

경증 천식의 관리: 흡입스테로이드의 지속적 투여에 대한 논란

이병재

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내과

Treatment of mild asthma: Is it necessary to keep regular inhaled corticosteroids?

Byung-Jae Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

The main goal of asthma treatment is an adequate control of symptoms and a reduction in future exacerbations. To achieve the goal, international guidelines recommend daily use of controllers, such as inhaled corticosteroids (ICSs), even in patients with mild asthma. However, poor adherence is an unavoidable issue in the management of mild asthma. In addition, there is concern about possible adverse reactions and economic burden by unnecessary treatment. Recently, several studies have shown that as-needed use of ICSs has similar effects as regular use of ICSs on the prevention of acute asthmatic exacerbations. However, daily regular use of ICSs seems to be superior in terms of symptom-free days or airway inflammation suppression. Further studies are needed to determine whether symptom-driven use of ICSs can be an effective strategy for the management of mild asthma. Also, it is necessary to develop proper methods that can predict mild asthmatics who experience frequent exacerbations if they stop regular ICSs. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:153-156)

Keywords: Asthma, Mild asthma, Inhaled corticosteroid

서론

오늘날 천식에 대한 임상 연구는, 증상이 심하면서 잘 조절되지 않는 난치성 천식에 초점을 맞추고 있다. 그러나 실제로는 증상이 비교적 드물고 경미하게 발생하며 폐기능이 정상에 가까운 경증(mild) 천식 환자들이 훨씬 많다. 이러한 환자들을 어떻게 효율적으로 관리할 것인가에 대한 체계적인 연구는 드물었다.¹⁾

전통적으로 천식 치료제는 증상완화제(reliever)와 질병조절제(controller)로 구분한다. 흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)는 대표적인 질병조절제로서, 지속적인 투여를 통해 천식 증상 조절, 삶의 질 향상, 폐기능 유지, 그리고 급성 악화의 예방 등을 기대할 수 있다.²⁾ 따라서 세계천식기구(Global Initiative for Asthma, GINA)는 대부분의 천식 환자에서 ICS의 규칙적 투여를 강조하고

있다.³⁾ 그리고 저용량의 ICS로 증상이 잘 조절되는 경증 천식의 경우에도 지속적으로 ICS를 투여할 것을 권장한다.

그러나 경증 천식 환자에게 질병조절제를 장기간 규칙적으로 투여할 때 좋은 순응도를 기대하기는 어렵다. 불필요한 약제의 투여와 이로 인한 부작용, 경제적 손실 등에 대한 우려도 있다. 이러한 맥락에서 경증 천식 환자에게 증상이 있을 때에만 ICS를 투여하는 전략이 연구되었고, 비교적 긍정적 결과들이 보고된 바 있다.^{4,5)} 즉 경증 천식 환자들의 경우 ICS를 간헐적으로 투여하는 것은 ICS를 규칙적으로 투여하는 만큼 급성 악화를 예방하는 효과가 있어 보인다.⁶⁾ 그러나 이러한 전략은 천식 증상의 조절, 그리고 기도 염증의 억제 측면에서는 분명 부족함이 있다.

본 논문에서는 경증, 즉 GINA 천식 치료 단계 1 및 2에 해당하는 성인 천식 환자들의 효율적인 관리 방안에 대하여, ICS의 지속적

Correspondence to: Byung-Jae Lee

Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea

Tel: +82-2-3410-3429, Fax: +82-2-3410-3849, E-mail: leebj@skku.edu

Received: June 25, 2014 Revised: June 26, 2014 Accepted: June 27, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

투여 및 간헐적 투여에 대한 논란을 중심으로 살펴보고자 한다.

본 론

1. 경증 천식에서 ICS의 규칙적 투여

경증 천식은 전체 천식 환자의 50%–75%를 차지할 정도로 흔하다.⁷⁾ 그러나 천식 증상이 경미하더라도 기도 염증은 심할 수 있다.⁸⁾ 경증 천식 환자에서 주관적인 천식 증상과 객관적인 기도 염증은 비례하지 않은 경우가 많다.⁹⁾ 따라서 평소 경증이라 하더라도 급격한 천식 악화가 발생할 수 있으며, 응급실을 방문하는 천식 발작의 약 30%는 경증 천식 환자에서 발생한다.¹⁰⁾ 경증 천식을 관리하는 것은 예상보다 간단하지 않다.

GINA는 처음 진단을 받았거나, 과거 ICS 치료를 받은 적이 없으면서 증상이 심하지 않은 천식 환자의 경우 치료 단계 2, 즉 저용량의 ICS를 지속적으로 투여할 것을 권장한다.³⁾ 증상이 심하지 않더라도 호산구성 기도 염증을 적절히 억제함으로써 천식 증상을 조절하고 급성 악화를 효율적으로 예방할 수 있기 때문이다. 이러한 지침은 과거 중증도(severity) 분류상 경증 지속성(mild persistent)에 해당하는 천식 환자들을 대상으로 한 2개의 중요한 연구들을 그 근거로 한다.

그 중 하나는 약 700명의 경증 천식 환자들을 대상으로 1년간 진행한 연구로서, 저용량의 ICS를 지속적으로 투여하는 경우 위약과 비교하여 심각한 천식 악화가 60% 감소하였고, 천식 조절이 안 되는 날들은 약 50%가 감소하였다.¹¹⁾ 3년간 7,000여 명의 경증 천식 환자들을 대상으로 진행한 또 다른 연구에서도 저용량의 ICS를 지속적으로 투여하면 위약과 비교하여 중대한 천식 악화로 인한 입원 또는 응급실 방문이 40% 이상 감소하였다.¹²⁾ 이는 경증 천식 환자에게 저용량의 ICS를 초기에 투여하고 이를 지속하면 급성 악화를 효율적으로 예방할 수 있음을 잘 보여준다.

2. 경증 천식에서 ICS의 간헐적 투여

GINA의 지침은 그렇지만, 실제 증상이 잘 조절되는 경증 천식 환자들로 하여금 매일 ICS를 규칙적으로 투여하게 하는 것은 어렵다.¹³⁾ 천식 환자들은 증상이 호전된 후에는 약제 투여를 하지 않으려는 경향이 있다. 특히 증상이 심하지 않고, 폐기능이 정상에 가까운 경증 천식 환자들은 더욱 그러하다. ICS의 장기 투여로 인한 부작용에 대한 걱정과 경제적 부담 또한 무시하기 어렵다. 이런 현실을 감안하여 제시된 방법 중 하나가 ICS를 증상완화제처럼 증상이 있을 때에만 간헐적으로 투여하는 것이다. 현재 GINA에서는 증상에 기초한 행동 지침(symptom-guided action plan)을 설계할 때 천식 증상의 악화 조짐이 보이면 ICS의 투여 용량을 평소보다 4배까지 증량할 것을 명시하고 있는데, 이는 경증 천식 환자의 간헐적 ICS 투여와 일통하는 면이 있다.

Boushey 등⁴⁾은 225명의 경증 지속성 천식 환자들을 대상으로 1년간 진행한 연구에서, 증상이 있는 경우에만 고용량의 ICS를 10일간 간헐적으로 투여한 군과 ICS를 지속적으로 투여한 군 사이에 급성 천식 발작의 빈도가 유사함을 보고하였다. 저자들은 경증 천식 환자들의 경우 매일 지속적으로 ICS를 투여할 필요는 없고, 행동 지침에 따라 증상의 악화 시에만 고용량의 흡입스테로이드 또는 경구용 스테로이드를 간헐적으로 투여해도 될 것 같다는 결론을 내렸다.

Papi 등⁵⁾은 경증 지속성 천식 환자 455명을 대상으로 6개월간 진행한 연구를 통해, 증상이 있을 때 ICS와 단기작용성베타2항진제(short-acting beta2-agonist, SABA) 복합제를 투여하는 것이, 증상이 있을 때 SABA만 투여하는 것보다 천식 악화의 빈도를 현저하게 줄였고, 그 효과는 규칙적으로 ICS를 투여하는 것과 비슷하다고 보고하였다.

경증 천식을 관리하는 또 다른 유력한 전략은 ICS와 장기작용성 베타2항진제(long-acting beta2-agonist, LABA) 복합제를 증상이 있을 때만 투여하는 것이다.¹⁴⁾ 특정 ICS (beclomethasone 또는 budesonide)와 LABA (formoterol) 복합제는 질병조절제뿐만 아니라 증상완화제로 활용할 수 있음이 이미 잘 알려져 있다.^{15,16)} 천식 환자들은 이 복합제의 투여 횟수를 증상에 따라 자율적으로 조절할 수 있으며, 이를 소위 single inhaler maintenance and relieve therapy (SMART) 용법이라 칭한다. SMART 용법을 질병조절제를 평소에는 투여하지 않은 경증 천식 환자에서 적용할 수 있다면 치료 지침에도 큰 변화가 올 것이다.

이처럼 천식 환자에게 증상 악화의 징후를 자세히 설명해주고 스스로 필요하다고 느낄 때에만 ICS를 투여하는 것은 일견 매력적이다. 그러나 천식 환자들은 본인의 천식 조절 상태를 과대평가하는 경향이 있다. 따라서 간헐적 ICS 투여에만 의존하는 경우 심각한 천식 악화를 초래할 가능성도 있다. 실제 ICS를 규칙적으로 투여하다가 성급하게 중단하면 천식 증상의 악화, 폐기능의 저하, 급성 천식 발작 등의 위험도가 높아진다.¹⁷⁾ Boushey 등⁴⁾의 연구에서, 규칙적으로 ICS를 투여할 때 객담 호산구, 호기 nitric oxide (NO), 기도과민성 등 기도 염증의 호전이 더 뚜렷했고 증상이 없는 날들이 더 많았다.

3. 저용량의 ICS로 잘 조절되는 경증 천식의 관리

ICS투여를 통해 천식이 잘 조절되고 있는 경증 천식 환자라도 ICS를 중단하면 몇 주에서 몇 개월 내에 악화가 발생할 수 있다.¹⁸⁾ 따라서 GINA는 환자의 천식이 최소량의 ICS로 잘 조절되고, 1년간 증상의 재발이 없는 경우에 한해서만 질병조절제의 중단을 고려할 수 있다고 언급하고 있다. 그러나 이는 전문가들의 의견일 뿐 의학적인 근거는 희박하다. 사실 저용량의 ICS로 잘 조절되는 경증 천식 환자에서 언제, 어떠한 순서로, 얼마나 질병조절제를 감량하거나

중단할 것인가에 대한 의견은 매우 다양하다. 덧붙여, 증상이 매우 드물고 경한 천식 환자에게 GINA 치료 1단계, 즉 증상완화제를 필요할 때만 투여하는 전략이 적절한가에 대한 자료도 별로 없다.

이 경우 투여 중인 ICS를 중단했을 때 증상 악화 가능성을 예견할 수 있는 방법이 있다면 매우 유용할 것이다. 과거 몇몇 연구에서 객담 호산구나 호기NO 검사 등을 통해 기도 염증 정도를 실시간으로 파악하고 이를 토대로 ICS의 투여 용량을 결정하면 천식 악화를 효율적으로 예방할 수 있었다.^{19,20)} 특히 증상이 잘 조절되고 있는 천식 환자에서 질병조절제 용량을 줄이거나 중단할 때에도 상기 검사들이 유용하였다.^{21,22)} 반면 이러한 biomarker를 이용한 천식 치료가 증상 또는 의사의 판단에 따른 치료 성과와 큰 차이가 나지 않는다는 보고도 있다.²³⁾

원칙적인 면에서, 경증 천식의 범주에 포함되더라도 환자의 증상이 비교적 빈번하거나, 증상의 정도가 심하거나, 급성 악화가 비교적 자주 발생하는, 그리고 기도 염증이 심한 환자들의 경우에는 지속적으로 질병조절제를 투여하는 것이 효과적이고 또 안전할 것이다. 반대로 증상이 매우 경미하고 드물게 발생하면서, 장기간 천식 악화가 없고 기도 염증 또한 별로 없는 환자라면 증상의 악화와 대처 방법 등에 대해 환자에게 충분히 설명한 후에 질병조절제의 규칙적인 투여를 중단할 수 있을 것이다.

결론

경증 천식 환자들에게 증상이 있을 때에만 ICS를 투여하는 것은, ICS를 규칙적으로 투여하는 만큼 효과적으로 천식 악화를 예방할 수 있어 보인다. 이 전략은 순응도가 높고 장기간 약물 투여에 따른 부작용에 대한 우려를 불식시킬 수 있는 장점도 있다. 그러나 국제적인 천식 치료 지침에서는 경증 천식 환자들이라 하더라도 저용량의 흡입스테로이드를 비교적 장기간 규칙적으로 투여할 것을 권장한다. 증상이 없더라도 기도 염증이 잠복해 있을 가능성이 있고, 질병조절제 중단 시 천식 증상이 갑자기 악화될 가능성이 있기 때문이다. 실제 흡입스테로이드의 규칙적 투여는, 증상에 따른 간헐적 투여에 비해 기도 염증의 억제, 증상 조절을 통한 삶의 질 향상에서 더 유리하다. 따라서 향후 두 전략의 장점을 모두 가지면서, 일반적인 경증 천식 환자에게 적용할 수 있는 치료 방침이 적절한 연구를 통해 도출되기를 기대한다.

현실적인 측면에서 보면, 경증 천식을 관리하는 방안을 하나로 통일해서 적용하는 것은 무리일 수 있다. 경증 천식도 치료에 필요한 약제, 증상의 빈도, 악화의 중증도, 기도 염증 등에서 매우 다양한 모습을 보이기 때문이다. 이러한 이질성(heterogeneity)을 감안하여 환자 개개인에 맞는 최적의 관리 방안을 모색하고, 이 과정에서 증상의 변화뿐만 아니라 객담 호산구 또는 호기NO와 같이 기도 염증을 평가할 수 있는 도구들을 적절히 활용할 수 있는 방안을

찾아야 할 것이다.

REFERENCES

1. Yoon HJ. Intermittent to mild asthma: the need for continued treatment. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:341-2.
2. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(1):CD002738.
3. The Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. Revised 2014 [Internet]. The Global Initiative for Asthma; c2014 [cited 2014 Mar 10]. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014_Jun11.pdf.
4. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med* 2005;352:1519-28.
5. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
6. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Daily vs. intermittent inhaled corticosteroids for recurrent wheezing and mild persistent asthma: a systematic review with meta-analysis. *Respir Med* 2013;107:1133-40.
7. Dusser D, Montani D, Chanez P, de Blic J, Delacourt C, Deschildre A, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy* 2007;62:591-604.
8. Vignola AM, Chanez P, Campbell AM, Souques F, Lebel B, Enander I, et al. Airway inflammation in mild intermittent and in persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:403-9.
9. Boulay ME, Boulet LP. Discordance between asthma control clinical, physiological and inflammatory parameters in mild asthma. *Respir Med* 2013;107:511-8.
10. Mitchell , Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk factors. *Chest* 2002;121:1407-13.
11. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(8 Pt 1):1392-7.
12. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
13. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med* 2012;157:785-95.
14. Beasley R, Weatherall M, Shirlcliffe P, Hancox R, Reddel HK. Combination corticosteroid/ β -agonist inhaler as reliever therapy: a solution for intermittent and mild asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:39-41.
15. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, Perrin K, Travers J, Shaw D, 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. *Lancet Respir Med* 2013;1:32-42.
16. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, Baronio R, Siergiejko Z, Petruzzelli S, et al. Beclomethasone-formoterol as maintenance and reliever treatment in patients with asthma: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2013;1:23-31.
17. Tamaoki J, Isono K, Taira M, Tagaya E, Nakata J, Kawatani K, et al. Role of regular treatment with inhaled corticosteroid or leukotriene receptor

- antagonist in mild intermittent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2008;29:189-96.
18. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
19. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
20. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
21. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-7.
22. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133:1232-42.
23. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.