드의 사용은 천식 증상을 감소시키고, 삶의 질을 호전시키며, 폐기능을 개선시키고¹, 기도과민성을 감소시키며², 기도 염증을 조절하고³ 악화의 빈도와 중증도를 감소시키며⁴, 천식으로 인한 사망을 감소시키는 것을 보여주었다⁵. 천식 진단 시 처음부터 저용량의 흡입스테로이드를 시작하면 폐기능 개선효과가 좋으며^{6,7}, 천식 진단 시부터 흡입스테로이드를 사용하지 않을 경우 고용량 흡입스테로이드가 필요할 수 있다⁸. 그러나, 흡입스테로이드의 사용도 천식을 완치시키지는 못하며, 상당수의 환자에서 흡입스테로이드를 중단하면 수주에서 수개월내에 다시 천식 증상이 악화된다^{9,10}. 흡입스테로이드의 효능과 생체이용률은 약제마다 차이가 있다. 표 4-1은 흡입스테로이드에 대한 문헌 결과를 참고하여 여러 가지의 흡입스테로이드의 동등한 효능을 보이는 대략적인 용량을 제시하고 있다. 저용량, 중간용량, 고용량 등으로 분류를 하였으나 각 약제의 명확한 용량-반응관계가 증명된 것은 아니다. 일부 스테로이드의 효과는 흡입기구에 따라 달라지기도 한다¹¹. 성인에서 흡입스테로이드의 대부분의 효능은 budesonide 용량으로 하루 400 μ g 정도의 용량이면 나타나며¹², 용량을 높일수록 이득에 비해 부작용의 위험이 커진다^{12,13}. 흡입 스테로이드 사용시, 흡입스테로이드에 대한 반응이 환자 개개인에 따라 다양하다는 점도 고려해야 한다. 흡연은 흡입스테로이드의 반응을 감소시키기 위해 흡연자에서는 투여 용량이 증가될 수 있다.

효과적인 천식조절을 위하여 흡입스테로이드의 용량을 증가시키는 것보다는 조절제 중 다른 약제를 추가하는 것

표 4-1. 흡입 스테로이드의 일일 용량(성인 천식에 동등한 효능을 보이는 추정 용량)

약제	저용량(μ g/일)	중간용량(μ g/일)	고용량(μ g/일)
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200-500	>500-1,000	>1,000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Budesonide (MDI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440

CFC: chlorofluorocarbonyl propellant; HFA: hydrofluoroalkane propellant; DPI: dry powder inhaler; MDI: metered-dose inhaler.

이 더 선호된다¹⁴. 증상과 염증 표현형에 따라 반응 정도가 다르기는 하지만 흡입스테로이드의 용량과 천식의 중증 급성악화 예방 사이에는 명확한 상관성이 있다⁴. 따라서, 몇몇 중증 천식환자는 고용량 흡입스테로이드의 지속적인 사용이 도움이 되는 경우도 있다.

② 부작용

흡입스테로이드의 국소 부작용으로 구인두 칸디다증, 목소리 변형, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 정량흡입기(metered-dose inhaler) 사용시 흡입보조기(spacer)를 사용하면 이러한 국소 부작용을 줄일 수 있으며¹⁵, 약제 흡입 후 구강 세척을 하면 구강 칸디다증을 줄일 수 있다. Ciclesonide 약제는 전구약제(prodrug)를 흡입하여 약제가 폐에 도달하여야 활성화되므로 흡입보조기나 구강세척을 하지 않아도 국소 부작용이 적다¹⁶.

흡입스테로이드의 일부는 폐에서 흡수되어 전신 부작용이 나타날 수 있으며 흡입스테로이드의 전신 부작용의 위험성은 용량, 효능, 투여기구, 생체이용률, 간에서 일차 통과대사 및 반감기 등에 따라 차이가 난다¹⁷. 흡입스테로이드의 종류에 따라서도 전신 부작용은 차이가 있다. Ciclesonide, budesonide, fluticasone 등은 비슷한 효능을 보이는 용량을 사용하였을 때 상대적으로 전신적 효과가 적다고 알려져 있다^{17,18}. 최근 연구결과에서는 budesonide 400 μ g/일 보다 적은 용량 혹은 비슷한 용량을 사용하면 전신 부작용이 큰 문제가 되지 않는다는 보고가 있었다.

고용량 흡입스테로이드의 장기간 사용에 의한 흔한 전신 부작용은 부신 억제^{15,17}, 피부명¹⁹, 골밀도 감소²⁰ 등이 있다. 흡입스테로이드를 사용하는 성인을 대상으로 진행한 환자-대조군 연구의 메타분석에 의하면 budesonide 1,000 μ g/일 증가 사용시마다 척추 외 골절의 상대위험도가 12% 정도 증가한다는 보고가 있다. 또한, 흡입스테로이드의 사용이 백내장²¹, 녹내장²²과 관련이 있다는 보고가 있지만 전향적 연구에서는 백내장의 발생을 증가시킨다는 근거는 없었다²³. 이러한 부작용의 임상적인 중요성을 판단하는데 있어서 고용량의 흡입스테로이드를 사용하는 중증 천식환자는 경구스테로이드도 동시에 복용하기에 두 약제의 효과를 분리해서 평가하기에는 어려움이 있다. 한편, 고용량 흡입스테로이드의 사용이 결핵의 유병율이 높은 지역에서 결핵의 위험을 증가시킨다는 보고가 있다²⁴. 그러나, 활동성 결핵환자에서도 흡입스테로이드의 사용이 금기는 아니다²⁵.

(2) 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제

① 역할

흡입스테로이드로 천식 조절이 안 된 경우 흡입지속성베타작용제(inhaled long-acting β_2 -agonist, LABA)를 추가하여 사용한다. 흡입지속성베타작용제 추가는 흡입스테로이드 단독 요법에 비해 천식 증상, 야간 증상을 감소시키고, 폐기능을 호전 시키며, 흡입속효성베타작용제의 사용을 감소시키고, 천식 악화의 발생을 줄이며, 천식 관련 입원 위험을 감소시킨다^{26,27}. 또한, 대부분의 환자에서 천식 조절이 더 빨리 되고 흡입스테로이드의 용량을 줄일 수 있다. 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제를 함께 사용하는 것이 효과적이기에 두 약제를 혼합한 복합제가 사용되고 있다(fluticasone-salmeterol, budesonide-formoterol 등). 이 복합제는 환자가 사용하기 편하며 치료 순응도를 높일 수 있으며 흡입지속성베타작용제의 단독 사용을 막을 수 있다²⁸. 저용량 budesonide-formoterol와 beclomethasone-formoterol 복합제는 증상완화 및 조절제 두 가지에 모두 사용된다. Salmeterol과 formoterol은 비슷한 기관지 확장 효과와 기관지 수축 억제 효과를 가지지만 formoterol이 salmeterol에 비해 작용 시간이 빨라 증상 예방뿐만 아니라 증상 완화제로 사용할 수 있다²⁹. 따라서, 간헐적 천식증상이 있는 경증 천식에서 증상완화제로 저용량 budesonide-

formoterol와 beclomethasone-formoterol 복합제를 처음부터 사용하도록 권고하고 있다³⁰. 운동유발성 기도 수축을 예방하는데 있어서도 흡입지속성베타작용제를 흡입스테로이드와 병합하여 사용할 수 있으며, 흡입속효성베타작용제에 비해 지속 효과가 길다.

② 부작용

흡입지속성베타작용제의 사용은 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등의 부작용을 일으킬 수 있으나 경구베타작용제보다는 적다.

흡입속효성베타작용제와 흡입지속성베타작용제를 지속적, 규칙적으로 사용하면 베타작용제에 대한 효과가 떨어질 수 있다. Salmeterol이 소수 환자에게 천식 관련 사망 위험을 증가시킨다는 보고가 있어 흡입지속성베타작용제의 사용은 흡입스테로이드나 경구스테로이드를 대체할 수 없으며 항상 흡입스테로이드와 함께 사용하도록 권고하고 있다³¹. 흡입지속성베타작용제와 흡입스테로이드의 병합 요법은 흡입스테로이드 단독에 비해 증상 조절, 폐기능 개선, 천식 악화 빈도 감소에 우월한 효과를 보이며 흡입스테로이드 단독으로 충분히 조절될 수 없는 환자에서 사용하기를 권하고 있다. 조절이 된 경우에는 가능한 흡입지속성베타작용제는 중단하고 흡입스테로이드를 천식 조절제로 유지하기를 권하고 있다³².

(3) 류코트리엔 조절제

① 역할

류코트리엔 조절제는 류코트리엔수용체 길항제인 montelukast, pranlukast, zafilukast 등 이 있다. 임상 연구에 의하면 류코트리엔 조절제는 약간의 기관지 확장효과와 기침 같은 증상을 감소시키고, 폐기능을 호전시키며, 기도 염증을 감소시키고, 천식 악화를 감소시킨다³³. 아스피린 과민성 천식환자에서 항류코트리엔제가 특히 도움이 된다. 일반적으로 경증 지속성 천식환자에서 흡입스테로이드 대신 사용될 수 있으나, 항류코트리엔제의 단독 사용은 저용량 흡입스테로이드보다 효과가 적다³⁴. 하지만, 일부 흡입스테로이드 치료를 초기 유지 치료로 원하지 않거나, 사용할 수 없는 환자, 심한 부작용을 보인 환자, 혹은 알레르기 비염을 동반한 환자에게 초기 유지치료로 사용할 수 있다³⁴⁻³⁶.

흡입스테로이드에 추가하여 사용하는 것은 스테로이드 용량을 줄일 수 있고, 저용량 혹은 고용량 흡입스테로이드로 잘 조절이 되지 않는 경우 류코트리엔 조절제를 추가하면 증상 조절에 도움이 된다. 그러나, 이러한 추가 약제로서의 효과는 흡입지속성베타작용제보다는 열등하다는 것이 대다수의 연구를 통해 보고되었다³⁷.

류코트리엔 조절제는 부작용이 거의 없지만, 미국 FDA는 montelukast의 정신 건강 부작용 위험에 대해 경고하였고, 이러한 부작용의 위험과 이점을 고려하여, 처방하도록 권고하였다³⁸.

(4) 전신스테로이드

① 역할

5단계 조절제를 제대로 사용함에도 불구하고 증상 조절이 잘 되지 않거나, 악화가 잦은 경우 저용량 경구스테로이드(≤ 7.5 mg/일 prednisone equivalent)를 추가 사용하면 성인 중증 천식환자에게 효과적인 경우가 있으나³⁹, 부작용 발생의 위험이 커서 발생할 수 있는 부작용들에 대한 정보가 환자에게 제공되어야 한다^{40,41}.

② 부작용

만일 장기간 경구스테로이드의 사용이 필요하다면 전신 부작용을 최소화하도록 노력해야 한다. 투여 방법으로는 비경구보다 경구 치료가 좋은데, 그 이유는 염류코티코이드(mineralocorticoid) 효과가 적고, 반감기가 비교적 짧으며, 근육에 대한 부작용이 적으며, 천식 조절에 필요한 용량을 최소량으로 맞추기 쉽기 때문이다. 발생할 수 있는 전신 부작용에는 골다공증, 고혈압, 당뇨병, 시상하부-뇌하수체-부신축 억제, 백내장, 녹내장, 비만, 피부 얇아짐, 근력 약화 등이 있다. 3개월 이상 전신스테로이드 치료가 필요한 천식 환자는 골다공증 발생 위험에 대한 감시가 필요하고 생활습관에 대한 상담과 함께 골다공증 예방약을 투여해야 한다⁴². 이외에도 결핵, 기생충 감염, 우울증, 소화성 궤양이 있는 경우 주의하여야 하며 자주 진료받기를 권장한다.

(5) Macrolide계 항생제

① 역할

중등도 용량 이상의 흡입 스테로이드와 지속성기관지확장제를 사용함에도 불구하고 증상이 지속되는 성인 천식환자에서 주 3회 250 mg 또는 500 mg azithromycin을 추가로 투여하면 호산구 및 비호산구 천식의 악화를 줄이고 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되었다^{43,44}.

② 부작용

부작용으로는 설사가 많았고, azithromycin 같은 macrolide 계통의 항생제는 이독성, 부정맥을 유발하는 것으로 보고되고 있어 임상 연구에서는 청각 장애가 있거나 심전도상 QT 간격이 연장된 천식환자들은 제외하였다^{45,46}. 조절되지 않는 중증 천식환자에게 azithromycin 추가 투여를 고려할 때는 가래 검사를 하여 비결핵항산균 감염 여부를 확인해야 하고 항생제 내성이 증가할 수 있음을 인지하고 있어야 한다.

2) 증상완화제

(1) 흡입속효성베타작용제

흡입속효성베타작용제는 천식 급성악화 때 기도 폐쇄를 완화하거나 운동유발천식 환자에서 운동 전 처치로서 일차적으로 사용한다. Salbutamol, terbutaline, fenoterol, levalbuterol, reproterol, 그리고 pirbuterol 등의 약제가 이에 해당한다. Formoterol은 지속성베타작용제이나 효과 발현시간이 짧아 증상완화제로서 허가 받은 약물이다. 그러나 formoterol은 흡입스테로이드를 조절제로 규칙적으로 사용하고 있는 환자에게 증상 완화 목적으로만 사용되어야 한다⁴⁷. 경증 천식 환자에서 운동 전 처치로서 저용량 budesonide-formoterol은 흡입속효성베타작용제와 유사한 운동유발성 기관지 수축 방지 효과를 보인다⁴⁸. Salbutamol과 terbutaline의 효과는 비슷하며, 흡입 아드레날린(epinephrine) 제제는 salbutamol이나 terbutaline에 비하여 더 효과적이지는 않다⁴⁹. 흡입속효성베타작용제는 필요할 때만 가장 최소 용량과 빈도로 사용하여야 하며 매일 규칙적으로 사용하는 방법은 추천되지 않는다. 흡입속효성 베타작용제의 사용이 증가할 경우, 특히 매일 사용하는 경우는 천식 조절 악화의 경고 증상으로, 치료 단계를 높이는 것을 고려해야 한다. 또한 천식 급성악화 때 흡입속효성베타작용제를 사용해도 즉각적이고 지속적인 반응을 보이지 않는다면, 단기간의 경구 스테로이드 사용을 고려해야 한다. 생명을 위협하지는 않을 정도의 급성악화라면 정량

흡입기(metered dose inhaler, MDI)를 사용하여 흡입속효성베타작용제를 반복 투여할 수 있으며, 생명을 위협할 정도의 급성악화에서는 네불라이저 형태로 사용하는 것이 추천된다. 중증 급성악화 네불라이저를 사용하여 지속적으로 흡입하는 것을 고려할 수 있다.

(2) 저용량 흡입 스테로이드/formoterol 복합제

조절제와 동일한 성분이라면 저용량 흡입 스테로이드-formoterol 복합제를 필요시마다 사용할 수 있다. 경증 천식에서 필요시 저용량 흡입 스테로이드-formoterol 복합제는 속효 베타 2 항진제 단독 사용보다 중증 천식 악화를 감소시켰다.

(2) 속효성항콜린제

흡입속효성항콜린제 (ipratropium bromide)는 천식환자에서 기관지확장제로 사용하지만, 흡입속효성베타작용제에 비하여 증상 완화 약제로서의 효과는 작다. 급성악화로 응급실에 내원한 천식 환자에서 흡입속효성베타작용제와 흡입 ipratropium bromide를 같이 사용한 연구들을 메타분석한 연구에서 항콜린제의 추가는 약간의 폐기능 개선 효과가 있었고, 입원의 필요성을 유의하게 줄였으며, 회복 기간을 단축시킬 수 있었다⁵⁰⁻⁵². 흡입속효성베타작용제를 사용하면서 빈맥이나 부정맥, 떨림과 같은 증상을 경험하는 환자에게 대체할 수 있는 기관지확장제로서 흡입 ipratropium bromide가 인식되고 있으나 천식환자에서 장기간 사용에 대한 효과는 아직 정립되지 않았다. Ipratropium bromide의 부작용으로 구강 건조증이나 쓴맛 등이 있다. 점액 분비와 관련된 부작용이 나타난다는 증거는 없다⁵³.

3) 생물학적 치료제

(1) 항 IgE 항체

항 IgE 항체인 omalizumab은 혈액내 IgE의 Fc부분에 결합해서 비만세포 수용체에 결합하는 것을 막으며 IgE를 감소시키고 수용체 발현을 감소시킨다. 4-5단계 천식치료에도 조절되지 않는 6세 이상의 심한 알레르기천식 환자에게 투여 가능하다^{54,55}. 총 혈청 IgE와 체중이 투여 가능한 범위 이내 이어야 하고 흡입 알레르기 반응검사인 피부단자검사 또는 특이 IgE 항체검사에서 알레르기천식 여부를 확인한다. 항 IgE 항체가 상기 적응증 외에 임상적으로 도움이 되는 상황에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다. 매 2-4주마다 피하로 주사하는데 최소 4개월 이상의 투여가 권장되며 환자의 체중과 혈청 IgE 수치에 따라 투여용량이 결정된다. 중증 천식환자를 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구에서 항 IgE 항체 사용 후 중증 악화를 34% 줄였으나⁵⁶, 증상과 삶의 질은 위약과 비교하여 차이가 없었다⁵⁴. 다른 임상 연구들에서는 지난 1년간 중증 악화가 1회 이상 발생한 중증 알레르기천식 환자들이 항 IgE 항체 사용 후 악화를 50-65% 감소하였고, 삶의 질이 향상되었으며, 경구스테로이드의 용량을 40-50% 줄일 수 있었다^{57,58}. 항 IgE 항체에 대한 좋은 치료 반응을 예측할 수 있는 인자들은 혈액 호산구수 $\geq 260/\mu\text{l}$ ^{59,60} 및 호기산화질소 ≥ 20 ppb⁵⁹이었으나, 대규모 관찰연구에서는 호산구수와 상관없이 악화를 줄였다^{58,61}. 또한, 유년기에 발병한 천식과 알레르기항원에 의해 유발되는 증상들을 시사하는 병력이 있으면 치료반응이 좋았고 반면에 기저 총 IgE 수치는 치료 반응을 예측하지 못하였다⁵⁷.

타 장기에 부작용이 없는 안전한 약이지만 국소 피부 반응이 생길 수 있고, 드물게(~0.2%) 아나필락시스(기도 수축, 저혈압, 실신, 혈관 부종)가 발생할 수 있는데 대부분 2시간 이내 발생하였다^{62,63}. 그러므로 의료진의 감독하에서 항 IgE 항체가 투여되어야 하며 충분한 시간 동안 관찰이 필요하기 때문에 전문가에게 의뢰하는 것이 권고된다. 초기 1상부터 3상 연구까지의 분석에서 omalizumab 투여군에서 악성 종양이 위약군보다 숫자상으로 높게 보고되어(0.5% vs. 0.2%) 우려가 있었으나, 이후 시행된 합산 데이터 분석과 미국식품의약국에 의해 권고되어 수행된 4상 연구에서 5년간 추적한 코호트에서는 omalizumab을 사용하지 않은 군과 비교하여 악성종양 발생위험도는 차이가 없었다^{64,65}.

(2) 항 interleukin (IL)-5 / 항 IL-5 수용체 항체

항 IL-5 치료는 지난 일년동안 악화를 경험한 중증 천식환자를 대상으로 시행된 무작위대조군 연구에서 중증 악화를 55%까지 감소시키고, 삶의 질, 폐기능, 증상 조절을 향상시키며 혈중 호산구를 감소시켰다⁶⁶. 항 IL-5 항체로 mepolizumab, reslizumab이 있고 IL-5 수용체에 대한 항체인 benralizumab이 있다. Mepolizumab은 4주마다 100mg을 피하 주사하며, 고용량 흡입스테로이드 혹은 경구스테로이드를 투여함에도 불구하고 지속적으로 객담 호산구가 상승되어 있는 환자에게 mepolizumab을 투여하였을 때, 천식악화의 빈도를 감소시키고, 증상조절을 호전시키며, 삶의 질도 개선시켰다⁶⁷. 또 다른 연구에서도 mepolizumab은 경구스테로이드 사용의 감소, 악화 감소, 증상 조절의 개선을 보여주었다⁶⁸. Reslizumab은 4주마다 3mg/kg로 정맥 주사하며, 중간용량에서 고용량 흡입스테로이드로 치료함에도 불구하고, 천식증상이 조절되지 않고 지난 일년동안 중증악화를 한번 이상 경험한 기저 혈중 호산구가 $400/\mu\text{l}$ 이상인 환자들을 대상으로 진행된 임상 연구에서 위약과 비교하여 악화를 50%까지 감소 시켰고 폐기능과 증상 조절의 개선 효과를 보였다⁶⁶. 성인발병천식 환자를 대상으로 수행된 reslizumab 효과 연구에서도 위약과 비교하여 악화 감소와 폐기능 향상에 좋은 효과를 보였다⁶⁹.

Benralizumab은 다른 항 IL-5 항체와 달리 IL-5 수용체의 α -subunit에 결합하는 항체로, 호산구 증식과 활성화를 억제한다. 동시에 자연세포독성세포(natural killer cells) Fc 수용체에 결합하여 항체의존-세포매개-세포독성 기전으로 세포자멸사를 유도하여 다른 수동적인 IL-5 항체보다 효과적으로 호산구를 고갈시킬 수 있다^{70,71}. Benralizumab은 첫 3번은 4주마다, 이후 8주마다 30mg을 피하 주사하며, 중증천식 환자에서 악화를 감소시키고, FEV₁을 향상시켰으며, 혈중 호산구가 높은 환자에서 좋은 효과를 보였다⁷². 또 다른 다기관연구에서 중증천식 환자 대상 Benralizumab 치료는 FEV₁ 개선 효과는 없었으나, 경구스테로이드 용량 감소와 악화 감소에 유의한 효과를 보여주었다⁷³.

(3) 항 IL-4 수용체 항체

Dupilumab은 IL-4 수용체의 α -subunit에 대한 항체로 IL-4와 IL-13의 신호 전달을 동시에 억제한다. 스테로이드 비의존성 중증 천식 환자는 처음 400mg 혹은 600mg 피하 주사 후 2주마다 200mg 혹은 300mg을 투여하며, 스테로이드 의존성 중증 천식 환자는 처음 600mg 피하 주사 후 2주마다 300mg을 투여한다. 중증 천식악화 감소와 폐기능 및 천식조절 향상의 효과를 보이고, 기저 호산구가 상승되어 있는 환자에서 더 큰 효과를 보였다⁷⁴. 또한 조절되지 않은 지속성 천식환자에서 폐기능 향상, 중증악화 감소를 보였고, 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제에 추가 시 삶의 질을 향상시키는 것으로 보고되었다⁷⁵. 경구스테로이드 의존성 중증천식 환자에서 스테로이드 용량이 감소하는 소견을 보였다⁷⁴. 부작용으로는 주사부위 피부 반응과 일시적인 호산구증가가 있다.

4) 기타 약제

(1) 지속성항콜린제

① 역할

지속성항콜린제(long-acting anticholinergics) 또는 지속성항무스카린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)로는 tiotropium, glycopyrronium, umeclidinium, aclidinium 등이 있다. 국내에서 허가된 약은 soft mist 형태의 tiotropium의 추가 요법과 mometasone-indacaterol-glycopyrronium 3제 요법이 있다. 흡입 스테로이드 또는 흡입 스테로이드/ 흡입지속성베타작용제 복합제 투여에도 불구하고 증상이 조절되지 않고 기도폐쇄가 지속되는 환자에서 삶의 질과 폐기능을 호전시키고 급성악화의 발생을 줄였다.^{76,77} 하지만 흡입스테로이드에 조절되지 않는 천식환자에게 추가하는 흡입지속성기관지확장 제로써 tiotropium이 흡입지속성베타작용제보다 효과적인 것은 아니다.^{78,79} 따라서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제 사용에도 잘 조절 되지 않는 천식 환자에서 흡입지속성항콜린제 추가를 고려한다.

② 부작용

Tiotropium의 환자-대조군 임상연구에서 위약대비 구강 건조의 빈도가 높게 보고되었으나^{76,77}, 여러 임상 연구를 종합하여 분석한 결과에서는 위약대비 부작용의 빈도 차이가 없었다^{80,81}.

(2) 테오필린

① 역할

테오필린(theophylline)은 기관지확장제로서 일부 항염증·면역조절 효과가 있다⁸². 테오필린은 흡입스테로이드가 개발되기 전에는 널리 사용되었으나 현재는 다른 조절제 대비 낮은 효과를 보인다⁸³⁻⁸⁵. 따라서 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제, 항류코트리엔제 등의 조절제를 우선 처방하고 그럼에도 조절되지 않는 천식 환자에게 고려할 수 있다.

② 부작용

테오필린의 부작용은 고용량(≥ 10 mg/kg/일)을 사용하는 경우에 흔하다. 구역, 구토는 가장 흔한 초기 부작용이다. 또한 위장관 증상, 무른 변, 심장 부정맥, 경련 발작 등이 생길 수 있으며 심한 경우 사망에 이를 수도 있다. 일반적인 용량에서 부작용을 보이는 경우, 고용량을 사용하기 시작한 경우, 치료 효과가 미미한 경우, 테오필린의 대사에 영향을 주는 다른 상황이 존재하는 경우 혈청 테오필린 농도 측정이 필요하다. 발열, 임신, 항결핵약제의 사용은 테오필린 혈중 농도를 감소시키며, 간질환, 신부전 및 일부 약제(cimetidine, 일부 quinolone, 일부 macrolide) 등은 부작용 위험을 증가시킨다⁸⁶. 항염증 효과를 기대하고 사용하는 저용량 테오필린은 부작용이 거의 없기 때문에 과다 복용이 의심되지 않으면 혈중 농도를 측정할 필요는 없다.

2. 면역치료 등 기타 천식 관련 치료

1) 항원 특이 면역치료(Allergen-specific immunotherapy)

(1) 기전

항원 특이 면역치료는 알레르기 환자에게 원인이 되는 알레르기항원을 소량부터 단계적으로 증량 투여하여 알레르기 항원에 대한 과민반응을 감소시킴으로써 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.

면역치료가 알레르기 질환을 호전시키는 기전은 다음과 같다. 면역치료 초기에는 비만세포와 호염기구(basophil)의 탈과립이 감소된다. 그 후 알레르기 항원에 특이한 조절 T 세포가 생성되게 된다. 조절 T 세포는 면역치료 효과를 나타내는 핵심 세포로서 알레르기 반응을 억제하는데 많은 역할을 담당한다. 조절 T 세포에 의해 Th2 세포가 면역관용을 획득하게 된다. 면역관용을 획득한 Th2 세포는 IgE를 생성하지 못하고, 내피세포의 활성화, 조직 내로 Th2 세포의 유입, 각종 염증세포(비만세포, 호산구, 호염기구)의 생존에 관여하지 못하게 된다. 또한 면역 관용을 획득한 Th2 세포에서 분비되는 IL-10이나 TGF- β 는 직간접적으로 B 세포와 다른 작용세포를 조절한다. 그 결과 B 세포에서 초기에는 IgG4의 생성이 증가되고 후기에는 IgE 생성이 감소하게 된다. 이러한 기전에 의해 결과적으로 IgG4의 증가와 IgE의 감소가 유도되어 알레르기 항원 특이 IgE-to-IgG4 비율이 감소되게 된다. Th1, Th9, Th17, Th22와 같은 다른 T 세포들 역시 조절 T 세포에 의해 작용이 억제된다(그림 4-1).

(2) 효과

항원 특이 면역치료는 알레르기비염 및 결막염을 동반하는 등 알레르기 기전이 천식에 뚜렷한 역할이 있는 것으

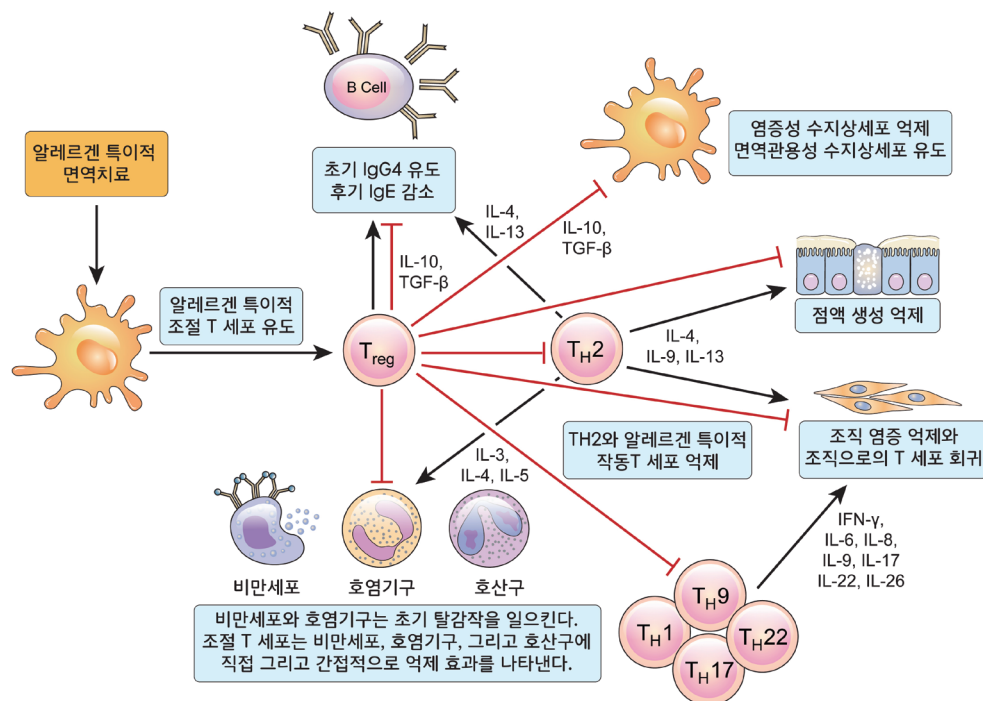


그림 4-1. 면역치료의 기전

로 생각되는 환자에서 시행할 수 있다. 현재 피하면역치료(subcutaneous immunotherapy, SCIT)와 설하면역치료(sublingual immunotherapy, SLIT)가 가능하다. 과거에는 천식의 치료에서 악화 등의 연구 목적을 달성한 연구는 많지 않았다.

① 피하면역치료

피하면역치료는 임상적으로 의미있는 항원을 확인하고 점진적으로 높은 용량의 항원을 체내에 주입하여 궁극적으로 탈감작 또는 면역학적 관용을 유도하는 치료이다. 유럽에서는 적은 수의 항원을 선택하는 것을 선호하나 미국에서는 여러가지 항원들을 동시에 투여하는 방법을 고려하기도 한다. 알레르기 감작이 되어있는 천식 환자에서 피하면역치료는 증상 점수의 개선 및 약물 요구도의 감소, 항원-특이적 또는 비특이적 기관지 과민성 감소의 효과가 있다⁸⁷. 주사 부위의 국소 부작용이 흔히 발생하며 이는 거의 없는 경우부터 넓은 범위에 걸쳐 크고 통증을 동반하는 발적 및 부종이 있을 수 있다. 흔하지 않은 전신적 부작용은 천식의 급성 악화, 아나필락시스 쇼크 등이 있다. 피하면역치료로 인한 사망은 굉장히 드물지만 천식이 있는 환자에서 발생이 보고된 바가 있다. 피하면역치료의 시행은 부작용의 가능성과 불편함, 비용, 치료기간 등을 고려하여 결정하여야 한다.

② 설하면역치료

성인 및 어린이에서 설하면역치료의 효과는 증명된 바 있다^{88,89}. 하지만 이를 천식의 약물치료와 비교한 연구는 많지 않다. 최근 알레르기비염을 동반한 천식 환자에서 집먼지진드기에 대한 설하면역치료가 흡입스테로이드 사용을 줄일 수 있으며⁹⁰ 천식의 악화를 줄일 수 있다는⁹¹ 연구가 발표된 바 있다. 설하면역치료의 부작용은 대부분 구강 또는 소화기계에 국한된다. 따라서 알레르기비염을 동반한 집먼지진드기에 감작된 천식 환자에서 저용량-중간용량 흡입스테로이드의 사용에도 증상이 남아있는 경우 설하면역치료를 추천할 수 있다. 설하면역치료 역시 부작용의 위험과 비용 등을 고려하여야 한다.

2) 예방 접종

(1) 독감(인플루엔자) 예방 접종

인플루엔자 감염은 급성 천식악화에 기여한다. 매년 정기적인 인플루엔자 예방 접종은 인플루엔자 감염 발생률을 낮춘다. 인플루엔자 예방 접종이 급성 천식악화 발생을 줄인다는 연구 결과들이 있으나^{92,93}, 아직 근거가 충분치는 않다. 현재까지는, 모든 중등증 또는 중증 천식 환자들은 매년 정기적인 인플루엔자 예방 접종이 권고된다. 추가로, 비강내 약독화 생백신은 3세 이상에서 안전하며 효과 있는 것으로 알려져 있다.

(2) 폐렴구균 예방 접종

소아 및 노인 천식 환자들은 폐렴 발생에 고위험군이다⁹⁴. 하지만, 모든 천식 환자에서의 폐렴구균 예방접종 효과에 대한 근거는 아직까지 불충분하다⁹⁵.

3) 기관지 열성형술

중증천식 전문센터로의 전원과 적절한 약물 치료에도 불구하고 조절되지 않는 5단계 성인 천식 환자에서 시행할

수 있는 치료 방법이다. 아직까지 연구 보고가 적고, 만성부비동질환, 빈번한 호흡기감염, FEV₁이 60% 미만인 환자는 제외 대상으로 환자 선택에 주의가 필요하다. 고용량 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제를 사용하는 환자에서 기관지 열성형술은 치료 후 3개월 동안 천식악화가 증가하였으며, 치료 3개월 이후 천식악화 감소를 보였으나 폐기능과 증상 호전의 효과는 보여주지 못했다⁹⁶. 장기간의 추적관찰에서 기관지 열성형술 치료전과 비교하였을 때 천식악화 감소를 보고하였다⁹⁷.

4) 비타민 D

혈청 비타민 D 농도가 낮은 천식환자는, 폐기능이 떨어지며, 잦은 급성 천식악화를 경험하며, 스테로이드에 대한 치료 반응이 떨어진다⁹⁸. 비타민 D가 낮은 천식환자에서(25[OH]D <25 nmol/L), 비타민 D 보충은 전신스테로이드 치료를 요하는 급성 천식악화의 발생을 줄인다⁹⁹. 하지만, 아직까지 비타민 D 효과에 대한 근거가 충분치 않아 추가적인 연구들이 필요하다¹⁰⁰⁻¹⁰².

3. 위험인자 관리 및 예방

약물적 치료에 부가적으로, 증상 조절을 향상시키고 앞으로의 위험도를 감소시키기 위하여 다른 치료 방법들이 고려될 수 있다(표 4-2).

1) 금연과 담배연기 노출 환경 차단

흡연은 폐암, COPD, 심혈관 질환의 위험을 증가시키는 것 뿐만 아니라, 천식 환자에게서도 다양한 악영향을 나타내며, 임신부에 노출 시 소아기 천식과 하기도 감염의 위험이 증가된다. 간접 흡연은 천식 환자의 입원과 천식조절 실패의 위험성을 증가시킨다. 직접 흡연은 조절되지 않는 천식, 입원, 때로는 사망의 위험을 증가시키고, 폐기능 저하 속도를 빠르게 하여 COPD를 유발할 수 있으며, 흡입 및 경구스테로이드의 효과를 감소시킨다¹⁴. 금연 후에는 폐기능이 개선되고 기도 염증이 감소하며¹⁰³, 간접 흡연의 감소는 천식 조절을 향상시키고 입원을 줄여준다¹⁰⁴.

■ 권고

- 진료 시마다 금연을 강력하게 권고하고, 상담과 금연 프로그램을 제공한다.
- 담배연기의 환경적 노출을 피하도록 강력하게 권고한다.
- 천식 소아의 부모와 돌보미에게 금연을 권고하고, 방이나 사용 공간에서 흡연을 금지한다.
- 추가적 치료가 필요할 수 있으므로, 10갑년을 초과하는 흡연력이 있는 환자는 COPD나 asthma-COPD overlap에 대해 평가한다.

표 4-2. 비약물 치료요법

비약물치료	조언/제안
금연과 담배연기 노출 환경 차단	- 진료 시마다 금연을 강력하게 권고하고, 상담과 금연 프로그램을 제공한다. - 천식 소아의 부모와 돌보미에게 금연을 권고하고, 방이나 이용 공간에서 흡연을 금지한다. - 담배연기의 환경적 노출을 피하도록 강력하게 권고한다. - 추가적 치료가 필요할 수 있으므로, 흡연 경험이 있는 경우 COPD나 ACO에 대해 평가한다.
신체 활동	- 규칙적인 운동을 권고한다. - 흡입스테로이드를 규칙적으로 사용하여 운동유발성 기도수축을 예방하도록 조언한다. - 운동 전 준비운동과 흡입속효성베타차단제나 저용량 흡입스테로이드-formoterol의 사용을 통해 돌발적 운동유발성 기도수축을 예방하도록 조언한다. - 규칙적 신체 활동은 심폐 건강을 증진시키며, 젊은 천식환자에서 수영등은 천식 조절 및 폐기능에 약간의 이점을 줄 수 있습니다. - 특정 신체 활동이 더 권장된다는 증거는 미약하다.
직업적 노출 회피	- 성인발생천식 환자는 직업력과 노출 환경을 조사한다. - 직업성천식 치료를 위해 직업성 감작물질을 가능한 빨리 발견하여 제거하고 더 이상 노출시키지 않게 한다. - 직업성천식이 의심되거나 확진된 환자는 평가와 조언을 위해 가능하다면 전문가에게 보낸다.
천식 악화 약제의 회피	- NSAID를 처방하기 전에 천식 유무를 항상 확인하고, 복용 후 천식이 악화되면 중단하도록 권고한다. - 동시에 투여되는 약제에 대해 환자에게 확인한다. - 이전에 아스피린과 NSAID에 의한 증상 악화가 없었다면, 일반적으로 사용의 금기는 아니다. - 경구 또는 점안용 베타차단제의 처방은 환자에 따라 결정하고, 전문가의 의학적 관리하에 투여를 시작한다. - 급성 관상동맥 질환으로 심장선택적 베타차단제가 필요한 경우, 천식은 약제 사용의 절대 금기사항은 아니나 상대적인 위험과 이득을 고려하여 투여한다.
건강 식이	- 전반적 건강을 위해 과일과 채소 섭취를 권장한다.
실내 향원 회피	- 알레르기 항원 회피요법은 천식에서 일반적으로 권장되지는 않는다. - 감작된 환자에서 향원을 회피하기 위한 한가지 향원 회피 전략은 대부분 임상적 근거가 약하다. - 성인에서 집안의 습기와 곰팡이를 줄이는 것은 천식 증상 완화와 약물 사용량 감소 효과가 있다. - 집먼지 진드기와 동물에 감작된 환자에서, 회피 전략은 아이들을 제외하고는 임상적인 근거가 약하다. - 향원 회피는 보통 복잡하고 비싸며, 도움을 받을만한 대상자 선별에 대한 명확한 기준이 없다.
체중감량	- 비만 환자에게 체중 감량을 권장한다. - 성인 비만 환자의 경우 체중 감량 프로그램과 함께 주 2회 유산소 운동과 근력 운동을 병행하는 것이 체중 감량 단독 치료보다 천식 증상 조절에 효과적이다.
호흡법 교육	- 호흡 운동을 약물 요법에 추가하면 증상 완화 및 삶의 질 향상에 효과를 줄 수 있으나, 악화를 줄이거나 폐기능에는 영향을 주지 못한다.
실내공기 오염 회피	- 실내공기 오염을 발생시키지 않는 난방과 요리기구 사용, 그리고 환기시설을 잘 갖추도록 권고한다
실외 향원 회피	- 꽃가루와 곰팡이의 농도가 높을 때 창과 문을 닫고, 실내에서 공기 청정기를 사용하여 실외 향원으로부터 노출을 피한다.
감정적 스트레스 조절	- 감정적 스트레스가 천식을 더 악화시킨다면 이를 조절하는 전략을 세우고 환자를 격려한다. - 특정 스트레스 완화 전략이 더 낫다는 근거는 충분하지 않으나, 긴장완화요법과 호흡요법은 도움이 될 수 있다. - 불안감과 우울감이 있는 환자는 정신건강 상태를 평가한다.
실외공기 오염 회피	- 실외환경 온도가 매우 낮거나, 공기 오염이 심할 때 야외 운동을 피하고 실내에서 지내는 것은 도움이 될 수 있다. - 바이러스에 감염된 시기에는 오염된 환경을 피하는 것도 도움이 될 수 있다.
음식, 식품화학물질 회피	- 경구 유발검사를 통해 확인되지 않았다면 음식물 회피는 추천되지 않는다. - 음식 알레르기가 확인된 경우에는, 이를 회피하는 것이 천식 급성악화를 줄일 수 있다. - 식품화학물질에 대한 민감성이 있어도 일반적으로 철저한 회피는 필요하지 않으며, 천식조절이 호전됨에 따라 민감한 정도 또한 감소할 수 있다.

2) 신체 활동

일반인처럼 천식 환자에서 규칙적인 적당한 신체 활동은 심혈관 질환 위험성 감소와 삶의 질 향상을 포함한 중요한 건강상 이득이 있다. 유산소 운동이 천식 증상조절과 폐기능에는 유의하게 영향을 줄 수 있으나, 기도염증에는 영향을 주지 못한다. 심폐건강의 향상은 천식에 의한 것으로 오인될 수 있는, 기류제한과 무관한 호흡곤란을 감소시킬 수 있다. 비만이 아닌 천식 환자의 연구에서 고단백 저혈당 지수의 식이와 고강도 훈련은 폐기능 향상은 없어도 천식 증상 조절을 향상시켰다¹⁰⁵. 젊은 천식환자에게 수영은 효과적이고 폐기능과 심폐 건강을 증가시키나¹⁰⁶, 실내 수영장 의 염소 노출에 대한 염려도 있다.

운동은 많은 천식 환자에게 천식 증상의 중요한 원인이나, 흡입스테로이드의 유지치료를 통해 운동유발성 기도수축을 감소시킬 수 있다¹⁰⁷. 돌발적 운동 관련 증상은 운동 전 준비운동과¹⁰⁷ 운동 전이나 운동 중 흡입속효성베타차단제나¹⁰⁷ 저용량 흡입스테로이드-formoterol의⁴⁸ 사용을 통해 조절할 수 있다.

■ 권고

- 건강을 위해 규칙적인 운동을 권고한다. 그러나, 젊은 천식환자에서의 수영을 제외한 규칙적 신체 활동은 폐기능이나 천식 증상에 특별한 이득은 없다. 특정 신체 활동이 더 권장된다는 증거는 미약하다.
- 운동유발성 기도수축을 예방하고 치료하기 위해 매일 흡입스테로이드 치료와 운동 전이나 필요시 흡입속효성베타차단제를 사용하거나, 또는 필요시와 운동전 저용량 흡입스테로이드-formoterol의 사용을 권하고, 운동 전 준비운동을 조언한다.

3) 직업적 노출 회피

항원이나 감작원의 직업적 노출은 성인 천식 발생의 상당한 부분에 관여한다¹⁰⁸. 일단 직업적 항원에 감작되면, 적은 노출에도 증상이 발생할 수 있고, 악화는 더 심해진다. 직업적 노출을 감소시키려는 시도는 특히 산업 환경에서는 성공적이다¹⁰⁹. 라텍스 감작을 최소화하기 위해 분말형 라텍스 장갑 대신 비분말형 저항원 장갑을 사용하는 것이 비용대비 효과적이다.

■ 권고

- 성인발생천식 환자는 직업력과 노출환경을 조사한다.
- 직업성천식 치료를 위해 직업성 감작물질을 가능한 빨리 발견하여 제거하고 더 이상 노출시키지 않게 한다.
- 직업성천식이 의심되거나 확진된 환자는 진단의 경제적, 법적 문제가 있을 수 있으므로, 평가와 조언을 위해 가능하다면 전문가에게 보낸다.

4) 천식 악화 약제의 회피

아스피린과 NSAID는 중증 악화를 유발할 수 있다¹¹⁰. 경구 또는 점안용 베타차단제는 기도수축을 유발할 수 있고¹¹¹, 사망에 이를 수도 있다. 그러나, 베타차단제는 심혈관 질환의 치료에 유용하다. 천식 환자에서 급성관상동맥

질환 발생시 입원 24시간 이내 베타차단제를 투약하지 않은 경우에 비해 원내사망률이 감소한다는 보고가 있다¹¹².

■ 권고

- 동시에 투여되는 약제에 대해 환자에게 확인한다.
- NSAID를 처방하기 전 천식과 이전 반응을 항상 확인하고, 복용 후 천식이 악화되면 중단하도록 권고한다.
- 이전 아스피린과 NSAID에 의한 증상악화가 없었다면, 일반적으로 사용의 금기는 아니다.
- 경구 또는 점안용 베타차단제의 사용이 필요한 환자의 경우에는, 환자에 따라 약의 사용이 결정되어야 하며, 전문가의 의학적 관리하에 투여를 시작한다.
- 급성관상동맥 질환이 동반된 경우, 천식은 심장선택적 베타차단제 투여의 절대 금기 사유가 되지 않으며, 상대적인 위험과 이득을 고려하여 투여한다. 처방의와 환자는 치료의 위험과 이득을 인식하고 있어야 한다.

5) 실내 항원 회피

천식 환자들은 어디에나 존재하는 흔하고 다양한 환경 요인에 대한 알레르기 반응이 있는데 이들을 완벽하게 통제하고 회피하는 것은 불가능에 가깝고 매우 어렵다. 약물 치료로 천식 조절이 잘되는 경우 환경적 요인에 의한 영향을 덜 받게 되므로 일반적으로 회피요법은 권고되지 않는다.

이러한 실내 알레르기항원에 대한 노출을 줄이는 것이 천식증상을 효과적으로 감소시킨다는 증거는 확실하지 않다. 특히 한 가지 회피 전략으로는 임상적 호전을 기대할 수 있을 정도로 충분히 알레르기항원을 감소시키지 못한다¹¹³. 한 연구에 따르면, 가정에서 1년 동안 바퀴벌레를 박멸시켰을 때, 중등도 및 중증 천식 소아에서 증상이 감소하고, 폐기능이 개선되었으며, 의료 서비스 이용이 감소했다¹¹⁴.

(1) 집먼지 진드기

집먼지 진드기는 집안 전체에서 번식하므로 줄이거나 박멸하기 어렵다. 집먼지 진드기와 같은 항원을 감소시키는 다각적 중재법이 소아에서는 약간의 도움이 되나, 성인에서는 도움이 되지 않았다¹¹⁵. 한 연구에서 진드기에 감작된 소아에서 진드기 노출을 줄일 수 있는 베개 및 이불 덮개를 사용함으로써 응급실 방문은 감소시켰으나, 경구 스테로이드의 사용은 줄이지 못하였다¹¹⁶. 하지만, 이런 회피 방법은 복잡하며, 경제적이지 않아 일반적으로 권장되지 않는다.

(2) 애완동물

애완동물 알레르기 항원은 아주 흔한데 집은 물론 학교, 대중교통, 심지어는 애완동물의 출입이 금지된 건물(cat-free buildings)과 같은 환경에서도 발견된다. 또한 옷에 묻어 있는 경우도 많으므로 완전하게 회피한다는 것은 거의 불가능하다. 감작된 환자에게 해당 동물을 집에서 내보내는 것이 추천되지만 알레르기항원 양이 감소하기까지 몇 달이 걸리므로 임상적 효과는 아직 명확하지 않다¹¹⁷.

(3) 바퀴벌레

바퀴벌레 회피 수단으로는 서식하기에 적절한 환경을 없애고(바닥 균열 막기, 습기 조절, 바퀴벌레 먹이가 될 만한 음식 제거), 접근을 제한(사무실이나 문 주변과 입구를 막음)하며, 화학적 조절과 덫 등이 이용되지만 이런 방법은 부분적인 효과만 있으며, 임상적인 이점에 대한 증거는 부족하다.

(4) 곰팡이

곰팡이에 대한 노출은 천식의 악화와 관련이 있고, 곰팡이 포자의 수를 줄이기 위해서는 곰팡이가 있는 물건을 치우거나 청소하는 것이 가장 효과적이다. 곰팡이는 습기가 있는 집의 벽에 자랄 수 있기 때문에 이를 피하기 위해 벽에 타일을 붙이거나 곰팡이가 생기지 않도록 깨끗하게 유지하는 것이 필수적이다. 실내습도를 50% 아래로 낮추고 큰 곰팡이 포자를 거르기 위해 에어컨과 제습기를 사용할 수 있다. 그러나 에어컨 사용시 주기적인 환기를 시키지 않으면 곰팡이와 집먼지 진드기 항원 수를 증가시킬 수 있다.

■ 권고

- 실내 항원회피 전략은 일반적으로 권고하지 않는다.
- 감작된 환자에서 한가지 회피 전략 혹은 통합적 회피 전략은 일부 이득이 있으나 복잡하고 비용이 많이 들 뿐 아니라 효과가 클 것으로 예상되는 환자를 선별하는 검증된 방법이 없다.

6) 식사요법

일반적으로 신선한 과일과 야채를 충분히 섭취하는 것은 만성 질환을 예방하는 효과가 있다. 또한 많은 역학 연구에서 신선한 과일과 야채 섭취는 천식 발생을 줄이고 폐기능 감소속도를 늦춘다고 하였다. 천식 조절 및 악화 예방과도 관련이 있다는 연구 결과가 있다^{118,119}.

■ 권고

- 건강증진을 위해 신선한 과일과 야채 섭취를 권장한다.

7) 비만

천식환자에서 비만이 동반되면 조절 상태에 이르기 힘들고 악화 위험이 증가하며, 흡입스테로이드제에 대한 반응률도 감소한다. 비만이 동반된 천식 환자에게서 체중 감량에 대한 증거는 제한적이지만, 몇몇 연구에서 체중 감소가 천식 조절 정도 및 폐기능, 건강상태를 호전시키고, 약제 사용을 감소시켰다고 보고하였다. Bariatric Surgery 를 받은 천식 환자에서 천식 조절 정도 및 삶의 질, 기도 과민성 개선 등의 뚜렷한 효과가 있었으나¹²⁰, 식이 조절과 운동을 통해 5-10%의 체중을 감소하여도 천식 조절 정도 및 삶의 질이 개선되었다¹²¹.

■ 권고

- 비만한 천식 환자는 치료 목적으로 체중감량을 권한다. 체중감량 없이 운동만으로는 부족하다.

8) 호흡 운동

천식 환자에서 호흡과 이완 운동은 증상과 삶의 질 개선에는 영향을 주었으나, 폐기능이나 악화 예방에는 영향을 주지 못하였다.¹²²

■ 권고

- 천식 치료에서 호흡 운동은 증상과 삶의 질에 대해서는 보조적인 역할을 할 수 있으나, 폐기능 개선이나 악화 위험 감소에는 영향을 주지 못하였다.

9) 실내공기 오염

실내 공기 오염물질로는 직접, 간접적인 흡연 뿐만 아니라, 산화질소, 질소산화물, 일산화탄소, 이산화탄소, 이산화황, 포름알데히드, 그리고 내독소와 같은 생물학적 물질 등이 있다. 천식이 있는 아이들의 집에 실내를 오염시키지 않는 난방장치의 설치는 폐기능을 향상시키지는 못하였으나 천식증상 정도와 학교 결석, 의료기관 이용, 약국 방문 횟수는 의미 있게 감소하였다¹²³.

■ 권고

- 천식 환자가 있는 경우 실내공기 오염이 덜한 난방 기구 및 조리 기구를 사용하는 것이 좋고 오염원은 외부로 환기되도록 하는 것이 좋다.

10) 감정적 스트레스

감정적 스트레스는 천식을 악화시킬 수 있다. 웃음, 울음, 화, 두려움과 같은 극단적 감정표현은 과환기를 일으켜 기도수축을 일으킨다. 공항발작도 비슷한 결과를 초래한다. 그러나 천식은 일차적으로 정신신체화 질환이 아니라는 것을 기억해야 한다. 스트레스 상황에서는 약제 순응도가 저하될 수 있다.

■ 권고

- 감정적 스트레스가 천식을 더 악화시킨다면 이를 조절하는 전략을 세우고 환자를 격려한다.
- 스트레스 완화 전략은 여러 가지가 있으며 어떤 방법이 더 낫다는 근거는 충분하지 않지만, 긴장완화요법과 호흡요법이 증상을 경감시키는데 도움이 될 수 있다.
- 불안감과 우울감이 있는 환자는 정신건강 상태를 평가한다.

11) 실외 항원

꽃가루와 곰팡이 같은 실외항원을 완전히 회피하는 것은 불가능하다.

■ 권고

- 실외 항원의 농도가 높은 날은 창문과 문을 닫거나, 외출을 자제하며 공기청정기 등을 사용하여 노출을 줄인다.
- 실외 항원 농도에 대한 정보를 라디오나 텔레비전, 인터넷 등을 통하여 제공하고 있으나, 그 효과를 평가하기는 어렵다.

12) 실외공기 오염

여러 역학연구들이 오존, 질소산화물, 산성 물질, 미세 먼지등의 공기 오염이 천식의 증상이나 악화를 증가시킨다고 보고하였다¹²⁴. 또한 큰 도로에서 집이나 학교가 가까울수록 천식 위험이 증가하기도 하였다¹²⁵. 천둥을 동반한 폭풍우와 같은 특정 날씨와 대기상황이 먼지, 오염물질, 흡입알레르기항원, 기온/습도의 변화와 같은 다양한 기전에 의해 천식의 발생과 악화에 영향을 미치기도 한다.

■ 권고

- 일반적으로 천식이 잘 조절되고 있는 환자는 천식에 좋지 않은 환경 조건을 반드시 피할 필요는 없다.
- 천식 조절이 안되는 환자는 춥고 습도가 낮으며 대기 오염물질이 많은 상태에서 격렬한 실외 신체 활동을 피하고, 실내에 머무는 것이 좋다. 또한 바이러스 유행시기에는 오염된 환경을 피하는 것도 도움이 될 수 있다.

13) 식품과 식품첨가물

천식의 악화요소로서 음식물 알레르기는 흔하지 않고, 주로 어린 소아에서 관찰된다. 확인된 음식물 알레르기는 천식 관련 사망의 위험 요인이다¹²⁶. 음식물 회피는 경구유발검사로 알레르기가 완전히 증명되기 전까지는 권고하지 않으며, 음식물 알레르기가 증명되었을 때 해당 음식물을 섭취하지 않으면 천식 악화를 감소시킬 수 있다. 식품 자체나 가공 과정중 첨가되는 형태로 식품 관련 화학물질이 천식 증상을 악화시킬 수 있는데, 특히 조절 상태가 불량할 때 영향을 줄 수 있다. 아황산염은 가공된 감자, 새우, 마른 과일, 맥주, 와인과 같은 음식에서 보존제로 널리 사용되는데 천식악화의 원인이 되는데, 반응 정도는 음식물의 상태, 환자의 민감도, 잔여 아황산염의 농도와 형태, 유발반응의 기전에 따라 다르다. 황색 타트라진 색소, 벤조산염, 글루탐산나트륨 등은 천식악화에 대한 영향이 뚜렷하지 않다.

■ 권고

- 천식 환자에게 특정 음식이 증상과 연관 있는지 확인한다.
- 경구유발검사로 음식물 알레르기가 확인되지 않았다면 해당 음식물의 섭취를 회피할 것을 권고하지는 않는다.
- 음식물 알레르기가 증명된 경우 해당 음식물 회피 요법은 천식악화를 예방한다.
- 식품 첨가제 알레르기가 증명된 경우 완전한 회피는 필요하지 않고, 천식이 잘 조절되면 민감성이 감소한다.

4. 천식의 치료 및 모니터링

1) 천식 치료의 일반 원칙

(1) 천식 치료의 목표

천식 치료의 목표는 적절한 증상조절과 정상적인 활동수준의 유지와 천식에 의한 사망, 급성악화, 지속적인 기류제한, 치료 부작용 발생 위험성의 최소화이다.

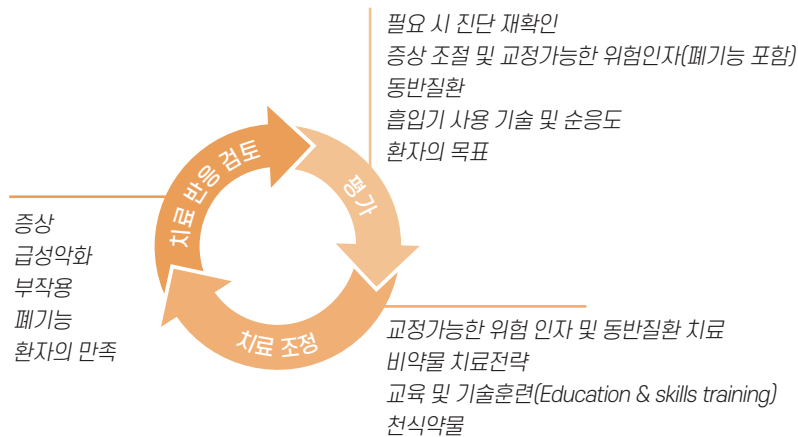


그림 4-2. 천식 조절 주기

천식 치료에 있어서 의학적 목표와 환자의 목표는 다를 수 있으므로, 환자 본인의 목표를 확인하는 것이 중요하다.

(2) 조절에 근거한 천식 치료

천식 조절은 증상을 조절하고 위험을 감소시키는 두개의 영역으로 구성됩니다. 조절에 근거한 천식 치료에서 약물 치료 및 비약물치료는 평가, 치료, 검토를 포함하는 연속적인 주기 내에서 조정된다(그림 4-2).

천식 치료 결과는 조절에 근거한 지침이 도입된 후 향상되었다¹²⁷. 대부분의 천식 환자는 증상 조절이 잘 되는 경우 급성 악화를 감소시킬 수 있다. 흡입스테로이드가 천식 치료에 사용된 이후 증상 조절, 폐기능 호전, 악화 위험 감소 및 사망률 감소 등 많은 측면에서 큰 개선이 있었다. 하지만 일부 중증 천식에서 평소 증상 조절이 잘됨에도 불구하고 급성 악화가 발생하기도 하며, 경증 천식이면서 증상이 거의 없거나 간헐적으로 있는 경우에도 중증 악화 위험은 존재한다. 그러므로 천식 조절에는 현재의 증상 조절과 미래의 위험이 동시에 고려되어야 한다.

장기간의 천식 치료를 위한 약물의 선택은 다음의 세 가지 주된 범주로 나뉜다.

- 조절제: 규칙적인 유지 치료를 위하여 사용하며, ICS 를 포함하고 있다. 기도 염증을 감소시키고, 증상을 조절하며, 천식의 급성악화나 폐기능 저하 등의 위험성을 감소시킨다. 경증 천식환자에서 증상 발생 시와 운동 직전, 필요에 따른 저용량 흡입스테로이드-formoterol를 고려할 수 있다.
- 증상완화제: 급성악화와 같은 돌발적 증상 악화 시 증상 완화를 위해 사용된다. 또한, 운동유발 기관지수축의 단기간 예방에도 권장된다. 증상완화제는 필요에 따른 저용량 흡입 스테로이드-formoterol 이 선호되나, 유지요법으로 다른 종류의 흡입스테로이드와 지속성 베타 작용제를 사용중이라면 증상완화제로 필요에 따른 흡입 속효성베타 작용제를 사용할 수 있다. 흡입 속효성 베타작용제를 연간 3개 이상 사용하게 될 경우 평균적으로 최소 매일 사용하는 것에 상응하며, 천식 급성 악화의 위험이 증가하는 것과 관련이 있다. 증상완화제 사용을 줄이고, 증상완화제를 사용하지 않는 것이 천식 관리의 중요한 목표이며 천식 치료 성공의 척도가 된다.
- 중증 천식 환자에서 부가적 치료 ('VI. 특수상황의 천식/1. 중증 천식' 참고): 고용량 흡입스테로이드-지속성흡입베타작용제의 적절한 사용과 교정 가능한 위험 인자의 치료에도 불구하고 천식 증상의 지속 혹은 급성악화가 동반될 때 고려된다.

2) 천식의 증상조절 및 악화 감소를 위한 치료 전략

(1) 초기 조절제 치료

치료 효과를 높이기 위하여, 흡입스테로이드를 근간으로 하는 규칙적인 조절제 치료는 천식 진단 후 가능한 즉시 시작해야 하며, 근거는 다음과 같다.

- 천식 환자에서 저용량 흡입스테로이드를 조기에 투여한 경우에 2-4년 이상 증상이 지속된 후 투여한 경우보다 폐기능을 향상시킨다. 한 연구에서, 이 시점이 지나게 될 경우 고용량 흡입스테로이드가 필요하며, 폐기능 저하를 보였다⁸.
- 중증 급성악화가 있지만, 흡입스테로이드를 사용하지 않는 환자들은 흡입스테로이드를 이미 시작한 환자들에 비하여 장기적으로 폐기능 감소가 크다.

표 4-3. 증상에 따른 초기 조절제 치료 선택

증상	초기 치료 (1안)	초기 치료 (2안)
한 달에 2번 미만의 드문 천식 증상이 있으면서 악화 관련 위험 인자가 없는 경우	- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol	- 흡입속효성베타작용제 사용시 저용량 흡입스테로이드 동반 투여
천식 증상 또는 증상완화제 필요가 한 달에 2번 이상	- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol	- 저용량 흡입스테로이드와 필요에 따른 속효성 흡입 베타작용제 - 흡입속효성베타작용제를 증상완화제로 사용하는 경우 반드시 조절제의 순응도를 확인해야 함
거의 매일 문제가 될 정도의 천식증상이 있거나 한 주에 한번 이상 야간에 천식증상으로 깨는 경우, 특히 위험요소 동반하는 경우	- 저용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법	- 저용량의 흡입 스테로이드-흡입지속성베타작용제와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 중간용량 흡입스테로이드와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 조절제 사용에 대한 순응도를 확인해야함
천식의 초기 증상이 중증의 조절 안 되는 상태이거나 급성악화인 경우	- 중간용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법 - 단기간 경구스테로이드 투여가 필요할 수도 있음	- 고용량 흡입스테로이드, 또는 중간용량 흡입 스테로이드-흡입지속성베타작용제와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제 - 조절제 사용에 대한 순응도를 확인해야함 - 단기간 경구스테로이드 투여가 필요할 수도 있음
초기 조절제 치료를 시작하기 전에		
- 천식 진단의 증거를 기록한다. - 환자의 증상조절 정도 및 폐기능을 포함한 위험 요인을 기록한다. - 투여 가능한 치료제 중 초기 치료제의 선택에 영향을 줄 수 있는 요소에 대해 고려한다. - 환자가 흡입제를 정확히 사용할 수 있는지 확인한다. - 다음 외래 방문을 예약한다.		
초기 조절제 치료를 시작하고 나서		
- 2-3개월 후 혹은 임상적 응급도에 따라 빠른 시일내에 환자의 주관적 치료반응을 검토한다. - 순응도와 흡입기를 적절히 사용하는지 자주 평가한다. - 3개월간 증상 조절이 잘 되는 경우 치료 단계를 내린다.		

- 직업성천식 환자에서 원인 물질을 회피하고 치료를 시작하면, 증상 개선, 폐기능 및 기도 과민성의 향상을 기대할 수 있다.

비흡연자에서 호기산화질소 >50 ppb는 단기간 흡입스테로이드 치료에 대한 반응과 연관성이있는 것으로 보고되었으나¹²⁸, 장기간의 악화에 대해서는 평가되지 않았다. 이는 초기에 낮은 호기산화질소를 보인 환자에서 흡입스테로이드를 중단할 경우 악화에 대한 안정성을 보장하지 못한다. 최근 호기산화질소 등 염증 지표들과는 상관없이 경증 천식 환자에서 필요에 따른 흡입스테로이드-formoterol 이 필요에 따른 속효성 베타 작용제나 유지 흡입스테로이드에 비해 중증 악화를 감소했다고 보고되기도 하였다¹²⁹. 천식이 의심되거나 진단되는 환자에서 호기산화질소는 흡입스테로이드 치료를 시작하는데 도움을 줄 수는 있으나, 중단에 대한 결정을 뒷받침하기는 어렵다.

초기 조절제 치료 시 환자의 증상 빈도 및 정도에 따라 초기 조절제 치료를 선택할 수 있다(표 4-3).

(2) 초기 조절 치료의 단계별 접근

천식 치료가 시작되면, 주기적으로 평가, 치료의 조정, 치료 반응의 검토가 필요하다. 각 환자에게 교정 가능한 위험 인자를 치료하고, 조절제는 증상 조절과 급성악화, 기류 제한, 약제의 부작용을 최소화하기 위하여 단계별로(그림 4-3) 증량 혹은 감량한다. 천식이 2-3개월간 잘 조절되면, 최소 용량을 찾기 위해 치료 단계를 내려야 한다(표 4-4).

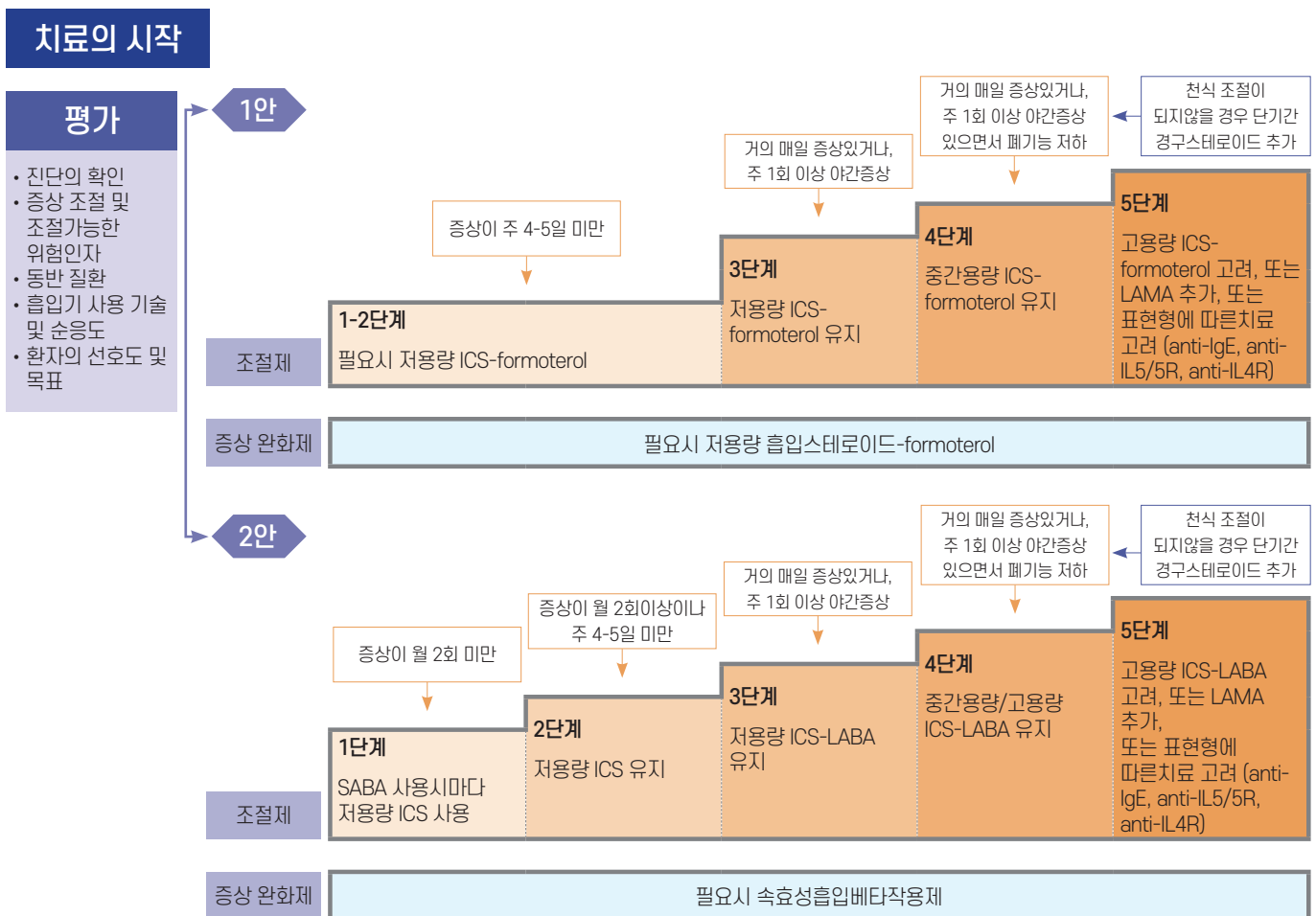


그림 4-3. 증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

표 4-4. 천식이 잘 조절되는 환자에서 단계 내림

단계 내림의 일반 원칙		
• 적어도 3개월이상 천식 증상이 조절되고 폐기능이 안정적인 경우 단계 내림을 고려한다. 악화 위험 인자(예를 들면 지난 일 년동안 악화 여부¹³⁰)가 있는 경우 혹은 지속적인 기류 제한이 있는 경우에는 근접 관찰이 가능한 경우가 아니라면 단계 내림을 하지 않는다. • 호흡기 감염 여부, 여행 계획 여부, 임신 여부 등을 고려하여 적절한 시기를 결정한다. • 치료적 시도로서 각 단계에 접근하도록 한다. 환자를 단계 내림 과정에 참여시키고, 천식 상태(증상 조절, 폐기능, 위험인자)를 기록하게 하며, 명확한 지시와 천식 행동지침 안내서를 제공해 주고, 필요한 경우 환자가 이전 용량으로 돌아갈 수 있도록 충분한 약물이 가지고 있는지 확인하며, 증상과 최고 호기 유속을 감시하고, 다음 방문 일정을 세운다. • 대부분의 환자에서 3개월 간격으로 흡입스테로이드 용량을 25-50% 감량하는 것이 실현 가능하고 안전하다¹³¹.		
현재 치료 단계	현재 치료 약제와 용량	단계 내림 방법
5단계	고용량 흡입스테로이드- 흡입지속성베타작용제 + 경구스테로이드	- 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지하면서 경구스테로이드 용량을 줄인다. - 경구스테로이드를 줄이기 위해 객담유도 접근법을 이용한다. - 이틀에 한 번 경구스테로이드를 복용한다. - 경구스테로이드를 고용량 흡입스테로이드로 대체한다.
	고용량 흡입스테로이드- 흡입지속성베타작용제 + 다른 치료제	- 전문가에게 보낸다.
4단계	중간용량 혹은 고용량 흡입스테로이드- 흡입지속성베타작용제	- 흡입스테로이드를 50% 감량하고 흡입지속성베타작용제는 동일 용량으로 같이 사용한다. - 흡입지속성베타작용제 중단은 천식 조절이 잘 유지되지 않을 수 있다¹³².
	중간용량 흡입스테로이드- formoterol 유지 및 완화 요법	- 흡입스테로이드-formoterol를 저용량으로 감량하고, 유지 및 완화제로 사용한다.
	고용량 흡입스테로이드 + 2차 조절제	- 흡입스테로이드를 50% 감량하고, 2차 조절제를 유지한다¹³¹.
3단계	저용량 흡입스테로이드- 흡입지속성베타작용제	- 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 하루 한 번으로 줄인다. - 흡입지속성베타작용제의 중단은 천식 조절이 잘 유지되지 않을 수 있다¹³².
	저용량 흡입스테로이드- formoterol 유지 및 완화 요법	- 흡입스테로이드-formoterol 유지요법을 하루 한 번으로 줄이고, 필요시 완화제로 사용한다.
	중간용량 또는 고용량 흡입스테로이드	- 흡입스테로이드를 50% 감량한다¹³¹. - 항류코트리엔제를 추가하면 흡입스테로이드 용량을 감량할 수 있다¹³³.
2단계	저용량 흡입스테로이드	- 하루 한 번으로 감량한다(budesonide, ciclesonide, mometasone)^{134,135}. - 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol로 변경한다^{136,137}. - 필요시 흡입스테로이드와 흡입속효성베타작용제로의 치료 내림에 대한 연구 결과는 충분하지 않다¹³⁸.
	저용량 흡입스테로이드 또는 항류코트리엔제	- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol로 변경한다^{136,137}. - 흡입속효성베타작용제 단독 요법은 악화 위험을 증가시키므로 흡입스테로이드의 완전 중단은 권고되지 않는다¹³⁹.

만약 환자가 2-3개월 간의 조절제 치료에도 증상이 지속되거나 급성악화를 보이면, 치료 단계를 올리기 전에 다음을 고려해야 한다.

- 잘못된 흡입 방법
- 낮은 순응도
- 위험인자의 지속적 노출
- 호흡기계 증상과 동반 질환
- 잘못된 진단

① 1단계

- 필요시 (증상 완화 목적 혹은 운동전) 저용량 흡입스테로이드-formoterol 사용을 권고한다.
- 흡입속효성베타작용제 단독치료는 권고되지 않는다.

■ 1단계에서 선호되는 치료: 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol (증상완화 혹은 운동 전) (1안)

■ 대상

- 천식 증상의 횟수가 한 달에 2회 미만이며, 악화 위험인자가 없는 경우
- 2단계 치료로 잘 조절되는 환자에서 치료 내림을 하는 경우

필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 처방의 가장 중요한 근거는 다음과 같다.

- 매우 간헐적 증상을 보이는 환자에서도 중증 혹은 치명적인 악화가 발생할 수 있다.
- 2단계 치료에서, 필요시 저용량 budesonide-formoterol 치료가 흡입속효성베타작용제 단독치료에 비해 중증 악화 발생을 2/3 이상 감소시키고, 흡입스테로이드 매일 투여에 비해 평균 흡입스테로이드 사용량을 20% 미만으로 감소시켰음이 확인되었다¹³⁶.
- 증상이 빈번하지 않은 환자에게 흡입스테로이드 매일 투여에 대한 순응도가 매우 나쁘고, 이로 인해 흡입속효성 베타작용제 단독 치료의 위험성이 높다.
- 천식 치료를 시작할 때 증상 완화를 위해 흡입속효성베타작용제를 처방하고, 이는 증상 완화에 매우 효과적인 치료이지만, 환자들이 주 치료약제로 흡입속효성베타작용제에만 의존하는 위험을 피하기 위해서, 모든 환자들에게 조절제(경증 환자에서는 필요에 따라)를 증상완화와 악화 위험성 감소를 위해 처음부터 써야 한다고 지속적으로 교육해야 한다.

필요에 따른 저용량 흡입 스테로이드-formoterol 의 사용가능한 1일 최대 횟수는 160/4.5 mcg 기준으로 총 12회이다. 필요시 저용량 흡입 스테로이드-formoterol 을 사용한 이후에는 입행균은 필요치 않다.

경증 천식에서 운동 전 저용량 budesonide-formoterol 을 사용한 경우 매일 저용량 흡입 스테로이드를 사용하면서 필요시와 운동전 속효성 베타작용제를 사용한 것과 유사한 효과가 있었다. 추가적인 연구가 필요하겠지만, 경증 천식에서 필요시 흡입스테로이드-formoterol 을 사용하는 환자에서 운동 전 해당 약제를 사용할 수 있으며, 이런 경우에 운동 전 속효성 흡입 베타작용제는 사용하지 않아도 된다.

■ 1단계에서의 대체 치료 (2안)

흡입속효성베타작용제를 사용 시 저용량 흡입스테로이드를 동시에 사용하는 방법을 고려할 수 있다. 1단계에서 흡입속효성베타작용제 사용 시 저용량 흡입스테로이드를 동시 사용하는 전략은 2단계에 비해 증거가 부족하다. 이를 권고하게 된 배경은 증상이 빈번하지 않은 환자들에서 규칙적인 흡입스테로이드 사용의 순응도를 유지하기 어려운 상태에서 중증 악화를 감소시키고자 함이다. 2014년 이후 1단계 환자에서 악화 위험을 줄이기 위해 규칙적인 저용량 흡입스테로이드 사용이 제안되었으나, 월 2회 미만의 증상이 있는 환자에서 규칙적인 흡입스테로이드 사용의 순응도를 기대하기 어려우며, 흡입속효성베타작용제 단독 사용의 위험을 피하기 위해 더 이상 추천되지 않는다.

■ 권장되지 않는 치료: 성인에서 흡입속효성베타작용제 단독 치료는 권고되지 않음

흡입속효성베타작용제는 매우 효과적으로 천식 증상을 빨리 완화시키지만, 흡입속효성베타작용제 단독 치료를 지속하는 경우, 증상조절이 잘 되는 경우에도 천식연관 사망의 위험과⁵, 천식악화로 인한 응급방문의 가능성¹³⁷이 높아진다. 새로 진단된 천식 환자에서 규칙적인 흡입속효성베타작용제 치료를 받은 환자들은 매일 저용량 흡입 스테로이드로 처음부터 치료받은 환자들에 비해 나쁜 질병 경과와 낮은 폐기능을 보인다¹⁴⁰.

성인에서 ipratropium과 같은 흡입속효성항콜린제가 천식 증상을 개선시킬 수 있으나, 흡입속효성베타작용제보다 작용 시간이 느리다. 경구용 속효성베타작용제 및 테오필린은 부작용 위험이 높아 추천되지 않는다.

단시간에 작용하는 흡입지속성베타작용제인 formoterol은 성인과 소아에서 증상완화제로 흡입속효성베타작용제 만큼 효과적이며, 필요시 흡입속효성베타작용제 사용에 비해 중증 악화를 15-45% 감소시켰다⁴⁷. 그러나, 흡입스테로이드를 함께 사용하지 않은 흡입지속성베타작용제의 사용은 급성악화의 위험성 때문에 권고되지 않는다.

② 2단계

- 필요시 (증상 완화 목적 혹은 운동전) 저용량 흡입스테로이드-formoterol 사용을 권고한다.
- 또는, 매일 저용량 흡입스테로이드 유지와 필요시 흡입속효성베타작용제 사용을 권고한다.

■ 선호되는 치료: 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 또는 규칙적 저용량 흡입스테로이드와 필요시 흡입속효성베타작용제

- 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol (1안)

2단계 치료에서 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 사용에 대한 근거는 저용량 budesonide-formoterol 연구 결과들을 바탕으로 한다. 경증천식 환자를 대상으로 한 대규모 이중맹검 임상시험에서 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol은 흡입속효성베타작용제 단독사용에 비해 중증악화를 64% 감소시켰으며, 규칙적인 저용량 흡입스테로이드에 비해 중증악화 예방에 열등하지 않았다^{136,141}. 다른 2개의 공개 무작위 임상시험에서는 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol이 규칙적인 저용량 흡입스테로이드에 비해 중증 악화 예방에 더 우월함을 보였다¹⁴²⁻¹⁴⁴. 이러한 연구들에서 흡입스테로이드 평균 용량은 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 군에서 유의하게 적게 사용되었다.

반면, 규칙적 흡입스테로이드 사용과 비교하였을 때 폐기능, 천식조절 및 무증상일수 등의 임상지표에 있어 근소

한 감소를 보이거나(FEV₁ 30-50 ml, ACQ-5 0.15점, 무증상 기간 1년 중 10.6일)¹⁴¹, 임상적 중요도가 떨어지는 것으로 간주하였다. 따라서, 개정 된 2021년 GINA 진료지침과 마찬가지로, 2단계 환자에서 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 치료가 선호되는 질병 조절제로 권고된다. 하지만 국내 천식 진료 실정에서는 증상 완화를 위해 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol를 2단계 조절제로 선택할 경우 경증천식 환자의 천식 치료 관련 순응도 저하 및 경과 관찰 등의 천식 관리의 어려움과 진행 중인 천식 적정성 평가 결과에 부정적 영향을 미칠 가능성이 있어 충분한 고려가 필요하다.

필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 의 1회 흡입시 통상적인 용량은 budesonide-formoterol 160/4.5 mcg이며, 제품정보에 근거하였을 때 하루 12회 까지 흡입할 수 있으나, 경증천식 환자를 대상으로 한 연구들에서 평균적으로 주 3-4회 흡입한 것으로 보고되었다.

경증천식에서 규칙적인 저용량 흡입스테로이드와 증상발생시 혹은 운동전 흡입속효성베타작용제 치료와 필요에 따른 budesonide-formoterol 치료를 비교한 연구에서는 운동유발성 기관지수축의 경감 효과가 동등했다⁴⁸. 따라서, 필요시 저용량 흡입스테로이드-formoterol 을 사용하는 환자에서는 운동전 사용목적의 흡입속효성베타작용제를 처방할 필요는 없어보인다.

- 규칙적 저용량 흡입스테로이드와 필요시 흡입속효성베타작용제 (2안)

저용량 흡입스테로이드는 급성악화와 천식과 관련된 입원 혹은 사망 위험성을 줄이고^{5,144,145}, 천식 증상과 운동유발성 기관지수축을 감소시킨다. 천식 증상 발생이 주 1회 이하인 환자들에서도 저용량 흡입스테로이드는 중증 악화를 절반으로 감소시킨다. 경증 천식환자에서 규칙적 저용량 흡입스테로이드를 처방하는 경우 흡입속효성베타작용제 단독 치료의 위험성을 막기 위해서 환자의 순응도를 반드시 고려해야 한다.

■ 다른 치료

항류코트리엔제는 특히 급성악화 예방에 있어서 흡입스테로이드에 비해 덜 효과적이다³⁵. 따라서, 흡입스테로이드를 사용할 수 없거나 사용을 꺼려하는 경우, 흡입스테로이드 부작용을 심하게 경험한 환자, 또는 알레르기성 비염이 동반된 환자에서 사용하는 것이 적합하다.

순수한 계절성알레르기(예. 자작나무, 꽃가루) 천식 환자의 경우 천식 증상이 알레르기 계절에만 나타나므로, 증상이 없는 시기에는 흡입스테로이드를 중단하였다가, 증상이 나타날 때 즉시 시작하여 계절이 끝난 4주 후까지 사용한다.

■ 권장되지 않는 치료

서방형테오필린과 크로몰린제와 같은 조절제도 있으나 일반적으로 사용하지 않는다. 서방형테오필린은 천식에서 약한 효과를 나타내고^{85,146,147}, 고용량은 부작용이 흔하고 치명적일 수 있다¹⁴⁸. 크로몰린제(nedocromil sodium과 sodium cromoglycate)은 부작용이 적어 안전하지만 효능이 낮다^{149,150}.

③ 3단계

- 저용량 흡입스테로이드(budesonide or beclomethasone)-formoterol 유지 및 완화 요법을 권고한다.
- 또는, 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성베타작용제 사용을 권고한다.

■ 선호되는 치료: 저용량 흡입스테로이드(budesonide 혹은 beclomethasone)-formoterol 유지 및 완화 요법 (1안), 또는 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지 치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성 베타작용제 사용 (2안)

치료 단계를 올리기 전 잘못된 흡입기 사용 방법, 낮은 순응도, 환경적인 노출로 인한 문제들에 대하여 점검해야 하고, 증상들이 천식으로 인한 것임을 확인해야 한다.

천식에서 사용할 수 있는 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제는 beclomethasone-formoterol, budesonide-formoterol, fluticasone furoate-vilanterol, fluticasone propionate-formoterol, fluticasone propionate-salmeterol 등이 있다. 동일한 용량의 흡입스테로이드에 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것은 천식 증상과 폐기능의 추가적인 향상 및 급성악화 위험성을 감소시킨다¹⁵¹.

3단계 치료에서 beclomethasone-formoterol 혹은 budesonide-formoterol 를 유지치료 및 증상완화의 두 가지 용도로 동시에 사용하는 치료가 선호된다. 지난 1년 동안 1회 이상의 급성악화가 있었던 환자에서 흡입스테로이드-formoterol의 유지 및 완화 치료 방법은 고정용량의 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 혹은 고용량 흡입스테로이드 유지치료와 필요시 흡입속효성베타작용제 치료와 비교하였을 때 상대적으로 낮은 용량의 흡입스테로이드 사용으로도 비슷한 정도의 증상 조절을 보이면서, 급성악화를 줄일 수 있다^{31,152-155}. 저용량 흡입스테로이드-formoterol 은 이를 질병조절제로 사용하는 환자의 증상완화제로 사용할 수 있지만, formoterol 이 아닌 흡입지속성베타작용제를 포함한 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 질병조절제로 사용하는 환자에서는 증상완화제로 사용할 수 없으며, 이 경우에는 흡입속효성베타작용제를 사용해야 한다.

저용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법시, 하루에 사용할 수 있는 최대 용량은 budesonide-formoterol 160/4.5 mcg 기준으로 하루 12회, beclomethasone-formoterol 100/5 mcg 기준으로 하루 8회이다.

고정용량의 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 유지치료와 필요시 흡입속효성베타작용제 사용으로 천식이 잘 조절되는 경우에 굳이 저용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법으로 변경할 필요는 없으나, 천식이 잘 조절되지 않는다면 치료단계를 올리기 전에 저용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법으로 변경해볼 수 있다.

■ 다른 치료

흡입스테로이드를 저용량에서 고용량까지 증량을 하였음에도 최적의 상태로 천식이 조절되지 않을 경우, 알레르기성 비염이 있고, 집먼지진드기에 감작이 되어 있으며, FEV₁ 예측치가 70%가 넘을 경우 설하면역치료를 고려해 볼 수 있다^{90,91}. 흡입스테로이드를 중간용량으로 증량할 수 있지만, 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것보다 효과가 적다^{12,13,156}. 다른 방법으로 저용량 흡입스테로이드에 항류코트리엔제¹⁵⁷ 혹은 저용량 서방형 테오필린을 함께 사용해 볼 수 있으나 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것보다 효과가 적다¹⁵⁸.

④ 4단계

- 중간용량 흡입스테로이드(budesonide or beclomethasone)-formoterol 유지 및 완화 요법을 권고한다.
- 또는, 중간용량/고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성베타작용제 사용을 권고한다.

■ 선호되는 치료: 중간용량 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법 (1안) 또는 중간용량/고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 유지 치료로 사용하면서 필요시 흡입속효성 베타작용제 사용 (2안)

4단계 치료 선택은 3단계에서 치료했던 약제에 따라 달라진다. 단계를 올리기 전에, 잘못된 흡입기 사용, 낮은 순응도, 환경적인 노출로 인한 문제 여부, 천식으로 인한 증상인지를 확인해야 한다. 지난 1년 동안 1회 이상의 급성악화가 있었던 환자에서, 유지 및 완화제로 저용량 흡입스테로이드-formoterol의 사용은 유지요법으로서 동일한 용량의 다른 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 혹은 고용량 흡입스테로이드와 비교하였을 때 급성악화의 빈도를 더 낮춘다¹⁵⁴. 이 치료는 3단계 저용량 budesonide-formoterol 혹은 beclomethasone-formoterol과 동일하며, 필요하면 흡입스테로이드의 용량을 중간용량으로 증량할 수 있다. 이 경우에도 증상완화제는 저용량 흡입스테로이드-formoterol을 사용해야 한다. 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제와 필요시 흡입속효성베타작용제를 사용함에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않으면, 중간용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 고려할 수 있다¹⁵⁹. 드물게, 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제가 필요할 수 있다. 4단계에서 고용량 흡입스테로이드 단독 유지치료는 더 이상 권장되지 않는다.

■ 다른 치료

중간용량 이상 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 천식이 잘 조절되지 않을 경우, 흡입지속성 항콜린제 (연무형 tiotropium 추가, 또는 단일흡입기 3제 요법으로서 beclomethasone-formoterol-glycopyrronium, fluticasone furoate-vilanterol-umeclidinium, mometasone-indacaterol-glycopyrronium) 를 추가할 수 있다. 이는 폐기능을 향상시키나, 증상 호전에는 큰 효과가 없으며, 일부 연구에서 악화를 다소 감소시켰다^{79,160-163}. 하지만, 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 치료 중 악화를 경험하는 환자에서는 최소한 흡입스테로이드 용량을 중간용량으로 증량하거나, 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법으로 변경을 먼저 해본 후에 흡입지속성항콜린제 추가를 고려해야 한다. 4단계에서 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제보다 흡입스테로이드-tiotropium이 더 효과가 좋다는 근거는 부족하다⁷⁹.

흡입스테로이드를 저용량에서 고용량까지 증량을 하였음에도 최적의 상태로 천식이 조절되지 않을 경우, 알레르기성 비염이 있고, 집먼지진드기에 감작이 되어 있으며, FEV₁ 예측치가 70%가 넘을 경우 설하면역치료를 고려해 볼 수 있다^{90,91}.

중간 혹은 고용량 흡입스테로이드에 추가될 수 있는 약은 항류코트리엔제나¹⁶⁴⁻¹⁶⁸ 저용량 서방형 테오필린이 있지만⁸⁵, 흡입지속성베타작용제의 추가보다 효과가 적다.

⑤ 5단계

- 4단계 치료에도 불구하고 천식이 조절되지 않으면, 중증 천식 치료를 위하여 전문가에게 의뢰할 것을 권고한다.
- 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용은 3-6개월 단기간 시도해볼 수 있다.
- 중간용량 이상의 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용에도 천식이 조절되지 않으면 흡입지속성항콜린제를 추가해 볼 수 있다.
- 전문가 의뢰를 통한 표현형 평가 후 항 IgE 치료, 항 IL-5/5R 치료, 항 IL-4Ra 치료 등을 고려할 수 있다.

■ 선호되는 선택: 전문가에게 의뢰하여 표현형 평가와 부가적 치료를 고려

흡입기를 제대로 사용함에도 불구하고 4단계 치료에도 지속되는 증상 혹은 급성악화가 있으면, 중증천식 치료를 위하여 전문가에게 의뢰한다⁴¹. 진료 환경에 따라서, 아래 다양한 치료 선택이 가능하다.

■ 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제

흡입스테로이드를 고용량으로 증량하여 얻을 수 있는 이점은 미미하고^{4,13,169}, 부신기능저하와 같은 부작용 발생의 위험이 있다¹⁷⁰. 고용량 흡입스테로이드는 중간용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 그리고/혹은 세번째 조절제(예를 들면, 항류코트리엔제 혹은 서방형테오필린)를 사용하여도 천식이 잘 조절되지 않을 때에만 3-6개월 정도로 단기간 사용해 볼 것이 권장된다^{85,164}.

■ 중간용량 혹은 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용에도 천식 조절이 되지 않은 경우

- 흡입지속성항콜린제 추가

적어도 중간용량 이상 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 천식이 잘 조절되지 않을 경우, 흡입지속성 항콜린제 (연무형 tiotropium 추가, 또는 단일흡입기 3제 요법; beclometasone-formoterol-glycopyrronium; fluticasone furoate-vilanterol-umeclidinium; mometasone-indacaterol-glycopyrronium) 를 추가할 수 있다. 이는 폐기능을 향상시키나, 증상 호전에는 큰 효과가 없었으며, 일부연구에서 경구스테로이드가 필요한 중증 급성악화 발생하기까지의 시간을 늘렸다^{79,160-163}.

- Azithromycin 추가

중간용량 혹은 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용에도 증상이 지속되는 호산구 그리고 비호산구 천식 환자에서 azithromycin (1주일에 3회)은 천식 악화를 줄이고, 삶의 질을 향상시켰다^{45,46}. 설사가 가장 흔한 부작용이며, 이독성과 부정맥을 발생시킬 수 있어, 청력이 소실되어 있거나, 보정 QT 시간이 비정상적으로 증가되어 있는 환자들은 연구에서 배제되었다^{45,46}. 조절되지 않거나 중증 천식 환자에서 azithromycin을 사용하기 전에 객담에서 비결핵항산균 확인이 필요하며, 항생제 내성 균주 발현의 위험에 대해 고려해야 한다. 최소한 6개월 이상의 치료가 권고되며, 3개월 치료로는 뚜렷한 효과가 없었다⁴⁶.

- 항 IgE 치료(omalizumab) 추가

4-5단계 치료에서 잘 조절되지 않는 중등증 혹은 중증 알레르기천식 환자에서 omalizumab이 권장된다¹⁷¹.

- 항 IL-5/5R 치료

4-5단계 치료에서 잘 조절되지 않는 중증 호산구천식 환자에서 mepolizumab 피하주사, reslizumab 정맥주사, 혹은 benralizumab 피하주사가 권장된다^{66,67,172-174}.

- 항 IL-4Rα 치료

중증 type 2 천식 환자 혹은 경구스테로이드가 지속적으로 필요한 환자에서 dupilumab 피하주사가 권장된다^{74,75}.

- 객담에 따른 치료

고용량 흡입스테로이드 혹은 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용에도 증상 혹은 급성악화가 지속되면, 유도객담검사 결과 호산구 증가(>3%) 정도에 따라 치료를 조정할 수 있다. 중증 천식에서 이 방법은 급성악화를 감소시키고 흡입스테로이드의 용량을 줄였다¹⁷⁵.

- 기관지 열성형술

선택된 일부 중증 천식 환자에서 고려할 수 있다⁴¹. 대조군에 비해서 폐기능을 포함한 장기적인 효과는 알려지지 않았다¹⁷⁶.

- 저용량 경구스테로이드 추가(≤7.5 mg/일 prednisolone 등가)

중증 천식 환자 중 일부 환자에서 효과적일 수 있지만⁴¹, 상당한 부작용이 자주 동반된다^{42,43}. 적절한 흡입기 사용과 높은 순응도의 4단계 치료에도 불구하고 증상이 조절되지 않거나 빈번한 급성악화가 동반될 때, 그리고 다른 요인에 의한 영향이 배제되며, 가능한 생물학적 제제를 포함한 다른 추가 치료제에도 효과가 없을 경우에만 고려한다. 환자와 가능한 부작용에 대하여 상의하고, 스테로이드 유발 골다공증의 위험성에 대하여 평가하고 감시해야 하며, 3개월 이상의 스테로이드 사용이 예상될 때에는 골다공증 예방을 위한 생활 습관 상담과 약제 처방이 이루어져야 한다⁴⁴.

3) 치료 반응 검토와 치료 변경

(1) 천식은 얼마나 자주 점검되어야 하는가?

천식 환자는 증상 조절, 위험 인자, 그리고 급성악화를 감시하고 치료 변경에 따른 반응을 확인하기 위하여 규칙적으로 점검되어야 한다. 대부분의 조절제 효과는 치료 시작 수 일 내에 나타나지만, 충분한 효과는 3-4개월 이후에 나타난다¹⁷⁷. 중증이며 만성적으로 잘 치료되지 않았던 경우에는 그 기간이 더 길어질 수 있다¹⁷⁸.

의료진은 천식 환자가 병원을 방문할 때마다 천식 조절 정도, 순응도 및 흡입기 사용 방법에 대해 평가해야 한다¹⁷⁹. 방문의 빈도는 환자의 초기 조절 정도, 치료에 대한 반응 정도 및 자가관리 정도에 따라 정해진다. 이상적으로 환자들은 치료 시작 1-3개월 후와, 이후 매 3-12개월마다 방문해야 하고, 급성악화 후에는 1주 이내 외래를 방문하도록 한다¹⁸⁰.

(2) 천식 치료의 단계 올림

① 장기간 단계 올림(최소 2-3개월)

대다수의 환자에서 저용량 흡입스테로이드 투여로도 천식 조절의 효과가 나타나지만, 개개인의 흡입스테로이드에

대한 반응정도가 다양하기 때문에, 천식 치료에 대한 순응도가 높고 흡입기를 올바르게 사용함에도 불구하고 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 조절되지 않는 일부 환자에서는 유지용량을 중간용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 증가시키는 것이 천식 조절에 유리할 수 있다. 흡입기를 지속적으로 잘 사용하며 흡연과 같은 변경 가능한 위험 인자들이 교정되었음에도 천식이 조절 안 될 경우 단계 올림 치료가 권장된다(그림 4-1). 모든 단계 올림은 치료적인 시도로서, 2-3개월 뒤 치료 반응을 점검해야 한다. 반응이 없을 경우, 치료를 이전 단계로 낮추고, 치료 대안을 고려하거나 전문가에게 의뢰한다.

② 단기간 단계 올림(1-2주)

바이러스에 감염이 되었거나 계절성 알레르기항원에 노출 시, 1-2주 단기간 흡입스테로이드 증량 유지가 필요할 수 있다. 의료인뿐만 아니라, 행동지침에 따라 환자가 단기간 단계 올림 치료를 시작할 수 있다.

③ 일일 조절

흡입스테로이드-formoterol을 유지 및 완화제로 사용하는 환자들은 유지 용량을 지속적으로 사용하는 동안, 매일 증상의 변화에 따라 완화제 사용 횟수를 조절할 수 있다.

(3) 천식이 잘 조절되는 환자에서 단계 내림 치료

3개월 동안 천식 조절이 잘 되고, 일정 수준의 폐기능이 유지되면, 천식 치료 단계를 내릴 수 있다. 치료 단계 내림의 목적은 다음과 같다.

- 안정된 증상과 악화가 없는 상태를 유지하는 가장 낮은 단계의 효과적 치료를 찾고, 치료 비용과 부작용을 최소화한다.
- 환자에게 규칙적인 조절제 사용을 격려한다. 환자는 매일 유지해야 하는 치료의 부작용과 비용 문제로 간헐적 치료를 하는 경우가 있지만¹⁸¹, 이 경우 흡입속효성베타작용제 단독 요법의 위험성에 노출될 수 있다. 증상완화제인 흡입속효성베타작용제와 함께 조절제인 흡입스테로이드를 처방받은 환자에게 있어 매일 유지치료를 하는 경우, 적은 용량으로도 충분히 조절상태를 유지할 수 있다는 것을 설명해 주는 것이 도움이 된다. 저용량 흡입스테로이드 혹은 항류코트리엔제로 조절되는 환자의 경우, 필요시 흡입스테로이드-formoterol로 변경함으로써 일 평균 최저용량의 흡입스테로이드로 유지요법이 가능하다^{137,182}.

① 단계 내림 전 고려해야 할 점

단계 내림에 대한 접근은 최근 치료, 위험 인자와 선호도 등에 따라 달라진다. 단계 내림의 적절한 시기, 치료 감량의 순서와 정도에 대한 연구는 부족하다.

용량을 감량할 때, 조절 실패를 예측할 수 있는 인자로 기도과민성과 객담 호산구증가가 있으나¹⁸³, 이런 검사들은 1차 의료기관에서 시행하기 어렵다. 한 연구에 따르면 이전 12개월 동안의 천식 악화 병력이 있는 경우 치료 단계 내림 후 천식 악화 위험성이 높아질 수 있다¹³⁰.

천식 치료에 있어 단계 내림은 증상 조절과 악화 빈도로 평가되는 치료 반응에 따른 치료적 시도로 고려해야 한다. 단계 내림을 하기 전에 치료 절차를 환자와 상의하고, 행동지침 안내와 증상 악화 시 어떻게 그리고 언제 이전의 치료를 재개해야 할지에 대한 정보를 환자에게 제공해야 한다.

② 단계 내림 방법

단계 내림은 환자 개개인의 수준에서 결정해야 한다. 중간 용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제로 천식이 잘 조절되는 환자를 대상으로 한 연구에서 단계 내림에 있어 흡입스테로이드 용량을 감량한 경우 혹은 흡입지속성베타작용제를 중단한 경우에서 복합적 치료 실패 결과에 비슷한 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다. 하지만 흡입지속성베타작용제를 중단한 경우 폐기능저하 및 입원 증가와 연관성을 보였고, 흡입스테로이드 용량을 감소한 경우 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제의 안정적 용량 유지에 비해 열등한 결과를 보였다¹⁸⁴. 치료 단계 내림이 너무 늦거나 너무 빠르게 진행된 경우, 실제 증상이 잘 조절되고 있다고 하더라도 악화 위험은 높아질 수 있다¹⁸⁵. 흡입스테로이드의

표 4-5. 급성악화를 줄이기 위한 교정 가능한 위험 인자에 대한 대책

위험인자	치료 전략
1개 이상의 급성악화에 대한 위험인자(증상 조절이 잘 되지 않는 경우 포함)	- 환자가 흡입스테로이드 포함 조절 약제를 처방받고 있는지 확인한다. - 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화요법은 흡입속효성베타작용제를 완화제로 사용하는 것에 비해 중증 급성악화를 감소시킨다. - 환자가 행동지침 안내서를 갖고 있는지 확인한다. - 낮은 위험도의 환자보다 더 자주 진찰한다. - 흡입기 사용 방법과 순응도를 자주 확인한다. - 교정 가능한 위험 인자를 확인한다.
연 1회 이상의 중증 급성악화	- 급성악화를 줄이기 위해 다른 조절제를 고려한다(예를 들면, 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법). - 교정 가능한 위험인자가 없다면 단계 올림을 고려한다. - 회피 가능한 악화 유발 인자를 확인한다.
담배 노출	- 환자와 가족의 금연을 권고하고 관련한 조언과 정보를 제공한다. - 잘 조절되지 않는 천식이라면 고용량 흡입스테로이드를 고려한다.
낮은 FEV ₁ , 특히 예측치의 60% 미만	- 3개월 동안 고용량 흡입스테로이드 ± 2주간의 경구스테로이드 투여를 고려한다. - COPD와 같은 폐질환을 감별한다. - 증상 호전이 없다면 전문가에게 의뢰한다.
비만	- 체중 감량을 계획한다. - 천식 증상이 전반적인 건강상태 악화나 물리적 기도 협착, 또는 수면무호흡증에 인한 것인지 구별한다.
정신과적 문제	- 정신 건강을 평가한다. - 불안감에서 오는 증상과 천식에서 오는 증상을 구분하도록 안내하고, 공황 장애에 대한 대처 방안을 제공한다.
사회경제적 문제	- 가장 경제적인 흡입스테로이드를 포함한 치료제를 선택한다.
음식물 알레르기	- 음식물 회피요법과 에피네프린 주사제
알레르기 항원 노출	- 회피 요법을 고려한다. - 단계 올림 치료를 고려한다. - FEV₁이 예측치의 70% 초과되고, 흡입스테로이드 치료에도 불구하고 증상이 계속되는 알레르기 비염을 동반한 집먼지진드기 양성 환자에서는 설하면역요법 추가를 고려한다.
객담 호산구증가*	- 증상 조절단계와 무관하게 흡입스테로이드 용량을 높인다.

*제한된 대상에서 상대적으로 작은 연구로부터 도출된 결론임.

완전한 중단은 악화 위험의 유의한 증가와 관련이 있다¹³⁹.

단계 내림 방법에 대해 표 4-4에 요약되어 있다. 이는 최근의 연구 결과들에 근거하지만, 더 많은 연구가 필요하다.

4) 교정 가능한 다른 위험 인자의 치료

일부 환자들은 최대 약물 치료에도 불구하고 급성악화를 지속적으로 경험한다. 한번의 급성악화는 이후 12개월내 급성악화 발생의 위험도를 증가시킨다¹⁸⁶. 천식 치료 약물의 최적화와 변경 가능한 위험 인자를 치료함으로써 급성악화의 위험도를 감소시킬 수 있다(표 4-5).

환자에게 흡입제를 올바르게 사용하게 하고 흡입스테로이드 사용 후 구강 세척을 하도록 하며 개개인의 최소 유효 용량(증상 조절이 잘 유지되고 악화를 최소화할 수 있는 최소 용량)을 찾아 3개월 동안 유지하게 함으로써 약물에 의한 국소 혹은 전신 부작용의 가능성을 최소화할 수 있다.

5) 전문가에게 환자를 보내야 할 적응증

대다수의 천식 환자가 1차 의료기관에서 관리될 수 있음에도 불구하고, 특수상황에서는 진단과 치료를 위한 전문가의 조언이 필요하다(표 4-6).

표 4-6. 전문가 의뢰가 필요한 시점

천식 확진에 어려움이 있을 때
- 만성 감염 및 심장 또는 비호흡기 원인으로 인한 증상이 있을 때(즉시 의뢰한다) - 흡입스테로이드 또는 전신스테로이드 치료 시도에도 진단이 불확실 할 때 - 천식과 COPD의 특성을 가지고 있으며, 치료의 우선순위에 대해 판단이 서지 않을 때
직업성 천식이 의심될 때
- 확진 검사와 원인물질을 발견, 원인물질로부터 회피 및 약물치료의 조언이 필요할 때
조절되지 않는 천식과 급성악화가 빈번할 때
- 4단계 치료(중간용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제)에서 흡입제 사용이 올바르게 치료에 대한 순응도가 높음에도 불구하고 환자 증상이 조절되지 않거나 계속되는 급성악화 또는 낮은 폐기능을 보일 때(의뢰 전 임상적으로 교정이 가능한 위험인자와 동반질환을 찾아보고 치료한다.) - 천식으로 인한 빈번한 의료기관 이용할 때(빈번한 응급실 방문 등)
천식관련 사망과 관련된 위험인자가 있을 때
- 과거에 치명적인 천식 발작(중환자실 입원 또는 천식에 대한 기계환기)이 있었을 때 - 천식 환자에서 아나필락시스 혹은 확인된 음식물 알레르기가 있을 때
중대한 치료 부작용이 있거나 위험성이 있을 때
- 치료로 인한 심각한 부작용이 있는 환자 - 오랜 기간의 경구스테로이드 사용이 필요할 때 - 빈번한 경구스테로이드가 필요할 때(예를 들면 1년에 2번 이상)
특수 상황에서의 천식과 관련된 증상일 때
- 아스피린 연관 호흡기 질환 악화, 알레르기기관지폐아스페르길루스증(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) 등

6) 천식 자가관리 교육과 기술의 훈련

천식 환자에게 스스로 천식을 효과적으로 관리하기 위한 교육과 적절한 흡입기 사용방법에 대한 훈련이 중요하며, 필수구성 요소들은 다음과 같다(VII. 환자 교육 및 천식 행동지침 참고).

- 흡입제를 효과적으로 사용하기 위한 훈련
- 약물, 병원 방문, 흡입기 사용 순응도 향상을 위한 격려
- 천식에 대한 정보
- 자가감시(증상 혹은 호기유속)를 통한 자가관리 훈련, 천식 행동지침 안내서 사용, 그리고 의사에 의한 규칙적인 점검

7) 모니터링

천식은 지속적인 모니터링이 필요하고 모니터링의 빈도는 임상적으로 판단한다. 치료 초기에는 1-3개월 마다 방문하고, 급성 악화 후에는 1주 이내에 외래를 방문하도록 한다.

(1) 천식 증상과 징후 모니터링

모든 환자들은 천식 조절이 잘 되지 않을 때 나타나는 증상을 알 수 있도록 교육받아야 한다. 환자가 의사를 방문할 때마다 2-4주간의 천식 증상과 임상 징후에 대한 평가와 질문을 한다. 증상 조절 상태를 한국어판 천식조절 검사(Asthma Control Test; ACT, www.asthmacontrol.com)를 이용하여 평가할 수 있다(III. 천식의 진단, 평가 및 감별 진단, 표 3-6).

(2) 폐기능 모니터링

주기적으로 폐기능을 평가하는 것이 중요하고, 주요 측정 방법은 폐활량측정과 최대호기유량측정이 있다.

① 폐활량측정

폐활량측정은 ① 첫 평가 시, ② 치료 시작 3-6개월 후 증상과 최대호기유속이 안정화되어 기도 기능을 회복했을 때(개인 최고 FEV₁을 평가), ③ 조절되지 않는 증상이 진행하거나 지속될 때, ④ 기도 기능 유지의 평가를 위해 최소 1-2년에 한 번씩 시행하도록 권고한다. 시간이 지남에 따라 폐기능이 감소될 가능성 또는 감소되는 속도를 밝히기 위해 환자의 일생 동안 시행되어야 한다. 낮은 FEV₁은 천식 급성악화 예측의 주요한 인자로 사용할 수 있다.

폐활량측정은 다음 상황들에도 유용하다:

- 최대호기유량을 모니터링하는 환자들에서, 최대호기유량측정기의 정확성 확인을 위한 경우¹⁸⁷
- 더 정확한 폐기능 측정이 요구되는 경우(기관지확장제에 대한 반응이나 비특이적 기도 반응성에 대한 평가를 할 경우/ 약물치료 시 “단계 내림”에 대한 반응을 볼 경우)
- 최대호기유량 검사결과를 신뢰할 수 없는 경우(매우 나이가 적거나 많은 환자; 신경근 또는 정형외과적인 문제가 있는 경우; 기술적인 오차가 의심될 경우)와 의사가 폐활량측정으로만 가능한 질병 평가가 필요하다고 판단한 경우

- 반복적인 급성 악화를 보이거나, 급격한 폐기능 감소를 보이는 고위험 환자군

② 최대호기유량측정

천식이 진단되면, 행동지침에 대한 기본 자료를 만들 뿐 아니라, 치료에 대한 반응을 평가하고, 증상의 악화 유발 인자를 알아내기 위하여 장기간 최대호기유량을 모니터링 할 수 있다. 흡입스테로이드를 시작하고 환자 개인의 최고 최대호기유량은 (하루에 두 번 재었을 때) 보통 2주 안에 도달한다¹⁸⁸. 보통 3개월 동안, 평균 최대호기유량은 증가하고, 일중 최대호기유량의 변화는 감소한다^{188,189}. 최대호기유량의 변화 폭이 크면 천식 조절이 잘 되지 않은 것을 의미하고 천식 악화의 위험을 증가시킨다¹⁹⁰. 측정 기기에 따라 최대 20%까지 차이가 날수 있기에, 최대호기유량을 측정할 때에는 같은 기기로 반복해서 측정해야 한다¹⁹¹.

중증 천식 환자, 기류제한과 악화증상을 인지하지 못하는 환자, 이러한 모니터링 방식을 선호하는 환자는 최대호기유량을 장기간 모니터링 하도록 한다. 기준으로 환자 자신의 최대호기유량의 최고치를 사용해야 하고, 임상적으로 최대호기유량을 표준화된 차트에 그래프로 그리는 것이 해석의 정확도를 높일 수 있다¹⁹².

(3) 삶의 질 모니터링

삶의 질과 육체적 기능저하와 관련된 핵심적인 부분에 대해 주기적 접근이 필요하다.

- 천식으로 인해 학교나 직장에 빠진 경우
- 일상적인 활동(가정, 직장, 학교 혹은 여가, 운동 등)에서의 불편함을 느낀 경우
- 천식으로 인해 수면에 방해를 받는 경우

(4) 천식 악화 모니터링

환자의 악화 병력을 물어봐야 하고, 이는 천식 악화로 인하여 본인이 자가 치료하였거나 다른 의료제공자에게 치료 받았던 병력까지 포함된다.

(5) 약물치료에 대한 순응도와 잠재적인 부작용의 위험에 대한 모니터링

매 방문 때마다 약물 치료법에 대한 순응도, 흡입기 사용법, 약물의 부작용에 대한 점검이 필요하다(VII. 환자 교육 및 천식 행동지침 참고).

(6) 환자-의사 간 소통과 환자의 만족도에 대한 모니터링

원활한 환자-의사간의 소통을 정기적으로 확인해야 한다(VII. 환자 교육 및 천식 행동지침 참고).

참고문헌

1. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegghem MA, Ramsdale EH, O'Byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. Am Rev Respir Dis 1990;142:832-836.
2. Childhood Asthma Management Program Research G, Szefer S, Weiss S, et al. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The New England journal of medicine 2000;343:1054-1063.

3. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:890-899.
4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *The New England journal of medicine* 1997;337:1405-1411.
5. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *The New England journal of medicine* 2000;343:332-336.
6. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-1234.
7. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121:1167-1174.
8. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respiratory medicine* 2008;102:1065-1072.
9. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-1257.
10. Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology (Carlton, Vic)* 2005;10:385-388.
11. National Heart Lung and Blood Institute. New NHLBI guidelines for the diagnosis and management of asthma. *The Lippincott health promotion letter* 1997;2:1, 8-9.
12. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *The Medical journal of Australia* 2003;178:223-225.
13. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:410-418.
14. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:783-790.
15. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48:233-238.
16. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:465-472.
17. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* 1999;159:941-955.
18. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1998;102:531-538.
19. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *The European respiratory journal* 1992;5:1068-1074.
20. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:827-832.
21. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *The New England journal of medicine* 1997;337:8-14.
22. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension

- or open-angle glaucoma. JAMA : the journal of the American Medical Association 1997;277:722-727.
23. Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 1993;91:571-579.
 24. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. Thorax 2013;68:1105-1113.
 25. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. The Pediatric infectious disease journal 2000;19:215-218.
 26. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 2001;285:2594-2603.
 27. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. The New England journal of medicine 1992;327:1420-1425.
 28. Laloo UG, Malolepszy J, Kozma D, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. Chest 2003;123:1480-1487.
 29. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. Chest 2006;129:246-256.
 30. Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management: Treatment of asthma with short-acting bronchodilators alone is no longer recommended for adults and adolescents. The European respiratory journal 2019;53.
 31. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. The Cochrane database of systematic reviews 2013;3:CD006922.
 32. Wechsler ME, Kunselman SJ, Chinchilli VM, et al. Effect of beta2-adrenergic receptor polymorphism on response to longacting beta2 agonist in asthma (LARGE trial): a genotype-stratified, randomised, placebo-controlled, crossover trial. Lancet 2009;374:1754-1764.
 33. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. The New England journal of medicine 1999;340:197-206.
 34. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2000;105:1123-1129.
 35. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews 2012;5:CD002314.
 36. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies 2007;28:296-304.
 37. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. The Journal of allergy and clinical immunology 2000;106:1088-1095.
 38. FDA requires Boxed Warning about serious mental health side effects for asthma and allergy drug montelukast (Singulair); advises restricting use for allergic rhinitis. FDA, 2020. (accessed 14 January 2022, at <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requires-boxed-warning-about-serious-mental-health-side-effects-asthma-and-allergy-drug>)
 39. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2001:CD002160.
 40. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and

- prednisone in moderate and severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1989;84:688-700.
41. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014;43:343-373.
 42. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-284.
 43. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2015;136:1488-1495.
 44. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-1526.
 45. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-329.
 46. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-668.
 47. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010;CD008418.
 48. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-136.
 49. Baldwin DR, Sivardeen Z, Pavord ID, Knox AJ. Comparison of the effects of salbutamol and adrenaline on airway smooth muscle contractility in vitro and on bronchial reactivity in vivo. *Thorax* 1994;49:1103-1108.
 50. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-372.
 51. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *The American journal of medicine* 1999;107:363-370.
 52. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Annals of emergency medicine* 1999;34:8-18.
 53. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49:545-548.
 54. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;Cd003559.
 55. Rodrigo GJ, Neffen H. Systematic review on the use of omalizumab for the treatment of asthmatic children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:551-556.
 56. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011;154:573-582.
 57. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory medicine* 2009;103:1633-1642.
 58. Humbert M, Taille C, Mala L, Le Gros V, Just J, Molimard M. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *The European respiratory journal* 2018;51.
 59. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:804-811.
 60. Casale TB, Chipps BE, Rosen K, et al. Response to omalizumab using patient enrichment criteria from trials of novel biologics in asthma. *Allergy* 2018;73:490-497.
 61. Busse WW. Are peripheral blood eosinophil counts a guideline for omalizumab treatment? STELLAIR says no!

- The European respiratory journal 2018;51.
62. Humbert M, Busse W, Hanania NA, et al. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:525-536.e1.
 63. Katial RK, Bensch GW, Busse WW, et al. Changing Paradigms in the Treatment of Severe Asthma: The Role of Biologic Therapies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:S1-S14.
 64. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:983-989.e6.
 65. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;134:560-567.e4.
 66. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Db Syst Rev* 2017.
 67. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2009;360:973-984.
 68. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Mepolizumab in Eosinophilic Asthma. *New Engl J Med* 2014;371:1189-1197.
 69. Brusselle G, Germinaro M, Weiss S, Zangrilli J. Reslizumab in patients with inadequately controlled late-onset asthma and elevated blood eosinophils. *Pulm Pharmacol Ther* 2017;43:39-45.
 70. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;125:1237-1244.e2.
 71. Diver S, Russell RJ, Brightling CE. New and emerging drug treatments for severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2018;48:241-252.
 72. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor alpha monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-2141.
 73. Cao C, Kong X, Huang X. Glucocorticoid Sparing of Benralizumab in Asthma. *The New England journal of medicine* 2017;377:1205.
 74. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:2486-2496.
 75. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
 76. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:308-314.
 77. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-1207.
 78. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015:CD011438.
 79. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting Muscarinic Antagonists With Asthma Control in Patients With Uncontrolled, Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2018;319:1473-1484.
 80. Dahl R, Engel M, Dusser D, et al. Safety and tolerability of once-daily tiotropium Respimat((R)) as add-on to at least inhaled corticosteroids in adult patients with symptomatic asthma: A pooled safety analysis. *Respiratory medicine* 2016;118:102-111.

81. Dusser D, Ducharme FM. Safety of tiotropium in patients with asthma. *Therapeutic advances in respiratory disease* 2019;13:1753466618824010.
82. Kidney J, Dominguez M, Taylor PM, Rose M, Chung KF, Barnes PJ. Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:1907-1914.
83. American Lung Association Asthma Clinical Research C. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:235-242.
84. Davies B, Brooks G, Devoy M. The efficacy and safety of salmeterol compared to theophylline: meta-analysis of nine controlled studies. *Respiratory medicine* 1998;92:256-263.
85. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:325-332.
86. Barnes PJ. Theophylline. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;188:901-906.
87. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001186.
88. Lin SY, Erekosima N, Kim JM, et al. Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: A Systematic Review. *JAMA* 2013;309:1278-1288.
89. Normansell R, Kew KM, Bridgman AL. Sublingual immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD011293.
90. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-575 e7.
91. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1715-1725.
92. Cates CJ, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD000364.
93. Vasileiou E, Sheikh A, Butler C, et al. Effectiveness of Influenza Vaccines in Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Infect Dis* 2017;65:1388-1395.
94. Talbot TR, Hartert TV, Mitchel E, et al. Asthma as a risk factor for invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2005;352:2082-2090.
95. Sheikh A, Alves B, Dhimi S. Pneumococcal vaccine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002165.
96. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:116-124.
97. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-1302.
98. Cassim R, Russell MA, Lodge CJ, Lowe AJ, Koplin JJ, Dharmage SC. The role of circulating 25 hydroxyvitamin D in asthma: a systematic review. *Allergy* 2015;70:339-354.
99. Jolliffe DA, Greenberg L, Hooper RL, et al. Vitamin D supplementation to prevent asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2017;5:881-890.
100. Pojsupap S, Iliriani K, Sampaio TZ, et al. Efficacy of high-dose vitamin D in pediatric asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 2015;52:382-390.
101. Castro M, King TS, Kunselman SJ, et al. Effect of vitamin D3 on asthma treatment failures in adults with symptomatic asthma and lower vitamin D levels: the VIDA randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2083-2091.

102. Riverin BD, Maguire JL, Li P. Vitamin D Supplementation for Childhood Asthma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0136841.
103. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-133.
104. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:537-541 e3.
105. Toennesen LL, Meteran H, Hostrup M, et al. Effects of Exercise and Diet in Nonobese Asthma Patients-A Randomized Controlled Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:803-811.
106. Beggs S, Foong YC, Le HC, Noor D, Wood-Baker R, Walters JA. Swimming training for asthma in children and adolescents aged 18 years and under. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009607.
107. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-1027.
108. Kogevinas M, Zock JP, Jarvis D, et al. Exposure to substances in the workplace and new-onset asthma: an international prospective population-based study (ECRHS-II). *Lancet* 2007;370:336-341.
109. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529-545.
110. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-436.
111. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:169-190.
112. Olenchock BA, Fonarow GG, Pan W, Hernandez A, Cannon CP, Get With The Guidelines Steering C. Current use of beta blockers in patients with reactive airway disease who are hospitalized with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009;103:295-300.
113. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, et al. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:1854-1869.
114. Rabito FA, Carlson JC, He H, Werthmann D, Schal C. A single intervention for cockroach control reduces cockroach exposure and asthma morbidity in children. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:565-70.
115. Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG et al. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med* 2011;41:S5-32.
116. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:150-8.
117. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest* 2005;127:1565-1571.
118. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
119. Wood LG, Garg ML, Smart JM, Scott HA, Barker D, Gibson PG. Manipulating antioxidant intake in asthma: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;96:534-543.
120. Dixon AE, Pratley RE, Forgione PM et al. Effects of obesity and bariatric surgery on airway hyperresponsiveness, asthma control, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:508-15 e1-2.
121. Scott HA, Gibson PG, Garg ML et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
122. Santino TA, Chaves GS, Freitas Diana, Fregonezi GA, Mendonca KM. Breathing exercises for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;3:CD001277
123. Howden-Chapman P, Pierse N, Nicholls S, et al. Effects of improved home heating on asthma in community dwelling children: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1411.

124. Zheng XY, Ding H, Jiang LN et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146 98.
125. Hauptman M, Gaffin JM, Petty CR et al. Proximity to major roadways and asthma symptoms in the School Inner-City Asthma Study. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:119-26 e4.
126. Burks AW, Tang M, Sicherer S et al. ICON:food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:906-20.
127. Haahtela T, Tuomisto LE, Pietinalho A, et al. A 10 year asthma programme in Finland: major change for the better. *Thorax* 2006;61:663-670.
128. Dweik RA, Biggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels(FENO) for clinical applications. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184:602-615.
129. Hardy J, Baggott C, Fingleton J et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label, multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;394:919-28
130. Usmani OS, Kemppinen A, Gardener E, et al. A Randomized Pragmatic Trial of Changing to and Stepping Down Fluticasone/Formoterol in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1378-1387.e5.
131. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-516.
132. Ahmad S, Kew KM, Normansell R. Stopping long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma well controlled by LABA and inhaled corticosteroids. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;Cd011306.
133. Rank MA, Gionfriddo MR, Pongdee T, et al. Stepping down from inhaled corticosteroids with leukotriene inhibitors in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 2015;36:200-205.
134. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respiratory medicine* 2006;100:785-794.
135. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology (Carlton, Vic)* 2004;9:528-534.
136. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:1865-1876.
137. Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalization for asthma. *Thorax* 2002;57:880.
138. Gionfriddo MR, Hagan JB, Hagan CR, Volcheck GW, Castaneda-Guarderas A, Rank MA. Stepping down inhaled corticosteroids from scheduled to as needed in stable asthma: Systematic review and meta-analysis. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 2015;36:262-267.
139. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013;131:724-729.
140. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, et al. Comparison of a b2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma *N Eng J Med* 1991;325:388-392.
141. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *The New England journal of medicine* 2018;378:1877.
142. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, et al. Controlled Trial of Budesonide-Formoterol as Needed for Mild Asthma. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):2020-2030.
143. Hardy J, Baggott C, Fingleton J, et al. Budesonide-formoterol reliever therapy versus maintenance budesonide plus terbutaline reliever therapy in adults with mild to moderate asthma (PRACTICAL): a 52-week, open-label,

- multicentre, superiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 14;394(10202):919-928.
144. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-1076.
 145. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd002738.
 146. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respiratory medicine* 2002;96:432-438.
 147. Clinical trial of low-dose theophylline and montelukast in patients with poorly controlled asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:235-242.
 148. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Annals of allergy* 1990;64:241-257.
 149. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd003558.
 150. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006:Cd004108.
 151. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:Cd005535.
 152. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, et al. Beclometasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:23-31.
 153. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, et al. Efficacy and safety of maintenance and reliever combination budesonide-formoterol inhaler in patients with asthma at risk of severe exacerbations: a randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory medicine* 2013;1:32-42.
 154. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respiratory research* 2011;12:38.
 155. Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;12:CD009019.
 156. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:Cd005533.
 157. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:Cd003137.
 158. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *The New England journal of medicine* 1997;337:1412-1418.
 159. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-1199.
 160. Kew KM, Dahri K. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to combination long-acting beta2-agonists and inhaled corticosteroids (LABA/ICS) versus LABA/ICS for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016:CD011721.
 161. Virchow JC, Kuna P, Paggiaro P, et al. Single inhaler extrafine triple therapy in uncontrolled asthma (TRIMARAN and TRIGGER): two double-blind, parallel-group, randomised, controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2019;394(10210):1737-1749.
 162. Lee LA, Bailes Z, Barnes N, et al. Efficacy and safety of once-daily single-inhaler triple therapy (FF/UMEC/VI)

- versus FF/VI in patients with inadequately controlled asthma (CAPTAIN): a double-blind, randomised, phase 3A trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9(1):69-84.
163. Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021.
 164. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:578-585.
 165. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *BMJ (Clinical research ed)* 1999;319:87-90.
 166. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-216.
 167. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-210.
 168. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1235-1240.
 169. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170:836-844.
 170. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015 Jun;100(6):2171-2180.
 171. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
 172. Pavord ID, Korn S, Howarth P, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:651-659.
 173. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015;3:355-366.
 174. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *The New England journal of medicine* 2017;376:2448-2458.
 175. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
 176. Chupp G, Laviolette M, Cohn L, et al. Long-term outcomes of bronchial thermoplasty in subjects with severe asthma: a comparison of 3-year follow-up results from two prospective multicentre studies. *The European respiratory journal* 2017;50.
 177. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *The European respiratory journal* 2007;29:56-62.
 178. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
 179. Mintz M, Gilseman AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2523-2531.
 180. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:386-393.
 181. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-592.

182. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: A systematic review and meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2018;319:1485.
183. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:406-412.
184. Rogers L, Sugar EA, Blake K, et al. Step-Down Therapy for Asthma Well Controlled on Inhaled Corticosteroid and Long-Acting Beta-Agonist: A Randomized Clinical Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:633-643.e1.
185. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
186. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1144-1151.
187. Miles JF, Bright P, Ayres JG, Cayton RM, Miller MR. The performance of Mini Wright peak flow meters after prolonged use. *Respiratory medicine* 1995;89:603-605.
188. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-924.
189. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-1115.
190. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;438:667-670.
191. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal* 2005;26:319-338.
192. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2012;21:94-100.





천식악화에 대한 평가 및 치료



천식악화에 대한 평가 및 치료

천식악화 진단 및 중증도 평가

- 천식악화는 환자의 증상이나 폐기능이 평상 시 상태보다 급성 또는 아급성으로 나빠지는 것을 말하며, 일부 환자는 천식악화 형태로 천식이 처음 나타난다.
- 천식 관련 사망 위험을 높일 수 있는 위험인자가 있는지 확인해야 하며, 좀 더 자주 살펴볼 수 있도록 표시해야 한다.
- 천식악화의 중증도 평가를 위해서 치료 시작과 동시에 병력 청취와 신체 검진이 이루어져야 한다.

천식악화의 치료 - 1차 의료기관에서의 치료

- 환자가 중증 천식악화의 징후를 보일 때는 흡입속효성베타작용제, 산소투여, 전신스테로이드를 시작하고, 환자를 즉시 상급 의료기관 응급 치료시설로 이송해야 한다.
- 경증과 중등증 천식악화에는 1시간 동안 20분 간격으로 흡입속효성베타작용제를 매회 4-10회 반복 흡입하는 것이 초기 치료로 효과적이다.

천식악화의 치료 - 병원에서의 치료

- 천식악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다
- 중증 천식악화는 생명을 위협하는 상황이며 즉각적이고 효과적인 치료가 이루어져야 한다.
- 병원에서의 천식악화는 흡입속효성베타작용제의 반복 흡입, 산소 치료, 전신 스테로이드를 조기에 사용하여 치료하며, 치료 후에는 증상, 산소포화도, 폐기능을 재평가해야 한다.

1. 천식악화에 대한 개요

1) 천식악화의 정의

천식악화는 호흡곤란, 기침, 천명, 또는 가슴답답함과 같은 증상이 지속적으로 나빠지고, 폐기능이 지속적으로 감소되는 상황, 즉, 환자의 상태가 일상적인 수준에서 변화하여 치료의 변화가 필요하게 되는 상황이다¹. 천식악화는 기존에 천식을 진단받았던 환자에서 나타나거나, 때로는 천식의 첫 발현으로 나타나기도 한다.

2) 천식악화의 유발요인

악화는 보통 외부 인자(예, 바이러스 상기도감염, 꽃가루, 대기오염) 노출에 대한 반응 또는 조절약제에 대한 순응도가 떨어져서 발생한다. 하지만, 일부 환자는 보다 급격하게 알려진 위험요인에 대한 노출 없이도 발생하기도 한다. 중한 천식악화는 경한 증상이 있거나 잘 조절되는 환자에서도 발생할 수 있다. 흔한 악화 유발 인자들은 표 5-1과 같다.

표 5-1. 천식악화의 유발인자

호흡기 바이러스 감염
 알레르기 항원에 노출 (예, 꽃가루, 먼지, 곰팡이 포자)
 음식 알레르기
 외부 대기 오염
 계절의 변화나 학교 개학
 흡입스테로이드 약물 비순응

표 5-2. 천식관련 사망 위험도를 높이는 요인

기관삽관과 인공호흡기 치료가 필요한 치명적인 천식 병력이 있는 경우
 지난 1년 동안 천식 때문에 입원 또는 응급실 방문을 한 경우
 스테로이드를 현재 사용 중이거나 최근에 중단한 경우
 현재 흡입스테로이드를 사용하지 않는 경우
 과도한 흡입속효성베타작용제 사용 - 한 달에 벤톨린을 한 통 이상 사용하는 경우
 정신질환이나 심리 사회적인 문제가 있는 경우
 천식 약물과 문서화된 천식행동지침에 순응도가 떨어지는 경우
 음식 알레르기가 동반된 경우

3) 천식관련 사망 위험이 높은 환자군

천식악화의 위험이 높은 요인과 더불어 천식관련 사망 위험을 높이는 특별한 몇 가지 임상 소견이 있다 (표 5-2). 한가지 이상의 위험 요인이 있는 경우, 빠르게 확인하여 임상 기록에 남겨두어, 이런 환자들은 악화의 초기에 신속하게 치료를 받을 수 있도록 교육해야 한다.

2. 천식악화의 진단

천식악화는 환자의 평상 시와 다른 증상과 폐기능의 변화로 나타난다¹. 최대호기유량이나 FEV₁으로 정량화 할 수 있는데, 급성 상태에서는 폐기능의 평가가 증상보다 악화의 정도를 더 잘 반영할 수 있다. 하지만, 증상의 빈도가 최대호기유량보다는 악화의 시작을 더 민감하게 알아낼 수 있다².

중증 악화는 치명적일 수 있고, 치료 과정에서 주의 깊은 평가와 모니터링이 필요하므로 중증 악화가 있으면 즉시 상급의료기관을 찾을 수 있도록 교육해야 한다.

3. 천식악화에서 자가관리요법과 문서화된 천식행동지침

모든 천식환자에게는 증상이나 폐기능을 모니터하는 방법을 포함하는 자가관리요법(단원 VII. 환자 교육 및 천식



행동지침 참조)에 대해 안내가 제공되어야 한다³.

1) 문서화된 천식행동계획을 통한 치료의 선택

문서화된 천식행동계획은 환자들이 천식악화를 깨닫고 적절하게 반응할 수 있게 도움이 된다. 환자가 천식 조절제와 완화제의 변경이 필요한 특수한 상황과 필요하다면(표 5-3) 경구 스테로이드의 사용방법과 의료기관을 방문할 시기와 방법에 대해 알려줄 수 있어야 한다.

천식조절제의 용량 증가에 대한 기준은 환자마다 매우 다양할 수 있다. 흡입스테로이드가 포함된 통상적인 치료를 유지하고 있는 천식 환자에게 평상 시 활동이 힘들어지거나 2일 이상 최대호기유량이 20% 이상 감소하는 등의 천식 조절에 임상적으로 중요한 변화가 발생할 경우에는 일반적으로 조절제의 용량을 올려야 한다⁴.

(1) 흡입 완화제 투여

필요할 때 마다 ICS/formoterol을 사용하는 경미한 천식 환자에서는 천식 증상이 악화되었을 때 ICS/formoterol 용량을 올리는 것이 흡입속효성베타작용제 단독 사용에 비해서 경구스테로이드가 필요할 정도의 중증 천식 악화 위험도를 2/3정도로 낮출 수 있고⁵ 매일 ICS를 사용하며 필요할 때 흡입속효성베타작용제를 투여하는 것과 비교하여 중증 악화로 진행되는 것을 방지하는 측면에서 비슷한 효과를 볼 수 있다^{5,6}. 필요할 때마다 ICS/formoterol 제제의 하루 최대 권장량은 beclomethasone-formoterol의 경우 48 μ g (전달량으로 36 μ g, 6회), budesonide-formoterol의 경우 72 μ g (전달량으로 54mcg, 12회)이다.

완화제로 흡입속효성베타작용제를 흡입하는 환자에서는 증상 악화의 원인이 소실되거나 증가시킨 조절제가 효과가 나타날 때까지 반복적인 흡입속효성베타작용제 사용이 증상을 일시적으로 호전시킬 수 있다. 그러나 완화제로 흡입속효성베타작용제를 사용하는 것은 매일 조절제를 유지하거나⁷ 하지 않던^{5,6} 간에 저용량의 ICS/formoterol을 완화제로 사용하는 것보다 경구스테로이드가 필요할 정도의 중증 악화를 방지하는 것에는 덜 효과적이었다.

1-2일 정도 이상 반복적으로 흡입속효성베타작용제의 사용이 필요할 경우에는 약제의 재조정이 필요하고 만약 조절제의 용량을 높이지 않고 사용했던 경우라면 조절제의 용량을 높일 필요가 있을 수 있다. 이러한 약제의 조정은 흡입속효성베타작용제의 사용을 늘려도 반응이 없는 경우에는 특히 중요하다.

(2) 저용량 흡입스테로이드(budesonide or beclometasone)과 fomorterol 병합제로 천식 유지 및 완화 요법

빠르게 약효를 보이는 흡입지속성베타작용제(formorterol)와 저용량흡입스테로이드가 병합된 흡입제는 고용량의 조절제와 흡입속효성베타작용제를 필요할 때마다 완화제로 사용하는 것에 비해 천식 증상조절 향상⁸과 경구스테로이드가 필요할 정도의 천식 악화 및 입원을⁷ 감소시켜줄 수 있는 효과적인 완화제 및 조절제로 쓰일 수 있다. 이때 하루 사용할 수 있는 최대한의 formoterol의 용량은 beclomethasone-formoterol의 경우 48 μ g, budesonide-formoterol의 경우 72 μ g이다. 이 요법이 악화를 효과적으로 줄여주는 것은 천식 악화의 매우 초기에 치료를 조정할 수 있기 때문이다^{9,10}. 느리게 약효가 나타나는 다른 종류의 흡입지속성베타작용제와 저용량흡입스테로이드가 병합된 약제는 완화제와 조절제를 하나로 쓰는 요법은 효과와 안정성이 입증되지 않아 사용하지 말아야 한다.

표 5-3. 천식악화에서 자가관리요법과 문서화된 천식행동지침

효과적인 천식 자가관리 교육에 포함되어야 할 사항 • 증상 및 폐기능에 대한 자가 모니터링 • 문서화된 천식행동지침 • 정기적인 의학적 검토		
모든 환자에서 • 완화제 증량 • 조기에 조절제를 권고대로 증량 • 치료 반응을 평가		
최대호기유량 또는 FEV₁ 최대치가 60% 미만이거나 48시간 이후에도 호전이 안되는 경우 • 완화제 지속 • 조절제 지속 • Prednisolone 40-50 mg/일 추가 • 의사 방문		
초기 또는 경증	후기 또는 중증	
투약	악화된 천식을 위해 단기(1-2주) 변화	근거 정도
평상 시 완화제 증량		
저용량 ICS/formoterol	완화제 투약 횟수를 늘림(최대 formoterol 72 µg/일)	A
속효성베타항진제(SABA)	SABA 사용 횟수를 늘리거나 MDI인 경우 스페이서 사용	A
평상 시 조절제 증량		
ICS/formoterol을 유지 및 완화에 사용	ICS/formoterol을 유지하면서 필요 시 완화제로 추가 투약(최대 formoterol 72 µg/일)	A
ICS를 유지하면서 완화제로 SABA	ICS를 4배로 올려 유지	B
ICS/formoterol을 유지하면서 완화제로 SABA	ICS/formoterol을 4배로 올려 유지(최대 formoterol 72 µg/일)	B
ICS/다른 LABA 복합제 유지하면서 완화제로 SABA	ICS/다른 LABA 복합제를 다음 용량으로 한 단계 올리거나 추가 ICS를 ICS 용량이 4배가 되도록 사용	D
경구스테로이드 복용 및 진료		
경구 스테로이드(prednisone or prednisolone)	중증의 악화거나(PEF 나 FEV ₁ 이 가장 잘 나올 때의 60% 밑으로 떨어짐), 48시간 이상 치료에도 반응이 없는 경우. 오전에 투여 성인: 5-7일 간 prednisolone 40-50 mg/일 2주 이내로 사용할 경우에는 점진적 용량감소는 필요 없음.	A

(3) 다른 흡입스테로이드와 ICS/LABA 유지 조절 요법

자가관리요법에 대한 계층적 분석에서 흡입스테로이드의 용량을 두 배로 올리는 행동지침은 천식 증상개선이나 의료기관 이용을 감소시키는 것과 관계가 있었다⁴. 높은 용량의 흡입스테로이드는 천식이 나빠져서 중증 악화로 진행되는 것을 막아줄 수 있기 때문에¹¹ 위약대조군 연구에서 흡입스테로이드 용량을 일시적으로 두 배로 올리는 것은 효과적이지 않았지만¹² 이 결과는 해당 연구에서 흡입스테로이드의 증량이 평균 5-7일 정도 지연된 것에 기인한 것일 수도 있다^{13,14}. 최대호기유속이 떨어지고 나서 흡입스테로이드를 네 배로 올리는 경우(budesonide 2000 µg/일 정도의 용량) 경구스테로이드의 필요성을 유의하게 줄여주었다¹⁵. 정해진 용량의 ICS/LABA를 조절제로 사용하고 있는



환자에서 추가로 흡입스테로이드를 추가해서 스테로이드 용량을 올릴 수 있으나^{11,16} 이 방법은 아직 표준화가 필요하다. LABA를 함께 사용하거나 그렇지 않고 ICS만 사용하는 성인과 청소년 환자를 대상으로 한 연구에서 ICS의 용량(budesonide 3200 μ g/일)까지 네 배로 올릴 경우 경구스테로이드의 사용이 줄어드는 것을 보여주었다¹⁶. 급성 악화가 있는 성인 환자에서 고용량의 흡입스테로이드(500–1600 μ g BDP-HFA에 상응)를 7–14일간 사용하는 것은 짧은 기간 경구스테로이드를 사용하는 것과 비슷한 효과를 가진다¹¹.

(4) 항류코트리엔 제제

조절제로 항류코트리엔 제제를 사용하고 있는 경증 천식 환자에서 천식 악화 시의 치료에 대한 특별한 연구는 없어 임상적인 판단이 필요하다.

(5) 경구스테로이드

대부분의 환자에서 문서화된 천식행동지침은 경구스테로이드를 언제 어떻게 시작하느냐에 대해서 설명을 제공해야 한다. 일반적으로 경구스테로이드의 단기 요법(5–7일간 40–50 mg/일)의 적응증은 다음과 같다¹³.

- 2–3일 정도 완화제와 조절제의 용량을 올려도 반응이 없는 경우
- 최대호기유량 또는 FEV₁값이 개인 최대치 또는 예측치의 60% 아래로 폐기능이 급속히 나빠진 경우
- 갑작스러운 중증 악화의 병력이 있는 경우

환자에게는 불면이나 식욕증가, 역류와 기분변화 같은 스테로이드의 흔한 부작용에¹⁷ 대해 안내해야 하며, 경구스테로이드 복용을 시작하였다면 반드시 의사를 찾아 진료를 보도록 한다.

(6) 반응에 대한 검토

천식행동지침대로 이행했으나 천식이 지속적으로 나빠지거나 천식이 갑자기 악화되었을 경우에는 환자들은 즉각 진료를 받도록 한다.

(7) 악화에 대해 자가처치 후의 추적관찰

환자들이 악화에 대해 자가처치 후에는 증상 조절 및 추가 악화 인자 점검 및 악화 가능 원인을 규명하기 위해 1–2주 내에 의료기관에서 진료를 받아야 한다. 문서화된 천식행동지침은 환자의 필요에 따라 재검토되어야 한다. 천식 조절제는 장기간 천식이 조절되지 않을 다른 원인이 없다면 천식 악화 후 2–4주 뒤에는 일반적으로 예전 사용 용량으로 돌아갈 수 있다. 이 때에 흡입제의 올바른 사용 방법 및 횟수 등을 점검해야 하며, 치료단계를 올리는 것을 고려할 수 있다.

4–5단계 치료를 유지함에도 1년에 1–2회 이상의 천식 악화를 겪는 환자는 전문가에게 반드시 의뢰되어야 한다.

4. 천식악화의 중증도 평가

1) 1차 의료기관에서 중증도 평가

천식악화가 되었을 때 신속한 치료를 시작하면서 간단한 병력청취와 신체 검진이 병행되어야 한다. 환자가 중증 천식악화의 징후를 보일 때는 흡입속효성베타작용제, 산소투여, 전신스테로이드를 시작하고 환자를 즉시 상급의료기관 응급치료시설로 이송할 수 있도록 해야 한다.

병력청취에는 다음과 같은 사항이 포함되어야 한다

- 악화가 시작된 시점과 원인
 - 운동 능력의 제한이나 수면 장애를 포함한 천식 증상의 중증도 평가
 - 아나필락시스를 의심할 만한 증상여부
 - 천식 관련 사망인자(표 5-2)의 존재여부
 - 현재 사용 중인 증상완화제와 조절제 - 용량, 흡입기 종류, 순응도, 최근 용량 변경 여부, 치료 반응 등 포함
- 신체 검진 때에는 다음과 같은 항목이 포함되어야 한다(표 5-4).
- 중증 발작의 징후와 활력 징후(의식, 체온, 맥박수, 호흡 수, 혈압, 문장을 말할 수 있는 능력, 호흡 보조근 사용, 천명음 등)
 - 악화 인자(아나필락시스, 폐렴, 기흉 등)
 - 급성 호흡곤란을 일으킬 수 있는 다른 질환의 징후(심부전, 상기도 폐쇄, 이물질 흡입, 폐색전증 등)
- 객관적 평가를 위해 가능한 경우 산소포화도와 최대호기유량을 측정할 수 있다.

2) 응급실에서의 중증도 평가

중증의 천식악화는 생명의 위협을 초래할 수 있는 응급 상황으로 대개의 경우 응급실에서 안전하게 치료가 된다. 1차 의료기관에서의 중증도 평가와 마찬가지로 치료 시작과 동시에 병력청취와 신체검진이 이뤄져야 한다. 병력청취와 신체검진의 내용은 1차 의료기관에서 시행하는 것과 다르지 않다. 신체검진 만으로 급성 악화의 중증도를 파악할 수 없을 때는 아래와 같은 기능검사를 시행한다^{18,19}. 하지만, 검사 결과보다는 환자 자체가 치료의 초점이 되어야 한다.

표 5-4. 천식악화 환자의 중증도 평가

경증 또는 중등증	중증	치명적 발작
문장으로 말할 수 있음 눕는 것 보다는 앉는 것을 선호 안절부절 하지 않음 호흡수 증가 호흡보조근 사용 안함 맥박수: 100-120회/분 산소포화도(대기 중): 90-95% 최대호기유량: >50% (예측치 또는 개인 최고치)	단어로 말함 앞으로 구부리고 앉아 있음 안절부절함 호흡수: >30회/분 호흡보조근 사용함 맥박수: >120회/분 산소포화도(대기 중): <90% 최대호기유량: ≤50% (예측치 또는 개인 최고치)	의식 장애 호흡음 소실

- 폐기능검사: 폐기능검사는 강력히 추천된다. 치료의 지체를 초래하지 않는다면 치료 시작 전에 최대호기유량이나 FEV₁을 측정한다. 치료 1시간 후와 치료에 대해 뚜렷한 반응이 있거나 더 이상 반응이 없을 때까지 시간 간격을 두고 측정한다.
- 산소포화도: 산소포화도 측정기를 이용하여 지속적으로 측정한다. 산소포화도가 90% 미만인 경우에는 보다 적극적인 치료가 필요하다. 산소포화도는 산소가 투여되기 전에 측정하고, 산소 투여 중단 5분 후 또는 산소포화도가 안정되었을 때 측정한다.
- 동맥혈가스 분석: 동맥혈가스 검사 또한 모든 환자에서 필요하지는 않으나²⁰ 초기 치료에도 불구하고 최대호기유량이나 FEV₁이 예측치의 50% 미만이거나 초기 치료에 반응을 하지 않거나 환자 상태가 악화가 될 때 시행한다. 동맥혈가스검사서 산소분압(PaO₂)이 60 mmHg 미만이고 이산화탄소분압(PaCO₂)이 정상 또는 증가된 경우(특히 >45 mmHg)에는 호흡부전을 시사한다.
- 흉부X선 검사: 모든 환자에서 반드시 필요하지는 않으나 합병증 또는 기타 심폐질환이 의심되거나(특히 고령의 환자에서), 초기 치료에 반응이 없는 경우(예를 들어 임상적으로 발견이 어려운 기흉)에 유용하다²¹.

3) 응급실 퇴원 기준 및 입원 기준

환자가 도착하였을 때의 상태보다는 치료 1시간 후의 임상적 상태(똑바로 누울 수 있는지를 포함하여)와 폐기능이 입원 필요성에 대한 더 좋은 예측인자이다^{22,23}. 천식악화 환자를 응급실에서 귀가를 시킬지 아니면 입원을 시킬지를 결정하는 기준은 다음과 같다²⁴.

응급실 내원 당시 폐기능이 자신의 최고치(혹은 예측치)의 25% 미만이거나 치료 후에도 40% 미만인 환자들은 입원이 권고된다.

- 치료 후 폐기능이 최고치나 예측치의 40-60%인 경우, 환자의 위험인자(표 5-1)와 이후 치료가 가능한지 여부를 고려하여 귀가를 시킬 수 있다.
- 치료 후 폐기능이 60% 이상이면 환자의 위험인자와 이후 치료가 가능한지 여부를 고려하여 귀가가 권고된다.

입원치료의 필요성을 높이는 요소들로는 다음과 같은 것들이 있다²⁵⁻²⁷.

- 여성, 고령
- 이전 24시간 이내에 8번 이상 흡입속효성베타작용제 사용
- 천식악화의 중증도(예를 들면, 도착 당시 소생술 또는 빠른 중재가 필요하였던 경우, 호흡수 22회 이상, 산소포화도 95% 미만, 최종 최대호기유량 50% 미만)
- 중증 천식악화의 과거병력(예를 들면, 삽관, 천식 악화로 인한 입원)
- 경구스테로이드 사용이 필요했던, 예정되지 않았던 외래 또는 응급실 방문

응급실에서 환자를 귀가시킬 때 다음의 사항을 고려한다.

- 이전에 흡입스테로이드를 처방받은 적이 없다면 흡입스테로이드를 시작한다. 흡입스테로이드가 포함된 제제를 사용하고 있는 환자는 2-4주간 치료단계를 올려서 사용하도록 하고, 매일 사용하는 것이 필요함을 교육해야 한다.

- 최소한 5-7일간 복용할 수 있는 경구스테로이드를 처방하고, 질병 조절제와 기관지확장제는 계속 사용하도록 한다.
- 기관지확장제는 환자의 증상과 검사결과의 호전 여부에 따라서 주기적으로 사용하기 보다는 필요에 따라 사용하도록 한다.
- Ipratropium bromide은 급성 발작이 없어지면 계속 사용할 필요는 없다.
- 환자의 흡입기 사용 방법과 최대호기유량 측정기 사용법을 확인한다. 응급실에서 귀가 시 최대호기유량 측정기와 급성악화 시 천식 행동지침을 가지고 갈 수 있도록 한다²⁸.
- 천식악화를 일으킨 원인을 규명하고 이를 피하도록 교육한다.
- 천식악화 때 환자의 반응을 다시 평가하고 올바른 행동 지침을 재교육한다.
- 천식악화 때, 현재 사용 중인 증상완화 흡입제 및 조절제의 사용법과 순응도에 대해 재평가한다. 평소에 사용하는 치료 약제가 적절한지 평가하고 가능하면 여분의 경구스테로이드를 처방하여 비상시에 사용할 수 있도록 한다.
- 퇴원 후 수일 내에 폐기능을 비롯한 기본적인 여러 변수가 정상화될 때까지 주치의나 천식 전문의를 꾸준히 정기적으로 방문하도록 한다.

입원할 정도로 심한 천식악화가 있었다는 사실은 환자의 자가 치료 계획의 실패를 의미한다. 대개 입원한 환자는 천식 관리에 대한 조언을 듣고 싶어하므로 천식을 올바르게 관리할 수 있도록 교육하는 데 있어 대단히 적절한 시점이다. 환자에게 천식이 악화된 이유, 천식 치료 약제의 종류와 효능, 악화 시의 대처 요령 등을 퇴원 전에 교육하여 향후 천식을 적절히 치료 받을 수 있도록 한다²⁸.

또한 입원할 정도의 환자들은 천식 전문의에게 의뢰함이 바람직하다. 환자가 최상의 폐기능으로 회복될 때까지 규칙적인 경과 관찰 및 치료가 필수적이다.

5. 천식악화의 치료

1) 1차 의료기관에서의 치료

천식악화의 초기 주된 치료는 흡입속효성베타작용제의 반복 흡입, 전신적인 스테로이드의 조기 사용, 산소투여이다²⁹. 급성악화 치료의 목적은 신속히 기류 폐쇄 및 저산소혈증을 개선시키고, 염증성 병태생리의 조절, 재발을 예방하는 것이다.

중증 천식악화는 반드시 병원 응급실과 같이 기류 폐쇄와 산소포화도 및 심기능을 객관적으로 모니터링 할 수 있는 곳에서 치료받아야 한다. 그러나, 20% 미만의 최고호기유량 감소나 야간 기상이나 기관지확장제 사용의 증가와 같은 좀 더 경한 천식악화는 가정이나 1차 의료기관 등 지역사회에서 치료할 수 있다. 그러나 반복적으로 기관지확장제가 필요한 경우 적어도 전신적인 스테로이드를 주사할 수 있는 정도의 의료기관에서 치료를 받아야 한다³⁰⁻³². 그림 5-1은 1차 의료기관에서의 천식악화 치료 흐름이다.

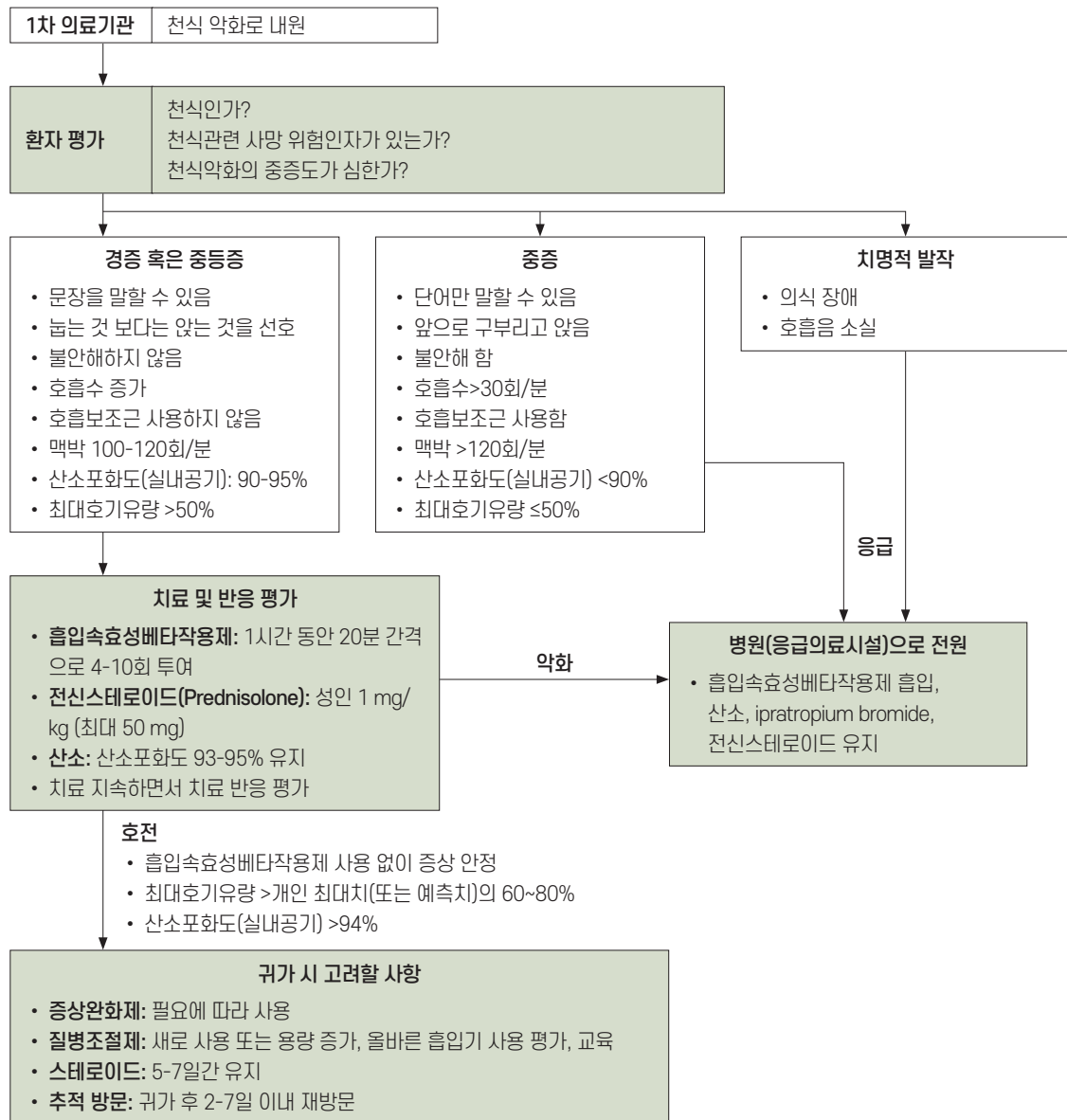


그림 5-1. 천식악화에 대한 치료(1차 의료기관에서의 치료)

(1) 천식악화 행동지침의 교육

천식악화 시 치료 시간의 지연을 막고, 천식이 악화되는 것을 막기 위해 병원 전 단계에서 환자가 시행해야 할 행동지침을 교육하는 것은 매우 중요하다^{30,33}.

- ① 모든 천식 환자에게 초기 천식 악화, 자가 치료 방법, 치료 반응을 모니터링 할 수 있는 천식 행동지침을 교육한다³².
- ② 천식 행동지침은 중등증, 중증 지속성 천식 환자에게 특히 필요하다. 최대호기유량측정은 특히 기류 제한이 있거나 천식 악화가 있는 환자에게 매우 필요하다^{2,34}.
- ③ 악화의 정도와 치료 반응을 파악하기 위해서 기도 폐쇄가 심하거나 심한 천식악화의 기왕력이 있던 환자는 천식악화 초기에 정확한 최대호기유량을 사용하여 폐기능을 모니터링 할 수 있도록 교육한다^{35,36}.

(2) 약물 치료

① 흡입속효성베타작용제

천식악화가 의심되는 경우 흡입속효성베타작용제의 횟수를 늘린다. 경증과 중등증 천식악화에는 1시간 동안 20분 간격으로 흡입속효성베타작용제를 매회 4-10회 반복 흡입하는 것이 가장 효과적이다³⁷. 이후로는 천식악화의 중증도에 따라 경증이라면 매 3-4시간 마다 4-10회 흡입하고 중등증이라면 매 1-2시간마다 6-10회 정도를 흡입해야 하는 경우도 있다. 치료 효과는 환자 개개인 별로 평가해야 하며 치료 반응이 부족하거나 치료 반응평가에 어려움이 있다면 응급실을 방문하도록 하여야 한다^{38,39}. 흡입보조기와 함께 정량흡입기를 사용하거나 분말흡입기를 사용하면 네블라이저와 비슷한 정도의 폐기능 향상을 가져온다^{37,40}. 가장 비용-효율이 좋은 약품 전달 방식은 흡입보조기와 함께 정량흡입기를 사용하는 것이며 평소에 흡입보조기를 잘 관리하도록 하여야 한다⁴¹. 흡입보조기는 표면에 생기는 정전기를 없애기 위해 세제를 푼 물에 담구어 세척하고 물기를 닦지 말고 자연 건조한다.

② 전신스테로이드

환자상태가 점점 악화되거나 증상완화제와 질병조절제를 증량하여 사용함에도 불구하고 악화가 지속되는 경우 지체없이 경구스테로이드제를 투여해야 한다. 급성악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다. 만일 행동 지침에 경구스테로이드 투약에 대해 언급되어 있지 않다면, 환자 개인적으로 의사와 상의할 것을 권한다. 성인 환자의 효과적인 치료 용량은 prednisolone으로 1 mg/kg/일, 최대 50mg/일로 투여하는 것을 권장하고 있다. 경구스테로이드는 5-7일 동안 투여한다^{42,43}. 환자에게 전신스테로이드 사용으로 인해 발생할 수 있는 수면 장애, 식욕 증가, 위식도역류증 및 우울증과 같은 부작용에 대해 교육한다¹⁷.

③ 질병조절제

이미 질병조절제를 사용하고 있던 환자는 표 5-3과 같이 2-4주간 질병조절제를 증량하여 사용하도록 한다. 질병조절제를 사용하고 있지 않은 환자는 흡입스테로이드를 포함하는 치료를 시작하도록 한다. 천식에서 흡입속효성베타작용제 단독 치료는 권장되지 않는다.

④ 항생제

고열과 동반된 화농성 객담의 발생이나 영상검사에서의 폐렴의 증거가 명확한 경우가 아니라면 천식악화에서 항생제 사용은 권장되지 않는다⁴⁴.

(3) 추적관찰

외래처방약에는 필요에 따라 사용할 수 있는 증상완화흡입제(흡입속효성베타작용제), 경구스테로이드제, 규칙적인 질병조절제를 포함하도록 처방한다. 흡입속효성베타작용제 단독 치료는 권장되지 않는다. 진료 시 흡입기 사용의 숙련도와 순응도에 대해서 평가한다. 외래 추적방문시 악화가 해결되었는지를 평가하여 경구 스테로이드 중단여부를 결정한다. 외래 방문 시 환자의 증상 조절 정도, 위험 인자, 그리고 천식 악화의 잠재적인 요인을 감시하고 천식 행동지침에 대해 평가해야 한다. 질병 조절제는 천식악화 치료 2-4주 후부터 악화 전 수준으로 감량할 수 있다. 만약, 지속적으로 천식이 조절이 되지 않는다면 흡입기 사용법과 순응도에 대해서 재평가하거나 천식 단계 올림 치료를 고려한다.

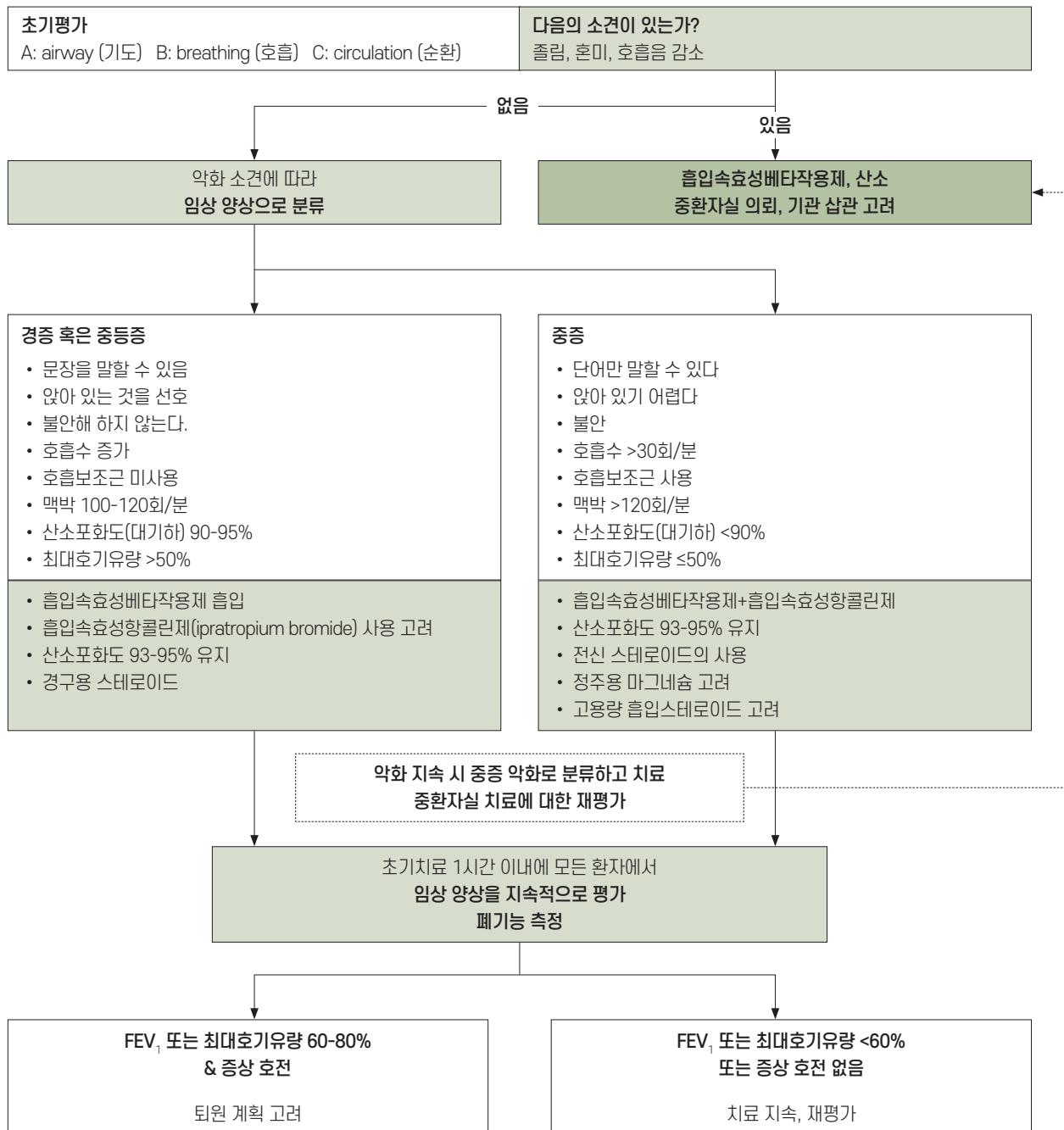


그림 5-2. 천식악화에 대한 치료(병원에서의 치료)

2) 병원에서의 치료

중증 천식악화는 생명을 위협하는 상황이며 즉각적이고 효과적인 치료가 이루어져야 한다. 일차 치료는 주로 응급실에서 치료가 이루어진다. 그림 5-2은 병원에서의 천식악화 치료 흐름이다.

다음의 치료는 천식악화의 빠른 해소를 위해 동시에 이루어져야 한다⁴⁵.

(1) 산소

동맥혈 산소포화도가 93-95% 이상으로 유지되도록 비관이나 마스크로 산소를 투여한다. 심한 급성악화의 경우, 저유량 산소치료를 하면서 산소포화도 측정기를 사용하여 산소포화도를 93-95%로 유지하는 것이 고유량 100% 산소 치료에 비해 더 좋은 경과를 보인다⁴⁶. 산소의 농도는 산소포화도 측정기에 따라 조절한다⁴⁷. 환자가 안정되면, 산소포화도 측정기를 지표로 삼아 산소의 감량 및 중단을 고려한다.

(2) 흡입속효성베타작용제

흡입속효성베타작용제를 일정한 시간 간격으로 반복적으로 흡입한다^{48,49}. 응급실을 내원한 천식악화 환자에서 흡입속효성베타작용제와 흡입속효성항콜린제인 ipratropium bromide를 함께 분무치료하는 경우 기관지확장 효과가 더 크며, 회복이 빠르고 입원기간이 단축되어 병용치료를 권고한다. 정량흡입기와 흡입보조기를 사용하여 효과적으로 투여할 수 있다⁴⁵. 지속성베타작용제인 formoterol은 비용 증가는 있으나 작용 시간이 속효성과 같이 빨리 나타나고 부작용은 증가하지 않아 budesonide와 formoterol의 혼합제제를 급성 천식 악화의 초기에 증상 완화 효과를 위해 사용할 수 있다⁵⁰. 천식악화에서 간헐적인 흡입치료와 지속적인 흡입치료를 비교한 연구를 대상으로 한 메타분석 결과, 한 분석에서는 폐기능 변화 및 입원률에서 유의한 차이가 없었던 반면³⁹, 또다른 분석에서는 지속적인 흡입치료가 특히 폐기능이 나쁜 환자들에서 간헐적인 흡입치료에 비해 폐기능 향상 및 입원률 감소에 효과가 있음이 확인된 바 있다⁵¹. 또한 입원한 환자에서 필요할 때만 간헐적으로 흡입치료를 적용하는 것이 4시간 간격으로 주기적인 치료를 적용하였을 때와 비교하여, 입원기간이 짧고, 흡입약제 사용량과 약제 사용에 따른 심계항진이 적었다³⁸. 따라서 흡입속효성베타작용제는 급성 악화의 치료 초기에는 지속적으로 흡입하다가 상태가 호전되면 필요할 때만 간헐적으로 흡입하게 하는 것을 고려할 수 있다. 정맥주사로 베타작용제를 사용하는 것이 급성악화에 도움이 된다는 증거는 없다⁵².

(3) 에피네프린

피하 또는 근육 투여한 에피네프린은 아나필락시스나 혈관부종과 연관된 천식악화의 치료에 효과적이거나, 그 외 천식악화에서는 일반적으로 사용하지 않는다.

(4) 기타 기관지확장제

- Ipratropium bromide: 흡입속효성항콜린제로, 중등도-중증의 천식악화에서 흡입속효성베타작용제와 동시에 투여하면 흡입속효성베타작용제를 단독으로 투여하는 경우보다 기관지 확장효과가 증가되고⁵³, 입원률이 감소한다^{54,55}. 따라서, 흡입속효성베타작용제를 사용해도 충분한 기관지확장 효과를 얻을 수 없는 경우에 항콜린제를 같이 투여한다.
- 테오필린/아미노필린: 효과와 안정성을 볼 때, 천식의 급성악화에서의 역할은 흡입속효성베타작용제에 비하여 미미하다⁵⁶. 중증 천식의 급성악화에서 테오필린의 부가적인 치료 효과는 증명되지 못했다. 따라서, 천식 급성악화 환자에서 정주 아미노필린 사용은 권고하지 않는다⁵⁷.

(5) 전신스테로이드

전신스테로이드는 천식악화를 신속히 치료할 수 있는 약제이므로 다음의 상황에서는 초기에 사용할 것을 권장한다^{58,59}.



- 초기에 흡입속효성베타작용제를 흡입해도 효과가 불충분한 환자
- 평소 경구스테로이드를 복용하던 환자에서 천식 악화가 발생하였을 때
- 전신스테로이드 투여가 필요했던 천식악화 병력이 있는 환자

스테로이드의 경구 투여는 정맥 주사보다 덜 침습적이고 경제적이면서도 비슷한 치료 효과를 얻을 수 있는 장점이 있다^{60,61}. 그러나, 구토, 소화기 흡수 장애 등으로 복용이 불가능한 경우, 호흡곤란으로 인해 약제를 삼키기 어려운 경우, 비침습적 양압환자 또는 기관삽관이 필요한 경우에는 정맥으로 투여한다. 전신스테로이드의 효과가 나타나는 데는 최소한 4시간이 필요하며, 입원 환자의 효과적인 치료 용량은 하루 prednisolone으로 50 mg 1회 투여 혹은, hydrocortisone으로 200 mg/일 분할 주사를 권장하고 있다⁵⁹. 성인에서는 5-7일간의 사용이 10-14일간 사용한 것과 비슷한 효과를 보였다⁴². 이 정도의 용량에서 환자가 흡입스테로이드를 지속하고 있으면 전신 스테로이드를 굳이 서서히 감량할 필요는 없다⁶².

(6) 흡입스테로이드

흡입스테로이드는 천식악화에서 치료의 중요한 부분을 담당한다. 천식악화에서 흡입속효성베타작용제 단독 투여보다 흡입스테로이드제와의 병용투여가 더 큰 기관지확장 효과를 나타낸다⁶³. 흡입속효성베타작용제 단독 치료는 더 이상 권고되지 않는다. 또한, 흡입스테로이드는 경구스테로이드와 비슷한 정도로 재발을 방지하는데 효과적이다⁶⁴. 응급실에서 퇴원한 환자에서 흡입스테로이드를 전신스테로이드에 병용 투여한 군에서 전신스테로이드 단독 투여군보다 재발률을 감소시킨다는 근거는 부족하다. 천식악화 후에 흡입스테로이드를 규칙적으로 사용하면 경구스테로이드 복용과 비슷한 정도로 추후의 악화를 최소한으로 억제할 수 있으며, 고용량의 흡입스테로이드(하루 2.4 mg의 budesonide)는 하루 40 mg의 prednisolone과 비슷한 천식악화 예방효과를 가진다⁶⁵.

(7) 마그네슘

마그네슘 정맥주사(20분에 걸쳐 2 g을 1회 투여)는 천식 악화에 권장되는 치료는 아니다. 그러나, 일부 환자 즉, 방문 당시 FEV₁이 25-30%로 낮거나, 초기 치료에 반응을 보이지 않고 저산소증이 지속되는 경우, 첫 1시간 동안의 응급 치료 후에도 FEV₁이 60%가 넘지 않는 환자들에서 입원률을 낮추는데 도움이 될 수 있다⁶⁶. 흡입속효성베타작용제에 마그네슘 흡입치료를 추가하는 것은 입원률 감소 및 증상 개선에 도움이 되지 못하므로, 급성악화 환자에서 마그네슘 흡입치료를 하지 않을 것을 권고한다^{67,68}.

(8) 헬륨산소치료

헬륨과 산소의 병합투여와 산소 단독투여의 효과를 비교한 연구에서 특별한 효과를 입증하지 못하여 일상적인 사용은 추천되지 않는다. 다른 표준적인 치료에 반응이 없을 때 고려해 볼 수 있다⁶⁹.

(9) 항류코트리엔제

천식악화에서 항류코트리엔제의 투여는 일부 연구에서 폐기능 개선효과가 확인되었으나, 임상에서의 사용을 권장하기에는 부족하다⁷⁰⁻⁷².

(10) 진정제

수면제나 항불안제에 호흡을 억제시키는 효과가 있으므로 진정 효과가 있는 약은 천식의 급성악화 시에는 엄격하

게 제한해야 한다. 진정제 사용이 천식 사망과 관련이 있다는 보고도 있다⁷³.

(11) 비침습적양압환기

중증 천식악화에서 비침습적양압환기의 적용을 추천할 만한 근거는 아직까지 부족하며, 추가적인 연구가 필요하다⁷⁴. 비침습적양압환기를 환자에게 적용할 때는 주의 깊게 환자를 살펴야 한다. 안절부절 못하는 환자에게는 적용하지 말아야 하며, 비침습적양압환기를 계획하고 있을 때는 진정제를 사용하지 말아야 한다. 현재까지 중증 천식악화로 인한 호흡부전환자에서 비침습적기계환기요법의 효과가 확립되지 않았으므로 적용여부를 신중하게 고려한다.

(12) 항생제

호흡기감염을 강력히 시사하는 증거(예를 들면, 발열, 화농성 객담, 폐렴의 영상소견 등)가 없다면 천식악화에서 항생제 투여를 고려하지 않는다⁴⁴.

참고문헌

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. American journal of respiratory and critical care medicine 2009;180:59-99.
2. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 1996;154:889-893.
3. Pinnock H, Parke HL, Panagioti M, et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. BMC medicine 2017;15:64.
4. Gibson P, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. Thorax 2004;59:94-99.
5. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. New England Journal of Medicine 2018;378:1865-1876.
6. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. New England Journal of Medicine 2018;378:1877-1887.
7. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. Jama 2018;319:1485-1496.
8. Bateman ED, Reddel HK, Eriksson G, et al. Overall asthma control: the relationship between current control and future risk. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2010;125:600-608. e6.
9. Bousquet J, Boulet L-P, Peters MJ, et al. Budesonide/formoterol for maintenance and relief in uncontrolled asthma vs. high-dose salmeterol/fluticasone. Respiratory medicine 2007;101:2437-2446.
10. Buhl R, Kuna P, Peters MJ, et al. The effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on the risk of severe asthma exacerbations following episodes of high reliever use: an exploratory analysis of two randomised, controlled studies with comparisons to standard therapy. Respiratory research 2012;13:59.
11. Reddel H, Barnes D. Pharmacological strategies for self-management of asthma exacerbations. European Respiratory Journal 2006;28:182-199.

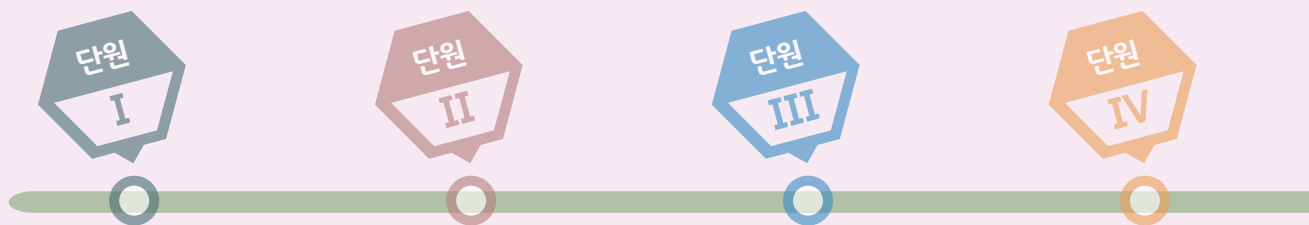


12. Quon BS, FitzGerald JM, Lemi re C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010.
13. FitzGerald J, Becker A, Sears M, Mink S, Chung K, Lee J. Doubling the dose of budesonide versus maintenance treatment in asthma exacerbations. *Thorax* 2004;59:550-556.
14. Harrison T, Osborne J, Newton S, Tattersfield A. Doubling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: randomised controlled trial. *The Lancet* 2004;363:271-275.
15. Osborne J, Mortimer K, Hubbard RB, Tattersfield AE, Harrison TW. Quadrupling the dose of inhaled corticosteroid to prevent asthma exacerbations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2009;180:598-602.
16. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, et al. Quadrupling inhaled glucocorticoid dose to abort asthma exacerbations. *New England Journal of Medicine* 2018;378:902-910.
17. Richards RN. Side effects of short-term oral corticosteroids. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2008;12:77-81.
18. Shim CS, Williams Jr MH. Evaluation of the severity of asthma: patients versus physicians. *The American journal of medicine* 1980;68:11-13.
19. Atta J, Nunes MdPT, Fonseca-Guedes CHF, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbations. *Brazilian journal of medical and biological research* 2004;37:1321-1330.
20. Nowak RM, Tomlanovich MC, Sarkar DD, Kvale PA, Anderson JA. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma: predicting patient outcomes. *Jama* 1983;249:2043-2046.
21. Findley LJ, Sahn SA. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80:535-536.
22. Wilson MM, Irwin RS, Connolly AE, Linden C, Manno MM. A prospective evaluation of the 1-hour decision point for admission versus discharge in acute asthma. *Journal of intensive care medicine* 2003;18:275-285.
23. Kelly A-M, Kerr D, Powell C. Is severity assessment after one hour of treatment better for predicting the need for admission in acute asthma? *Respiratory medicine* 2004;98:777-781.
24. Grunfeld AF, FitzGerald JM. Discharge considerations for adult asthmatic patients treated in emergency departments. *Canadian Respiratory Journal* 1996;3:322-327.
25. Pollack Jr CV, Pollack ES, Baren JM, et al. A prospective multicenter study of patient factors associated with hospital admission from the emergency department among children with acute asthma. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 2002;156:934-940.
26. Weber EJ, Silverman RA, Callahan ML, et al. A prospective multicenter study of factors associated with hospital admission among adults with acute asthma. *The American journal of medicine* 2002;113:371-378.
27. Rowe BH, Villa-Roel C, Abu-Laban RB, et al. Admissions to Canadian hospitals for acute asthma: a prospective, multicentre study. *Canadian respiratory journal* 2010;17:25-30.
28. Gibson PG, Powell H, Wilson A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane database of systematic reviews* 2002.
29. Busse WW, Geha RS. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*: Elsevier Health Sciences; 2004.
30. Bailey WC, Richards JM, Brooks CM, Soong S-j, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Archives of Internal Medicine* 1990;150:1664-1668.
31. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *Bmj* 1996;312:748-752.
32. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002.
33. Cot  J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based

- on self-management plans following treatment optimization. American journal of respiratory and critical care medicine 1997;155:1509-1514.
34. Jones K, Mullee M, Middleton M, Chapman E, Holgate S. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. British Thoracic Society Research Committee. Thorax 1995;50:851-857.
 35. Turner MO, Taylor D, Bennett R, FitzGerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. American Journal of respiratory and critical care medicine 1998;157:540-546.
 36. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. American journal of respiratory and critical care medicine 1995;151:353-359.
 37. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. Cochrane database of systematic reviews 2013.
 38. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan M. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. European Respiratory Journal 1999;13:290-294.
 39. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent β -agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. Chest 2002;122:160-165.
 40. Selroos O. Dry-powder inhalers in acute asthma. Therapeutic delivery 2014;5:69-81.
 41. Newman KB, Milne S, Hamilton C, Hall K. A comparison of albuterol administered by metered-dose inhaler and spacer with albuterol by nebulizer in adults presenting to an urban emergency department with acute asthma. Chest 2002;121:1036-1041.
 42. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation; a randomized study. Internal medicine 2000;39:794-797.
 43. Jones A, Munavvar M, Vail A, et al. Prospective, placebo-controlled trial of 5 vs 10 days of oral prednisolone in acute adult asthma. Respiratory medicine 2002;96:950-954.
 44. Normansell R, Sayer B, Waterson S, Dennett EJ, Del Forno M, Dunleavy A. Antibiotics for exacerbations of asthma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018.
 45. Cates C, FitzGerald JM. Asthma. Clinical evidence 2002;1506-1529.
 46. Chien JW, Ciufo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. Chest 2000;117:728-733.
 47. Rodrigo GJ, Verde MR, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. Chest 2003;124:1312-1317.
 48. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. Annals of emergency medicine 1993;22:1842-1846.
 49. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 1995;75:41-47.
 50. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2010;104:247-252.
 51. Camargo Jr C, Spooner C, Rowe B. Continuous versus intermittent β -agonists in the treatment of acute asthma (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003.
 52. Travers AA, Jones AP, Kelly KD, Carlos Jr A, Barker SJ, Rowe BH. Intravenous β_2 -agonists for acute asthma in the emergency department. Cochrane Database of Systematic Reviews 2001.
 53. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. The American journal of medicine 1999;107:363-370.



54. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth III CE, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-372.
55. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1862-1868.
56. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta 2-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
57. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119:1480-1488.
58. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;281:2119-2126.
59. Manser R, Reid D, Abramson MJ. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001.
60. Ratto D, Alfaro C, Sipsey J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *Jama* 1988;260:527-529.
61. Harrison B, Hart G, Ali N, Stokes T, Vaughan D, Robinson A. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *The Lancet* 1986;327:181-184.
62. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of internal medicine* 1987;147:2201-2203.
63. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:698-703.
64. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *Journal of Asthma* 1998;35:647-655.
65. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, et al. A Randomised Controlled Trial of High Dose, Inhaled Budesonide Versus Oral Prednisone in Patients Discharged from the Emergency Department following an Acute Asthma Exacerbation. *Canadian respiratory journal* 2000;7:61-67.
66. FitzGerald J. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *The Western journal of medicine* 2000;172:96.
67. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *New England Journal of Medicine* 1999;340:197-206.
68. Rowe BH, Bretzlaff J, Bourdon C, Bota G, Blitz S, Camargo Jr CA. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000.
69. Colebourn C, Barber V, Young J. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62:34-42.
70. Ramsay CF, Pearson D, Mildenhall S, Wilson AM. Oral montelukast in acute asthma exacerbations: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011;66:7-11.
71. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
72. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126:1480-1489.
73. FitzGerald M, JM, Macklem M, P. Fatal asthma. *Annual review of medicine* 1996;47:161-168.
74. Lim WJ, Akram RM, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.





중증 천식

- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma)은 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우 또는 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우를 말한다.
- 중증 천식(severe asthma)은 난치성 천식 중 치료에 대한 순응도가 좋고 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있으며, 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우를 말한다.
- 중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하고 이에 따라 추가 치료제를 선택한다.
- 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려하고, 그렇지 않은 경우에는 비생물학적 제제 추가를 고려한다.
- 생물학적 제제를 추가하였을 경우 투여 시작 3-4개월 후, 이후 3-6개월마다 그 반응을 평가하여 투여 지속 여부를 결정하여야 한다.

1. 중증 천식의 정의

중증 천식의 정의에 대해 명확한 동의는 없으나, 고용량 흡입스테로이드 및 그 이상의 조절제를 쓰고도 조절이 잘 되지 않는 천식으로 정의된다. 영문 표기도 다양해서 “difficult-to-treat asthma, difficult-to-control asthma, therapy-resistant asthma, steroid-dependent resistant asthma, brittle asthma, refractory asthma, severe asthma” 등의 이름으로 불렸다. 최근 유럽 연구에 의하면, 25-45%의 환자들이 천식 조절 상태에 도달하지 못하고 있었으며¹, 환자 순응도를 철저히 관리한 임상연구에서도 20% 정도의 환자는 천식의 조절에 이르지 못하고 있었다². 이렇듯, 천식의 높은 유병율과 잘 조절되지 않은 천식 환자의 비율이 적지 않은 점을 감안할 때, 중증 천식에 대한 치료들은 향후 지속적으로 중요한 과제가 될 것으로 보인다. 역사적으로 각 지침에서의 중증 천식의 정의는 다음과 같다(표 6-1).

2019년 GINA는 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma), 난치성 천식(difficult-to-treat asthma), 중증 천식(severe asthma)의 개념을 명확히 정리하여 발표하였고 이는 큰 변화 없이 2021년까지 이어지고 있다. GINA 2021에서 중증 천식의 정의는 아래와 같다⁶.

- 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma): 아래의 두가지 항목 중 하나
 - 조절되지 않는 천식 증상 (빈번한 천식 증상 또는 증상 완화제의 사용, 천식으로 인한 활동 제한 또는 야간수면 방해)
 - 년 2회 이상의 경구용 스테로이드가 필요한 천식 악화 또는 년 1회 이상의 입원이 필요한 중증 천식 악화

- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma): 아래 중 하나의 경우
 - 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우
 - 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우
- 중증 천식(severe asthma): 난치성 천식 중 아래의 경우에 모두 해당하는 경우
 - 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음.
 - 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

정리하면, 중증 천식의 진단을 위해서는 임상 병력과 진단적 검사를 토대로 하여 천식의 진단을 확실히 하여야 하며, 이때 천식으로 오인할 수 있는 다른 감별 질환들을 함께 고려하여야 한다. 또한 교정 또는 치료가 가능한 동반 질환에 대한 치료가 함께 이루어져야 하며, 천식 자체에 대한 치료의 최적화를 최소 3-6개월동안 거쳐야 한다⁷. 특히, 중증 천식으로 진단하기 전에 환자가 약물을 잘 사용하는지 약물 순응도의 확인이 매우 중요하다^{8,9}.

표 6-1. 지침에 따른 중증 천식의 정의

지침	용어	정의
ERS/ATS 2013 ³	Severe asthma	고용량 흡입스테로이드와 2차 조절제 혹은 전신스테로이드를 써야 조절되거나 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식
GINA 2014 ⁴	Difficult-to-treat asthma	동반질환, 낮은 순응도, 알레르기 항원에 의한 노출 등의 여러 인자로 인해 조절이 어려운 천식환자
	Treatment-resistant/refractory asthma	1) 천식 진단이 명확하고, 2) 고용량 흡입스테로이드 및 지속성베타작용제와 같은 2차 조절제(전신스테로이드)의 사용에도 불구하고 증상 및 악화가 있고, 3) 치료 단계 내림을 할 경우 동반 증상이나 천식의 조절이 악화되는 경우
	Severe asthma	Refractory asthma를 포함하며, 동반질환에 대한 반응이 불완전한 경우
GINA 2019 ⁵	Difficult-to-treat asthma	GINA 4-5단계의 치료(고용량의 흡입스테로이드와 2차 조절제 혹은 전신스테로이드 유지)가 필요하거나 이 치료에도 조절되지 않는 천식
	Severe asthma	최적화된 GINA 4-5단계의 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절도 불구하고 조절되지 않거나 고용량의 천식 약제를 줄이면 악화되는 천식

2. 중증 천식의 역학과 부담

중증 천식은 전체 천식 인구의 일부를 차지하지만, 높은 질병부담 및 사망률 등으로 인하여 천식 치료의 큰 부분을 차지하고 있는 문제이다. 일반적으로 전문가들의 추정에 따르면 전체 천식의 약 5-10%가 중증 천식으로 추정되나^{10,11}, 각 연구에서의 정의가 다양하며 몇몇 역학 연구에서도 그 결과는 차이가 크다⁷. 일례로 29개 국가에서 증상 및 천식

의 조절정도, 치료 약제 등을 토대로 이루어진 Asthma Insights and Reality surveys (AIR) 연구에서, 성인의 중증 지속성 천식의 유병율은 아시아-태평양지역에서 약 12.5%, 서유럽에서 약 20.5%로 보고되었다^{12,13}. GINA에서는 약물의 지속적인 사용을 엄격하게 평가한 독일의 연구를 바탕으로 천식에서 난치성 천식과 중증 천식이 차지하는 비율을 각 17%, 3.7%로 추정하였다¹⁴.

또한 중증 천식의 질병 부담은 일반적인 천식에 비하여 상당히 크다. 상대적으로 적은 비율에도 불구하고 중증 천식의 누적 사망률은 일반적인 천식과 비교하여 1.5배 이상 더 높다고 보고되었으며¹⁵, 소요되는 의료 비용 역시 훨씬 더 높은 것으로 보고되었다¹⁶.

한국의 경우 최근 중증 천식의 정의에 따라 조사한 신뢰도가 높은 연구는 많지 않으나 몇몇 주목할 만한 연구들이 존재한다⁷. 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구에서 천식 환자 중 3-5%가 입원을 경험하며 2-4%가 응급실을 방문한다고 보고되었으며¹⁷, 고용량의 흡입스테로이드를 사용하는 중증 천식이 전체 천식의 약 11%를 차지한다는 보고가 있었다¹⁸.

중증 천식의 사망률에 대한 국내 자료는 아직 미미한 실정이나, 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 자료에 따르면 국내 천식의 표준 사망률은 인구 십만명당 4.2명으로 OECD 평균보다 3배가량 높으며¹⁹, 이중 상당한 부분이 중증 천식과 연관이 있을 것으로 추정된다. 한 연구에 따르면 한국에서 중증 천식의 의료비용은 경증 천식과 비교하여 약 9배가량 더 높다고 보고되었다²⁰.

3. 난치성/중증 천식의 평가 및 관리

1) 진단 확인

(1) 전문가 혹은 중증 천식 클리닉에 의뢰하여야 할 경우

다음과 같은 경우에는 우선적으로 전문가 혹은 중증천식 클리닉에 의뢰할 것을 고려한다.

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스가 있는 경우
- 증상의 원인이 감염질환 혹은 심혈관질환으로 의심되는 경우
- 증상의 원인이 기관지 확장증과 같은 합병증으로 의심되는 경우
- 여러 동반 질환이 존재하는 경우

(2) 천식 주요 증상 확인

철저한 병력 청취와 신체 진찰을 통해 환자가 호소하는 증상이 전형적인 천식에 의한 것인지 아니면 천식 이외의 질환이나 동반 질환에 의한 것인지 확인이 필요하다.

천식 주요 증상에 대한 천식 이외의 고려할 상태 혹은 질환은 다음과 같다.

- 호흡곤란: 만성폐쇄성폐질환, 비만, 심혈관질환, 컨디션저하
- 기침: 성대기능부전, 상기도기침증후군, 위식도역류질환, 기관지확장증, ACE억제제 복용
- 천명: 비만, 만성폐쇄성폐질환, 기관-기관지연화증, 성대기능부전

(3) 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

중증 천식이 의심되는 환자의 12-50%에서 최종적으로 천식으로 진단되지 않기 때문에 정확한 진단 확인이 매우 중요하다²¹. 우선 기준 폐기능을 평가하고 가변적인 호기 기류제한을 객관적으로 확인하기 위해서 기관지확장제 투여 전후로 폐활량을 측정한다. 만약 초기 가역성 검사가 음성이라면 증상이 있을 때 반복적으로 검사하는 것을 고려한다. 기류-용적 곡선을 평가하여 상기도 폐쇄가 있는지 확인한다. 가역성 검사가 정상이거나 불가능한 경우에는 매일 최대호기유량을 측정하여 변동성이 있는지 평가한다. 만약 기관지확장제 등의 약제를 중단할 수 있다면 기관지유발검사를 고려한다. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서의 천식 확진의 방법에 대한 자세한 내용은 표 3-5를 참고한다.

2) 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

조절되지 않는 증상, 악화, 삶의 질 저하에 영향을 주는 요인과 치료가 가능한 요인에 대해서 체계적으로 검토한다. 수정 가능한 주요 요인은 다음과 같다.

- 잘못된 흡입기 사용법 (최대 80%의 환자에서 관찰됨)
- 최적이지 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환
- 수정 가능한 위험 요인 및 유발 요인
- 속효성베타작용제의 규칙적 사용 혹은 과용
- 불안, 우울증, 사회 및 경제적 문제
- 약물 부작용

3) 천식 관리의 검토 및 최적화

천식, 동반 질환, 확인된 증상과 악화에 영향을 주는 요인에 대한 치료를 검토하고 최적화한다.

- 천식 자가관리교육을 제공하고 개인화된 천식행동지침을 가지고 있고 적용가능한지를 확인한다.
- 흡입 조절제 약물의 최적화: 흡입기가 환자에게 적합한지 확인한다. 환자의 흡입기 사용법을 확인하여 교육하고 방문할 때마다 흡입기 사용법을 다시 확인한다²². 의도적 또는 비의도적인 치료에 대한 순응도 저하에 대해서 환자와 상의한다²³. 악화 위험을 줄이기 위해서 가능하다면 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법으

로 전환한다²⁴.

- 환자에게 도움이 되는 경우, 동반질환, 조절 가능한 증상, 그리고 악화에 영향을 미치는 요인에 대한 치료를 한다. 천식을 악화시키는 약물은 피하도록 한다. 필요한 경우 정신 건강 문제도 관리하도록 한다.
- 금연, 운동, 체중감소 등 필요한 비약물적 추가 요법을 고려한다(표 4-2 참고).
- 중간/고용량 흡입스테로이드에 이전에 투여하지 않았던 지속성베타작용제, 지속성항콜린제, 항류코트리엔제 등 비생물학적 약물의 추가 투여를 고려한다.
- 현재 투여하고 않고 있다면 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 투여를 고려한다.

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

전문가 혹은 중증천식클리닉에 의뢰 고려

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신 스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스에 있는 경우
- 증상의 원인이 감염질환 혹은 심혈관질환이 의심되는 경우
- 증상이 기관지 확장증과 같은 합병증으로 의심되는 경우
- 여러 동반 질환의 존재하는 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

3. 천식 관리의 검토 및 최적화

- 천식 자가관리 및 천식행동지침 교육
- 치료의 최적화: 흡입기 사용법 교육, ICS-formoterol 유지 완화 요법으로 전환
- 동반질환 및 조절 가능한 증상 및 악화 인자 치료
- 비약물적 추가 요법 고려(표4-2 참고)
- 비생물학적 약물의 추가 투여 고려
- 고용량 ICS-LABA 고려

4. 최적화 치료 후 치료 반응 검토 (3-6개월)

- 증상 조절
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

최적화 치료 유지

단계내림고려

- 경구용 스테로이드부터

조절됨

조절안됨

조절안됨

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

그림 6-1. 난치성 천식의 평가 및 관리 알고리즘

4) 3-6개월 최적화 치료 후 치료 반응 검토

최적화된 천식 관리에 대한 반응을 검토한다. 검토 주기는 임상적 긴급성과 변경된 치료 사항에 따라 달라진다. 치료에 대한 반응을 평가할 때 특히 다음의 사항을 검토한다.

- 증상 조절 (증상 빈도, 증상 완화제 사용, 야간수면방해, 활동 제한)
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

최적화된 치료에도 불구하고 천식이 조절되지 않는다면 중증 천식으로 진단한다. 이 경우 전문가 혹은 중증 천식 클리닉으로 의뢰한다. 만약 천식이 잘 조절된다면 단계 내림을 고려한다. 우선 전신스테로이드를 감량하거나 중단하고, 다음으로 추가 천식 약물을 끊고, 마지막으로 흡입스테로이드 용량을 감량한다. 단계 내림 관련 자세한 내용은 표 4-4를 참고하면 된다.

고용량의 천식 약제 투여 중 단계 내림을 하였을 때 증상이 조절되지 않거나 악화가 발생된다면 중증 천식으로 진단한다. 이전 잘 조절되던 고용량의 천식 약제를 다시 투여하고 전문가 혹은 중증 천식 클리닉으로 의뢰한다. 만약 단계 내림을 하였을 때 증상이 잘 조절되고 악화가 발생되지 않는다면 중증 천식은 아니므로 최적화 치료를 유지하면 된다.

4. 중증 천식의 표현형

중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하고 이에 따라 추가 치료제를 선택할 수 있다. 중증 천식의 염증 반응은 2형 염증과 비2형 염증으로 분류할 수 있다.

1) 2형 염증성 천식

2형 염증은 천식의 환자의 50%~70%에서 나타난다²⁵⁻²⁸. IgE 의존성 반응에 의한 알레르기성 천식과 비알레르기 호산구성 천식 모두 2형 염증성 천식에 포함된다²⁹. 호산구, Th2 세포, B 세포, type 2 innate lymphoid cells (ILC2), 그리고 호염기구 등이 2형 염증에 관여한다. 흡입 알레르기항원, 세균, 바이러스, 또는 자극성물질이 기도상피세포를 자극하면 thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33 등의 매개체가 활성화되고 이로 인해 분비되는 IL-4, IL-5, IL-13 등의 Th2 사이토카인이 2형 염증에 중요한 역할을 한다. IL-4와 IL-13은 호산구의 기도로의 이동을 촉진시키고 IL-5는 호산구의 분화 및 생존에 중요한 역할을 한다. 객담과 말초혈액호산구 수치, FeNO 수치, IgE는 2형 염증과 관련된 생물학적 지표이다^{30,31}.

대체로 2형 염증성 천식은 흡입스테로이드에 좋은 반응을 보이지만³², 심한 2형 염증은 조절되지 않는 천식 증상과

삶의 질의 저하, 폐기능의 저하, 그리고 경구스테로이드 치료의 높은 필요성과 연관 있으며³³, 이로 인한 장기간 경구스테로이드 투여로 인해 발생하는 합병증이 큰 문제이다^{16,34}. 2형 염증 천식 환자에서 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 비부비동염, 그리고 호산구성 식도염이 높은 빈도로 동반된다³⁵⁻³⁷.

불응성 2형 중증 천식의 진단은 고용량의 흡입스테로이드 (또는 최소 용량의 경구스테로이드) 치료 중에 측정된 말초혈액 호산구치 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO ≥ 20 ppb, 객담호산구 $\geq 2\%$, 혹은 천식이 알레르기항원에 의해 유발되었을 경우 중 하나 이상을 만족할 경우에 고려해야 한다²⁵.

2) 비2형 염증성 천식

비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보인다. 일반적으로 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다. 비만, 흡연, 늦게 발병된 천식 (late onset asthma), 또는 직업성 천식이 이에 속하는 경우가 많다.

5. 중증 천식의 추가 치료

동반질환을 치료하고, 흡입스테로이드 사용법에 문제가 없음에도 불구하고 증상이나 악화가 지속되는 중증 천식 환자는 추가 치료제를 고려해야 한다. 비용-효과를 고려하여 생물학적 제제 이외에 사용할 수 있는 약물의 추가를 우선시 투여하고, 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려할 수 있다(그림 6-2).

1) 생물학적 제제 (biologics)

생물학적 제제는 2형 중증 천식의 추가 치료로 투여할 수 있으며 현재 국내에서는 항 IgE (omalizumab), 항 IL-5 (mepolizumab과 reslizumab)/항 IL-5R (benralizumab), 항 IL-4R α (dupilumab)의 5가지 제제를 사용할 수 있다. 생물학적 제제는 2형 천식환자의 특성에 따라 치료효과가 다르지만 치료 전 반응을 예측할 수 명확한 생물학적 지표는 현재까지 없으며, 말초혈액과 객담 호산구 수, FeNO 수치, 2형 염증반응과 관련된 동반 질환, 그리고 비용 등을 잘 고려하여 약제를 선택해야 한다³⁰.

(1) 항 IgE 제제

항 IgE 제제(Omalizumab)는 알레르기 항원의 자극으로 유리된 IgE에 결합하여 IgE가 비만세포와 호염기구의 표면에 있는 IgE 고친화성 수용체에 결합을 방해하는 단일클론 항체이다³⁸. 가장 먼저 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 생물학적 제제이며, 국내에서는 2007년에 사용 승인을 받았고 생물학적 제제 중 유일하게 건강보험 급여가 적용되었다. 급여 기준은 6세 이상의 알레르기성 중증 천식환자에서 IgE의 수치가 76IU/mL 이상, 통년성 알레르기 항원에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부반응 양성, FEV1값이 예상 정상치의 80%미만, 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 스테로이드가 요구되는 천식 급성 악화가 2회 이상 발생을 모두 만

죽어야 한다. 치료 후 16주에 반응 여부는 장기적인 반응의 예측에 유용한 인자로 16주에 반응이 없다면 약물 중단을 고려해야 한다. 용량과 투여 간격은 몸무게와 총 혈청 IgE 수치에 따라 결정되며, 2-4주 마다 피하로 주사하고 최

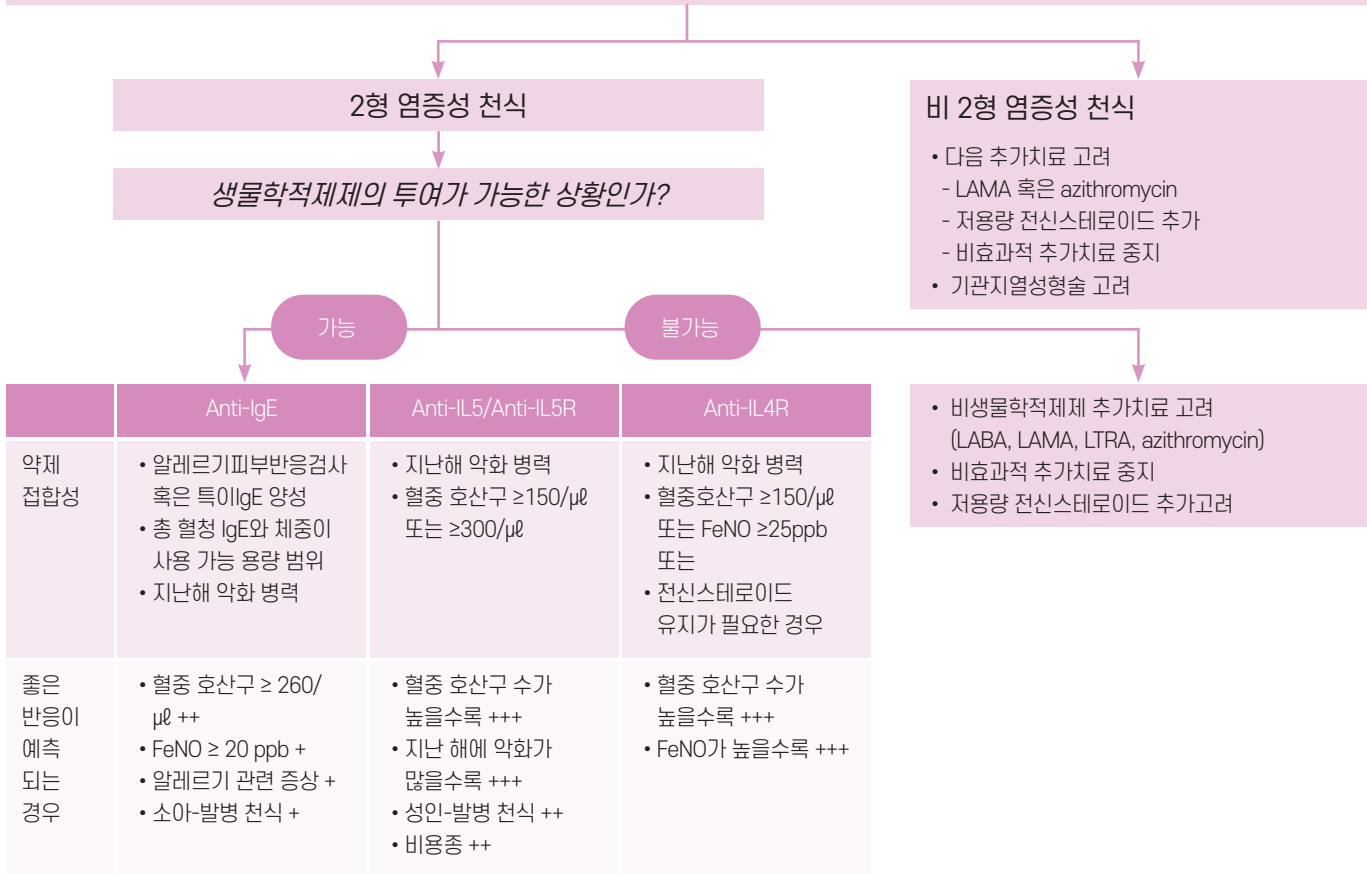
중증천식

- 치료에 대한 순응도가 높으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음
: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

2. 중증천식의 추가치료



3. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

- 생물학적제제 사용 시작 3-4개월, 첫 평가후 3-6개월마다 다음 항목을 평가
 - 천식 증상 조절, 천식 악화의 빈도 및 중등도, 폐기능 등
 - 2형 염증반응과 관련된 동반 질환: 비용증, 아토피피부염 등
 - 약물 사용: 전신스테로이드를 비롯한 치료약물의 강도 및 그 이상반응
 - 환자 만족도

그림 6-2. 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘

소 4개월 이상의 투여가 권장된다³⁹.

Omalizumab 치료는 중증 천식 환자에서 급성 악화의 횟수와 경구스테로이드 사용량을 줄였으며 천식 조절과 삶의 질을 향상시켰다⁴⁰⁻⁴⁴. 혈청 IgE 수치와 아토피 유무는 치료의 반응과 연관이 없었으나 FeNO, 말초혈액 호산구수, 혈청 periostin 등이 약제 반응과 연관이 있음이 보고되었다⁴⁴⁻⁴⁷. 특히, 말초혈액 호산구가 260/ μ l 또는 FeNO가 20 ppb 이상일 경우 Omalizumab 치료에 대한 좋은 반응을 보였다⁴⁵.

Omalizumab는 대체로 안전한 약제이며 주사한 부위의 통증이 가장 흔한 부작용이다^{39,48,49}. Omalizumab에 의한 아나필락시스 발생 빈도는 0.1-0.2%이고, 첫 3회 투여 이내에 발생하므로 첫 3회 동안은 주사 후 2시간동안, 이후에는 30분간 투여 후 주의하여 관찰하여야 한다^{50,51}. Omalizumab은 아나필락시스에 대처할 수 있는 의료기관에서 전문 의료진의 감독 아래에서 투여되어야 한다^{51,52}.

(2) 항IL-5/5Ra 제제

IL-5는 호산구의 분화, 증식 및 생존에 중요한 역할을 하는 2형 사이토카인이다. IL-5 또는 그 수용체에 대한 항체는 중증 천식의 치료에 좋은 효과를 보였고 FDA 허가를 받았다. 국내에서는 IL-5를 표적으로 하는 Mepolizumab과 Reslizumab 또는 IL-5 수용체 α 를 표적으로 하는 benralizumab이 18세 이상의 성인에서 허가를 받았다.

Mepolizumab은 IL-5와 결합하여 IL-5의 수용체에 결합하는 것을 막는다. Mepolizumab은 100mg를 피하주사로 4주마다 사용이 권장되며 국내에서 기존 치료에 적절하게 반응하지 않는 중증 호산구성 천식(치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300/ μ l 이상 또는 치료 시작시 혈중 호산구 150/ μ l 이상) 치료의 추가 요법으로 허가되었다. Mepolizumab 치료는 급성악화 빈도와 경구스테로이드 사용량을 감소시키고, 폐기능, 증상, 그리고 삶의 질을 개선시켰다^{40,53,54}. Mepolizumab는 혈중 호산구 수치가 높을수록, 지난 1년간 중증악화 횟수가 많을수록 더 좋은 반응을 보였다⁵⁵. Mepolizumab 투약은 대체로 안전하지만 드물게 아나필락시스, 대상포진, 기생충 감염을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다^{3,17}.

Reslizumab도 IL-5와 결합하여 IL-5의 수용체에 결합하는 것을 막는 단일클론 항체이다. 투여 용량은 체중에 기반하여 3mg/kg의 용량으로 4주마다 20~50분 동안 정맥 투여한다. 국내에서는 18세 이상의 중증 호산구성 천식(치료 시작 시 혈중 호산구 수치가 400/ μ l 이상) 치료의 추가 요법으로 허가 받았다. Reslizumab은 고용량 흡입스테로이드 치료에도 천식증상이 조절되지 않고 중증악화를 경험한 혈중 호산구 400/ μ l 이상의 천식환자 대상 임상연구에서 급성 악화를 50% 감소시켰고 폐기능을 호전시켰다^{54,56,57}. 경구스테로이드제 감량에 대한 근거는 명확하지 않다⁵⁴. Reslizumab 투약은 대체로 안전하지만 드물게 아나필락시스가 보고되므로 주의를 요한다.

Benralizumab은 IL-5 수용체의 α 소단위에 직접 결합하는 단일클론 항체로 호산구의 증식과 활성을 막고 사멸을 촉진한다. Benralizumab는 30mg을 4주마다 3회 피하주사하고 그 이후에는 8주마다 투여한다. Benralizumab은 8주마다 투여가 가능한 유일한 생물학적 제제이다^{6,52}. 국내에서는 기존 치료로 적절하게 조절되지 않는 성인 중증 호산구성 천식 환자에서 추가 치료제로 승인되었다. 고용량 흡입스테로이드 치료에도 천식증상이 조절되지 않고 2회 이상의 악화를 경험한 혈중 호산구 300/ μ L 이상의 천식환자에서 급성악화 빈도와 전신스테로이드 사용을 감소시켰으며, 삶의 질을 호전시켰다⁵⁸⁻⁶⁰. Benralizumab 치료의 급성악화 감소효과는 높은 말초혈액 호산구 수치와 잦은 급성악화를 보였던 환자에서 더 좋았다. 2년까지 장기간 Benralizumab을 사용한 연구에서 치료 효과와 안정성이 보고

되었다⁶¹. 드물게 과민반응 부작용이 있으므로 주의를 요한다.

(3) 항 IL-4Ra 제제

Dupilumab은 IL-4 수용체 α 소단위에 결합하는 단일클론 항체로 IL-4와 IL-13의 신호전달을 차단한다. 국내에서 기존 치료에 조절되지 않는 12세 이상의 중증 호산구성 천식(혈중 호산구 $150/\mu\text{l}$ 이상 또는 호기산화질소 25 ppb 이상) 또는 경구스테로이드 의존성 천식의 추가 치료로 허가를 받았다. 아토피 피부염 치료로는 급여 사용이 가능하다. 400mg 또는 600mg를 피하 주사 후 2주간격으로 200mg 또는 300mg으로 투여한다. 스테로이드 의존성 중증 천식 환자에게는 600mg 피하 주사 후 2주 간격으로 300mg을 투여한다. Dupilumab치료는 급성악화를 감소시키고 폐 기능, 삶의 질, 천식 조절을 향상시켰으며, 혈중 호산구 $150/\mu\text{l}$ 이상 이거나 FeNO 25 ppb이상일 때 치료 반응이 좋았다^{62,63}. 또한 중증 스테로이드 의존성 천식에서 경구스테로이드 사용 용량 감소 효과를 보였다⁶⁴. Dupilumab 투여는 대체로 안전하며 주사 부위 피부 반응이 가장 흔한 부작용이며 일시적인 호산구증가증이 나타날 수 있다^{52,62}.

2) 지속성항콜린제

흡입 지속성항콜린제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)는 만성 기도 질환에서 오랜 기간 사용해 온 기관지 확장제로, 천식의 경우 기존 흡입스테로이드 치료에 추가요법으로 사용되고 있다. 중증 천식에서 폐기능 개선, 증상 개선, 악화발생까지의 시간 개선 등 효과를 보여⁶⁵⁻⁶⁹, 이러한 결과를 바탕으로 중증 천식 치료에서 적용될 수 있다. 성인의 천식치료 4단계 또는 5단계에서 중등도 또는 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 치료에도 증상이 지속되고 조절되지 않는 경우에 흡입 지속성항콜린제를 추가할 수 있다. 조절되지 않는 천식 또는 중증 천식의 표현형이 비2형 염증성 천식인 경우, 이전에 시도되지 않았다면 흡입 지속성항콜린제를 추가할 수 있다. 저용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 사용하는 경우에는 흡입 지속성항콜린제의 추가보다 흡입스테로이드 용량의 증가를 권한다. 흡입스테로이드-흡입지속성항콜린제의 경우 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제와 비교에 대한 자료는 충분하지 않아 권고되지 않으며, 현재 GINA를 포함한 대부분의 진료지침에서 지속성베타작용제(LABA)의 대체 약제로는 권고하지 않는다.

3) Macrolide

Macrolide계 항생제는 항염증 효과와 면역조절작용이 있어 다양한 만성호흡기질환(예; 미만성 범세기관지염, 낭포성섬유증, 기관지확장증, 만성폐쇄성폐질환 등)의 악화를 감소시키는 효과가 있다고 알려져 있다^{70,71}. 천식에 대한 macrolide계 항생제의 효과는 소규모이거나 일관되지 않았으나^{72,73}, 최근 메타연구를 통해 azithromycin의 효과에 대한 근거가 발표되었다. Azithromycin을 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제에도 조절되지 않으며, 연간 2회 이상의 중증 급성악화를 경험한 중증 천식환자에게 주 3회 250mg 또는 500mg 투여 시 악화가 감소하였으며, 삶의 질이 향상되었다^{74,75}. AZISAST 연구에서 azithromycin의 사용이 중증의 비호산구성천식 환자에서 급성 악화의 감소와 삶의 질 지표 향상이 보였고⁷⁴, AMAZES 연구에서 지속적으로 조절되지 않는 천식의 급성악화를 줄이고 삶의 질을 개선하였다⁷⁵. 하지만 흡연자를 대상으로 12주 투여한 연구에서는 효과를 증명하지 못했고⁷⁶, 장기간 사용시

설사, 청력 감소, 간 손상, 부정맥 및 심혈관계 사망 등의 합병증을 유발할 수 있으며, 비결핵항산균 등의 항생제 내성 문제로 인하여 선택적 사용과 장기처방시 주의가 필요하다^{74,75,77-79}.

Azithromycin의 추가치료는 전문가의 판단 또는 협의진료 후에만 권고된다. 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용에도 증상이 지속되고 조절되지 않는 중증 천식에서, 천식치료 5단계에서 추가해 볼 수 치료이다. 주 3회 250mg 또는 500mg 투여가 가능하며, 투여 전 마이코박테리아 여부 감별위한 객담 검사, long QTc 여부를 확인하기 위한 ECG 등이 수행되어야 한다. 주3회 500mg 치료시 설사가 보다 자주 수반된다. 치료는 적어도 6개월 이상 유지하는 것으로 권고한다. 중증의 2형 염증성 천식에서 생물학적 제제가 적용하기 어려운 경우에 고려하거나, 중증의 비2형 염증성 천식에서 사용 가능하다.

다만, 이러한 목적으로 azithromycin을 처방할 경우 아직 식품의약품안전처 허가사항과 보건복지부 고시에 정하고 있는 급여기준에 해당되지 않음을 환자에게 충분한 설명하고 동의를 얻어야 한다.

4) 항류코트리엔제

항류코트리엔제(leukotriene receptor antagonist, LTRA)의 추가는 중간용량 혹은 고용량 흡입스테로이드로 조절이 잘 되지 않는 지속성 천식에서 지속성베타작용제를 추가한 것만큼 효과적이지 못하다⁸⁰⁻⁸². 지속성베타작용제를 흡입하고 있지 않은 중증천식 환자에서 항류코트리엔제 추가가 폐기능 향상을 보였지만^{81,83,84}, 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제 사용으로 조절되지 않는 천식에서 항류코트리엔제를 추가했을 때에는 일관된 결과를 보이지 않았다^{85,86}. 일부 60세 이상 노인중증 천식에서 항류코트리엔제 추가가 급성악화의 빈도를 줄였고⁸⁷, 최근 코크란 자료분석에서 일정 농도의 흡입스테로이드 사용에도 조절되지 않는 성인 천식에서 항류코트리엔제가 중등도 및 중증 천식 악화를 줄이고 폐기능 악화를 막을 수 있다고 보고하였지만⁸⁸, 흡입스테로이드와 비교한 자료가 없으며, 흡입스테로이드의 용량 감소나 대체제로서의 효과에 대한 근거는 부족하다^{6,88}. 따라서, 중증 2형 염증성 천식에서, 생물학적 제제를 추가하기 어려운 경우, 추가 요법으로 고려가능하며, 비2형 염증성 천식에서는 아직 근거가 드물다.

5) 저용량 전신스테로이드

중증 천식은 대부분 스테로이드에 대한 반응이 상대적으로 낮다. 이를 극복하기 위하여 저용량의 전신스테로이드(≤ 7.5 mg/일, prednisone 동등 용량) 사용을 고려해 볼 수 있다. 천식치료 5단계의 환자가 약제 순응도가 좋고 흡입기 사용에 능숙하고, 기타 악화에 영향 미치는 요인이나 생물학적 제제 등을 포함한 약제 사용이 배제된 이후에도, 증상이 조절되지 않거나 빈번한 급성 악화를 보이는 경우 고려할 수 있다²¹.

약제의 투여는 근육 또는 정맥 주사보다 경구 투여를 권고한다. 장기간 저용량 전신스테로이드 사용은 골다공증, 고혈압, 비만, 백내장, 근력약화, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제 및 성장장애 등을 유발할 수 있으며, 체중 증가로 인해 천식조절에 악영향을 미치기도 한다⁸⁹. 3개월 이상 저용량 전신스테로이드를 사용할 경우, 골다공증에 대한 예방요법과 결핵, 기생충 감염, 당뇨병, 백내장, 중증 우울증 및 위십이지장 궤양에 대한 감시가 필요하다⁹⁰⁻⁹².

다른 치료약제가 가능한 경우, 저용량 전신스테로이드는 감량하거나 중단하여야 한다. 저용량 전신스테로이드를 사용하는 환자가 생물학적 제제에 좋은 반응을 보이면 전신스테로이드의 단계적 감량 또는 중단을 고려한다⁶. 전신스

테로이드를 감량하는 경우 부신기능저하증에 주의하고, 중단하는 경우 중단 후 6개월까지는 손상, 수술, 또는 질병이 있을 때 전신스테로이드의 추가를 고려한다⁶. 저용량 전신스테로이드의 적용 및 유지를 판단하기 위한 검사로 객담 호산구검사 및 FeNO에 대한 근거는 충분하지 않다.

6) 기관지열성형술

기관지열성형술(Bronchial Thermoplasty)은 기도의 평활근 부피를 줄여 천식 환자의 기도저항을 감소시키고 악화를 줄이기 위한 술기이다. 시술은 기관지내시경을 통하여 카테터를 삽입하고 전체 기관지에 3회 정도로 나누어 65°C 정도의 열을 가하는 방법으로 진행된다.

기관지열성형술과 관련된 주요 연구는 AIR, RISA, AIR2가 있다. AIR 연구에서 기관지열성형술은 경증 급성악화의 감소, 최대호기유량의 향상, 삶의 질 개선, 증상 없는 날의 향상에 유의한 결과를 보였다⁹³. RISA 연구에서는 증상 완화제 사용의 감소와 삶의 질 지표의 향상을 보였다⁹⁴. AIR2 연구는 선행 연구에서 보이는 기관지내시경에 의한 위약 효과를 개선하여 수행한 연구로, 기관지열성형술 치료군과 위 기관지내시경(sham bronchoscopy) 대조군으로 수행되었다. 이 연구에서 치료군의 경우 삶의 질 지표 상승, 중증 악화 및 응급실 방문의 유의한 감소를 보였다. 단, 초기 합병증으로 천식 악화가 치료군에서 유의하게 많았다⁹⁵. AIR와 AIR2연구를 5년 추적하여 안전성 검증을 수행한 결과, 기관지 수축에 따른 폐기능 감소가 없고, 악화의 감소도 3년 이상 비교적 오랜 기간 지속되었다⁹⁶⁻⁹⁸.

기관지열성형술은 천식치료 5단계의 천식 환자에서 고용량 흡입스테로이드를 포함한 충분한 약물치료에도 불구하고, 증상 및 악화가 지속되는 경우에 전문가의 의견에 따라 제한적으로 고려할 수 있다. 특히 평상 시에는 비교적 폐기능이 좋으나, 기도과민성이 매우 심하여 잦은 악화를 보이는 환자에게 효과가 있을 것으로 예상된다.

6. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

생물학적 제제를 사용 시작 3-4개월 후에 그 치료반응을 평가하고, 첫 평가 이후 3-6개월마다 아래의 항목을 확인하여야 한다⁶.

- 천식 증상 조절, 천식 악화의 빈도 및 중등도, 폐기능 등
- 2형 염증반응과 관련된 동반 질환: 비염, 아토피피부염 등
- 약물 사용: 경구스테로이드를 비롯한 치료약물의 강도 및 그 이상반응
- 환자 만족도

환자가 치료에 좋은 반응을 보이는 경우에는 생물학적 제제의 사용을 지속하면서 치료를 지속할 수 있다⁶. 이 과정에서 가능한 경구스테로이드를 줄이거나 중단하도록 노력하여야 한다. 또한 고용량 흡입스테로이드를 사용하고 있었던 경우 용량을 줄이는 것을 고려할 수 있으나 절대로 중단하여서는 안 되며 최소 중간 용량 이상을 유지하여야 한다. 치료 반응이 좋은 경우에 생물학적 제제는 최소 12개월 동안은 유지하는 것을 추천한다. 적절한 중단 시점에 관한 자료는 아직 부족하며, 중단 이후 천식의 증상조절이 악화되고 천식의 급성악화가 증가하였다는 몇몇 보고가 있다^{99,100}.

환자가 치료에 좋은 반응을 보이지 않는 경우 중증 천식의 진단을 위하여 평가하였던 항목을 다시 확인한다. 이때 특히 천식의 진단, 흡입기 사용방법 및 순응도, 교정 가능한 위험인자 및 환경 인자에 대한 노출 등을 새로이 평가하여야 하며 고해상흉부CT, 유도객담검사 등의 다른 진단적 검사를 고려하며 다른 감별 진단에 해당하는지 여부를 다시 확인한다. 비2형 염증성 천식의 경우 저용량 azithromycin, 경구스테로이드 유지요법 등의 다른 치료 방법을 고려한다.

참고문헌

1. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *Eur Respir Rev* 2010;19:150-7.
2. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
3. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
4. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. Available from: www.ginasthma.org.
5. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019. Available from: www.ginasthma.org.
6. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Available from: www.ginasthma.org.
7. Kim BK, Park SY, Ban GY, Kim MA, Lee JH, An J, et al. Evaluation and Management of Difficult-to-Treat and Severe Asthma: An Expert Opinion From the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, the Working Group on Severe Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12:910-33.
8. Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir Med* 1989;83:15-8.
9. Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleecker ER, Kusek JW, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1559-64.
10. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998;12:1209-18.
11. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1033-42.
12. Lai CK, De Guia TS, Kim YY, Kuo SH, Mukhopadhyay A, Soriano JB, et al. Asthma control in the Asia-Pacific region: the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:263-8.
13. Rabe KF, Adachi M, Lai CK, Soriano JB, Vermeire PA, Weiss KB, et al. Worldwide severity and control of asthma in children and adults: the global asthma insights and reality surveys. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:40-7.
14. Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwinderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:896-902.
15. Bourdin A, Fabry-Vendrand C, Ostinelli J, Ait-Yahia M, Darnal E, Bouee S, et al. The Burden of Severe Asthma in France: A Case-Control Study Using a Medical Claims Database. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1477-87.
16. Lefebvre P, Duh MS, Lafeuille MH, Gozalo L, Desai U, Robitaille MN, et al. Acute and chronic systemic corticosteroid-related complications in patients with severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1488-95.
17. Kim S, Kim J, Kim K, Kim Y, Park Y, Baek S, et al. Healthcare use and prescription patterns associated with adult asthma in Korea: analysis of the NHI claims database. *Allergy* 2013;68:1435-42.

18. Park SY, Kim JH, Kim HJ, Seo B, Kwon OY, Chang HS, et al. High Prevalence of Asthma in Elderly Women: Findings From a Korean National Health Database and Adult Asthma Cohort. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:387-96.
19. World health statistics 2015. World Health Organization 2015.
20. Lee YJ, Kwon SH, Hong SH, Nam JH, Song HJ, Lee JS, et al. Health Care Utilization and Direct Costs in Mild, Moderate, and Severe Adult Asthma: A Descriptive Study Using the 2014 South Korean Health Insurance Database. *Clin Ther* 2017;39:527-36.
21. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
22. Brusselle G, Michils A, Louis R, Dupont L, Van de Maele B, Delobbe A, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respir Med* 2009;103:1633-42.
23. Normansell R, Kew KM, Stovold E. Interventions to improve adherence to inhaled steroids for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:Cd012226.
24. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2018;319:1485-96.
25. Global Initiative for Asthma. Difficult-to-Treat and Severe Asthma in Adolescents and Adult Patients: Diagnosis and Management. www.ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf Date last accessed: August 25, 2020.
26. Seys SF, Scheers H, Van den Brande P, Marijsse G, Dilissen E, Van Den Bergh A, et al. Cluster analysis of sputum cytokine-high profiles reveals diversity in T(h)2-high asthma patients. *Respiratory Research* 2017;18:39.
27. Heffler E, Blasi F, Latorre M, Menzella F, Paggiaro P, Pelaia G, et al. The Severe Asthma Network in Italy: Findings and Perspectives. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1462-8.
28. Schleich F, Brusselle G, Louis R, Vandenplas O, Michils A, Pilette C, et al. Heterogeneity of phenotypes in severe asthmatics. The Belgian Severe Asthma Registry (BSAR). *Respir Med* 2014;108:1723-32.
29. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
30. Papaioannou AI, Diamant Z, Bakakos P, Loukides S. Towards precision medicine in severe asthma: Treatment algorithms based on treatable traits. *Respir Med* 2018;142:15-22.
31. Pavlidis S, Takahashi K, Ng Kee Kwong F, Xie J, Hoda U, Sun K, et al. "T2-high" in severe asthma related to blood eosinophil, exhaled nitric oxide and serum periostin. *Eur Respir J* 2019;53.
32. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
33. Svenningsen S, Nair P. Asthma Endotypes and an Overview of Targeted Therapy for Asthma. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:158.
34. Busse WW, Kraft M, Rabe KF, Deniz Y, Rowe PJ, Ruddy M, et al. Understanding the key issues in the treatment of uncontrolled persistent asthma with type 2 inflammation. *Eur Respir J* 2021;58.
35. Wise SK, Lin SY, Toskala E, Orlandi RR, Akdis CA, Alt JA, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2018;8:108-352.
36. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergol Int* 2015;64:121-30.
37. Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:709-20.
38. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:108-15.
39. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013;73:1197-212.
40. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of

- refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
41. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
 42. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
 43. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Holbert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
 44. Solé M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
 45. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
 46. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014;69:94-6.
 47. Izuhara K, Ohta S, Ono J. Using Periostin as a Biomarker in the Treatment of Asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:491-8.
 48. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2014:Cd003559.
 49. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
 50. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. *Clin Exp Allergy* 2009;39:788-97.
 51. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1379-92.
 52. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:433-45.
 53. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
 54. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;9:Cd010834.
 55. Albers FC, Licskai C, Chanez P, Bratton DJ, Bradford ES, Yancey SW, et al. Baseline blood eosinophil count as a predictor of treatment response to the licensed dose of mepolizumab in severe eosinophilic asthma. *Respir Med* 2019;159:105806.
 56. Bjermer L, Lemiere C, Maspero J, Weiss S, Zangrilli J, Germinaro M. Reslizumab for Inadequately Controlled Asthma With Elevated Blood Eosinophil Levels: A Randomized Phase 3 Study. *Chest* 2016;150:789-98.
 57. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir Med* 2015;3:355-66.
 58. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor α monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
 59. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
 60. Corren J, Weinstein S, Janka L, Zangrilli J, Garin M. Phase 3 Study of Reslizumab in Patients With Poorly

- Controlled Asthma: Effects Across a Broad Range of Eosinophil Counts. *Chest* 2016;150:799-810.
61. Busse WW, Bleecker ER, FitzGerald JM, Ferguson GT, Barker P, Sproule S, et al. Long-term safety and efficacy of benralizumab in patients with severe, uncontrolled asthma: 1-year results from the BORA phase 3 extension trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:46-59.
 62. Castro M, Corren J, Pavord ID, Maspero J, Wenzel S, Rabe KF, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2486-96.
 63. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet* 2016;388:31-44.
 64. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
 65. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respir Med* 2007;101:1218-28.
 66. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.
 67. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:315-22.
 68. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, Bantje TA, Gahlemann M, Sigmund R, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:308-14.
 69. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med* 2012;367:1198-207.
 70. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Curr Opin Pulm Med* 2014;20:95-102.
 71. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. *Respiration* 2011;81:67-74.
 72. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD002997.
 73. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
 74. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
 75. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;390:659-68.
 76. Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. *Eur Respir J* 2013;42:1412-5.
 77. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA, Jr., Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
 78. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006;144:415-20.
 79. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated

- with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2002;35:197-200.
80. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2014;Cd003137.
 81. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:578-85.
 82. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, Nakata J, Takemura H, Nagai A, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. Am J Respir Crit Care Med 1997;155:1235-40.
 83. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, Zetterstrom O, Bochenek G, Kumlin M, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1187-94.
 84. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, Dahlen B, Kuna P, Kowalski M, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165:9-14.
 85. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:2007-11.
 86. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. Respir Med 2010;104:644-51.
 87. Bozek A, Warkocka-Szoltyssek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. J Asthma 2012;49:530-4.
 88. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, Lys J, Abou-Setta AM, Zarychanski R, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;3:Cd010347.
 89. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. Thorax 2008;63:1018-23.
 90. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis Rheum 1996;39:1791-801.
 91. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. Thorax 2004;59:761-8.
 92. Eastell R, Reid DM, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. J Intern Med 1998;244:271-92.
 93. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. N Engl J Med 2007;356:1327-37.
 94. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, Rubin AS, Corris PA, Niven RM, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1185-91.
 95. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, Fiterman J, De Andrade Lima M, Shah PL, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:116-24.
 96. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, Corris PA, Siersted HC, Olivenstein R, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. BMC Pulm Med 2011;11:8.
 97. Castro M, Rubin A, Laviolette M, Hanania NA, Armstrong B, Cox G, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:65-70.
 98. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, Fiterman J, Lapa e Silva JR, Shah PL, et al. Bronchial thermoplasty: Long-

- term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1295-302.
99. Ledford D, Busse W, Trzaskoma B, Omachi TA, Rosen K, Chipps BE, et al. A randomized multicenter study evaluating Xolair persistence of response after long-term therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:162-9 e2.
100. Haldar P, Brightling CE, Singapuri A, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, et al. Outcomes after cessation of mepolizumab therapy in severe eosinophilic asthma: a 12-month follow-up analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:921-3.





특수상황의 천식



특수상황의 천식

1. 노인천식

- 노인천식은 흔히 간과되거나 다른 동반 질환에 의해 감별진단이 어렵기 때문에 주의를 기울여야 한다.
- 노인천식의 진단과 치료 원칙은 일반적인 천식과 같다.

한국은 전세계에서 가장 빠르게 고령화가 진행되고 있고, 천식의 유병율 또한 60-70대가 타 연령대에 비해 높아⁸⁶ 노인천식 환자는 지속적으로 증가할 것으로 전망된다. 실제 65세 이상에서 천식의 유병율은 12.7%에 이를 정도로 흔한 질환이다. 노인에서의 천식은 증상에 대한 인지가 부족하고, 체력 저하 및 활동력 감소에 따라 나타나는 일반적인 호흡곤란으로 간과되어 잘 진단되지 못한다⁸⁷. 동반 질환의 여부 역시 노인천식의 진단을 어렵게 한다. 노인에서 흔히 발생하는 심혈관질환 혹은 좌심실부전에 의해서도 운동 시 천명, 숨참, 기침 등 천식과 유사한 증상이 발생할 수 있다. 따라서 자세한 병력 청취와 진찰, 심전도 검사와 흉부 X선 검사 등이 노인에서 천식의 진단에 도움이 될 수 있다⁸⁸. 혈장 뇌나트륨이노페티드 측정과 심초음파를 통한 심장 기능의 평가 역시 감별에 도움이 된다⁸⁹. 흡연력 혹은 바이오매스 연료의 노출력이 있는 노인에서는 천식 진단에 있어 COPD와 천식 및 COPD 중복증후군을 반드시 고려해야 한다. 특히 노화에 따른 생리학적 해부학적 변화는 COPD와 유사한 부분이 있어 중복증후군의 상대적 유병율은 증가하게 된다.

1) 임상적 특징

노인천식에서는 천식의 이환 기간의 증가와 연령의 증가에 따라 가슴벽의 경직, 호흡근 기능 저하, 탄성 반동의 소실, 기도 개형에 의해 폐기능이 일반적으로 감소하게 된다. 노인천식 환자는 천식 증상을 호소하지 않을 수도 있고, 정상적인 노화 현상, 또는 심혈관질환 및 비만과 같은 동반 질환에 의해서 숨이 찰 수 있다⁹⁰⁻⁹². 관절염이 동반되었을 경우 운동 능력의 감소와 체력 저하를 일으킬 수 있으며 흡입기 사용을 어렵게 할 수 있다. 노인천식 환자는 입원률이 높고 악화가 많으며⁹³ 이에 따른 약제 비용이 많이 들기 때문에 노인 환자에서 천식 관련 비용이 증가한다⁹¹.

2) 진단적 특징

폐기능을 통한 천식의 접근은 여러가지 어려움이 있는데 정상적으로 기류 감소가 나타나 유량용량곡선(flow-volume curve)에서 움푹함(scooping)이 나타나 연령에 따른 변화인지 천식에 의한 기류폐쇄로 인한 것인지 구분하기 어려워진다. 폐기능검사에서의 적합성과 재현성 등 검사의 성공률은 연령의 증가에 따라 유의하게 떨어지며⁹⁴, 실

제 노인에서 폐기능검사 실패율은 18.2%에 이른다⁹⁵. 아토피는 나이가 들면서 그 유병율이 감소하지만, 65세 이상 천식 환자의 74.6%에서 한 가지 이상의 흡입 알레르기항원 피부 반응 검사 양성을 보였다⁹⁶. 호기산화질소는 연령에 따라 증가하는 양상을 보인다⁹⁷.

3) 관리 및 치료

노인천식 환자의 치료도 일반 천식 환자의 치료 원칙과 다르지 않다. 증상 조절, 위험 인자의 최소화라는 일반적인 목표와 함께 동반 질환에 의한 영향, 동시에 투여되는 약제, 그리고 자가 관리 기술의 부족을 항상 염두에 두어야 한다^{90,91}. 노인천식 환자에서 베타-2 작용제에 의한 심장독성이나 코르티코스테로이드에 의한 피부 멍, 골다공증, 백내장 등의 부작용이 젊은 성인천식 환자에 비해 더 많이 발생한다⁹⁰. 노인천식 환자에서는 테오필린의 청소율 역시 감소되어 있다⁹⁰. 노인천식 환자의 진료에 있어 점안액을 포함한 다른 약제의 투약 여부에 대해서도 철저히 청취해야 하며 투약되는 약제간 상호 작용에 대해서도 반드시 고려해야 한다. 노인천식 환자가 사용할 흡입기의 선택에 있어 관절염, 근육 쇠약, 시력 장애, 흡입 유량 등의 요인을 고려해야 하며^{91,98}, 매 방문 시 흡입기 사용법에 대해서 체크해야 한다. 노인천식 환자는 복잡한 약물 요법에 어려움을 겪을 수 있기 때문에 가능한 다수의 흡입기 처방을 피해야 한다. 노인천식 환자를 위한 천식 행동 지침 등의 인쇄물에는 큰 활자판이 필요할 수 있다. 인지 장애가 있는 노인천식 환자에서는 천식 약제를 사용할 수 있도록 도와주는 간병인이 필요할 수 있다. 늦게 발병된 천식(late onset asthma)은 오래 지속된 천식(long standing asthma)에 비해 교육에 대한 순응도가 떨어지고⁹⁹, 입원도 많아 관리에 있어 주의가 요구된다¹⁰⁰.

2. 기침형천식

- 기침형천식은 만성기침을 주증상으로 하는 천식의 아형으로 기도과민증을 확인하여 진단하며, 치료는 일반 천식과 동일하게 흡입스테로이드를 기본으로 한다.

기침형천식(cough variant asthma)은 만성적인 기침을 주증상으로 하는 기관지 천식의 아형으로, 마른 기침이 유일한 증상인 환자에서 우선적으로 고려해볼 수 있다¹⁰¹. 기침 수용체의 민감도 증가가 주요 병인 기전이며¹⁰²⁻¹⁰⁴, 흔히 마른 기침이 야간에 발작적으로 나타나고 주간에는 호전되는 경우가 많은데, 상기도감염, 알레르기항원, 담배연기, 자극적인 냄새, 운동, 찬 공기에 노출 시 악화된다. 여성에서 빈도가 높으며 약 30%의 환자에서 천명이 동반되며 전형적인 천식으로 이행되기도 한다^{104,105}. 진단은 기도과민증을 확인해서 최대호기유속의 변화를 확인하거나 기관지유발검사로 기도과민증을 증명하여 진단할 수 있다¹⁰¹. 기침형천식의 진단 시 호산구기관지염과의 감별이 필요하다¹⁰⁶. 주된 치료제는 천식과 동일하게 흡입스테로이드 및 흡입기관지확장제이다. 항류코트리엔제는 흡입스테로이드에 반응하지 않는 기침형천식 환자에서 흡입스테로이드와 같이 사용하였을 때 증상을 호전시켰다는 보고가 있다^{107,108}.

3. 운동유발 기관지수축

- 운동유발 기관지수축은 특징적으로 운동 직후에 발생하며 30분 이내 호전된다.
- 운동유발 기관지수축 환자에서 흡입스테로이드의 규칙적 조절 치료를 권고한다.

일반적으로 운동이 천식 환자들에서 증상을 유발할 수 있으나, 운동유발 기관지수축(exercise-induced bronchoconstriction)은 특징적으로 운동을 마친 후 기침, 호흡곤란, 또는 천명과 같은 증상이 발생하게 된다. 하지만, 운동 중 호흡곤란과 천명은 비만, 운동 부족 혹은 성대 기능 장애에 의해서도 발생할 수 있다^{109,110}. 운동유발 기관지수축은 FEV₁을 운동 후 5분, 10분, 15분, 30분에 측정하여 운동 전에 비해 10% 이상 감소한 경우 진단할 수 있다¹⁰⁹.

흡입스테로이드의 규칙적 조절 치료는 운동유발 기관지수축을 유의하게 감소시킨다¹⁰⁹. 또한, 훈련 및 충분한 준비 운동으로 운동유발 기관지수축의 발생 빈도 및 강도를 줄일 수 있다¹⁰⁹. 운동 전에 흡입속효성베타작용제, 흡입지속성 베타작용제 또는 크로몰린제를 투여하면 운동유발 기관지수축이 예방되기는 하지만, 예방 효과에 대한 내성이 생기면 결국 하루 한번 이상의 정기적 사용이 필요하게 된다. 하지만, 경증천식 환자에서 저용량 budesonide-formoterol 흡입제를 운동 전과 필요에 따라 사용하였을 때, 매일 규칙적으로 흡입스테로이드를 사용한 경우보다 열등하지 않다는 보고도 있다¹¹⁰.

돌발적으로 발생하는 운동유발 기관지수축은 천식 조절이 잘 되지 않고 있음을 의미하며, 이 경우에는 조절제를 증량하면 대개 운동 이후 유발되는 증상을 완화시킬 수 있다. 천식 조절이 잘 되는 상황에서 운동 시 증상 악화가 지속된다면 운동 전이나 운동 후 속효성베타작용제, 항류코트리엔제를 투여한다.

4. 직업성천식

- 새로 진단된 천식 환자는 반드시 직업력을 확인해야 한다.
- 직업성천식을 조기진단하여 원인 물질에 대한 노출을 차단하는 것이 중요하다.

대부분의 경우 직업성천식(occupational asthma)이 발병하기 이전에 비염이 선행한다¹¹¹. 원인 물질에 일단 감작이 되고 나면 매우 낮은 농도에만 노출되어도 증상이 유발될 수 있으며, 반복적으로 노출되는 경우 증상이 지속적으로 악화되고 비가역적인 기류제한이 발생할 수도 있다¹¹¹.

성인에서 진단된 천식 환자의 5-20%가 직업성 원인물질 노출에 의해 발생하므로, 성인이 되어 발생한 모든 천식 환자 들에서는 직업력을 확인해야 한다¹¹². 초기에 직업적으로 감작된 물질을 확인하고 추가 노출되는 것을 방지하는 것이 치료에서 가장 중요하다^{113,114}. 직업성천식의 진단은 경제적, 법적 문제가 걸려 있기 때문에, 의심되는 경우에는

전문가에게 의뢰하는 것을 추천한다.

5. 아스피린 과민성 호흡기 질환

- 아스피린 과민성 호흡기 질환은 처음에는 비염 증상으로 시작하여, 비용종을 동반한 만성 부비동염으로 진행하고, 수년 후 아스피린에 대한 과민반응과 천식 증상이 발생하는 특징적인 경과를 보인다.
- 아스피린 유발검사로 진단할 수 있으며, 아스피린이나 비스테로이드계 소염제의 투여는 금기이다.
- 흡입스테로이드가 주요 치료 약제이고, 아스피린 탈감작 치료는 환자들의 삶의 질 및 증상을 유의하게 호전시키며, 특히 비용종의 재발과 경구스테로이드 투여를 줄일 수 있다.

과거 아스피린 과민성 천식(aspirin-induced asthma)이라고 불리던 질병군은 이제 아스피린 과민성 호흡기 질환(AERD, aspirin-exacerbated respiratory disease)로 용어가 바뀌었으며 임상적 경과가 잘 밝혀져 있다¹¹⁵. 아스피린 과민성 호흡기질환은 비울혈과 후각 상실로 시작하여, 점차 비용종을 동반한 만성 부비동염으로 진행하고, 비용종은 수술 이후에도 재발하는 경우가 많다¹¹⁵. 천식과 아스피린 과민성 호흡기 질환은 순차적으로 발생한다. 아스피린 또는 비스테로이드계 소염제(NSAIDs)를 복용하면 수분에서 1-2시간 이내 천식 발작이 발생하게 된다. 대부분 콧물, 코막힘, 결막 자극 및 두정부 두드러기와 혈관부종이 발생하며 심한 경우에는 기관지수축, 쇼크, 의식 소실 및 호흡부전이 나타날 수 있다^{116,117}. 아스피린 과민성 호흡기 질환은 폐기능 저하와 중증천식과 관련되는 경우가 많고^{118,119}, 응급 의료 이용률이 높다. 아스피린 과민성 호흡기 질환 유병률은 일반 성인 천식 환자의 약 7%, 중증천식 환자의 15% 정도다.

아스피린이나 NSAIDs를 복용한 후 천식 발작이 있었던 경우 아스피린 과민성 호흡기 질환 가능성이 높고, 아스피린 유발 검사로 확진할 수 있다^{120,121}. 아스피린 유발검사는 심각한 위험성을 초래할 수 있어 심폐 소생 장비가 갖추어진 전문 센터에서만 시행해야 한다^{120,121}. 라이신 아스피린(lysine aspirin)을 기관지 또는 비강 내로 흡입하는 유발검사법이 경구 유발 검사에 비해 안전하다^{120,122}. 유발 검사를 시행하였을 때, 임상 증상과 함께 FEV₁이 20% 이상 감소한 경우 양성으로 판단한다¹²¹.

아스피린 관련 호흡기 질환 환자들은 아스피린이나 NSAIDs와 같은 cyclooxygenase-1 (COX-1)을 저해하는 성분이 포함된 약제를 금해야 하지만, 이러한 금지가 질병의 진행을 예방할 수 있는 것은 아니다. NSAIDs를 투여해야 하는 경우에는 COX-2 억제제(celecoxib, etoricoxib) 또는 paracetamol (acetaminophen) 제제를 적어도 2시간 이상 의료진 관찰 하에 투여해 볼 수 있다^{64,123}. 흡입스테로이드가 주 치료 약제이나, 종종 경구스테로이드 투여가 필요하며 항류코트리엔제가 도움이 될 수 있다^{64,117}. 경우에 따라 전문가에 의한 탈감작을 시도해 볼 수 있다¹²⁴. 탈감작 치료는 삶의 질 및 전반적인 증상 개선을 보이며, 특히 비용종의 재발을 감소시키고 경구스테로이드 투여를 줄이는 데 도움이 된다^{122,125,126}.

6. 수술 전후 천식 조절

- 천식과 관련된 수술 합병증의 발생을 예방하기 위해서는 수술 전 천식 조절상태를 정확히 평가해야 한다.
- 수술 전 예방치료에 의해 특별한 부작용 없이 천식과 관련된 수술 합병증을 줄일 수 있다.

한국 천식 유병율과 한 해에 시행되는 전신 마취 건수를 고려하면 일년에 약 16만명 정도의 천식 환자가 수술을 받을 것으로 평가되기 때문에 많은 천식 환자에서 수술과 관련된 합병증이 발생할 가능성이 높다. 하지만 일반적인 천식 환자에서 수술 전후로 위험성이 증가한다는 근거는 없으며 폐기능이 감소되어 있는 천식 환자에서는 위험성이 증가할 수 있다¹²⁷. 천식 환자를 수술할 때 발생할 수 있는 합병증은 기관지 과민성으로 인한 수술 중 기관지 경련, 후두 경련이 있으며 기도 폐쇄와 점액 과다 분비 등으로 인한 무기폐, 폐렴과 같은 수술 후 폐 합병증이 있다. 이 중에서 드물지만 치명적이기 때문에 가장 문제가 되는 것은 수술 중 기관지 경련이다¹²⁸.

천식에 의한 수술 합병증을 증가시키는 요인에는 수술 당시 천식 중증도와 고령, 나쁜 전신상태, 흉부 또는 상복부 수술, 기관삽관을 통한 마취법 등이 있다. 천식 환자는 적어도 수술하기 일주일 전 마취 종류, 현재의 천식 조절상태, 폐기능 등을 평가 받아야 하며 천식 조절 상태가 가장 중요하기 때문에 수술 전 자세한 병력청취와 신체진찰 등을 통하여 조절상태를 정확히 평가해야 한다¹²⁹.

수술 전 예방 치료가 천식에 의한 수술 후 합병증을 줄일 수 있다는 증거가 보고되고 있으며 수술 전 기관지 확장제와 전신 스테로이드를 사용하면 특별한 부작용 없이 수술 후 합병증을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다¹³⁰. 2021 GINA 진료지침에서도 장기간 고용량 흡입스테로이드를 사용한 환자나 6개월내 2주 이상 전신스테로이드를 사용한 환자는 수술 전후 기간 동안 hydrocortisone을 투여할 것을 권고하고 있으며 천식 조절제를 수술 기간 중 계속 사용할 것을 강조하고 있다^{131,132}. 약물 치료 없이도 급성 악화 없이 장기간 잘 조절되고 있는 천식 환자는 수술 전 스테로이드 사용이 필요 없으며, 약물치료 중인 천식 환자는 수술 기간 동안 전신스테로이드 사용을 고려할 수 있다. 응급 수술인 경우 수술 기간 동안 안정될 때까지 전신스테로이드를 사용할 수 있다. 가능한 전신 마취 보다는 부분 마취를 하는 것이 기관 삽관을 피할 수 있어 안전하며 마취의사와의 긴밀한 협조를 통한 천식 환자의 특화된 마취기법과 수술 시 배려가 필요하다.

7. 임신 중 천식

- 조절되지 않는 천식이 태아에게 미치는 위험이 천식 약물이 태아에게 미치는 영향보다 크고, 현재 사용되고 있는 천식치료제는 임신 중 대부분 안전하므로 임신 기간 중 천식이 조절 상태로 유지될 수 있도록 적극적으로 치료해야 한다.
- 흡입스테로이드제는 임신부에서 천식악화 예방에 도움이 된다.

임신 중에는 천식의 조절 상태가 자주 변하므로 환자를 보다 세밀하게 추적관찰하고 약제를 조절하는 등의 노력이 필요하다. 대개 임신부의 1/3은 천식 증상이 악화되고, 1/3은 완화되며, 나머지 1/3은 변함이 없다¹³³. 임신 중 천식의 급성악화는 흔하며, 특히 2분기에 발생할 확률이 높다¹³⁴. 임신 중 천식의 급성악화와 조절 안됨 상태는 물리적 또는 호르몬의 변화 때문으로 여겨진다. 또한, 천식 약물에 대한 걱정으로 임신부 또는 의료진에 의해 천식조절제를 감량하거나 중단하는 것도 천식이 조절되지 않는 원인이 된다. 게다가 임신부는 인플루엔자를 포함한 호흡기 바이러스 감염에 취약하다¹³⁵. 천식의 급성악화와 증상 조절 안됨은 산모(전자간증)와 태아(미숙아, 저체중아, 주산기 사망률 증가 등) 측면에서 모두 좋지 않은 결과를 가져온다¹³⁴. 만약 천식이 임신 기간 동안 잘 조절된다면, 산모와 태아에게 합병증이 발생할 위험은 거의 없다.

임신 중 약물 사용에 대해 우려할 수 있지만, 임신 중 적극적인 천식 치료의 장점이 일반적으로 사용하는 천식약물의 잠재적인 위험보다 크다¹³⁶. 이러한 이유로, 비록 임신 중 약제 사용에 대한 안정성이 명백히 입증되지 않았을지라도 천식 증상조절과 악화방지를 위해 임신 기간 동안 천식 약제를 사용하는 것은 정당화될 수 있다. 흡입스테로이드, 흡입베타작용제, montelukast, 테오필린 등의 사용은 태아에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다¹³⁷. 흡입스테로이드는 임신 중 급성악화의 발생 위험을 낮춘다^{136,138,139}. 임신 중 흡입스테로이드를 중지하는 것은 급성악화의 명백한 위험인자이다¹³⁴.

비흡연 천식 임신부 진료시 천식조절설문(ACQ)만 사용하는 것보다 매달 호기산화질소와 천식조절설문을 근거로 하여 조절하였을 때 태아의 임상 상태가 좋고, 천식악화를 줄여준다는 보고도 있으나¹⁴⁰, 천식조절설문만을 사용한 알고리즘은 중간용량 이상의 흡입스테로이드가 필요한 환자들에게만 지속성베타작용제를 추가하였고, 58%의 환자들이 임신기간 중 흡입스테로이드를 중지하는 등의 문제가 있었던 점을 고려해야 한다. 임신 기간 중 천식의 급성악화가 태아에 미치는 악영향과¹³⁶ 일반적으로 사용되는 용량의 흡입스테로이드와 기관지확장제의 안전성을 고려할 때¹³⁷, 임신 중 치료 단계를 낮추는 것은 피하는 것이 바람직하다. 천식 환자는 임신 기간 중 흡입스테로이드를 중지해서는 안된다.

임신 기간 중 천식 치료제의 부작용에 대하여 명백한 근거가 없음에도 불구하고, 많은 여성 환자와 임상의들이 이에 대해 우려한다¹⁴¹. 임신한 천식 환자들에게 조절되지 않는 천식과 급성악화는 천식약제로 인한 위험보다 태아가 훨씬 더 큰 위험에 노출될 수 있음을 교육해야 하고, 임신 기간 중에는 한 달에 한번 정도 천식 증상 조절에 대해 모니터링할 것을 권유한다^{142,143}.

임신 기간동안 호흡기계 감염에 대해 적절한 모니터링과 처치가 필요하다¹³⁵. 임신한 천식 환자들은 급성악화 기간 중에 임신하지 않은 환자들에 비해 덜 치료받게 된다¹³⁴. 태아 저산소증을 피하기 위해 임신부 천식 환자는 급성악화 시, 흡입속효성베타항진제와 산소 공급 및 조기에 전신스테로이드를 사용하여 적극적으로 치료받아야 한다.

분만 진통과 출산 시, 기존에 사용하던 천식의 질병조절제는 반드시 사용되어야 하며, 필요하다면 증상완화제도 사용한다. 진통과 출산 과정 중 천식의 급성악화는 흔하지 않지만, 분만 중 과호흡으로 인해 기도 수축이 일어날 수 있으므로 흡입속효성베타작용제를 적절하게 사용해야 한다. 분만 전에 48시간 이상 지속되는 베타작용제를 고용량 사용한 경우에 신생아, 특히 미숙아에서 저혈당이 있을 수 있다. 분만 중 고용량의 흡입속효성베타작용제가 투여되었다면, 태아에서(특히, 미숙아에서) 첫 24시간동안 혈당을 모니터링해야 한다.

8. 동반 질환의 조절

- 비만 환자에서 체중을 줄이면 천식 조절에 도움이 된다.
- 비만한 천식 환자의 주된 치료는 흡입스테로이드제이며, 비만한 천식 환자의 치료에 체중 감소를 포함시켜야 한다
- 비염은 흔히 천식에 선행하고, 천식 발생의 위험인자이며, 비염의 치료는 천식 증상을 개선시켜 함께 치료를 하는 것이 도움이 된다.

1) 비만

(1) 비만과 천식의 관계

천식은 이질적인(heterogeneous) 질환으로 ‘표현형’에 따른 다양한 특징을 보이는데, 일부 비만한 천식 환자는 호흡기 증상이 심하고, 기도 내 호산구 염증 및 기도과민성이 적다^{144,145}. 체질량지수가 높을수록 천식의 유병률도 증가한다¹⁴⁶⁻¹⁴⁸. 비만한 남녀의 천식 발생 위험도는 비슷하게 높다¹⁴⁹. 천식 관련 사망에 대한 자료에서 비만은 위험 요인 중 하나이자, 천식 증상을 악화시키는 독립적인 동반 질환이다¹⁵⁰. 비만인 경우 천식 조절이 더 어렵다^{151,152}. 비만 환자에서 체중을 줄이면 폐기능(FEV₁, FVC), 증상, 이환율, 건강 상태가 개선된다^{153,154}.

(2) 평가 및 치료

모든 천식 환자에서 체질량지수를 기록한다¹⁵⁵. 비만인 환자에서 천식이 더 흔하지만¹⁵⁶, 비만 관련 호흡곤란, 천명이 천식 증상으로 오인될 수 있어 과잉 진단되거나 이를 간과하여 과소 평가될 수 있기 때문에^{157,158}, 기류 제한을 측정하는 객관적인 검사로 확진 해야 한다. 비만한 경우 스테로이드에 대한 반응이 떨어지지만⁶⁹ 그래도 흡입용스테로이드가 주된 치료이다. 비만 환자에서 체중을 줄이면 천식조절에 도움이 되므로, 치료에 체중감량을 포함시켜야 한다¹⁵⁵. 운동만으로는 부족하며, 체중감소를 위한 프로그램과 함께 주 2회의 유산소운동과 근력 운동이 천식 증상 조절과 폐기능지표 및 염증지표를 호전시킨다¹⁵⁹.

2) 비염, 부비동염, 비용종

(1) 비염

천식 환자의 대부분은 비염의 병력이 있고, 지속성 비염 환자의 30% 이상이 천식을 가지고 있거나 천식이 발생한다^{160,161}. 비염은 흔히 천식에 선행하며, 천식 발생의 위험인자이다¹⁶². 또한 천식의 중증도를 높이고 천식으로 인한 치료 빈도를 높인다¹⁶³. 비염과 천식은 공통된 위험인자를 가지고 있다. 집먼지진드기, 동물비듬과 같은 실내·외 알레르기항원이 흔하며 꽃가루, 직업성 감작물질¹⁶⁴도 흔한 편이며, 그 밖에도 아스피린 같은 비특이적 인자들도 있다. 이와 같은 이유로, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)에서는 모든 비염 환자에서 천식의 동반 여부를 확인하고 치료 계획을 세울 때 비염과 천식을 함께 치료하도록 권고하고 있다^{165,166}.

천식과 비염은 모두 기도의 염증성 질환이나 작용기전, 임상양상, 치료방법에 있어서 두 질환 사이에 몇 가지 차이점이 있다. 비점막과 기관지점막에서의 염증은 비슷할지라도 비염에서의 비폐색은 주로 충혈 때문이나, 천식에서는

기도평활근의 수축이 중요한 역할을 한다¹⁶⁷.

비염의 치료는 천식 증상들을 개선시킨다^{168,169}. 스테로이드, 크로몰린, 항류코트리엔제, 그리고 항콜린제 등과 같은 항염증약물들은 비염과 천식 모두에 효과적일 수 있다. 그러나, 항히스타민제는 비염에만 효과적이고 흡입베타작용제는 천식에만 효과적이다¹⁷⁰. 비염에 동반된 천식 증상을 개선시키고 천식 사망률을 낮추는 데 있어서 비강분무 스테로이드의 효과는 제한적이다¹⁷¹⁻¹⁷³. 항류코트리엔제^{174,175}, 알레르기항원 특이 면역요법^{176,177}, 항 IgE 요법^{178,179}은 양쪽 질환 모두에 효과적이다.

(2) 부비동염

부비동염은 상기도감염, 알레르기 비염, 비용종 그리고 비폐색을 일으키는 다른 질환들의 합병증 중 하나이다. 급성 및 만성 부비동염 모두 천식을 악화시킬 수 있다. 부비동염은 임상 양상만으로 정확히 진단하기 어렵다¹⁸⁰. 필요한 경우 컴퓨터단층촬영을 통해 확인할 수 있다. 치료는 국소적 비충혈제거제, 국소적 비강분무스테로이드나 전신스테로이드와 같은 비충혈을 완화시키는 약물을 포함해야 한다.

(3) 비용종

비용종은 천식과 비염 또는 아스피린 과민증과 관련이 있으며¹⁸¹, 주로 40세 이상의 환자에서 나타난다. 아스피린 과민성 호흡기 질환 환자의 36-96%에서 비용종을 가지고 있고, 비용종 환자의 29-70%에서 천식을 가지고 있다^{181,182}. 비용종은 스테로이드에 반응이 좋다¹⁷⁰. 스테로이드에 내성을 보이는 환자들은 수술로 효과를 볼 수 있다.

참고문헌

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. The European respiratory journal 2014;43:343-373.
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014. at www.ginasthma.org.
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2019. at www.ginasthma.org.
4. Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? Respiratory medicine 1989;83:15-18.
5. Rand CS, Wise RA, Nides M, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The American review of respiratory disease 1992;146:1559-1564.
6. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society 2010;19:150-157.
7. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. American journal of respiratory and critical care medicine 2004;170:836-844.
8. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. Respiratory medicine 2007;101:1218-1228.
9. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. The New England journal of medicine 2010;363:1715-1726.

10. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarov A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:315-322.
11. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:308-314.
12. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-1207.
13. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013;73:1197-1212.
14. D'Amato G, Stanzola A, Sanduzzi A, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidisciplinary respiratory medicine* 2014;9:23.
15. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2014;112:108-115.
16. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 2014;20:87-94.
17. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-582.
18. Humbert M, Taille C, Mala L, et al. Omalizumab effectiveness in patients with severe allergic asthma according to blood eosinophil count: the STELLAIR study. *The European respiratory journal* 2018;51.
19. Brusselle G, Michils A, Louis R, et al. "Real-life" effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: The PERSIST study. *Respiratory medicine* 2009;103:1633-1642.
20. McGregor MC, Krings JG, Nair P, Castro M. Role of Biologics in Asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2019;199:433-445.
21. Krings JG, McGregor MC, Bacharier LB, Castro M. Biologics for Severe Asthma: Treatment-Specific Effects Are Important in Choosing a Specific Agent. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2019;7:1379-1392.
22. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory medicine* 2013;107:1141-1151.
23. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-316.
24. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014:Cd003559.
25. van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *Journal of medical economics* 2013;16:342-348.
26. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013;17:1-342.
27. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012;83:520-528.
28. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2012;25:475-484.
29. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of

- biomarkers in the EXTRA study. American journal of respiratory and critical care medicine 2013;187:804-811.
30. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? Thorax 2014;69:94-96.
 31. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. Allergy 2013;68:813-815.
 32. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. Chest 2011;139:28-35.
 33. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2014:Cd003137.
 34. Corren J, Casale TB, Lanier B, Buhl R, Holgate S, Jimenez P. Safety and tolerability of omalizumab. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2009;39:788-797.
 35. Farne HA, Wilson A, Powell C, Bax L, Milan SJ. Anti-IL5 therapies for asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2017;9:Cd010834.
 36. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. The New England journal of medicine 2009;360:973-984.
 37. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. The New England journal of medicine 2014;371:1189-1197.
 38. Ortega HG, Yancey SW, Mayer B, et al. Severe eosinophilic asthma treated with mepolizumab stratified by baseline eosinophil thresholds: a secondary analysis of the DREAM and MENSA studies. The Lancet Respiratory medicine 2016;4:549-556.
 39. Magnan A, Bourdin A, Prazma CM, et al. Treatment response with mepolizumab in severe eosinophilic asthma patients with previous omalizumab treatment. Allergy 2016;71:1335-1344.
 40. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. The New England journal of medicine 2017;376:2448-2458.
 41. Castro M, Corren J, Pavord ID, et al. Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma. The New England journal of medicine 2018;378:2486-2496.
 42. Wenzel S, Castro M, Corren J, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting beta2 agonist: a randomised double-blind placebo-controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. Lancet 2016;388:31-44.
 43. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. The New England journal of medicine 2018;378:2475-2485.
 44. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. The New England journal of medicine 2007;356:1327-1337.
 45. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 2007;176:1185-1191.
 46. Castro M, Rubin AS, Laviolette M, et al. Effectiveness and safety of bronchial thermoplasty in the treatment of severe asthma: a multicenter, randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2010;181:116-124.
 47. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. BMC Pulm Med 2011;11:8.
 48. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2011;107:65-70.
 49. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in

- patients with severe persistent asthma. The Journal of allergy and clinical immunology 2013;132:1295-1302.
50. Kang J, Cho YS, Choi DK, et al. Bronchial Thermoplasty in Patients with Severe Uncontrolled Asthma: First Korean Cases. J Korean Med Sci 2019;34:e120.
 51. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? Current opinion in pulmonary medicine 2014;20:95-102.
 52. Altenburg J, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics - part 1: biological mechanisms. Respiration; international review of thoracic diseases 2011;81:67-74.
 53. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2015;CD002997.
 54. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 2008;177:148-155.
 55. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013;68:322-329.
 56. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;390:659-668.
 57. Cameron EJ, Chaudhuri R, Mair F, et al. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma. The European respiratory journal 2013;42:1412-1415.
 58. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. The New England journal of medicine 2011;365:689-698.
 59. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP, 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. Annals of internal medicine 2006;144:415-420.
 60. Shaffer D, Singer S, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. Clin Infect Dis 2002;35:197-200.
 61. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. American journal of respiratory and critical care medicine 2000;162:578-585.
 62. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. American journal of respiratory and critical care medicine 1997;155:1235-1240.
 63. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. American journal of respiratory and critical care medicine 1998;157:1187-1194.
 64. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. American journal of respiratory and critical care medicine 2002;165:9-14.
 65. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet 2001;357:2007-2011.
 66. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. Respiratory medicine 2010;104:644-651.
 67. Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2012;49:530-534.

68. Chauhan BF, Jeyaraman MM, Singh Mann A, et al. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for adults and adolescents with persistent asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2017;3:Cd010347.
69. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 2008;178:682-687.
70. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson LJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. Thorax 2002;57:226-230.
71. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. The Journal of clinical investigation 2006;116:146-155.
72. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. Thorax 2007;62:1043-1049.
73. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2000:Cd000391.
74. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 1996;153:509-514.
75. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The Journal of allergy and clinical immunology 1999;103:810-815.
76. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwinderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. Thorax 1992;47:349-354.
77. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. The Cochrane database of systematic reviews 2008:Cd003534.
78. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. Archives of internal medicine 1999;159:941-955.
79. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. American journal of respiratory and critical care medicine 1998;157:827-832.
80. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 2012;67:199-208.
81. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2012;42:693-705.
82. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. Thorax 2008;63:1018-1023.
83. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Arthritis and rheumatism 1996;39:1791-1801.
84. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. Thorax 2004;59:761-768.
85. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. Journal of internal medicine 1998;244:271-292.
86. Kim YK, Kim SH, Tak YJ, et al. High prevalence of current asthma and active smoking effect among the elderly. Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology 2002;32:1706-1712.
87. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. Thorax 2003;58:846-850.
88. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on

- the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. American journal of respiratory and critical care medicine 2012;185:435-452.
89. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. The American journal of cardiology 2005;95:948-954.
 90. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. The Journal of allergy and clinical immunology 2010;126:681-687; quiz 8-9.
 91. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. Lancet 2010;376:803-813.
 92. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2006;96:406-414.
 93. Haughney J, Aubier M, Jorgensen L, et al. Comparing asthma treatment in elderly versus younger patients. Respiratory medicine 2011;105:838-845.
 94. Bellia V, Pistelli R, Catalano F, et al. Quality control of spirometry in the elderly. The SA.R.A. study. SAlute Respiration nell'Anziano = Respiratory Health in the Elderly. American journal of respiratory and critical care medicine 2000;161:1094-1100.
 95. Pezzoli L, Giardini G, Consonni S, et al. Quality of spirometric performance in older people. Age Ageing 2003;32:43-46.
 96. Huss K, Naumann PL, Mason PJ, et al. Asthma severity, atopic status, allergen exposure and quality of life in elderly persons. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology 2001;86:524-530.
 97. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Toren K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. Chest 2006;130:1319-1325.
 98. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group 2010;19:10-20.
 99. Baptist AP, Ross JA, Clark NM. Older adults with asthma: does age of asthma onset make a difference? The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2013;50:836-841.
 100. Mirabelli MC, Beavers SF, Shepler SH, Chatterjee AB. Age at asthma onset and asthma self-management education among adults in the United States. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 2015;52:974-980.
 101. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. The European respiratory journal 2008;31:143-178.
 102. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. The European respiratory journal 1992;5:291-295.
 103. Di Franco A, Dente FL, Giannini D, et al. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. Pulmonary pharmacology & therapeutics 2001;14:35-40.
 104. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma 1994;31:463-472.
 105. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? Thorax 2003;58:14-18.
 106. Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. Otolaryngol Clin North Am 2010;43:123-130, x.
 107. Dicpinigaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in

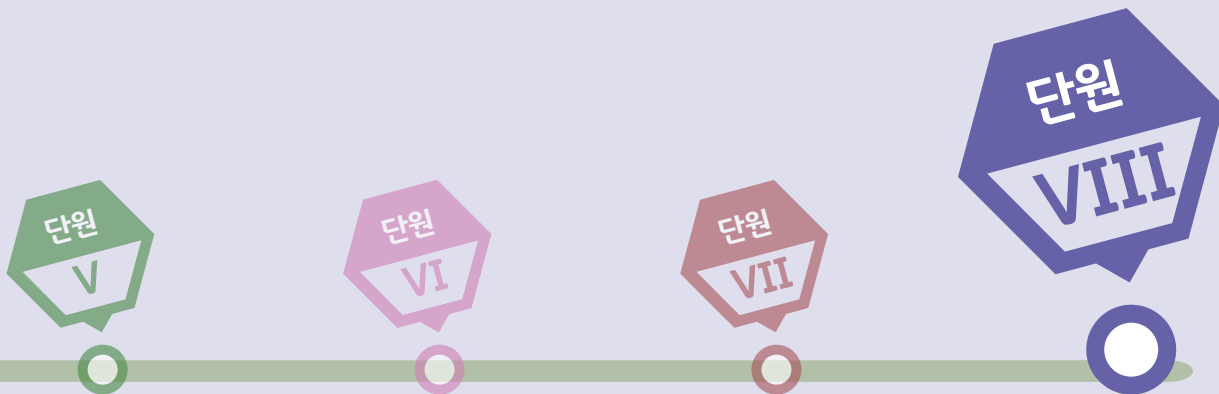
- subjects with cough-variant asthma. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2002;39:291-297.
108. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2004;93:232-236.
 109. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:1016-1027.
 110. Lazarinis N, Jorgensen L, Ekstrom T, et al. Combination of budesonide/formoterol on demand improves asthma control by reducing exercise-induced bronchoconstriction. *Thorax* 2014;69:130-136.
 111. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *The European respiratory journal* 2012;39:529-545.
 112. Tarlo SM, Malo JL, Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace P. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:339-349.
 113. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA, Asthma ERSTotMoW-r. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012;21:112-124.
 114. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *The European respiratory journal* 2011;38:804-811.
 115. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIAANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *The European respiratory journal* 2000;16:432-436.
 116. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1984;74:617-622.
 117. Szczeklik A, Sanak M, Nizankowska-Mogilnicka E, Kielbasa B. Aspirin intolerance and the cyclooxygenase-leukotriene pathways. *Current opinion in pulmonary medicine* 2004;10:51-56.
 118. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;116:970-975.
 119. Morales DR, Guthrie B, Lipworth BJ, Jackson C, Donnan PT, Santiago VH. NSAID-exacerbated respiratory disease: a meta-analysis evaluating prevalence, mean provocative dose of aspirin and increased asthma morbidity. *Allergy* 2015;70:828-835.
 120. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1998;101:581-586.
 121. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *The European respiratory journal* 2000;15:863-869.
 122. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;104:5-13.
 123. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006;97:105-109.
 124. Pleskow WW, Stevenson DD, Mathison DA, Simon RA, Schatz M, Zeiger RS. Aspirin desensitization in aspirin-sensitive asthmatic patients: clinical manifestations and characterization of the refractory period. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1982;69:11-19.
 125. Varghese M, Lockey RF. Aspirin-exacerbated asthma. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2008;4:75.

126. Swierczynska-Krepa M, Sanak M, Bochenek G, et al. Aspirin desensitization in patients with aspirin-induced and aspirin-tolerant asthma: a double-blind study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2014;134:883-890.
127. Woods BD, Sladen RN. Perioperative considerations for the patient with asthma and bronchospasm. *Br J Anaesth* 2009;103 Suppl 1:i57-i65.
128. Cheney FW, Posner KL, Caplan RA. Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1991;75:932-939.
129. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996;85:460-467.
130. Su FW, Beckman DB, Yarnold PA, Grammer LC. Low incidence of complications in asthmatic patients treated with preoperative corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:327-333.
131. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. (Accessed 25 Jul 2019).
132. Renew JR, Aniskevich S. Perioperative Pulmonary Medication Management. *Current clinical pharmacology* 2017;12:182-187.
133. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunology and allergy clinics of North America* 2006;26:63-80.
134. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-176.
135. Murphy VE, Powell H, Wark PA, Gibson PG. A prospective study of respiratory viral infection in pregnant women with and without asthma. *Chest* 2013;144:420-427.
136. Murphy VE, Gibson PG. Asthma in pregnancy. *Clin Chest Med* 2011;32:93-110.
137. Lim A, Stewart K, Konig K, George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2011;45:931-945.
138. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996;175:150-154.
139. Schatz M, Leibman C. Inhaled corticosteroid use and outcomes in pregnancy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2005;95:234-238.
140. Powell H, Murphy VE, Taylor DR, et al. Management of asthma in pregnancy guided by measurement of fraction of exhaled nitric oxide: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;378:983-990.
141. Hsu J, Chen J, Mirabelli MC. Asthma morbidity, comorbidities, and modifiable factors among older adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* 2018;6:236-243. e7.
142. Lim AS, Stewart K, Abramson MJ, Walker SP, Smith CL, George J. Multidisciplinary Approach to Management of Maternal Asthma (MAMMA): a randomized controlled trial. *Chest* 2014;145:1046-1054.
143. Busse WW. NAEPP expert panel report: managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment—2004 update. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2005;115:34-46.
144. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-725.
145. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:315-323.
146. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001;56:835-838.
147. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *The European respiratory journal* 2003;21:827-833.
148. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTiernan A. Body mass index and asthma in the military population

- of the northwestern United States. *Archives of internal medicine* 2001;161:1605-1611.
149. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:661-666.
 150. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JL. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:747-759.
 151. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63:570-574.
 152. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;122:507-511. e6.
 153. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-832.
 154. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;7:CD009339.
 155. Fitzgerald J. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (revision)*. 2014.
 156. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2013;43:8-21.
 157. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-1131.
 158. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respiratory medicine* 2013;107:1356-1364.
 159. Freitas PD, Ferreira PG, Silva AG, et al. The Role of Exercise in a Weight-Loss Program on Clinical Control in Obese Adults with Asthma. A Randomized Controlled Trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2017;195:32-42.
 160. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;104:301-304.
 161. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
 162. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-1057.
 163. Price D, Zhang Q, Koccevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2005;35:282-287.
 164. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *The European respiratory journal* 1997;10:1513-1515.
 165. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines 2014;2016 revision. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017;140:950-958.
 166. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:466-476.
 167. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1992;89:877-883.
 168. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 1998;28 Suppl 2:37-40.

169. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:636-642.
170. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1998;81:463-468.
171. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;Cd003570.
172. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-881.
173. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;113:415-419.
174. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-371.
175. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* 2004;116:338-344.
176. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;Cd001186.
177. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;108:S147-S334.
178. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-717.
179. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;110:728-735.
180. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *International archives of allergy and immunology* 1994;103:209-213.
181. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:243-249.
182. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:99-103.





환자 교육 및 천식행동지침



환자 교육 및 천식행동지침

- 천식의 효과적인 관리를 위해서는 환자와 의사가 동반자 관계를 형성하여 공통의 치료 목표를 수립하고 개별화된 서면 행동지침이 포함된 맞춤형 자가관리교육이 필요하다.
- 의료진은 천식으로 진단할 때, 천식 악화로 입원 및 응급실 방문한 경우 퇴실할 때, 모두 개별화된 서면 행동지침을 제공해야 한다.

1. 의사와 환자의 동반자 관계

천식을 효과적으로 치료하기 위해서 환자는 교육을 받고 사용 기술을 배워야 하는데 이를 위해서는 의사와 환자가 동반자 관계를 형성하는 것이 중요하다(표 8-1). 이러한 동반자 관계 형성을 위해서는 의료진의 효과적인 의사 소통 기술과 건강지식을 향상시킬 수 있는 기술이 필요한데 이를 위한 방법을 표 8-2에 기술하였다.

2. 천식 자가관리교육

의료진은 환자와 동반자 관계 속에서 공통된 천식 조절의 목표를 세운 후 환자가 스스로 관리할 수 있는 개별화된 치료계획을 세우고 자가관리를 할 수 있도록 교육해야 한다. 천식 자가관리교육은 천식의 이환율을 감소시킨다¹. 천식 자가관리교육(guided asthma self management)은 천식의 모든 면에 대해, 모든 장소와 모든 시기에 이루어져야 한다. 즉, 진단 및 초기 평가를 할 때, 치료약제를 변경할 때, 천식악화로 방문할 때, 그리고 매 외래 방문 때마다 교육을 해야 하며 응급실, 병원, 약국, 집, 학교, 지역사회 등 모든 장소에서도 교육이 이루어져야 한다². 의료진은 질병에 관한 주요 정보를 알려주고, 천식 질병 교육, 치료 목표, 치료 약제, 행동, 정기 외래 방문 계획에 관하여 환자와 협의하여

표 8-1. 천식 자가관리를 위한 환자 의사 관계 구축의 항목

- 천식환자 교육
- 공통의 치료목표 설정
- 자가평가 - 주요 증상을 종합하여 천식조절을 평가하도록 교육
- 의료진의 정기적인 재검토 - 천식 조절 정도, 치료, 흡입제 사용법
- 개별화된 서면 행동지침 - 정기적으로 사용하는 약물과 필요할 때 사용하는 약물, 급성 악화 시 대처법
- 자가평가와 개별화된 서면 행동지침의 통합 - 장기 치료와 급성악화 치료

표 8-2. 의료진을 위한 전략

효과적인 의사소통을 위한 주요전략
• 마음에 맞는 태도(친근감, 유머, 귀 기울임) • 환자에게 환자의 목표, 생각, 걱정을 표현하도록 함 • 걱정해 대해 공감해 주고 안심시키며 즉각적으로 처리해 줌 • 격려와 칭찬 • 적절한 개별적인 정보 제공 • 피드백과 검토
환자의 이해도를 높일 수 있는 전략
• 가장 중요한 정보부터 가장 중요하지 않은 정보의 순서를 정함 • 천천히 말하고 쉬운 단어 사용 • 숫자의 개념을 단순화(퍼센트 대신 숫자 사용) • 일화, 그림, 표, 그래프 등을 이용 • 교육 받은 내용을 다시 가르치도록 함으로써 이해도를 확인 • 간호사나 가족 등에게 주요 내용을 반복하도록 함 • 환자의 눈맞춤과 같은 비언어적 의사표현에 주의를 기울임 • 질문을 하는 것에 편안함을 느끼도록 함

천식 조절이라는 일치된 목표에 도달해야 한다. 의사와 환자가 동반자 관계 속에서 합의된 치료 목표를 세우면 순응도가 향상되고 더 좋은 치료결과를 얻을 수 있다³⁻⁵. 자가관리를 위해서 모든 환자는 개별화된 서면 행동지침(action plan)을 받아야 하는데 행동지침에는 정기적으로 사용하는 치료와 천식악화를 인지하고 대처하는 방법이 포함되어 있어야 한다⁶. 의사는 환자를 정기적으로 만날 때마다 자가관리교육을 하면서 환자의 천식조절 정도, 흡입기 사용법, 자가 감시, 개별화된 서면 행동지침 사용 등을 평가하고 재검토하는 것이 중요하다. 이러한 교육 과정을 통해 환자는 자신의 천식조절 정도를 정확하게 평가할 수 있게 되고 치료약물을 스스로 조정할 수 있다. 이와 같이 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리, 교육, 정기적 재검토, 자가평가, 개별화된 서면 행동지침 등은 환자의 입원, 응급실 방문, 응급 외래 방문, 결석, 결근, 활동의 제한을 줄이고 폐기능을 향상 시킨다^{7,8}.

3. 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리의 필수 구성요소

1) 흡입기 교육

흡입기를 제대로 사용하지 못하는 경우 천식 조절이 안 되며 급성악화의 위험성 및 부작용이 증가한다⁹. 대부분의 환자(70-80%)에서 제대로 흡입기를 사용하지 못하며 또한 많은 의사들이 자신이 처방하는 흡입기의 사용법을 제대로 보여주지 못한다¹⁰. 흡입기를 잘못 사용하는 환자도 자신이 잘못 사용한다는 것을 모르는 경우가 많다. 따라서 흡입기를 제대로 사용하는지를 확인하는 전략이 필요하다(표 8-3). 이러한 흡입기 사용의 재검토와 수정은 2-3분 밖에 걸리지 않으면서 천식 치료 결과를 향상 시킬 수 있다¹¹. 흡입기 사용법에 대해서는 부록을 참고한다.

표 8-3. 흡입기를 효과적으로 사용하는지를 확인하는 전략

선택
• 선택 가능한 약제, 기구, 환자의 능력, 가격을 고려하여 환자에게 가장 적당한 흡입기를 고른다. • 여러 개를 선택할 수 있으면 환자가 참여하여 정하도록 한다. • 정량흡입기(MDI)인 경우 약제 도달을 향상시키고 흡입스테로이드의 부작용(선 목소리, 구강 칸디다증)을 줄이기 위해 흡입 보조기를 사용한다. • 흡입기 사용을 제한하는 관절염 등의 신체적인 장애가 없는지 확인한다. • 혼란을 피하기 위하여 여러 종류의 다른 흡입기를 사용하지 않는다.
검토
• 기회가 있을 때마다 흡입기 사용법을 재확인한다. • 환자에게 흡입기를 사용하는 것을 보여달라고 한다. • 흡입기별 점검표를 이용하여 잘못된 점을 확인한다.
수정
• 모형을 이용하여 환자에게 흡입기를 제대로 사용하는 방법을 보여준다. • 문제 있는 단계를 중심으로 사용방법을 2-3번 다시 확인한다¹¹. • 반복훈련에도 흡입기를 제대로 사용하지 못할 때만 다른 기구 사용을 고려한다. • 흡입기 사용법을 자주 재검토한다. 처음 교육 후에 문제점이 4-6주 안에 주로 나타난다¹².
확인
• 의사는 본인이 처방하는 각각의 흡입기를 제대로 시연할 수 있어야 한다. • 약사와 간호사도 최대한 효과적인 흡입기 사용법을 교육할 수 있다^{13,14}.

2) 약제 및 다른 처치에 대한 순응도

(1) 순응도 확인

환자와 의사가 합의하여 결정한 치료대로 시행하지 않는 경우 순응도가 낮다고 정의한다. 장기적으로 치료하는 동안 약 50%에서 약제를 제대로 사용하지 못하는 시기가 있다¹⁵. 순응도가 낮을 수 있다는 것을 인정하고 열린 질문을 통해 낮은 순응도를 확인할 수 있다(표 8-4). 또한 마지막 처방의 날짜와 흡입기의 날짜를 확인하거나 약사가 조제 기록을 확인하는 것도 도움이 될 수 있다.

(2) 낮은 순응도의 원인

환자가 약을 사용하는 행동 방식에 대해 이해하기 위해서는 천식과 천식약에 대한 환자의 생각과 걱정을 이끌어 내는 것이 중요하다. 낮은 순응도의 원인에는 약제 관련인자와 약제 외의 인자가 있고 의도적인 인자와 의도하지 않은 인자들도 있다(표 8-4). 건강지식에 대한 이해도와 산술 능력 등도 간과해서는 안 된다.

(3) 순응도를 높일 수 있는 방법

순응도를 높이기 위해서는 의사와 환자의 동반자 관계, 즉 일치도를 높이는 것이 중요하다. 순응도를 높이기 위한 방법은 다음과 같다. 약제와 용량을 결정하는데 같이 의논하여 결정하는 것⁵, 사용하지 않은 용량에 대한 흡입기 표시¹⁶, 하루에 두 번 처방보다 하루에 한번 처방¹⁷, 전문 간호사의 방문¹⁸, 순응도 정보만 제공하는 것보다 환자의 약제 사용의 세부 내역을 의사가 직접 보기로 결정할 때이다.

표 8-4. 천식 흡입제에 대한 낮은 순응도의 원인과 확인방법

낮은 순응도 관련 인자	낮은 순응도를 확인하는 방법
약물 관련 인자 • 흡입기 사용의 어려움(관절염 등) • 번거로운 처방(1일 4회 사용 등) • 여러 개의 다른 흡입기 의도하지 않은 인자 • 이해 부족 • 잊어버림 • 매일 규칙적인 처방이 없음 • 비용 의도적인 인자 • 치료가 필요 없다는 인식 • 천식과 천식치료에 대한 부정과 분노 • 부적절한 기대 • 부작용에 대한 걱정 • 의사에 대한 불만족 • 천식에 대한 수치심 • 문화적 종교적 원인 • 비용	공감하는 질문을 한다. • 순응도가 완벽할 수 없음을 알려주고 비판하지 않는 열린 토론을 할 수 있도록 한다. ▪ ‘많은 환자들이 처방 받은 대로 흡입기를 사용하지 않습니다. 지난 4주 동안 일주일에 며칠 흡입기를 사용했습니까? 전혀 사용하지 않으셨는지 아니면 하루, 이틀, 사흘……’ ▪ ‘아침에 사용하는 것과 저녁에 사용하는 것 중 언제가 흡입기 사용하는 것을 기억하기 쉽습니까?’ 약제 사용을 확인 • 마지막 조절제 처방 날짜 확인 • 날짜와 흡입기의 남은 용량 확인 • 처방과 조제빈도의 모니터링을 전산화

표 8-5. 천식 정보

목적: 의사와 동반자 관계를 형성하여 천식환자, 가족, 보호자에게 적절한 정보를 제공하고 천식을 관리할 수 있도록 훈련하는 것	
접근방법	내용
• 동반자 관계 형성에 초점을 맞춘다. • 지속적인 과정이라는 것을 인정한다. • 정보를 공유한다. • 환자의 건강 지식의 수준에 맞춘다. • 기대와 두려움과 걱정 등에 대해 충분히 논의한다. • 공통된 목표를 개발한다.	• 천식 진단 • 치료에 대한 근거 및 조절제와 증상완화제의 차이 • 나타날 수 있는 부작용 • 증상의 예방과 악화 • 천식 악화를 인지하고 대처하는 방법, 의사를 언제 어떻게 찾아야 하는지 • 동반질환의 치료

3) 천식 정보

천식 교육은 개별화되고 여러 단계에서 이루어져야 한다. 천식 교육의 주요한 특징과 요소는 다음과 같다(표 8-5). 정보만 제공하는 것 보다 사회적, 정신적 지지를 같이 할 때 더 효과적이다¹⁹. 처음 방문 시에는 천식과 천식 치료에 대한 구두 안내와 서면 안내를 같이 해야 한다²⁰. 환자와 가족이 질문을 할 수 있도록 유도하고 다음 외래 방문 시에 궁금했던 것을 다시 질문하도록 한다. 이러한 교육은 의사뿐 아니라 간호사¹⁴, 약사¹³, 일반인 교육자를 양성하여 제공할 수 있다²¹.

4) 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리에 대한 훈련

의사 지도하에 이루어지는 자가관리는 의존 정도에 따라 다양하고 환자 중심의 자가관리부터 의사 중심의 자가관리까지 범위가 넓다. 환자 중심의 자가관리에서는 환자는 의사의 확인 없이 주어진 서면 행동지침에 따라 치료를 조절한다. 의사 중심의 자가관리에서는 환자가 개별화된 서면 행동지침을 가지고 있지만 대부분의 치료 결정은 의사에게 맡긴다. 효과적인 의사 지도하에 이루어지는 자가관리의 핵심적인 구성요소는 증상과 최대호기유량으로 자가 모니터링, 급성악화를 인지하고 반응할 수 있는 개별화된 서면 행동지침, 천식조절, 치료, 흡입기 사용법에 대한 의료진의 정기적 재검토이다.

(1) 증상과 최대호기유량으로 자가 모니터링

환자는 증상을 인식하고 필요한 경우 대처를 할 수 있도록 교육받아야 한다.

- 최대호기유량 단기간 모니터링
 - 천식 악화 후의 회복
 - 치료 변화 후의 반응 평가
 - 증상이 심할 경우 객관적인 폐기능 지표 확인
 - 직업적, 가내 유발인자 확인에 보조적으로 사용
- 최대호기유량 장기간 모니터링
 - 기류제한에 대해 인지가 어려운 환자에서 악화를 더 쉽게 확인
 - 갑작스럽고 심한 악화를 경험한 환자
 - 심한 천식이나 조절이 어려운 천식 환자

(2) 개별화된 서면 행동지침

개별화된 서면 행동지침에는 ① 천식의 조절실패와 악화에 대한 증상 기술과 ② 최대호기유량값 및 천식 악화에 대처 방안이 있어야 한다²². 최대호기유량은 개인 최대치에 대한 비율로 계산하는데 개인 최대치는 안정 시에 확인하고 최대 1-2년에 한번씩 재확인한다²³. 개별화된 서면 행동지침에 의해 환자가 치료 약제를 조절한 것과 의사에 의해 조절한 것이 비슷한 효과를 보였다²⁴. 증상 조절이 안되거나 최대호기유량이 개인 최대치의 60-80%인 경우 조절제를 지속하면서, 증상완화제를 2-4회 반복해서 흡입한다. 치료에도 48시간 이내 증상의 호전이 없거나, 최대호기유량이나 FEV₁이 개인 최대치의 60% 미만이면, 경구스테로이드(prednisolone, 40-50 mg/일, 5-7일)를 사용한다. 언급한 치료로 호전이 없고 숨이 많이 차서 말을 할 수 없거나 일상 활동을 할 수 없는 경우에는 증상완화제를 흡입하면서 응급실에 오도록 한다. 조절제로 하루 200 μ g (beclomethasone 기준)의 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 환자는 2000 μ g까지 증량할 수도 있지만, 흡입스테로이드를 이미 일일 400 μ g 이상(beclomethasone 기준) 사용하고 있는 경우에는 흡입스테로이드를 증량하는 것 보다 경구스테로이드를 복용하도록 한다. 약을 중단하였던 환자는 흡입스테로이드를 다시 시작하도록 한다(표 8-6). 천식 급성악화에 대한 자가치료를 시행한 경우에는 1-2주내에 의사의 진료를 받도록 한다.

구체적인 개별화된 서면 행동지침에 대해서는 그림 8-1에 제시하였다.

표 8-6. 급성악화 시 자가치료 행동지침

치료약	악화 동안 1-2주 단기 변화
증상완화제 증량	
저용량 ICS/formoterol*	증상완화제의 사용을 증가(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일)
SABA	SABA의 빈도를 증가 MDI인 경우 흡입보조기 사용
조절제 증량	
ICS/formoterol*을 조절제와 증상완화제로 사용	조절제는 유지하고 증상완화제를 필요 시 증량(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일)
ICS를 조절제, SABA를 증상완화제로 사용	ICS를 4배로 올리고 최대 용량까지 올릴 것을 고려(beclomethasone 기준 최대 2000 µg/일)
ICS/formoterol을 조절제, SABA를 증상완화제로 사용	조절제를 4배로 증량(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일)
ICS/LABA를 조절제, SABA를 증상완화제로 사용	조절제를 더 높은 용량으로 높이거나 단독 ICS 흡입기 4배로 추가
경구스테로이드제를 추가하고 의사진료	
Prednisolone	심한 악화(최대호기유량이나 FEV ₁ <개인 최대치의 60%) 또는 치료에도 48시간내에 호전되지 않으면 prednisolone 40-50 mg/일, 5-7일동안 사용, 2주 미만 사용시 감량없이 바로 중단가능)

SABA: 속효성베타작용제; MDI: 정량흡입기; ICS: 흡입스테로이드.

*ICS-formoterol: 필요시 또는 MART 용법, 저용량 ICS는 budesonide 또는 beclomethasone.

(3) 의사에 의한 정기적 재검토

정기적인 외래 방문이 필요하며 다음의 내용을 포함해야 한다.

- 질문이나 걱정이 있는지 환자에게 물어본다.
문제점에 대해 토의하고 추가적인 교육을 한다.
- 천식조절을 평가한다.
환자의 증상 조절의 정도와 위험 인자를 확인한다.
천식악화의 유발 인자에 대해 질문하고 개별화된 서면 행동지침을 사용했는지, 적절하게 반응했는지 확인한다.
환자의 증상 일지나 최대호기유량 일지를 확인한다.
동반질환을 평가한다.
- 치료를 평가한다.
환자가 흡입기를 사용하는 것을 직접 보고 고쳐준다. 필요한 경우 다시 교육한다.
치료 순응도를 평가하고 순응도가 낮은 원인에 대해 질문한다.
금연 등의 다른 처치에 대한 순응도에 관하여 질문한다.
천식조절 정도와 치료가 변했다면 서면 행동지침을 재검토하고 재조정한다.

천식행동지침	
병원 방문 시 본 행동지침을 가져오세요 날짜: _____ 년 _____ 월 _____ 일 응급상황시 연락처: 이름: _____ 연락처: _____	
증상 조절 잘됨 (양호)	행동지침
- 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 주야간 호흡곤란이 없다. - 일상활동에 지장이 없다. - 잠을 잘 잔다. - 증상완화흡입제를 일주일에 2번 이하 사용한다. - 최대호기유량: _____ L/min	- 기존에 처방 받은 치료제를 유지하세요. - 조절제: _____ ()번/회, 아침/저녁 - 증상완화제: _____ ()번/회, 아침/저녁 - 경구약: _____ ()회/일, _____ ()회/일 _____ ()회/일, _____ ()회/일 - 흡연과 원인 알레르겐 등 악화인자를 피하세요. - 정기적인 의사의 진료를 받으세요. - 운동 후 악화소견이 있다면 운동 15분 전에 증상완화제 _____ 를 ()회 흡입하세요.
증상 나빠짐 (주의)	행동지침
- 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 호흡곤란이 있다. - 밤에 천식증상으로 잠에서 깬다. - 일상활동에 지장이 있다. - 증상완화흡입제를 일주일에 3번 이상 사용한다. - 최대호기유량: _____ L/min	- 기존에 처방 받은 치료제를 지속하면서 증상이 호전될 때까지 증상완화제를 추가로 사용하세요. - 증상완화제: _____ ()번/회 - 조절제: _____ ()번/회, 아침/저녁 - 경구약: _____ ()회/일, _____ ()회/일 - 호전이 없거나 악화된다면 아래 “증상심함”의 행동을 따라 하세요.
증상 심함 (주의)	행동지침
- 치료제가 도움이 되지 않는다. - 숨쉬기가 너무 힘들다. - 숨이 많이 차서 일상 활동을 할 수 없다. - 숨이 많이 차서 잠을 잘 수 없다. - 숨이 많이 차서 움직일 수 없다. - 숨이 많이 차서 말을 할 수 없다. - 손톱과 입술이 파랗다. - 최대호기유량: _____ L/min	- 경구 스테로이드 ()를 시작하세요. 용량 ()알/회 119 혹은 타인에게 도움을 요청하여 즉시 응급실 또는 병원을 방문하세요. - 동시에 병원에 도착할 때까지 증상완화제 _____ 를 ()번/회 흡입하세요.

주의 및 위험시 각 행동지침에 의한 자가 치료 후에는 1-2주 안에 의사를 방문한다.

그림 8-1. 천식행동지침

4. 천식환자 교육의 시기별 유용한 방법

1) 초기진단

천식의 정의 및 천식조절의 정의, 유발인자 및 회피방법에 대해서 설명하고, 조절제와 증상완화제의 개념 등 천식치료의 개요 및 흡입기 사용방법을 교육한다. 환자의 기대 및 걱정, 환자의 치료목표, 삶의 질에 대해 환자와 토의하고

이를 통해 공통된 치료목표를 설정하고 개별화된 치료방법 및 서면 행동지침을 제시한다.

2) 추적관찰

매번 방문할 때마다 환자의 자가관리 능력을 평가하고 보완해야 한다. 환자에게 천식과 치료에 대한 의견 및 특별히 원하는 것을 확인한다. 사용하고 있는 흡입기 및 최대호기유량 측정기를 가져오게 해서 제대로 사용하는지 확인하고 재교육한다. 서면 행동지침을 이용하여 천식조절의 자가 평가 및 처치가 제대로 이루어져 있는지 확인한다. 필요한 경우 서면 행동지침을 수정한다. 상기도 감염과 악화 인자를 찾고 회피하는 방법을 교육하고 잘 지켜 지는지 확인한다.

3) 입원 및 응급실 방문

입원은 환자의 자가관리 정도를 확인할 수 있는 좋은 기회로 모든 입원 환자는 개별화된 서면 행동지침과 함께 간단한 교육을 받아야 한다. 급성 악화 후 2주 안에 다시 내원하는 경우가 15% 정도에 달하므로²⁵ 퇴원 전이나 응급실 퇴실할 때 교육이 중요하다. 흡입기 사용법, 최대호기유량 기록법, 문서화된 최대호기유량, 증상기반 행동지침 등을 제공했을 때 악화 후 이환율을 줄이고 재발률을 줄일 수 있었다. 상기도 감염과 악화 인자에 대한 교육을 하여 천식 악화 때 자기관리를 미리 연습할 수 있게 해 준다. 응급실 퇴실 후 1-4주 내에 외래 추적관찰을 할 수 있게 해 준다.

4) 기타 장소

천식교육은 외래, 응급실, 병동 밖의 다양한 장소에서 제공될 수 있는데 학교²⁶, 약국, 가정에서도 효과적인 교육이 이루어질 수 있다. 지역사회에서의 교육은 아직 그 효과가 확실히 입증되지는 않았지만 행동변화, 삶의 질 향상 등을 가져올 수 있다²⁷.

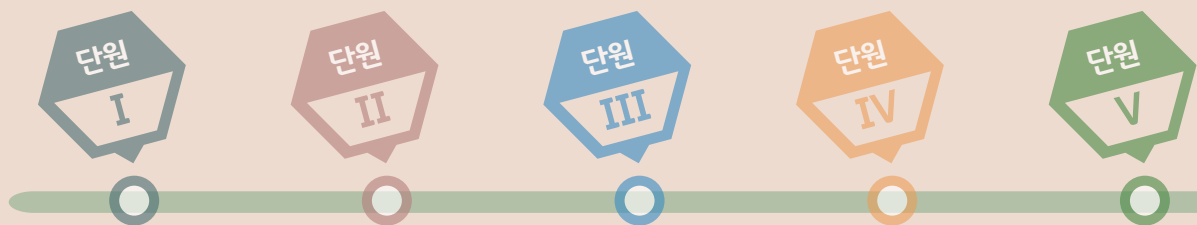
5. 일반인을 위한 교육

일반 대중에게 천식교육을 함으로써 아직 진단되지 않은 천식환자들이 천식의 증상과 결과를 인지하여 의료진을 찾아 치료받을 수 있는 기회를 제공한다. 천식에 대해 더 많이 알게 된다면 자신의 병에 대한 오해도 풀리고 병을 앓고 있다는 수치심에서 벗어날 수 있다. 또한 교사와 체육관련 교사에게 천식과 치료에 대한 교육을 제공해야 한다. 교육을 통하여 학교 책임자 및 고용주에게도 천식환자를 위해 생활 환경을 개선하고 청결한 실내공기를 유지할 수 있도록 조언해 주어야 한다. 천식환자는 대부분의 직업에 종사할 수 있으나 천식의 위험인자가 있는 환경에서는 주의를 요한다.

참고문헌

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2003;CD001117.
2. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;326:1308-1309.
3. Cote J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1509-1514.
4. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 1995;152:1423-1433.
5. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-577.
6. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *Bmj* 1990;301:1355-1359.
7. Osman LM, Calder C, Godden DJ, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax* 2002;57:869-874.
8. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:1415-1419.
9. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-938.
10. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-1374; discussion 74-75.
11. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:1537-1538.
12. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100:1479-1494.
13. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013;50:302-309.
14. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2:CD009296.
15. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-417.
16. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:811-816.
17. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1.
18. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513-1521.
19. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with

- asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2002:CD001005.
20. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient education and counseling* 1998;35:83-88.
 21. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63:778-783.
 22. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-99.
 23. Tudoric N, Vrbica Z, Pavicic F, et al. [Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society]. *Lijec Vjesn* 2007;129:315-321.
 24. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:225-231, 31 e1-4.
 25. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV, Jr., Camargo CA, Jr. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. *Chest* 1999;115:919-927.
 26. Clark NM, Brown R, Joseph CL, Anderson EW, Liu M, Valerio MA. Effects of a comprehensive school-based asthma program on symptoms, parent management, grades, and absenteeism. *Chest* 2004;125:1674-1679.
 27. Bryant-Stephens T, Li Y. Community asthma education program for parents of urban asthmatic children. *Journal of the National Medical Association* 2004;96:954-960.





진료지침 개정 과정



진료지침 개정 과정

1. 이해 당사자의 참여

1) 지침개정 참여자 및 역할 - 2020년

(1) 천식 진료지침 개정위원회

위원장 윤형규(가톨릭대)

정의, 역학, 원인기전, 병태생리

세부위원장 이진화(이화여대)

위원 명준표(가톨릭대) 박소정(이화여대) 이지현(차의대)

진단 평가 및 감별진단

세부위원장 이진국(가톨릭대)

위원 주현수(가톨릭대) 안태준(가톨릭대) 김유림(한림대)

조용숙(한림대) 이창률(한림대) 윤영순(동국대)

치료 및 예방

세부위원장 민경훈(고려대)

위원 김유진(고려대) 김상하(연세대) 김태형(한양대) 나승원(울산대)

문지용(한양대) 박혜윤(성균관대) 정지예(연세대) 최주환(고려대)

최혜숙(경희대) 황기은(원광대)

비약물 치료

세부위원장 박용범(한림대)

위원 엄수정(동아대) 박혜정(연세대) 박성주(전북대) 김병근(고려대)

급성악화

세부위원장 김덕겸(서울대)

위원 강운성(동국대) 이정규(서울대) 심윤수(한림대)

특수상황의 천식

세부위원장	이세원(울산대)		
위원	김현정(계명대)	박태선(한양대)	박주현(아주대)
	이보영(순천향대)	홍윤기(강원대)	

환자교육 및 행동지침

최혜숙(경희의대)

방법론 전문가

박동하(한국보건의료연구원)

대한 결핵 및 호흡기 학회 천식연구회 집행부

회장	장중현(이화여대)
부회장	윤형규(가톨릭대)
총무	황용일(한림대)
간사	이진국(가톨릭대)

천식연구회 운영위원

김관형(가톨릭대)	김덕겸(서울대)	김병근(고려대)	김영삼(연세대)
김태형(한양대)	민경훈(고려대)	박용범(한림대)	박주현(아주대)
신경철(영남대)	심재정(고려대)	어수택(순천향대)	오연목(울산대)
유광하(건국대)	이상엽(고려대)	이세원(울산대)	이용철(전북대)
이진화(이화여대)	이창훈(서울대)	임성용(성균관대)	정재우(중앙대)
나승원(울산대)	박혜운(성균관대)	엄수정(동아대)	이지현(차의대)

(2) 초고 집필자

위원장	윤형규(가톨릭대)
-----	-----------

정의, 역학, 원인기전, 병태생리

세부위원장	이진화(이화여대)		
위원	명준표(가톨릭대)	박소정(이화여대)	이지현(차의대)

진단 평가 및 감별진단

세부위원장	이진국(가톨릭대)		
위원	주현수(가톨릭대)	안태준(가톨릭대)	김유림(한림대)
	조용숙(한림대)	이창률(한림대)	윤영순(동국대)

진료지침 개정 과정

치료 및 예방

세부위원장	민경훈(고려대)			
위원	김유진(고려대)	김상하(연세대)	김태형(한양대)	나승원(울산대)
	문지용(한양대)	박혜윤(성균관대)	정지예(연세대)	최주환(고려대)
	최혜숙(경희대)	황기은(원광대)		

비약물 치료

세부위원장	박용범(한림대)			
위원	엄수정(동아대)	박혜정(연세대)	박성주(전북대)	김병근(고려대)

급성악화

세부위원장	김덕겸(서울대)			
위원	강운성(동국대)	이정규(서울대)	심윤수(한림대)	

특수상황의 천식

세부위원장	이세원(울산대)			
위원	김현정(계명대)	박태선(한양대)	박주현(아주대)	
	이보영(순천향대)	홍윤기(강원대)		

환자교육 및 행동지침

최혜숙(경희의대)

방법론 전문가

박동하(한국보건 의료연구원)

대한 결핵 및 호흡기 학회 천식연구회 집행부

회장	장중현(이화여대)
부회장	윤형규(가톨릭대)
총무	황용일(한림대)
간사	이진국(가톨릭대)

천식연구회 운영위원

김관형(가톨릭대)	김덕겸(서울대)	김병근(고려대)	김영삼(연세대)
김태형(한양대)	민경훈(고려대)	박용범(한림대)	박주현(아주대)
신경철(영남대)	심재정(고려대)	어수택(순천향대)	오연목(울산대)
유광하(건국대)	이상엽(고려대)	이세원(울산대)	이용철(전북대)
이진화(이화여대)	이창훈(서울대)	임성용(성균관대)	정재우(중앙대)
나승원(울산대)	박혜윤(성균관대)	엄수정(동아대)	이지현(차의대)

(3) 동료 전문가 검토(Peer Review)

윤형규, 황용일, 이진국, 이진화, 민경훈, 박용범, 김덕겸, 이세원, 안태준

(4) 방법론 전문가

박동하(한국보건 의료연구원)

2) 지침개정 참여자 및 역할 - 2022년**(1) 천식 진료지침 개정위원회**

위원장 이진국(가톨릭대)

정의, 역학, 질병부담, 원인 및 기전

세부위원장 문지용(한양대)

위원 김유림(건국대)

진단 평가 및 감별진단

세부위원장 주현수(가톨릭대)

치료 및 예방

세부위원장 정지예(연세대)

위원 조용숙(가톨릭대) 신선헌(성균관대)

악화에 대한 평가 및 치료

세부위원장 이정규(서울대)

중증 천식

세부위원장 민경훈(고려대)

위원 김병근(고려대) 장종걸(영남대) 안태준(가톨릭대)

특수상황

세부위원장 구현경(인제대)

2. 지침 개발범위와 목적

권고적용 대상	성인 천식 환자
개발범위	정의, 역학, 원인기전, 병태생리, 진단 평가 및 감별진단, 치료 및 예방, 비약물 치료, 급성악화, 특수상황의 천식, 환자교육 및 행동지침
목적	천식환자를 진료하는 일선 진료 의사가 천식환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 추적 평가하는 데 도움을 주고자 하였다.
예상 편익	천식 진단율 향상, 호흡기 증상 호전, 폐기능 향상, 악화 예방, 급성악화 빈도 감소, 호흡기 합병증 발생률 감소, 재발 감소, 입원율 감소, 입원 일수 감소, 삶의 질 향상, 사망률 감소
다학제 진료지침 개발 그룹의 구성 및 역할	천식 진료지침의 개발범위를 고려하여 적합한 전문가를 대한결핵및호흡기학회에서 추천받아 위원회를 구성하여 운영하였음. 1명의 지침개발 방법론 전문가가 지침개발에 참여하였음.
진료지침 적용 집단의 관점과 선호도	진료지침 적용대상인 성인 천식 환자를 대상으로 천식 치료 및 관리에 대한 관점과 선호도에 대한 조사를 수행하여 결과를 제시하지는 않았으나, 본 진료지침에서는 기존의 관련 문헌에 대한 내용을 반영하여 환자 평가 결과를 바탕으로 약물을 조정하고, 필요 시 흡입제 사용법을 반복적으로 교육하도록 안내하고 있으므로, 환자들의 흡입제 혹은 흡입기 사용에 대한 선호도를 간접적으로 반영함. 또한 치료제 처방 시에도 환자의 선호도, 사용의 편리성 그리고 부작용을 고려하여 약물을 선택하도록 하고 있음.
진료지침 사용자	목표 사용자: 개원의(일반과, 내과, 가정의학과 등), 호흡기내과 전문의, 알레르기내과 전문의 진료환경: 일차, 이차, 삼차 의료기관

3. 개발의 엄격성

1) 지침 개정 방법

천식진료지침은 개작과 신규개발을 통해 개발되었다.

진료지침 개발위원회 위원들의 진료지침 개발방법에 대한 지식과 경험 정도가 다양하기 때문에 표준화된 진료지침 개발방법론을 습득할 수 있도록 진료지침 개발 교육을 2019년 7월 15일 시행하였다.

기존 지침의 개작가능성을 평가하기 위해 지침을 검색할 수 있는 검색원(GIN, TRIP, Pubmed, KoreaMed, KMBASE)을 검색하여 천식과 관련된 모든 지침을 검색하였다. 검색된 지침은 2명의 독립적인 연구자에 의해 사전 개발된 포함기준에 의해 개별적으로 선택하였으며, 기존 지침의 포함기준은 다음과 같다.

- 1) 기후와 지역이 국내와 크게 차이가 존재하지 않은 국가에서 개발된 지침
- 2) 국가를 대표하거나 국제적인 그룹이 만든 지침
- 3) 최신성을 고려하여 2010년 이후에 만들어진 지침
- 4) 성인을 대상으로한 지침
- 5) 특정 약물, 치료 등에 국한되지 않은 천식의 전반적인 진단, 치료, 관리를 포함하는 지침

이들 조건에 부합되는 지침은 4개였다. 일차선택에 포함된 지침을 대상으로 독립적인 2명의 평가자가 AGREE II 방

법으로 평가한 결과, 최종 3개(GINA 2019, 2016 BTS, KAAACI 2015)의 지침이 선택되었다.

선택된 지침에서 핵심질문의 근거수준이 Evidence A 혹은 1++로 일치하는 경우 각 지침에서 제시한 근거를 그대로 수용하였으나, 본 지침의 근거수준과 권고수준을 일치하기 위해 근거수준을 재평가하였으며, 최신성이 부족한 경우 추가검색을 실시하였다.

선택된 지침에서 핵심질문의 근거수준이 낮거나, 본 위원회에서 제시한 핵심질문을 다루지 않은 경우 신규개발 핵심 질문 목록으로 분류하여 새롭게 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 권고안을 개발하였다.

근거수준과 권고의 강도의 설정은 GRADE 방법을 이용하였으며, 개작과 신규개발 모두 동일한 방법을 적용하였다.

2) 권고안 도출 방법

약물 치료의 각 권고 사항에 대해서는 세부위원장 일차 책임하에 1차 권고안을 만들었으며 이후 개정위원회의 검토를 받았다. 세부위원장이 제안한 1차 권고안 중 권고 강도에 대해 이견이 있는 경우 전체 개정위원회의 합의를 통해 권고 강도를 확정하였다.

3) 근거의 질

최종 선정된 개별 문헌을 대상으로 코크란의 바이어스 평가도구를 이용하여 평가하였으며, 각 핵심질문에 대해서는 GRADE 방법론에 근거하여 평가하였다. 구체적으로 각 핵심질문별로 개별연구수행의 질, 근거의 일관성, 직접성, 정확성, 출판편향의 다섯 가지 항목을 평가하여 4단계의 근거수준(높음, 보통, 낮음, 매우 낮음)을 결정하였다. 추가적으로 해당 핵심질문에 대해 평가가능한 근거가 없는 경우, 전문가 합의에 의해 근거가 있음을 가정할 수 있는 경우, 근거는 없으나 반드시 권고가 필요한 경우는 ‘전문가 의견’이라는 근거수준을 생성하였다. 근거수준은 다음 표와 같다.

근거수준

근거수준	내용
높음	추가적인 연구가 수행되어도 추정된 효과의 신뢰성이 변할 가능성은 매우 낮다.
보통	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다.
낮음	추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 크다.
매우 낮음	효과에 대한 추정치가 매우 불확실하다.
전문가 의견	과학적 근거는 없으나 전문가 견해 혹은 경험으로 효과가 있다고 가정되거나 권고의 필요성이 있다.

4) 권고의 강도

권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료 비용 및 자원배분을 고려하여 ‘강력히 권고함’ 또는 ‘약하게 권고함’으로 평가하였다. 즉 대부분의 환자에게 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 ‘강력히 권고함’으로 하였고, 권고를



진료지침 개정 과정

따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되나 환자의 가치와 선호도 혹은 환자의 개별적인 상태에 따라 차이가 존재할 수 있는 경우 ‘약하게 권고함’으로 하였다.

권고의 강도

권고의 강도	내용
강하게 권고함	대부분 혹은 모든 개인은 권고사항에 의한 서비스를 제공받는 것이 최선이다.
약하게 권고함	모든 개인에게 권고사항에 의한 서비스를 제공하는 것이 최선이 아닐 수 있으며 환자의 가치와 선호도, 상황 등을 고려하여 판단한다.

5) 유관기관 인준

인준 요청 기관: 대한천식 및 알레르기학회, 대한개원내과의사회, 대한의학회

4. 지침 보급 계획

1) 지침 보급 대상

(1) 유관학회

대한결핵 및 호흡기학회, 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과학회의사회, 대한일반과개원의협의회, 대한가정의학회, 대한내과학회, 대한간호협회

(2) 유관기관

건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부, 국회도서관

(3) 전공의 및 수련의

2) 지침 보급 방법

(1) 홈페이지 게재

- 대한결핵 및 호흡기학회

5. 지침 개정 작업

2020 천식 진료지침의 개발은 대한결핵 및 호흡기학회를 중심으로 하여 완성되었다. 지침 개정을 위해서 대한결핵 및 호흡기학회를 중심으로 천식진료지침 개정위원회가 발족되었고, 개정위원회는 위원장, 집행부, 운영위원, 각 파

특별 집필위원을 구성하여, 진료 지침의 개정 작업을 진행하였다. 치료 영역에서는 최근 진료지침에서 널리 사용되고 있는 핵심질문을 설정하였고, 체계적인 문헌 검색을 통하여 근거를 평가하였고, 이를 근거로 권고안을 제시하였다. 본문에 기술된 내용은 GINA 2019, 2016 BTS, KAAACI 2015의 주요 내용을 수용 개작하여 국내 실정에 맞게 작성하였다.

2020년 천식 진료지침 내용 중 일부 추가 및 update가 필요한 부분이 있어 2021년에 대한결핵 및 호흡기학회 천식연구회를 중심으로 진료지침 개정 위원회를 구성하였다. 2021년 GINA에 새롭게 update된 내용을 바탕으로 수용 개작하였다. 특히 중증천식 부분은 chapter를 새로 만들고 독창적인 알고리즘을 개발하였다.

본 지침은 호흡기내과 전문의의 적극적인 참여로 진행되었으며, 단순한 외국 지침의 번역이 아니라, 국내 현황을 함께 반영하여, 실질적으로 천식 진단, 예방 및 치료에 도움을 주고자 하였으며, 최신 지견을 포함하였다. 역학부분에서는 국내 역학 자료를 반영하여 기술하였으며, 치료측면에서는 최신 약제를 포함한 다양한 치료방법에 대해서 소개하였고, 감별진단 영역에서 천식/COPD 중복지증후군(ACO) 관련 새로운 자료를 추가하였고, 특수 상황의 천식 부분에서는 다양한 상황에서의 천식을 소개하여 다른 지침과의 차별화를 꾀하였다.

6. 진료지침의 갱신 절차

약 3년 주기 갱신이 원칙이지만, 주요 외국 지침 중 국내 진료에 영향을 미칠 정도의 큰 개정이 있으면 국내 지침에 이를 반영한다.

7. 편집의 독립성 및 재정지원

본 천식 진료지침은 대한결핵 및 호흡기학회의 지원에 의하여 이루어졌다. 지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없다. 본 천식 진료지침의 개정 과정에서 제약회사의 어떤 재정 후원도 받지 않았다.

천식 진료지침 2022 5차 개정

ISBN 979-11-91073-01-0

발행일 : 2022년 5월 11일

발행처 : 대한결핵 및 호흡기학회 천식 진료지침 개정위원회
서울시 서초구 반포대로 58 101동 605호
(서초동, 서초아트자이)
Tel: 02-575-3825, 576-5347, Fax: 02-572-6683
Homepage: www.lungkorea.org

편집제작 : (주)더 위드인
[04038] 서울시 마포구 양화로 100-20
(서교동 372-10) 삼경빌딩 5층
Tel: 02-6959-5333, Fax: 070-8677-6333
E-mail: with@thewithin.co.kr



대한결핵 및 호흡기학회

비매품/무료

95510



9 791191 073010

ISBN 979-11-91073-01-0 (PDF)