

학령전기소아 천식환자에서 흡입스테로이드 치료의 최신 경향

임 대 현^{1,2*} · 김 정 희^{1,2} · 손 병 관^{1,2} | ¹인하대학교 의학전문대학원 소아과, ²환경부 알레르기질환 환경보건센터

New regimen of inhaled corticosteroid in preschool children with asthma

Dae Hyun Lim, MD^{1,2*} · Jeong Hee Kim, MD^{1,2} · Byong Kwan Son, MD^{1,2}

¹Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon, ²Environmental Health Center for Allergic Disease, Ministry of Environment, Gwacheon, Korea

*Corresponding author: Dae Hyun Lim, E-mail: dhyunlim@inha.ac.kr

Received November 14, 2012 · Accepted November 28, 2012

Daily low-dose inhaled corticosteroid in preschool children with asthma is recommended to prevent the development of asthma symptom and sign based on many asthma management guidelines. But the retarded growth after long-term steroid inhalation has been concerned. Recently the method of intermittent high-dose (suspension, 1,000 µg, 2 times a day for 7 days) budesonide inhalation when the initial phase to develop the asthma exacerbation was studied to compare the efficacy and safety with daily low-dose budesonide (500 µg) inhalation regimen in preschool children positive with modified asthma predictive index in recurrent wheezer during the study period with 52 weeks. There were no significant difference between two regimen with respect to the frequency of exacerbations, the time to the first exacerbation and to the second exacerbation, and the frequency of treatment failure. The total exposure to budesonide over the period was less in the intermittent high-dose regimen than in the daily low-dose regimen. There were no significant difference in change in height. But the change in height from baseline in intermittent high-dose regimen group was 8.01 cm and in daily low-dose was 7.76 cm. We need the more clinical studies in preschool children with persistent moderate and severe asthma and in various country and nations. It is suggested the intermittent high-dose budesonide inhalation regimen in preschool children with frequent wheezing may be a very good alternative to control the allergic inflammation and symptoms of asthma without concerning the adverse effect of steroid.

Keywords: Asthma; Child; Inhaled corticosteroid

서 론

천식은 알레르기 염증으로 인하여 기관지수축, 기관지과민성과 기도개형이 일어나는 질환으로 성인뿐 아니라 소아에서도 호흡곤란, 만성재발성기침과 폐기능 저하를 일으

키는 대표적인 알레르기 질환이다. 이러한 천식의 약물치료에는 증상완화제(reliever)와 염증조절제(controller)가 있다. 증상완화제는 수축된 기관지를 확장하기 위해서 사용하는 것으로서 베타2 아드레날린제, 항콜린제와 테오필린제가 있으며 염증조절제에는 스테로이드와 항류코트리엔제가 있

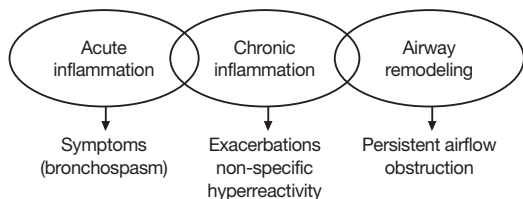


Figure 1. Correlation between pathologic mechanisms and clinical consequences in asthma (From Bousquet J, et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-1745, according to the Creative Commons License) [10].

다. 천식의 중증도가 지속성경증(persistent mild) 이상일 때에는 지속적이고 반복적인 알레르기 염증 반응을 억제하기 위해서 흡입스테로이드를 매일 흡입하는 것을 현재까지는 권장하고 있다[1-9].

소아 천식환자에게서도 알레르기 만성염증을 줄이기 위해서 흡입스테로이드 치료가 중요하다. 최근 10여 년 동안에 발표된 주요 논문을 살펴보면 소아 천식의 특징을 이해하고 학령전기 소아에서 흡입스테로이드의 역할과 치료 방법의 변화를 살펴보고자 한다.

만성염증과 기도개형

천식은 호산구, 비만세포, T 림프구가 기도에 침착해서 알레르기 염증을 유발시켜 기관지수축, 점액분비 증가와 기도과민성 증가와 같은 천식 증상을 나타내면서 만성염증으로 이어진다. 만성염증에는 호산구, 비만세포, T 림프구뿐 아니라 대식세포, 상피세포, 섬유아세포(fibroblast), 근섬유아세포(myofibroblast)와 기관지평활근세포가 서로 작용하여 활성화 되면서 폐 기질 세포와 기관지 상피 세포를 손상시키고 손상된 세포들을 다시 보수(repair)하고 재생(regeneration)시키는 작업을 하게 된다. 이러한 손상과 보수를 반복하면서 결체조직에 여러 세포들이 침착하고 분화되어 기도 구조와 기능에 변화가 일어나게 되고 기도평활근의 증식과 비대, 섬유화가 일어나면서 기저막의 두께가 두꺼워지고 점액선이 증가하여 기도의 구조를 변형시키게 되는데 이러한 현상을 기도개형(remodeling)이라고 한다. 기도개형은 비가역적인 변화로서 폐기능이 감소하고 기도과민성이 증가하고 점액 분비가 많아져서 기류폐쇄를 더 악화시켜서 천식 증상을

을 악화시킨다(Figure 1) [10]. 이러한 기도개형은 천식을 오래 앓을수록 천식의 중증도가 심할수록 더 잘 나타난다. 천식환자의 기관지에서는 지속적인 알레르기 염증이 일어나고 이러한 염증이 지속되면 그 결과로 기도개형이 발생해서 비가역적인 기도폐쇄와 증상의 악화를 가져오기 때문에 천식을 치료 할 때 천식 증상이 조절되었더라도 항염증조절제로 지속적으로 치료할 것을 권하고 있다[10].

스테로이드 흡입 치료

1990년대에 Childhood Asthma Management Program Research Group에서 소아 천식환자에게서 장기간의 항염증제 치료효과를 연구했다[11]. 북아메리카에 있는 8개 소아병원에서 5-12세 지속성(persistent) 경증(mild)과 중등증(moderate) 천식환자 1,041명을 대상으로 부테소이드(budesonide) 200 μ g, 네도크로밀(nedocromil) 8 mg과 대조군으로 나누어 4-6년 동안 치료 후 폐기능과 천식 증상을 평가하였다. 대조군에서는 1초 간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1)/노력성 폐활량(forced vital capacity)이 1.8% 감소한 것에 비하여 부테소니드로 치료한 천식 소아에서 0.2%만 감소하였고, 메타폴린 기도과반응성도 좋아졌고, 입원도 줄었고, 속효성 기관지확장제 사용 횟수도 감소하였다. 그러나 기관지확장제 사용 후 FEV1에는 부테소니드 흡입군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 또한 평균 성장은 부테소니드 군에서 22.7 cm로 대조군 23.8 cm보다 1.1 cm 적었다($P=0.005$). 이 연구에서 경증 중등증 소아 천식환자에게 흡입스테로이드로 4-6년간 치료 하여도 폐기능이 치료 하지 않은 대조군보다 더 좋아지지 않으며 오히려 일시적이지만 미미한 성장 부진이 있을 수 있다는 것을 보여주었다. 기관지확장제 흡입 후 FEV1이 스테로이드 흡입군과 대조군 사이에서 차이가 없다는 것은 기도개형이 이미 4-6세 경증 및 중등증 천식환자에게 와있었다고 생각하게 되어 좀 더 일찍, 좀 더 어린 나이에, 이른 시기에 천식을 진단해서 항염증 치료를 초기에 시작하는 것이 중요하다고 생각하게 되었다. 그래서 지속적인 폐기능 감소(fixed declined lung function)가 일어나기 전인 영유아기

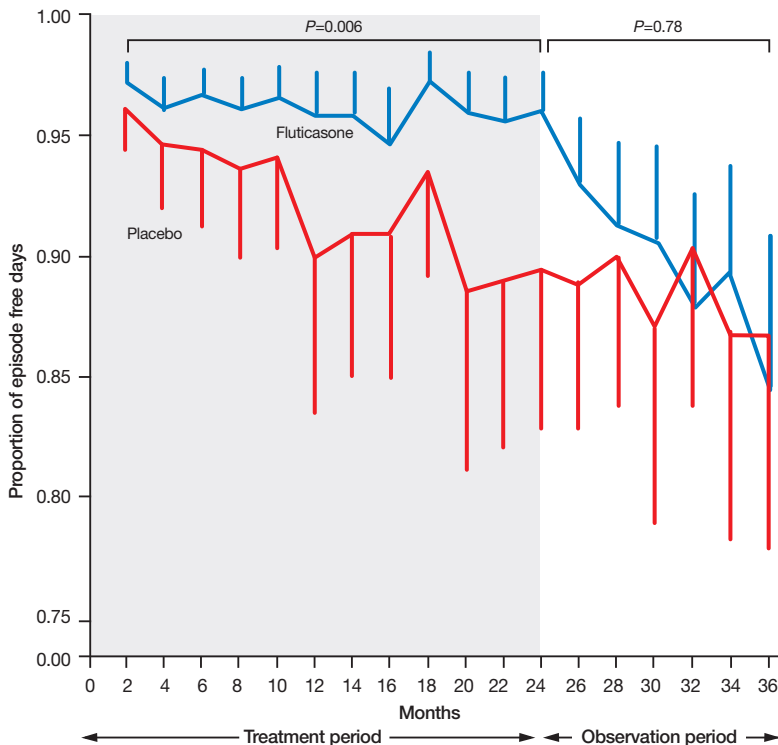


Figure 2. Bimonthly proportion of episode-free days during the two-year treatment period and the observation period. Fluticasone treatment, as compared with placebo, did not increase the proportion of episode-free days during the observation year (86.8% [95% confidence interval (CI), 81.2 to 90.9] vs. 85.9% [95% CI, 79.9 to 90.3], $P=0.78$), but during the two-year treatment period (shaded area) it significantly increased the proportion of episode-free days (93.2% [95% CI, 91.1 to 94.9] vs. 88.4% [95% CI, 84.9 to 91.2], $P=0.006$). The proportions of episode-free days in the fluticasone group and the placebo group were 97% and 96%, respectively, during the first two months of the treatment period; 96% and 89% during the last two months of the treatment period; and 84% and 87% during the last two months of the observation year. Results that demonstrate an increase in the frequency of asthma-like symptoms over time. The two study groups were compared by analysis of covariance at each two-month interval. P -values are for the comparison between the groups at each interval. Vertical bars represent 95% CI (From Guilbert TV, et al. N Engl J Med 2006;354:1985-1997, according to the Creative Commons License) [12].

에 흡입스테로이드를 치료해서 폐기능 감소를 막을 수 있는지를 알아보기 위해서 Prevention of Early Asthma in Kids 연구가 2001년에 진행되었다. 미국 6개 지역에서 24-36개월 된 천식에측지수(Asthma Predictive Index, API)에 의하여 정의된 천식 고위험 유아 285명을 대상으로 하여 24개월 동안 플루티카손(fluticasone) 88 μ g을 하루에 2회 흡입한 플루티카손군과 대조군을 나누어 비교하였고, 24개월 지난 후 12개월 동안은 약물치료 없이 비교 관찰하였다[12].

플루티카손 흡입치료 기간 동안 치료군에서 증상 없는 날, 천식악화 비율과 다른 조절제 사용 횟수가 대조군에 비하여 의미 있게 감소하였다. 천식의 증상조절은 흡입 스테로이드를 사용한 기간에는 효과가 있었는데, 24개월간의 흡입치료를 끝마친 후 12개월간의 관찰이 끝난 후에는 대조군과 비교해서 천식 증상과 폐기능에 차이가 없었다(Figure 2) [12]. 성장은 첫 24개월간 스테로이드 흡입군에서 대조군보다 1.1 cm 더 컸었고($P<0.001$), 12개월 관찰 후에는 0.7 cm 작았다($P=0.008$). 이 연구에서 학령전기소아 천식환자에게 흡입스테로이드를 24개월간 흡입시켜도 흡입치료를 중단하게 되면 천식증상이 다시 나타나고 폐기능의 변화를 관찰할 수 없었다는 것으로서 천식 고위험 어린 소아에게서 흡입스테로이드 치료가 천식의 진행을 바꾸지 못하는 것으로 생각하였고 지속적인 흡입치료가 천식 증상을 조절하기 위해서 필요함을 알게 되었다. 유아기 때 저용량 스테로이드 흡입에도 불구하고 성장 지연이 있었으며, 흡입스테로이드 중단 12개월 후에도 성장지연이 남아 있어서 성장지연에 대한 주의가 필요함을 더욱 생각하게 되었다.

학령전기 영유아에게는 하부기도 폐쇄로 인한 재발성 썩썩거림이 자주 나타난다. 영유아에서 하부기도 폐쇄는 기도 내 직경이 근본적으로 좁기 때문에 약간의 기관지 부종과 분비물로도 쉽게 기도폐쇄가 잘 나타난다. 또한 영유아는 호흡기바이러스에 쉽게 감염이 되는데, 최근에는 어린이집에 어려서부터 보내지기 때문에 호흡기바이러스의 기회 감염이 매우 높아 바이러스성 하부기도 질환이 빈번히 나타난다. 이러한 이유로 재발성 썩썩거림이 있는 영유아에게 경



구 혹은 주사 스테로이드를 사용하게 되고 지속적인 흡입 스테로이드를 사용함에 따른 부작용에 대한 걱정과 지속적인 흡입 스테로이드 처방에 대한 순응도(compliance)가 떨어지는 경우가 많아서 미국 내 6개 소아호흡기알레르기센터에서 지속적으로 흡입스테로이드 치료를 한 군과 천식 초기 증상이 있을 때만 고용량 단기간 일시적 흡입치료를 한 군을 비교하여 2011년에 발표하였다[13]. 변형천식예측지수(modified API)에 의해서 진단된 12개월에서 53개월 된 학령전기 천식 소아 278명(매일 부테소니드군 139명, 간헐적 고용량 부테소니드군 139명)을 대상으로 하여 매일 부테소니드 500 μ g을 흡입한 군과 천식 초기 증상으로 호흡기 증상이 나타날 때 부테소니드 1,000 μ g 하루에 2회 7일 동안 흡입하는 간헐적 고용량 스테로이드 흡입군으로 나누어서 52주간 치료한 후에 임상 증상과 약물사용과 성장의 변화를 비교하였다. 일반용량(500 μ g, 1회/일)을 매일 52주간 사용한 군과 천식 초기 증상이 있을 때 고용량(1,000 μ g, 2회/일)을 7일간 사용한 군을 비교하였을 때 천식 악화의 빈도와 치료 후부터 처음 나타나는 천식 악화의 시기와 부작용에서 차이가 없었다. 52주간 소아 천식환자에게 투여된 부테소니드의 총량은 일반용량 매일 흡입군에서는 150 mg 이었고, 간헐적 고용량 흡입군에서는 46 mg으로 간헐적 고용량 스테로이드 흡입군에서 104 mg 더 적었다. 52주간의 성장은 일반용량 매일 흡입군에서는 7.76 cm 컸고, 간헐적 고용량 흡입군에서는 8.01 cm으로 간헐적 고용량 흡입군에서 0.25 cm 더 컸으나 95% confidence interval (CI) -0.17-0.68로 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었고, 순응도도 두 군 간의 차이가 없었다. 이 연구에서 결론적으로 간헐적 고용량 1주간의 부테소니드 흡입치료 효과가 일반용량 매일 흡입치료한 것보다 못하지 않고, 투여된 흡입 부테소니드 총량도 더 적었다는 것이다. 간헐적 고용량 흡입치료의 장점은 천식 증상이 나타나기 전에 초기 호흡기 증상이 있을 때 흡입치료를 해서 전체적인 누적 스테로이드 노출을 줄여서 스테로이드 흡입으로 인한 성장지연과 같은 부작용에 대한 두려움으로부터 어느 정도 벗어나게 했다는 것이다. 이번 연구결과로 간헐적 단기간 고용량 스테로이드 흡입방법은 재발성 쉼썩거리는 고위험 소아 천식환자에게 스테로이드의 부작용 걱

정 없이 스테로이드의 치료효과를 기대할 수 있는 비교적 안전한 방법으로 생각되었다. 향후 소아 천식치료 가이드라인 개정 작업에 주요한 영향을 줄 것으로 생각된다. 그러나 지속성 중등증 혹은 중증 천식환자에게서는 간헐적 고용량 부테소니드 흡입치료에 대한 임상연구가 아직 없기 때문에 보다 심한 천식환자에게 간헐적 고용량 흡입스테로이드 치료 방법을 아직은 적용할 수 없다. 순응도는 매일 일반용량 스테로이드 흡입군에서는 94%, 간헐적 고용량 스테로이드 흡입군에서는 95%로 두 군 간에 차이는 없었는데, 순응도는 나라와 문화 그리고 지역에 따른 차이가 있기 때문에 우리나라 소아환자와 보호자들의 매일 흡입과 간헐적 흡입에 대한 선호도는 다르게 나타날 수도 있다.

간헐적 흡입스테로이드 치료에 대한 연구는 이전에도 있었다. 2006년에 덴마크 출생코호트연구를 하는 Copenhagen Prospective Study on Asthma in Childhood에서 411명 영아를 대상으로 하부기도 폐쇄의 증상인 쉼썩거림이 나타난 지 4일 후에 부테소니드 400 μ g을 1일 1회 2주 동안 흡입한 군과 대조군을 생후 3년까지 비교하였다[14]. 호흡기 증상이 없는 날의 비율은 부테소니드군이 83%, 대조군이 82%로 95% CI -4.8-6.9로 유의한 차이가 없었다. 지속적 쉼썩거림으로 진행된 아이들의 비율은 부테소니드군이 24%, 대조군이 21%로 위험도 1.22 (95% CI, 0.71-2.13)이었다. 급성 쉼썩거림의 평균 유행기간은 두 군 모두에서 10일로 차이가 없었다. 이 연구에서는 쉼썩거림이 3일 이상 된 영아에게 부테소니드 400 μ g 1일 1회 2주간 흡입한 스테로이드 간헐적 초기치료가 지속적 쉼썩거림으로 진행되는 것에 어떤 영향도 미치지 못했으며 생후 첫 3년 동안에는 쉼썩거림의 증상완화에도 효과적이지 못한 것으로 보고되었었다.

그러나 2011년 CARE Network에서 발표한 연구에서는 부테소니드 400 μ g이 아닌 2,000 μ g (1,000 μ g, 2회/일)으로 고용량을 흡입하였고, 쉼썩거림이 나타난 후에 부테소니드를 흡입한 것이 아니라 호흡기 초기 증상이 있을 때 스테로이드를 흡입함으로써 학령전기소아 천식환자들에게 매일 일반용량 지속적 흡입스테로이드 치료법 이외의 다른 치료법인 간헐적 고용량 스테로이드 흡입치료가 새로이 적용될 수 있다는 것을 증명해 보여준 것이다.

결론

학령전기소아 천식환자에게도 성인 천식환자처럼 기도의 구조가 변하여 폐기능저하가 고정되는 기도개형이 일어난다. 그래서 가능하다면 조기에 천식 진단을 하고 기도개형을 어느 정도라도 막기 위해서 염증조절제인 흡입스테로이드를 사용하여 지속적인 유지치료가 반드시 필요하다. 그러나 현실적으로 저용량이라고 해도 흡입스테로이드의 지속치료는 약간이지만 성장지연을 일으켰고 낮은 순응도를 보였다. 저용량 지속적 스테로이드 흡입요법이 성장지연과 같은 문제가 있었다라도 학령전기소아에서 천식의 진행을 막거나 어느 정도 지연시키는 효과라도 있으면 좋았겠지만 연구결과들은 그렇지도 않았다. 그래서 성장지연도 없고 천식 증상 조절에도 저용량 지속적 스테로이드 흡입치료와 차이가 없는 간헐적 고용량 단기간 스테로이드 흡입치료법이 학령전기소아 천식환자에게 새로운 치료법으로 다가오게 되었다. 그러나 간헐적 고용량 단기간 스테로이드 흡입치료법이 정식으로 소아천식 치료지침으로 채택이 되기 위해서는 중증도가 심한 경우에 대한 임상연구와 나라와 인종이 다른 지역에서의 순응도 연구가 더 필요하다고 생각된다.

Acknowledgements

This study was supported by a grant from the Ministry of Environment, Korea.

핵심용어: 천식; 소아; 흡입스테로이드

REFERENCES

- Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Asthma management guideline in children. Seoul: Kwangmoon; 2008.
- Korean Academy of Asthma, Allergy, and Clinical Immunology. Asthma in children. In: Kim BJ, Kim CW, Rha YH, Park YM, Song DJ, Yem HY, Lee JS, Chang YS, Cho YJ, Cho YS, Han MY, editors. Asthma and allergic diseases. 2nd ed. Seoul: Ryo Moon Gak; 2012. p. 267-278.
- Ahn HS. Bronchial asthma. In: Ahn HS, editor. Pediatrics. Seoul: MiraeN; 2012. p. 1132-1144.
- National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma: full report 2007 [Internet]. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007 [cited 2012 Nov 22]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma>.
- Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
- Global Initiative for Asthma. GINA report, global strategy for asthma management and prevention 2009 [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Asthma; 2009 [cited 2012 Nov 22]. Available from: <http://www.ginasthma.org/Guidelines/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma-management.html>.
- Global Initiative for Asthma. GINA report, global strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger [Internet]. [place unknown]: Global Initiative for Asthma; 2009 [cited 2012 Nov 22]. Available from: http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Under5_2009_CorxAug11.pdf.
- Douglas G, Higgins B, Barnes N, Boyter A, Burge S, Cates C, Connell G, Couriel J, Cullinan P, Edwards S, Evans E, Fletcher M, Griffiths C, Heaney L, Boon MH, Holmes S, McArthur R, Nelson-Piercy C, Partridge M, Paton J, Pavord I, Carnegie E, Pinnock H, Qureshi S, Robertson C, Shields M, Warner J, White J. British guideline on the management of asthma: a national clinical guideline. Thorax 2008;63(Suppl 4):iv1-iv121.
- Nishimuta T, Kondo N, Hamasaki Y, Morikawa A, Nishima S. Japanese guideline for childhood asthma. Allergol Int 2011;60: 147-169.
- Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:1720-1745.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000;343:1054-1063.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, Bacharier LB, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Allen DB, Bloomberg GR, Heldt G, Krawiec M, Larsen G, Liu AH, Chinchilli VM, Sorkness CA, Taussig LM, Martinez FD. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. N Engl J Med 2006;354:1985-1997.
- Zeiger RS, Mauger D, Bacharier LB, Guilbert TW, Martinez FD, Lemanske RF Jr, Strunk RC, Covar R, Szeffler SJ, Boehmer S, Jackson DJ, Sorkness CA, Gern JE, Kelly HW, Friedman NJ, Mellon MH, Schatz M, Morgan WJ, Chinchilli VM, Raissy HH, Bade E, Malka-Rais J, Beigelman A, Taussig LM; CARE

Network of the National Heart, Lung, and Blood Institute. Daily or intermittent budesonide in preschool children with recurrent wheezing. N Engl J Med 2011;365:1990-2001.

14. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. N Engl J Med 2006;354:1998-2005.



Peer Reviewers Commentary

본 논문은 최근 그 중요성이 재조명되고 있는 학령기 이전의 소아 천식 환자에서의 흡입용 스테로이드 사용에 관한 기술을 하고 있다. 이 문제에 대하여는 이미 가이드라인이 존재하고 있으나, 최근 그 가이드라인이 완전하지 않다는 점들이 많이 논의되고 있다. 즉, 새로운 치료법의 적용이 필요할 수 있다는 것이다. 앞으로 중증도에 따른 대단위의 연구를 통해 소아 천식의 진행을 조기에 차단할 수 있는 방법이 개발되고 효과가 증명되어야 하겠다. 본 논문은 상기 문제에 대하여 적절하고 자세하게 서술하고 있는 좋은 논문이라고 판단된다.

[정리: 편집위원회]