



소아 천식의 약물치료

Pharmacologic Treatment of Childhood Asthma

편 복 양 | 순천향의대 소아과 | Bok Yang Pyun, MD

Department of Pediatrics, Soonchunhyang University College of Medicine

E-mail : bypyun@hosp.sch.ac.kr

J Korean Med Assoc 2007; 50(12): 1130 - 1135

Abstract

The goal of asthma treatment is to achieve and maintain clinical asthma control state and normal or near-normal lung function. Medications to treat asthma can be classified as controllers and relievers. Controller medications are taken daily on a long-term basis to keep asthma under clinical control, and reliever medications are used on an as-needed basis, which act quickly to reverse bronchoconstriction and relieve the asthma symptoms. Inhaled therapy is the cornerstone of asthma treatment for children of all ages, but the choice of medication should be individualized for each patient. The choice of medication should include consideration of the efficacy of drug delivery, cost, safety, ease of use, convenience, and documentation of its use in the patient's age group.

Keywords : Asthma medication; Children; Individualized

핵심용어 : 소아 천식; 약물요법

천식은 기침, 천명, 호흡곤란을 주 증상으로 하는 만성 알레르기성 호흡기 질환으로 전 세계적으로 천식 환자는 약 3억명으로 추정하고 있다. 특히 소아 천식의 유병률은 지난 20년간 꾸준히 증가하고 있다. 2000년에 실시한 ISAAC 연구 결과를 보면 우리나라의 초등학교 중 13.0%, 중학생 중 12.8%가 지난 1년간 한번이라도 천식 증상을 보였다고 조사되었다.

이렇듯 높은 유병률을 보이는 천식의 효과적인 치료는 개인적으로 삶의 질을 향상시키는 물론, 사회 경제적인 부담도 줄일 수 있어 중요한 공중보건 문제로 대두되고 있다.

그러나 천식의 임상양상은 매우 다양하여 개인 별로 또는 상황에 따라 나타나는 증상이 다를 수 있고 병태생리학적으로도 여러 세포와 기전이 복잡하게 관여하므로 천식의 진단과 치료는 개별화되어야 하며 지속적이어야 한다.

특히 소아 천식의 경우에는 그 임상 증상이 성인과 차이가 있고 천식 하나만 갖고 있는 경우도 있으나, 아토피피부염, 알레르기 비염 등을 동반하고 있는 경우가 많아서 그 진단에 어려움이 있다. 특히 소아 천식 환자는 천식 진단의 가장 기본적인 폐기능 검사를 실시할 수 없는 경우가 많아 더욱 진단과 중증도 판단에 어려움이 있다.

천식 약제

천식 치료에 사용되는 약제는 크게 두 종류로 분류할 수 있다. 급성 천식 증상의 완화를 위한 증상 완화제(symptom reliever)와 증상이 없을 때에도 지속적으로 투여하여 알레르기 염증 반응을 조절하는 조절제(controller)로 나눌 수 있다(Table 1).

Table 1. Medication for asthma control

| Classification | Medication |
|----------------|--|
| Reliever | <ul style="list-style-type: none"> Short-acting β_2 agonist Inhalation : Salbutamol, Terbutalin Oral : Fenoterol Theophylline (Oral, injection) Anticholinergics: Ipratropium bromide(Inhalation) |
| Controller | <ul style="list-style-type: none"> Corticosteroid (Inhalation; ICS) Budesonide Fluticasone Long-acting β_2 agonist (LABA) Inhalation : Salmeterol, Formoterol Oral : Formoterol, Bambuterol Patch : Tulobuterol Combination (ICS + LABA ; Inhalation) Fluticasone + Salmeterol Budesonide + Formoterol Sustained release theophylline (Oral) Leukotriene modifier (Oral) Montelukast Pronlukast Zafirlukast Zileuton Non-steroidal antiinflammatory Inhalation : Cromolyn sodium Injection : Methotrexate, Cyclosporin Anti-IgE : Omalizumab |

1. 천식 완화제(Reliever)

(1) 속효성 β_2 -항진제

흡입용 속효성 β_2 -항진제는 모든 연령의 천식 환자에서 급성 천식 증상의 완화제로 우선적으로 추천되는 약물이다. 경구용이나 주사용 약물보다 부작용이 적고 저용량에서 신속하게 기관지를 확장시킨다. 뿐만 아니라 운동유발성 기관지수축에 대한 예방능력도 탁월하여 운동시작 후 30분~2시간까지 그 효과가 지속된다.

경구용 약물은 흡입제를 사용할 수 없거나 어린 소아에서 주로 사용된다.

고용량으로 사용하였을 때 골격근 진전, 두통, 심계항진, 초조 등이 흔히 발생할 수 있는 부작용이다.

(2) 항콜린제(Anticholinergics)

β_2 -항진제에 비하여 기관지 확장 효과가 떨어지며 최대

효과의 발현 역시 약 30~60분으로 늦어 급성 천식 발작에서 일차적으로 선택되는 약물은 아니다. 그러나 β -항진제와 병용하면 기관지 확장 효과가 상승한다는 보고도 있어 급성 천식 발작에서 보조 약물로 사용하기도 한다.

Ipratropium bromide는 다른 항콜린제에 비하여 기도에 대해 특이성이 높고 심계항진 등과 같은 전신적 부작용이 적다는 장점이 있다.

(3) 속효성 테오필린(Theophylline)

속효성 테오필린은 천식 증상 완화제로 분류되기도 한다. 천식 악화시기의 치료제로서 테오필린의 역할에 대해서는 논란의 여지가 있다. 충분한 용량의 속효성 β_2 -항진제를 투여한 경우 여기에 추가적으로 테오필린을 사용하여도 기관지 확장 효과는 증가하지 않지만 호흡 개시(respiratory drive)에는 도움이 되기도 한다.

2. 조절제(Controller)

(1) 흡입용 스테로이드제

흡입용 스테로이드제는 가장 효과적인 천식 조절제로 모든 연령층의 소아·청소년 천식 치료제로 추천되고 있다.

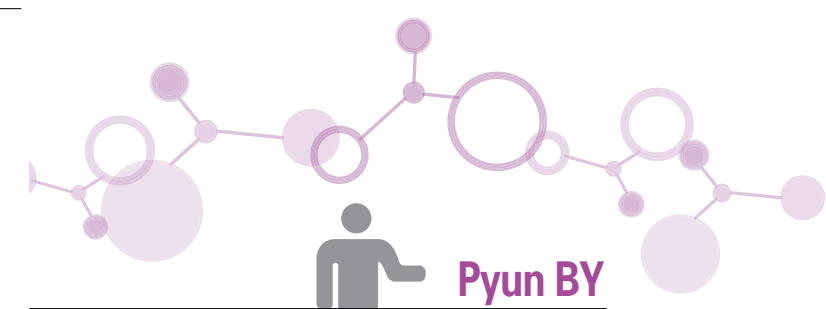
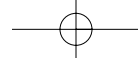
대부분 6세 이상의 소아·청소년 경증 지속성 천식에는 저용량 흡입용 스테로이드제(예: 하루 budesonide 100~200 μ g, budesonide nebulizer 250~500 μ g)만으로 임상 증상과 폐기능의 호전을 볼 수 있으며 천식 증상이 조절될 수 있다.

또한 흡입용 스테로이드의 유지 치료로 기도과민성의 개선과 운동유발성 기도수축의 예방 효과가 있어서 급성 천식의 발작이나 이로 인한 입원 횟수를 줄일 수 있다.

5세 이하의 천식 환자에서는 흡입기구의 종류와 사용법에 따라 약물 효과가 달라진다. 일반적으로 5세 이하의 천식 환자에서는 스페이서를 사용하면 치료 효과의 개선은 물론, 스테로이드의 사용량과 국소적인 부작용을 줄일 수 있다.

흡입용 스테로이드는 바이러스성 감염에 의하여 유발되는 천명 환자의 치료 목적으로도 사용할 수 있다.

스테로이드 사용에 의한 부작용으로는 고용량의 흡입용 스테로이드제를 사용하고 있는 소아·청소년에서 10세 이전에 성장속도가 감소할 수 있다 그러나 비록 정상 연령보



다 성장 속도는 늦지만 성인이 되었을 때의 최종 신장에는 영향을 받지 않는다. 하루에 흡입용 budesonide 400 μ g (budesonide nebulizer 1,000 μ g)의 스테로이드제로 천식을 조절하는 경우에는 성장에 미치는 영향이 매우 적다.

경구용 또는 전신용 스테로이드제의 장기간 사용은 골절 위험성을 증가시킬 수 있다. 그러나 그 위험성은 치료 횟수와 용량에 비례하므로 적절한 용량의 흡입용 스테로이드제를 사용한 경우에는 골밀도에 나쁜 영향을 주지 않는다.

하루에 budesonide 200 μ g (budesonide nebulizer 500 μ g) 이하의 스테로이드제로 치료하면 시상하부-하수체-부신계(HPA) 억제가 발생하지 않는다. 그러나 고용량을 사용하면 일부에서 HPA 기능의 변화와 부신발증(adrenal crisis)이 관찰되었다는 보고도 있다.

그 외에도 칸디다증, 씹는 소리, 멍들 등의 부작용은 스테로이드제의 용량과 사용 횟수, 흡입기구 종류에 따라 발생 빈도가 달라질 수 있다. 그러나 스페이서를 사용하거나 구강 세척 등을 통하여 부작용의 빈도를 줄일 수 있다.

(2) 류코트리엔 조절제(Leukotriene modifiers)

류코트리엔 조절제는 cysteinyl 류코트리엔 수용체 길항제(예: montelukast, pranlukast, zafirlukast)와 5-lipoxygenase 억제제(예: zileuton)로 분류된다. 여러 임상시험을 통해서 류코트리엔 조절제는 기관지 확장 효과와 폐기능의 개선 뿐 아니라 알레르기 염증 반응을 조절하는 것으로 보고되었다.

류코트리엔 조절제는 중증도에 따라 단독 또는 병용요법으로 사용할 수 있다. 6세 이상의 모든 중증도의 천식 환자에게 류코트리엔 조절제를 추가요법으로 사용하면 흡입용 스테로이드제 용량을 줄일 수 있어 효과적이며, 운동유발성 기관지 수축을 억제시킨다. 또한 저용량 흡입용 스테로이드제에도 조절이 잘 되지 않는 천식 환자에서 병용 요법으로 추가하면 임상 증상을 호전시킬 수 있으며, 악화의 빈도도 현저히 줄일 수 있다.

5세 이하의 소아에서는 6세 이상 환자에서 기대할 수 있는 위의 효과 이외에도 간헐성 천식이 있는 2~5세 사이의 소아 천식 환자에서 바이러스 감염에 의한 천식 악화를 막아준다. 또한 5세 이하의 어린 소아에서 스테로이드 흡입제를

를 사용할 수 없거나 원하지 않는 경우에는 류코트리엔 조절제로 초기 치료를 할 수 있다.

또한 모든 연령에서 스테로이드 흡입제 사용 후 지속적인 쉼 목소리 등의 부작용을 경험한 환자들과 알레르기 비염이 동반된 경우에는 류코트리엔 조절제를 대체 조절제로 사용할 수 있다.

또한 류코트리엔 조절제는 일반적으로 투여 후 수 시간 이내에 운동유발성 기관지수축을 부분적으로 억제시킬 수 있다.

류코트리엔 조절제는 비교적 안전하며 부작용이 거의 없는 것으로 보고되고 있다.

(3) 지속성 β_2 -항진제

흡입용 지속성 β_2 -항진제는 주로 6세 이상 천식 환자에서 중간 용량의 흡입용 스테로이드제에 의해 잘 조절되지 않은 경우에 병용요법으로 사용하면 폐기능의 호전을 볼 수 있다.

그러나 단일요법으로 흡입용 지속성 β_2 -항진제를 사용하여서는 안된다. 따라서 흡입용 스테로이드제와 흡입용 지속성 β_2 -항진제가 함유된 복합제 사용이 추천된다.

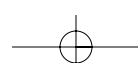
서방형 salbutamol, terbutaline, bambuterol 등과 같은 경구용 지속성 β_2 -항진제나 tulobuterol 같은 패취형 지속성 β_2 -항진제로 치료하면 천식으로 인한 야간 증상을 줄일 수 있다. 흡입용 제제를 사용하기 힘든 소아에서는 경구용이나 패취형의 약제가 선호되기도 한다. 또한 패취형의 약제는 하루 한번 부착으로 지속적인 기관지 확장 효과를 줄 수 있으며, 잠든 아기를 깨우지 않고도 약제를 투여할 수 있다는 장점이 있다.

흡입용 지속성 β_2 -항진제를 한 번 흡입하면 수 시간 동안 운동유발성 기관지수축을 막을 수 있다. 그러나 경구용 지속성 β_2 -항진제의 운동유발성 기관지수축 치료와 예방 효과는 거의 없다.

β_2 -항진제의 부작용으로는 심혈관계 자극, 불안, 골격근 진전 등이 있을 수 있다.

(4) 테오필린(Theophylline)

테오필린은 주·야간 천식 증상을 조절하고 폐기능을 개선시키는 효과가 있으며 유지요법으로 사용할 때 저용량의



로 항염증 작용과 함께 부가적으로 운동유발성 기관지수축을 억제시킨다. 특히 테오필린은 흡입용 스테로이드제와 함께 사용하였을 때 천식 증상을 호전시키고 스테로이드제 절약 효과가 있다. 그러나 테오필린의 단독요법 효능은 저용량 흡입용 스테로이드제보다 떨어진다.

서방형 제제는 하루에 2회 복용할 수 있어서 유지요법으로 편리하게 사용할 수 있다. 테오필린의 배설은 사람마다 10배 정도 차이가 있을 정도로 다양하므로 고용량을 사용하거나 혈중 테오필린 농도를 높이는 약물을 동시에 사용한 경우 또는 장기간 복용한 경우에는 약 3일 후(항정 상태 [steady state]에 도달하는 시기)에 약물을 투여하기 2시간 전에 혈중농도를 측정하여야 한다.

테오필린 제제의 부작용으로는 식욕부진, 오심, 구토, 두통 등이 가장 흔하고, 보챔이나 수면장애 등과 같은 경한 중추신경계 증상, 심계항진, 빈맥, 부정맥, 복통, 설사 등이 발생할 수 있으며 드물게는 위출혈도 유발된다. 이러한 부작용은 고용량으로 사용하였을 때 주로 나타나므로 처음에는 저용량으로 시작하고 점차적으로 증량한다면 부작용 발생을 줄일 수 있다.

(5) 전신용 스테로이드제(Systemic glucocorticosteroids)

전신용 스테로이드제를 지속적으로 사용하면 부작용이 자주 발생하므로 급성 중증 발작 치료에서만 단기간 제한적으로 사용하여야 한다.

(6) 항 IgE

항 IgE (Omalizumab)는 혈중 IgE치가 증가된 환자 중 흡입용 스테로이드제에 잘 조절되지 않는 환자에서 제한적으로 사용할 수 있다.

스테로이드제와 지속성 β_2 -항진제를 이미 사용하고 있던 환자에서 항 IgE는 병용요법으로 안전하나 어린 영유아에서의 연구는 아직 부족한 상태이다.

Table 2. Classification of asthma control

| Items | Controlled | Partly Controlled Over 1 item below during 1 week | Uncontrolled |
|--|-------------------------------|---|---|
| Daytime symptom | None (or under 2 times/wk) | Over 3 times/wk | Over 3 items in partly controlled in any 1 week |
| Limitation of Activity | None | A few | |
| Nighttime symptom Sleep disturbance | None | A few | |
| Need rescue medication | None (or under 2 times/wk) | Over 3 times/wk | 1 time in any 1 week |
| PFT(FEV1/PEFR) | Normal | Under 80% of Pred. or personal best value | |
| Attack | None | Over 1 time/yr | |

(7) 경구용 항알레르기제(Oral anti-allergic compounds)

Ketotifen, tranilast, pemirolast, ozagrel, ibudilast, repirinast, tazanolast, celatrodast, amlexanox 등이 경구용 항알레르기제로 사용될 수 있으나 일반적으로 이들 약물의 효과와 장기적인 천식 유지요법제로서의 역할은 제한적이다.

(8) 크로몰린 소듐

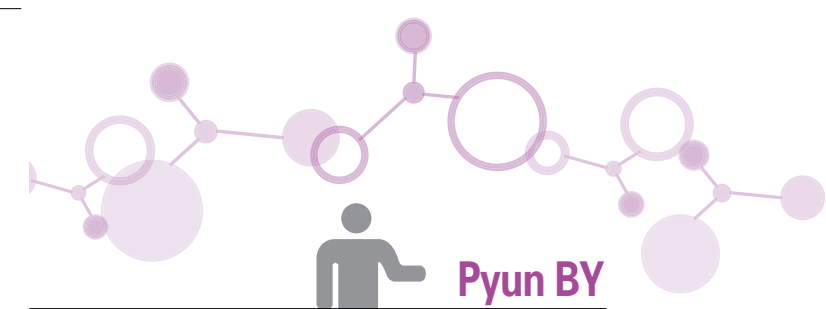
일회량의 크로몰린 소듐으로 운동이나 찬 공기로 인하여 유발되는 기관지수축을 경감시킬 수 있으나 장기간 천식 치료약물로서의 역할은 제한적이며 현재 국내에서는 시판되고 있지 않다.

기침, 인두 자극, 기관지수축 등이 크로몰린 소듐을 사용한 일부 환자에서 나타나는 부작용이다.

천식 치료의 실제

천식의 중증는 임상 증상과 폐기능 검사치, 폐기능의 일중 변동률 등을 기초로 간헐성 천식, 경증 지속성 천식, 중등도 지속성 천식, 중증 지속성 천식으로 분류하는 것이 지금까지의 방법이었다.

그러나 환자의 치료에 대한 반응이 개개인마다 다르며, 특히 소아 천식 환자에서는 같은 환자에서도 환자가 성장하면서 중증도(severity)가 변할 수 있기 때문에 기존의 천식 분류를 기초로 하되 천식의 잠재적 심각성을 인식하고 기존



치료에 대한 천식의 조절 정도를 파악하여 그 반응도에 따라 천식의 중증도를 재평가하여 치료 단계를 조절하는 중요하다(Table 2).

즉, 천식의 조절 정도를 기준으로 조절됨(controlled), 부분적으로 조절됨(partly controlled), 조절 안됨(uncontrolled)으로 분류하고(Table 3), 조절됨 상태를 도달, 유지하는 것이 최상의 치료 목표라 할 수 있다.

따라서 천식 조절 단계에 도달하기 위한 치료와 조절 단계를 유지하기 위한 치료로 단계적으로 치료 계획을 조정하여야 한다.

환자의 천식이 현재 잘 조절되고 있는지, 어떤 약제를 사용하고 있는지에 따라 치료 단계를 결정하여야 한다. 예를 들어, 천식이 현재 치료 약제에 조절되지 않는다면, 조절될 때까지 치료 단계를 올려야 한다. 천식 증상이 적어도 3개월 동안 잘 조절된 상태로 유지된다면 치료 단계를 내릴 수 있다. 천식이 부분적으로 조절된다면 치료 단계 상승을 고려해야 한다.

천식 조절이 잘 되고 있을 때에는 조절 상태를 유지하고 필요한 약제의 용량을 최소화하기 위해 지속적인 추적 관찰이 필수적이다. 이는 천식 치료에 지출되는 비용을 최소화하고 치료의 안정성을 극대화 시킬 수 있다.

대부분의 경우 천식 조절제를 투여하면 수 일 내에 증상의 호전이 시작되지만, 완전한 회복은 3, 4개월 후에나 나타

난다. 증상이 심하고 오래동안 불충분한 치료를 받았던 경우에는 훨씬 더 오래 걸릴 수 있다. 최소 용량으로 조절되고 있는 환자는 규칙적인 검진과 단계적인 용량 감소를 시도할 수 있다. 그러나 조절이 되지 않거나, 증상이 재발하거나, 응급치료를 요하는 심각한 급성 천식 악화가 있는 경우에는 치료 단계를 올려야 할 필요가 있다.

일반적으로 천식 증상이 잘 조절된 상태가 3개월 이상 유지되면 치료 단계를 단계적으로 낮춰 나간다. 천식 증상이 최저 용량의 조절제로 조절이 되고, 1년간 증상 재발이 없으면 조절제를 완전히 중지할 수 있다.

참고문헌

1. Global Initiative For Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. revised 2006. 2006 MCR vision. 2006: 23-47.
2. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Pediatric Allergy Respiratory Immunology. 1st ed. Seoul: Kunja, 2005: 119-124.
3. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. 2003 Guideline for Pediatric Asthma Management. Seoul: Kunja, 2003: 67-81.
4. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. 2005 Korean Guideline for Asthma Management. 2005: 77-108.



Peer Reviewer Commentary

손 병 관 (인하의대 소아과)

필자의 논문은 천식 치료에서 가장 많이 참고가 되는 GINA guideline 2006과 최신의 여러 자료를 통한 조절제와 완화제에 속한 약물에 대한 간단한 설명을 포함하여 치료의 실제에 대하여 설명함으로써 독자로 하여금 임상에 적용할 수 있도록 하는 좋은 논문이라고 판단된다.

김 규 언 (연세의대 소아과)

본 논문은 천식 치료에 사용되는 각종 약물의 특성과 부작용 등에 대해 간단 명료하게 잘 기술하고 있다. 최근에 천식 치료에 대한 새로운 약물이 개발되고 치료 약물의 선택기준이 증거의학(evidence medicine)적인 관점으로 전환되면서, 천식 치료에 대한 새로운 가이드라인(2006 GINA, 2007 Expert Panel Report 3)이 발표되었다. 이들 가이드라인이 강조하고 있는 요점은 천식의 조절 상태(controlled, partially controlled, uncontrolled)에 따라 치료약물의 종류를 선택하고 그 용량을 조절하여야 된다는 것이다. 따라서 본 논문은 천식 치료를 위한 약물 선택에서 좋은 길잡이가 될 것으로 판단된다.