기관지천식에 대한 근거 중심 처방

Evidence—based Pharmacologic Therapy of Bronchial Asthma

윤 호 주
한양의대 한양대병원 내과
서울 성동구 행당동 17
Ho Joo Yoon, M.D.
Department of Internal Medicine
Hanyang University College of Medicine & Hospital
E—mail : hjyoon@hanyang.ac.kr

Abstract

Asthma is a chronic allergic airway disorder posing a serious public health problem in countries throughout the world. Although no cure for asthma has yet been found, appropriate management leads to control of the disorder. The recommendations in this article are based on evidence—based therapy including controlled clinical trials. Also, they link the rationale for the therapies to the scientific understanding of asthma. Medications for the management of adult asthma are used to reverse and prevent symptoms, airflow limitations, airway inflammation, and airway remodeling and include both controllers and relievers. This review presents the stepwise approach to therapy to achieve and maintain control of asthma. The efficacy of the stepwise approach to asthma care needs to be validated in large groups of asthma patients. The therapeutic modality should be selected based on the severity of asthma in individual patients, the availability of anti-asthma medications, conditions of the health care system, and the individual patients' social, family, and economic circumstances.

Keywords : **Asthma; Controller; Reliever; Evidence—based therapy; Stepwise therapy**

핵 심 용 어 : 천식; 질병조절제; 증상완화제; 근거중심치료; 단계적 치료

서 론

기관지천식은 우리나라를 비롯하여 세계 대부분의 나라에서 유병률이 5~15%에 달하는 흔한 질환이다. 분자생물학의 발전에 따라 천식의 발병기전이 새롭게 밝혀지고 있지만 천식으로 인한 사망률, 이환율이 여전히 감소하지 않고 있다. 따라서 이러한 문제를 해결하기 위해 1992년 천식의 진단과 치료를 위한 국제지침이 제정된 이후, 미국국립보건원의 NHLBI(National Heart, Lung, and Blood Institute)와 세계보건기구가 함께 GINA(Global Initiative for Asthma) 지침을 발표하였다. 특히 천식이 사회문제가 되고 있는 국가의 천식 치료의사에게 치료 가이드라인을 제시하였으며 우리나라에서도 1998년 이를 바탕으로 우리 실정에 맞는 한국의 기관지천식 치료 지침서를 발간하였다. 본

약물요법에서는 2002년 수정 보완된 GINA 가이드라인과 2004년 대한 천식 및 알레르기학회에서 수정 보완한 지침서를 바탕으로 성인 천식의 단계적 약물치료에 대하여 근거-중심의학의 관점에서 논하고자 한다.

기관지천식은 알레르겐, 비반세포 및 IgE가 관여하여 분비되는 화학매체의 직접적인 약리작용과 화학매체, 사이토카인 및 유착분자가 관여하여 기관지로 동원된 염증세포에 의해서 발병하는 기도의 만성 알레르기염증 질환이다. 또한 천식의 만성 경과로 결체조직의 축적과 구조개형, 조직세포의 증식과 비후 그리고 기관지에 신혈관형성으로 기관지 구조변화가 일어난다. 따라서 기관지천식의 약물요법은 기도의 염증과 개형을 표적으로 하고 있다.

본 약물요법에서는 미국국립보건원의 NHLBI에서 개발한 근거분류체계를 이용하여 약물요법의 근거중심처방을 기술하고자 한다. 근거 A는 지침을 만들기 위한 대상군에서 일정한 형태의 소견이 보이도록 잘 디자인된 무작위 대조시험에서 나온 근거로 충분한 대상과 충분한 연구결과가 요구되는 근거이며, 근거 B는 제한된 환자에서 시행한 중재 연구결과 혹은 무작위 대조연구의 소집단분석에서 나온 근거이다. 근거 C는 통제되지 않거나 비무작위 시험에서 나온 근거 혹은 관찰연구에서 나온 근거이며, 근거 D는 패널토의 등에서 나온 합의를 말한다.

치료의 목표와 원칙

천식 치료의 목표는 천식 증상을 잘 조절하고 폐기능을 정상화하여 일상생활을 정상적으로 잘 유지하도록 하면서 치료방법에 의한 부작용은 최소화하는 것이다. 천식 치료의 원칙은 ① 천식의 급성 발작을 예방하기 위해 환자마다의 대책을 마련할 것, ② 악화의 초기나 전조기에 적극적 치료를 시작할 것, ③ 기도의 염증반응이 천식의 주 병리이므로 회피요법과 항염증 치료를 중시할 것, ④ 환자의 주관적 증상에만 의존하지 말고 최고호기유속 등 객관적 자료를 지표로 삼을 것 등이다.

천식을 효과적으로 치료하기 위해서는 환자 및 그 가족에 대한 교육이 중요하다. 이를 바탕으로 환경관리를 철저히 하면서 적절한 약물로 치료하면 정상인과 같이 거의 모든 활동을 할 수 있다. 천식의 치료는 원인물질과 자극물질을 제거하거나 회피하는 환경관리 및 회피요법, 최소의 부작용과 최대의 약제효과를 나타낼 수 있는 약제를 선택하는 약물요법 및 면역요법으로 구분할 수 있는데, 본 강좌에서는 천식의 장기치료에 있어 단계적 약물치료에 대해 논하고자 한다.

천식 치료약물

천식 치료약물은 경구나 주사(피하, 근육 혹은 정맥)로 투여하는 대신 기도에 직접 고농도의 약물을 전달하여 치료효과는 극대화하면서 부작용은 최소화하는 흡입제를 선호하고 있다. 흡입제에는 정량식 흡입기(metered dose inhaler, MDI), 건조분말 흡입기(dry powder inhaler), 연무기(nebulizer) 등이 있다. MDI의 단점은 효과적으로 사용하기 위해서 다른 흡입제에 비해 환자에게 교육이 더 필요하다. 이 경우 흡입보조용기(spacer)를 사용하면 약물전달을 향상시킬 수 있고(근거 A), 구강 내 약물의 침착을 줄일 수 있어 흡입용 스테로이드의 경우 기침과 구강 내 칸디다증을 예방할 수 있다(근거 A). 또한 흡입보조용기가 스테로이드의 전신적 생체이용률을 감소시키므로 전신적 부작용을 줄인다(근거 B). 중증 급성 천식발작이 있는 환자에서 속효성 흡입용 베타2 항진

표 1. 흡입 베타2 항진제의 분류

작용시작시간	작용기간	
	단 기	장 기
즉 시	Fenoterol	
	Pirbuterol	
	Procaterol	Formoterol
	Salbutamol(Albuterol)	
	Terbutaline	
서서히		Salmeterol

제를 MDI와 흡입보조용기를 함께 사용한 경우와 연무기를 사용한 경우를 비교한 결과 성인에서는 비슷한 효과를 보였으나 소아에서는 MDI와 흡입보조용기를 사용한 경우가 더 효과적이었다(근거 B).

천식 치료약물은 크게 두가지로 나눌 수 있는데, 기도폐쇄의 증상을 수분 내에 완화시켜 천식발작을 빨리 멈추게 하는 증상완화제(생명구원제, reliever)와 기관지의 염증을 억제하여 천식발작을 예방하는 예방약제(질병조절제, controller)로 구분한다. 따라서 증상완화제에는 빠른 시간 내에 기관지확장 효과를 보이는 약물들이 속하고, 예방약제에는 항염증제와 지속성 기관지확장제가 포함된다.

1. 증상완화제

증상완화제에는 속효성 베타2 항진제, 항콜린제, 속효성 테오필린, 경구 및 주사용 부신피질 스테로이드제가 있다.

1) 속효성 베타2 항진제(경구용과 흡입제)

베타2 수용체에 선택적으로 작용하여 세포 내 cAMP를 상승시켜 수분 내에 기도평활근을 이완시킴으로써 기도 확장효과가 나타난다. 기도 확장효과는 4~5시간 지속되며, 급성 천식발작의 치료와 운동유발성 천식의 예방에 매우 유용하다(근거 A). 이 약제는 천식의 장기조절 계획에서 필요시에만 사용하는 약물이므로 이 약물의 사용빈도가 잦아 1개월에 1통(canister)을 초과하면 현재의 치료가 부적절한 것으로 판정하고 치료약물을 조정해야 한다. Salbutamol(albuterol), terbutaline, fenoterol, reproterol 및 pirbuterol 등이 여기에 속한다.

흡입 베타2 항진제는 약제의 작용시작시간과 작용기간에 따라서 분류하고 있다(표 1).

2) 항콜린제

항콜린제(ipratropium bromide, oxitropium bromide)는 기도의 콜린성 신경에서 방출되는 아세틸콜린의 효과를 차단하는 기관지확장제로서 베타2 항진제에 비해 기관지확장 효과가 떨어지고 작용발현시간이 늦어 일차적 기관지 확장제로 사용하지는 않는다. 베타2 항진제와 병용하여 사용하거나 베타2 항진제에 대해 부작용이 있는 환자, 만성 폐쇄성 폐질환이 동반되어 있는 노인 천식 환자에서 사용할 수 있다.

3) 메틸잔틴

속효성 테오필린이 기도 확장효과를 지니고 있고 증상의 완화를 위해 사용할 수 있다(근거 A). 혈중 적정 치료농도는 5~15 mg/ml이며 혈중농도가 높을 경우 구역질, 구토, 경련, 빈맥 및 부정맥이 나타날 수 있어 주기적 혈중농도 측정이 필요하다. 최근에는 저용량 테오필린이 항염증 작용이 있음이 밝혀졌다.

4) 전신적 스테로이드

약효 발현이 4시간 이상으로 비교적 늦지만 중증천식 발작의 경우 경구 및 주사용 스테로이드를 조기에 사용하여 악화된 기도 염증반응을 조절함으로써 증상완화제

표 2. 흡입 스테로이드의 용량(성인)

약 물	저용량	중등용량	고용량
Beclomethasone dipropionate(BDP) Becotide®	200~500 μg	500~1,000 μg	>1,000 μg
Budesonide Pulmicort®	200~400 μg	400~800 μg	>800 μg
Flunisolide	500~1,000 μg	1,000~2,000 μg	>2,000 μg
Fluticasone Flixotide®	100~250 μg	250~500 μg	>500 μg
Triamcinolone acetonide	400~1,000 μg	1,000~2,000 μg	>2,000 μg

정량분무식 흡입기(MDI)의 용량은 통에서 나오는 용량을 의미하고, 분말 흡입기(DPI)는 흡입할 수 있는 상태로 만든 후 흡입기에 있는 1회 용량을 의미한다.

의 효과를 얻을 수 있다. 경구 스테로이드치료를 선호하며 정맥주사하는 스테로이드와 동등한 효과를 보인다(근거 B).

2. 질병 조절제

예방약제에는 부신피질 스테로이드제, 크로몰린과 네도크로밀, 서방형 테오필린, 지속성 베타2 항진제, 항류코트리엔제가 있다.

1) 스테로이드

스테로이드제는 세포막의 인지질대사에 관여하는 효소를 억제하여 류코트리엔 등의 생성을 억제하며, 호산구를 비롯한 여러 알레르기성 염증세포에 작용하여 사이토카인이나 화학매체의 유리를 억제하고 염증세포의 활성화를 억제한다. 또한 베타2 교감신경 수용체 수를 증가시키고 활성화시켜 베타2 항진제에 대한 반응도를 높인다. 천식에서 스테로이드를 사용하면 폐기능의 향상, 기도 과민성의 감소, 증상의 호전, 천식발작의 빈도의 감소 및 삶의 질의 향상을 기대할 수 있다(근거 A). 지속성 천식 환자들은 스테로이드 흡입제를 규칙적으로 사용하는 것이 추천되며 경구 스테로이드가 장기간 필요한 경우에는 격일 아침요법이 부작용을 줄이기 위해 권장된다. 흡입 스테로이드는 천식의 여러 평가지표(증상, 폐기능, 기도 반응성 등)에 대한 용량반응곡선이 비교적 편평하기 때문에 고용량의 흡입 스테로이드는 천식 조절의 측면에서 더 큰 효과를 기대하기 어렵고 부작용의 위험성이 증가한다. 따라서 흡입 스테로이드의 용량을 올리는 것보다 지속성 베타2 항진제와 같은 다른 종류의 질병조절제를 병용하는 것이 더 효과적이다(근거 A). 때때로 치료도중 천식이 악화되면 3~10일간의 전식적 스테로이드를 추가하여 증상이 없어지거나 최대호기유속이 추정치의 80% 이상이 될 때까지 투여한다. 전신적 스테로이드를 장기간 사용하거나 1일 1 mg 이상의 흡입 스테로이드를 장기간 사용할 경우 부신 억제, 혈압상승, 백내장 등의 전신적 부작용이 발생할 위험이 있다. 흡입 스테로이드의 국소적 부작용으로는 목이 쉬거나 입안에 칸디다증이 생길 수 있으므로 사용 후 입안을 헹구거나 흡입보조용기를 사용한다.

현재 시중에 유통되고 있는 흡입 스테로이드는 표 2과 같다.

2) 크로몰린(cromolyn)과 네도크로밀(nedocromil)

비반세포막을 안정화시켜 화학매체분비를 억제하며 부작용이 적은 약제이다. 흡입제로만 유용하고 흡입시

간혹 기침을 유발할 수 있다. 성인 천식에서 네도크로밀은 흡입 스테로이드보다 효과가 작지만 증상과 폐기능을 향상시키고 비특이적 기도 반응성을 감소시킨다(근거 B). 충분한 효과를 보기 위해서는 4~6주 이상 사용하여야 판단할 수 있다. 소아천식에서 경증 지속성 천식 환자에게 일차적으로 투여해 보는 것이 좋으며 중증천식의 경우 스테로이드 감량효과를 기대할 수 있다.

3) 서방형 테오필린

저용량의 테로필린이 성인과 소아천식 환자에서 천식 조절에 효과적이므로 경증 환자에서 사용할 수 있고 더 심한 천식에서는 흡입 스테로이드에 추가 약제로 사용할 수 있다(근거 B). 추가요법으로는 테오필린이 지속성 베타2 항진제보다 효과가 떨어지지만(근거 A) 비용면에서 더 경제적이다.

4) 지속성 베타2 항진제

1회 투여로 작용시간이 12시간 이상이므로 야간천식과 운동유발성 천식을 예방하는 데 유용하다. 급성 천식 발작에서는 사용하지 않고, 장기간 사용에도 천식의 지속적인 염증반응에는 영향을 미치지 못하므로 항상 항염증제와 병용한다(근거 A). 천식의 심한 정도에 따라 선택한 용량의 흡입스테로이드의 치료에도 천식이 조절되지 않을 경우 흡입스테로이드의 용량을 올리기 전에 먼저 지속형 베타2 항진제의 사용을 고려해야 한다(근거 A). 즉, 고용량 흡입스테로이드를 단독으로 사용하는 것보다 저용량 혹은 중간용량 흡입스테로이드에 이 약제를 병용하는 것이 천식 치료에 더 효과적이다. 따라서 지속성 베타2 항진제와 스테로이드가 혼합되어 있는 흡입제가 개발되게 되었고(예 : fluticasone propionate + salmeterol, budesonide + formoterol), 이러한 방법이 흡입제를 각각 투여하는 것과 효과면에서 동등하다는 것이 입증되었다(근거 B).

5) 항류코트리엔제

류코트리엔은 비반세포, 호산구, 호염기구에서 유리되는 화학매체로 기도 평활근의 수축, 점액의 분비, 혈관투과성의 증가, 염증세포에 대한 화학주성과 활성화에 관여한다. 류코트리엔 합성억제제(Zileuton)와 류코트리엔 수용체 길항제(Montelukast, Zafirlukast, Pranlukast) 등이 개발되어 있다. 경증과 중등증 천식의 일차 치료제로 사용되기도 하지만 흡입스테로이드에 비해 효과가 다소 떨어진다. 천식의 단계적 치료에서 항류코트리엔제는 경증 지속성 천식의 경우 흡입스테로이드제의 대용으로, 중등증 이상에서는 흡입스테로이드제에 추가 약제로 확립되어 있다. 항염증효과가 있어 스테로이드 요구량을 줄일 수 있으며(근거 B) 경구용으로 사용이 편하다. 흡입스테로이드와 병용요법에서 지속성 베타2 항진제보다 효과가 떨어진다(근거 B). 부작용으로는 warfarin의 반감기를 늘릴 수 있고, 특히 Zileuton은 간독성이 드물게 보고되어 있다.

천식의 실제치료(단계적 치료)

기관지천식은 천식의 심한 정도에 따른 단계적 치료를 권장하고 있다. 즉 간헐성 천식, 경증 지속성 천식, 중등증 지속성 천식, 중증 지속성 천식으로 분류하고 각 단계별로 치료지침을 제시해주고 있다. 천식이 잘 조절되지 않고 증상이 지속되면 단계를 올리고, 증상이 잘 조절되면서 3개월 이상 유지되면 치료단계를 낮춘다. 이전의 GINA 지침에서는 치료 전 임상증상과 폐기능 검사를 기준으로 천식의 심한 정도를 평가하였으나 새로이 발표한

지침에는 치료중 천식의 중증도 분류도 함께 제시하였다. 치료 전 천식의 심한 정도에 따른 분류는 표 3과 같다.

천식을 중증도를 기준으로 분류하고 이에 따른 단계적 치료를 하고 있다. 2002년에 수정보완된 GINA 지침은 표 4와 같다.

경증 간헐성 천식의 경우 속효성 베타2 항진제의 흡입을 증상이 있을 경우에만 사용하는 것을 권장하고 있다(근거 A). 심한 급성 악화를 보인 간헐성 천식의 경우는 중등증 지속성 천식에 준하여 치료하여야 한다(근거 D). 운동 전에는 속효성 베타2 항진제를 흡입하거나(권장) 크로몰린 혹은 류코트리엔 조절제를 사용하며(근거 B), 알레르겐에 노출시 크로몰린을 흡입한다(근거 B). 흡입 항콜린제, 경구용 속효성 베타2 항진제, 속효성 테오필린이 흡입용 속효성 베타2 항진제를 대체할 수 있지만 작용시간이 느리고 부작용의 위험성이 더 높다(근거 A).

경증 지속성 천식은 흡입 스테로이드가 좋은 치료법이다(근거 A). 처음에는 베클로메사손 혹은 부데소나이드 200~500mg, 플루티카손 100~250 mg을 1일에 1~2회로 나누어 흡입한다(근거 B).

중등증 지속성 천식의 경우 흡입 스테로이드(200~1,000 mg 베클로메사손, 400~1,000 mg 부데소나이드, 250~500 mg 플루티카손 1일 2회 나누어 흡입)와 지속성 베타2 항진제를 1일 2회 흡입한다(근거 A). 최근 흡입스테로이드와 흡입용 지속성 베타2 항진제의 병합요법이 주 치료로 관심을 받고 있는데, 2002 GINA 지침에서도 중등증 지속성 천식의 1차 치료로서 병합요법을 권장하고 있다(근거 A). 현재 국내에 시판중인 병합요법 약물로는 Seretide(fluticasone + salmeterol) Diskus와 Seretide Evohaler가 각 용량별로 있고 Symbicort (budesonide + formoterol)가 있다.

중증 지속성 천식의 경우 고용량의 흡입스테로이드(>1,000 mg 베클로메사손)와 지속성 베타2 항진제 1일 2회 흡입을 권장하고 있다(근거 A). 때때로 1일 2회 흡

표 3. 천식의 중증도 분류(치료 전)

1단계 : 간헐성
천식 증상 ≤ 1회/주
짧은 천식 악화
야간 증상 ≤ 2회/월
• FEV1 ≥80%(% 예측치) 혹은 PEF ≥80% (% 환자의 최고치)
• PEF 혹은 FEV1 변동률 < 20%
2단계 : 경증 지속성
천식 증상이 ≥ 2회/주, ≤ 1회/일
천식 악화로 일상활동과 수면에 영향이 있을 수 있다.
야간 증상 > 2회/월
• FEV1 ≥80%(% 예측치) 혹은 PEF ≥ 80% (% 환자의 최고치)
• PEF 혹은 FEV1 변동률 20~30%
3단계 : 중등증 지속성
매일 천식 증상
천식 악화로 일상활동과 수면에 영향이 있을 수 있다.
야간 증상 > 1회/주
매일 속효성 베타2 항진제 흡입
• FEV1 60~80%(% 예측치) 혹은 PEF 60~80% (% 환자의 최고치)
• PEF 혹은 FEV1 변동률 > 30%
4단계 : 중증 지속성
매일 천식 증상
잦은 천식 악화
잦은 야간 증상
활동제한
• FEV1 ≤ 60%(% 예측치) 혹은 PEF ≤ 60% (% 환자의 최고치)
• PEF 혹은 FEV1 변동률 > 30%

표 4. 성인 천식의 심한 정도에 따른 추천 처방

모든 단계에서 규칙적으로 매일 질병조절제를 사용하면서도 천식 증상이 있을 경우에는 필요시 속효성 베타 2 항진제*를 흡입해야 하지만, 1일 3~4회를 초과 흡입하여서는 안된다.		
분 류	질병조절제의 사용	대체 방법
1단계 : 간헐성 천식**	필요 없음	
2단계 : 경증 지속성 천식	흡입용 스테로이드 (=500 ug BDP 상당)	서방형 테오필린 혹은 크로몰린 혹은 류코트리엔 조절제
3단계 : 중등증 지속성 천식	흡입용 스테로이드 (200 ~ 1,000 mg BDP 상당) +지속성 흡입용 베타2 항진제	흡입용 스테로이드(500 ~ 1,000 mg BDP 상당) + 서방형 테오필린 혹은 흡입용 스테로이드(500 ~ 1,000 mg BDP 상당) + 지속성 경구 베타2 항진제 혹은 고용량 흡입용 스테로이드(>1,000 mg BDP 상당) 혹은 흡입용 스테로이드(500 ~ 1,000 mg BDP 상당) + 류코트리엔 조절제
4단계 : 중증 지속성 천식	고용량 흡입용 스테로이드 (>1,000 mg BDP) + 지속성 흡입용 베타2항진제 + 필요시 아래 약물 중 하나 이상 • 서방형 테오필린 • 류코트리엔 조절제 • 지속성 경구 베타2 항진제 • 경구 스테로이드	
모든 단계에서 일단 천식이 적어도 3개월 이상 조절되고 유지되면 유지요법에서 점점 치료단계를 낮추어 천식을 조절하는 데 필요한 최소한의 단계를 유지한다.		

* 흡입용 항콜린제, 속효성 경구 베타2 항진제, 속효성 테오필린을 사용할 수 있다.
** 간헐성 천식 환자이면서 심한 악화를 보이는 경우에는 중등증 지속성 천식에 준하여 치료하여야 한다(근거 D).

입보다 1일 4회 흡입이 더 효과적일 경우도 있다(근거 A). 지속성 베타2 항진제의 흡입을 권장하지만 서방형 테오필린, 류코트리엔 조절제 혹은 경구용 지속성 베타2 항진제가 대체약물이 될 수 있다(근거 B).

급성 천식발작의 경우도 치료지침을 제시하고 이에 따를 것을 권장하고 있다.

결 론

기관지천식은 천식의 심한 정도를 평가하고 가이드라인에 따른 치료를 권장하고 있다. 그러나 치료지침은 다만 가이드라인일 뿐이고 증상의 정도, 일상생활에 미치는 영향, 치료에 따르는 비용, 치료에 대한 부작용의 가

능성, 각 나라의 문화적 배경과 관습 및 약제의 접근 용이성 등 각 환자의 여러가지 상황을 고려하여 치료의사는 치료효과를 높일 수 있는 방법을 선택하여야 한다. 2002년 GINA 가이드라인과 2004년 대한천식 및 알레르기학회의 지침에서는 근거-중심치료의 중요성을 강조하고 있다. 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 혼합흡입제의 사용이 중등증 지속성 천식부터 주 치료약제로 강조되고 있어 병용흡입요법이 광범위하게 사용되고 있다. 최근 분자생물학과 약물유전학의 발전과 함께 천식환자의 맞춤치료가 도래하고 있고, 새로운 치료표적과 약제의 개발로 천식치료 가이드라인은 계속 수정 보완될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. 대한 천식 및 알레르기학회. 천식과 알레르기 질환. 군자출판사, 2002
2. Global strategy for asthma management and prevention. GINA, 2002
3. 윤호주. 기관지천식의 근거-중심 치료. 천식 및 알레르기, 제22권 별호, 2002 : 273 - 80
4. 한국의 기관지천식 치료 지침서. 천식 및 알레르기, 제18권 별호, 1998
5. Pocket guide for asthma management and prevention. GINA, 1998