

중증난치성 천식의 치료

동아대학교 의과대학 내과학교실

남영희 · 이수결

Management of Severe Refractory Asthma

Young-Hee Nam and Soo-Keol Lee

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Most patients with asthma have mild to moderate disease and are well controlled by regular use of inhaled corticosteroids with or without long-acting β_2 -agonists. However, about 5-10% patients with severe asthma remain poorly controlled despite optimal treatment, and these patients have greater morbidity and mortality than mild to moderate asthmatics. Patients with severe refractory asthma (SRA) often require regular systemic corticosteroid use, which increase risk of steroid-related adverse events and require more health care support. A systematic approach is necessary to establish a correct diagnosis, identify coexisting disorders, and evaluate aggravating factors. The management of SRA remains extremely challenging, and many clinical studies are currently in progress. Anti-IgE antibody (omalizumab) and bronchial thermoplasty may be alternative treatment for SRA approved by US Food and Drug Administration. SRA is a heterogeneous disease, which is classified in to distinct clinical phenotypes. A better understanding of these subtypes may lead to improved treatment of SRA. (Korean J Med 2012;83:438-443)

Keywords: Asthma; Management; Refractory; Severe

서 론

천식은 기도의 만성 염증을 특징으로 한다. 대부분의 천식 환자는 경증 혹은 중등도의 천식 증상을 보이며, 천식 치료의 근간인 흡입 스테로이드(inhaled glucocorticosteroid, ICS)와 베타2 항진제(β_2 -agonist)로 잘 조절된다. 하지만 천식 환자 중 약 5-10%는 약제 농도를 충분히 올려도 증상 조절이 되지 않는 중증난치성 천식 환자로 이들은 일반 천식 환자보다 사망률이 높고, 전체 천식치료 비용의 50% 정도를 차지하여

개인적, 사회적으로 문제가 되고 있다[1,2]. 본 종설에서는 중증난치성 천식의 현재 시행 중인 치료와 함께 최근 연구 중인 새로운 치료법에 대해 살펴보고자 한다[3-8].

중증난치성 천식의 치료

정확한 진단과 동반 질환 및 악화 인자 파악

중증난치성 천식뿐 아니라 일반 천식 환자에게 적절한 치료를 하기 위해서는 정확한 진단이 필요하며, 또한 이들에게

Correspondence to Soo-Keol Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Dong-A University College of Medicine, 26 Daesingongwon-ro, Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2810, Fax: +82-51-242-5852, E-mail: skleeai@dau.ac.kr

*This work was supported by Dong-A University research fund.

Copyright © 2012 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 천식을 악화시키는 요인들을 확인하여 이를 제거하는 것이 무엇보다 중요하며 우선이 되어야 한다. 만성 염증 질환인 천식은 항염증 치료가 중요하지만, 환자들의 약물에 대한 복용 순응도는 매우 낮아 ICS의 복용 순응도는 중증 천식 환자에서 40%로 보고되고 있으며, 매일 경구 스테로이드를 처방받는 환자의 45%는 약을 잘 복용하지 않는 것으로 보고되고 있다[9,10]. 그러므로 조절이 잘 되지 않는 중증 천식 환자에서 약물 순응도를 확인하는 것이 반드시 필요하다. 실제로 환자들은 흡입기를 잘 사용하지 못하거나, 약효가 느리게 나타나 흡입기 사용을 잘 하지 않기도 하고, 약이 필요한지를 인지하지 못하거나, 약에 대한 부작용을 염려하여 약 먹기를 꺼리므로, 천식 치료를 할 때 이에 대한 고려가 필요하다. 또한 중증난치성 천식 환자 중 12%는 만성 폐쇄성 폐질환, 심부전, 기관지염, 성대 기능 장애 등 진단이 잘못된 경우로, 약제에 반응이 없는 천식 환자는 다른 질환의 가능성에 대해 생각하고 확인하는 것이 필요하다[11]. 천식과 함께 동반된 질환이 있는 경우, 이를 치료하지 않으면 천식 유사 증상처럼 보이기도 하며, 천식이 악화되기도 한다. 중증 천식 환자에서 역류성 식도염, 만성 부비동염, 비만은 흔하게 동반되는 질환이다(Table 1). 이들을 조절하지 않을 때 천식이 악화되거나, 천식이 새로이 발생하기도 한다[6,12,13]. 천식 환자들은 우울증, 불안증, 공황 장애 동반도 흔하며, 이들은 실제로 생명을 위협하는 상황을 일으키기도 한다. 그러므로, 천식 환자에서 자세한 병력청취를 하여 동반질환을 확인하여 이들을 함께 관리해야 한다.

200종 이상의 물질들이 직업성 천식 혹은 천식의 악화와

관련이 있다고 알려져 있다. 직업성 천식의 경우, 노출 후 첫 2-3년이 천식의 위험이 특히 높으므로, 젊은 작업자를 대상으로 직업성 물질의 노출을 확인하고 제거하는 것이 중요하다. 또한 실내 알레르겐(집먼지 진드기, 바퀴벌레, 곰팡이 포자 등)과 환경 오염물질(특히 담배)은 천식을 악화시키며, 실제로 이에 대한 노출을 줄였을 때 천식 증상과 악화가 줄고, 천식 관련 사망률이 감소한다는 보고가 있으므로 주변 환경에 대한 자세한 문진과 이들에 대한 노출을 줄이는 노력이 필요하다.

또한 천식 악화가 잦은 중증 천식 환자들은 천식이 악화되었을 때 대처방안을 미리 계획하는 것이 필요하다. 이러한 천식 행동 계획(asthma action plan)은 평상시 유지 약물의 복용법, 증상 조절을 위해 증상 완화제를 얼마나 써야 하는지, 비상 시 어디로 치료를 받으러 갈 것인지에 대해 계획하는 것 등을 포함한다.

천식 약제

중증난치성 천식의 약물 치료는 ICS와 흡입 지속성 베타 2 항진제(long-acting β_2 -agonist, LABA), 류코트리엔 조절제(leukotriene receptor antagonist, LTRA) 혹은 경구 테오필린 등과 같은 질병 조절제를 복합하여 사용하는 것을 원칙으로 한다[14]. 중증난치성 천식은 매우 다양한 임상양상과 특징을 보이는 질환으로 여러 표현형에 따라 분류하고자 하는 노력이 지속되고 있다[15,16]. 표현형에 따라 임상양상과 병태생리, 천식의 중증도를 나타내는 염증 표지자가 다르며, 이들을 치료에 이용한다면 환자 각자의 상태에 적합한 맞춤

Table 1. Diagnostic tools and treatment of most common comorbidities in severe asthma [6]

Comorbid condition	Diagnostic test	Treatment
Gastroesophageal reflux	3 months empiric therapy trial with high dose PPI or esophageal pH testing	Life style modifications PPIs Surgery
Obesity with or without Obstructive sleep apnea Syndrome	BMI \pm polysomnography	Weight control Positive airway pressure Oral appliances Surgery
Sinus disease	CT-scan Rhinoscopy (for sinus discharge)	Nasal irrigation with saline Corticosteroid spray Corticosteroid drops Antibiotics Surgery

PPI, proton pump inhibitors; BMI, body mass index; CT, computed tomography.

치료가 될 수 있을 것이다. 실제로 각 표현형에 따른 천식 환자들을 대상으로 여러 염증 표지자들을 이용한 천식 치료에 대한 연구들이 활발히 진행되고 있다.

흡입 스테로이드

ICS는 염증 cytokine의 전사와 생성을 억제하여 기도의 만성 염증을 줄임으로써 천식증상과 악화를 줄이고, 삶의 질과 폐기능을 증가시키며, 기도 과민성과 천식 관련 사망률을 줄인다. 중증난치성 천식의 경우, 고용량의 ICS를 질병 조절제와 병합하여 사용한다. 하지만, 국제 가이드라인에서 제시한 것(> 2,000 µg of fluticasone equivalent) 보다 많은 양의 ICS를 처방하는 경우가 있는데 이는 적절하지 않다. 고용도의 ICS가 천식을 보다 더 잘 조절한다는 보고가 없고, 스테로이드 농도와 비례하여 구강 칸디다증, 발성장애, 상기도 자극에 의한 기침 등의 국소 부작용이 증가하고, 부신 기능 억제가 생길 수 있기 때문이다. 일부 환자들은 이러한 고용도의 ICS, LABA 치료에도 불구하고, 증상 조절과 삶의 질을 유지하기 위해 경구 스테로이드를 고용도(≥ 30 mg/day) 매일 유지해야 하는 경우가 있다. 이러한 환자들의 경우, 스테로이드 용량을 줄이면 천식이 악화되는 경우가 흔하지만, 장기간 스테로이드를 유지할 경우 골다공증, 당뇨, 고혈압, 백내장 등의 심각한 부작용이 나타날 위험이 높으므로 최소의 용량으로 증상을 조절하는 것이 필요하다.

흡입 속효성 베타2 항진제(Short-acting β_2 -agonists, SABA)

SABA는 다른 약제에 비해서 약효 시작이 빠르고, 부작용이 적어서 천식 치료에서 중요하다. 하지만 지나치게 사용하면 오히려 천식 관련 사망률, 기도 과민증이 증가하고, 갑자기 사용을 중지할 경우 기도수축이 일시적으로 심해지기도 한다. 그러므로 SABA는 규칙적으로 사용하는 것이 아니라 증상을 빨리 조절해야 할 때 사용하고 과도한 사용은 피해야 한다.

흡입 지속성 베타2 항진제(Long-acting β_2 -agonists, LABA)

중증도의 천식 환자 3,400여 명을 대상으로 1년간 시행한 연구에서 ICS에 LABA를 추가한 병합치료는 ICS 단독 사용에 비해 천식 증상을 빨리 조절하고, 경구 스테로이드를 복용해야 하거나, 입원 혹은 응급실을 방문해야 하는 천식 악화를 의미있게 줄였다. 하지만 LABA를 단독으로 사용할 경우에는 심각한 천식 악화를 경험하고, 입원뿐 아니라 사망률이 증가하였다. LABA 단독 사용은 피해야 하며, 반드시 ICS

와 병합하여 사용해야 한다.

항콜린제(Long-acting anticholinergic agents, LAMA)

LAMA는 베타2 항진제에 부작용이 있거나, 용량이 너무 많아 쓰지 못하는 환자를 대상으로 베타2 항진제를 대체하는 치료제이다. 최근 고용도의 ICS와 LABA 병합요법에도 천식 증상이 지속되는 중증 천식 환자 107명을 대상으로 8주간 LAMA (tiotropium)를 추가한 무작위 통제연구가 시행되었다. 위약군에 비해 항콜린제를 투약한 군에서 폐기능이 유의하게 증가하였으며 이는 24시간 지속되었다. FEV₁은 이전에 흡연을 하였거나, FEV₁이 높은 환자에 비해 낮은 환자들에서 보다 향상을 보였고, 베타2 항진제에 대한 FEV₁ 가역성 또한 증가를 보였다. Tiotropium이 만성 폐쇄성 폐질환뿐 아니라, 천식과 두 질환이 동반된 중첩증후군(overlap syndrome)에도 모두 효과가 있음을 보였다. 이처럼 중증 천식 환자의 ICS, LABA 병합요법에 추가 약제로 LAMA를 고려할 수 있다.

이외에도 LTRA는 아스피린 과민증이 있는 천식 환자에게 도움이 되고, 테오필린, 정맥 마그네슘 주입 등은 일부 효과가 인정되었지만, 중증 천식 환자를 대상으로 치료 유효성에 대한 대규모 연구가 필요하다[17-19].

Macrolide antibacterials

*Chlamydia pneumoniae*와 *Mycoplasma pneumoniae*는 천식의 급성 악화뿐 아니라, 중증도 및 만성화와 관련이 있다. Macrolides는 이러한 감염질환의 치료에 효과가 있으며, 또한 범세기관지염, 낭포성 섬유증 등과 같은 호중구성 폐질환에서 면역조절 기능을 보였다. 중증도의 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 clarithromycin은 폐기능, 기도과민증 호전과 관계가 없었다. 하지만 비호산구성 중증난치성 천식 환자들을 따로 분석하였을 때, macrolides는 객담 내 호중구 수와 IL-8, matrix metalloproteinase-9 등의 염증 수치를 줄이고, 삶의 질을 증가시켰다. Macrolides는 비호산구성 염증을 보이는 일부 천식 환자에서 추가 치료제로 고려될 수 있지만, 항생제 오남용 및 이에 따른 항생제 저항성의 위험이 높으므로 주의해서 사용해야 한다.

Methotrexate

Methotrexate는 엽산 길항제로, 면역 억제 및 항염증 효과가 있어 중증 천식 환자의 치료제로 효과와 안전성이 입증되었다. 46명의 스테로이드 의존성 천식 환자를 대상으로 methotrexate를 1년간 투여하여 심각한 부작용 없이 경구 스

테로이드 사용량을 의미 있게 감소시켰다(methorexate 투여군 54.8% 감소 vs. 위약군 4.4% 감소). 장기간 경구 스테로이드를 복용해야 하는(> 10 mg/day) 중증난치성 천식 환자의 스테로이드를 줄일 수 있는 약제로 고려할 수 있지만, 아직 약물에 대한 반응을 예측할 수 있는 인자가 없어 추가적인 연구를 필요로 한다.

Antifungal therapy

곰팡이에 대해 감작은 중증 천식에 대한 위험인자로 천식의 중증도, 천식 악화, 폐의 과민 반응과 관련이 있다. 곰팡이에 감작된 88명의 중증 천식 환자에게 32주간 항진균 치료(itraconazole 200 mg 매일 두 번 경구투여)를 시행하여 위약군에 비해 천식 증상 호전과 삶의 질, 폐기능이 향상된다는 연구 결과가 있었다. 하지만 약물 투여를 중지하고 4개월간 추적관찰을 하였을 때, 삶의 질 지수가 치료 전으로 되돌아가는 것이 관찰되었으며, 심각한 부작용은 없었지만 5명의 환자는 부작용으로 항진균제 치료를 중지하였다. 보다 많은 환자를 대상으로 적절한 대상 환자 선정과 치료 기간 등에 대한 추가 연구가 필요하다.

항 IgE 항체(Omalizumab)

흡입성 알레르겐은 IgE를 매개로 하여 알레르기성 염증 반응을 일으킨다. Omalizumab은 humanized recombinant monoclonal anti-IgE 항체로 혈중의 IgE와 결합하여 비만세포(mast cell), 호염구세포(basophil) 등 여러 면역세포들의 활성을 억제시키며, 또한 이들 세포 표면의 IgE receptor 발현을 억제시킨다(Fig. 1). Omalizumab은 다양한 연구에서 천식 악화를 줄이고, 천식 증상을 개선시키며, 스테로이드와 베타2항진제의 요구량을 줄였다. Omalizumab은 Food and Drug

Administration (FDA)에서 천식 치료제로 승인받은 유일한 생물체제로, 12세 이상의 중등도 지속성 아토픽 천식 환자를 치료 대상으로 한다. 흔한 부작용으로는 두통, 주사부위의 국소적인 반응, 상기도 감염 등의 경한 부작용이다. 가장 심각한 부작용은 아나필락시스로, 첫 투여부터 투여 1년 뒤까지 반응이 있었고, 현재까지 0.2% 빈도로 보고되고 있다. 그러므로 omalizumab 치료를 받는 환자는 부작용이 생기는지를 관찰한 뒤 귀가하도록 하여야 한다.

Mepolizumab (Anti-IL-5)

Th₂ cytokine는 알레르기 질환의 염증반응에서 중요한 역할을 한다. IL-5는 강력한 호산구성 cytokine이며 성장 인자이다. 항 IL-5 (mepolizumab)는 호산구성 난치성 천식 환자 61명을 1년간 치료하여 천식악화의 감소와(mepolizumab 투여군 2회 vs. 위약군 3.4회) 혈중과 객담 내 호산구를 유의하게 줄이며, 스테로이드 사용량을 감소시켰다. 또한 이러한 천식 조절과 호산구 감소가 치료 종료 후에도 8주 동안 유지되는 것을 확인하였다. Mepolizumab은 중증난치성 천식 환자 중에서도 특히 호산구성 천식 환자에게 효과가 좋을 것으로 기대된다.

Anti-tumor necrosis factor (TNF)-alpha drugs

일부 중증난치성 천식 환자에서 TNF-alpha 증가가 보고되었다. TNF-alpha는 객담의 호중구를 증가시키고, 기도 과민증과 관련이 있어, 중증난치성 천식 환자의 치료제로 생각되어져 왔다. 하지만 대규모 연구에서 심각한 약제 부작용이 보고되어 연구가 중단되어, 현재는 TNF-alpha 억제제는 천식 치료제에서 제외되고 있다.

스테로이드의 부작용으로 이를 대체할 여러 약물들이 연구되어 왔지만, azathioprine, chloroquine, cyclosporine, gold, 면역 글로불린 등은 천식에서 효과가 불충분하다[5].

기관지 열성형술(Bronchial thermoplasty)

기도 평활근 증가는 중증 천식과 관련이 있어, 중증난치성 천식 환자의 새로운 치료제로 생각되고 있다. 기관지 열성형술은 기도내에 도관을 넣어 고주파로 기도 주위의 평활근 조직을 줄이는 시술이다. 기관지 열성형술을 이용한 첫 연구에서 폐기능, 삶의 질, 기관지 과민증, 천식 증상의 호전을 확인하였다. 이어진 대규모 연구에서는 폐기능과 기관지 과민증 향상은 확인하지 못했지만 천식의 악화와 입원을 줄일 수 있었다[20]. 또한 기관지 열성형술을 받은 천식 환자를 5년

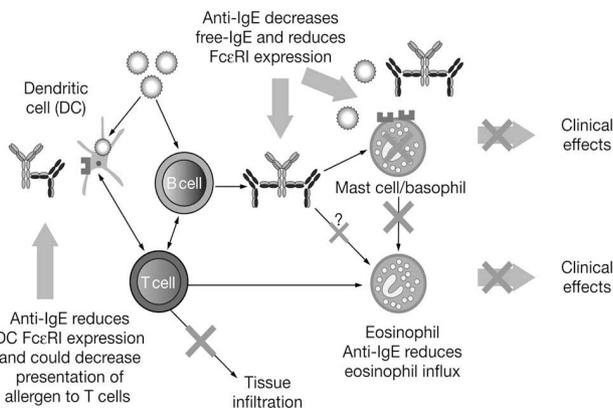


Figure 1. Proposed mechanisms of action of omalizumab [22].

간 관찰하여 호흡기 관련 합병증이 보고되지 않았고, FVC, FEV₁ 등의 폐기능이 시술 뒤에도 유지됨을 확인하였다[21]. 기관지 열성형술은 약물에 반응이 없는 중증난치성 천식 환자의 대체 치료법으로 2010년 FDA 승인을 받았다. 하지만 치료 효과가 미미하고, 부작용이 보고된 연구들이 있어 치료 대상 환자 선정 및 치료 기전 등에 대한 추가 연구가 필요하다.

결 론

대부분의 천식은 치료에 반응이 좋다. 하지만 최대 용량의 천식 치료제에도 반응하지 않는 중증난치성 천식 환자는 정확한 천식 진단이 필요하며, 약물에 대한 순응도를 파악하고, 각 환자마다 악화인자를 확인하여 관리하는 체계적이고 조직적인 접근이 필요하다. 천식의 표현형을 구분하고, 이를 바탕으로 치료한다면 개인에게 적합한 치료를 함으로써 치료 효과를 극대화할 수 있을 것으로 기대된다. 아직도 대부분의 난치성 중증 천식 환자는 천식 조절을 위해 전신 스테로이드 처방을 필요로 하고, 이와 관련된 부작용이 문제가 되고 있다. 스테로이드 사용을 줄이기 위해 면역 조절제, 생물학적 치료제가 개발 중이나, 일부 환자에게서 매우 다양한 효과와 부작용이 보고되고 있어 지속적인 연구가 필요하다. Omalizumab과 기관지 열성형술은 중증 천식 환자를 대상으로 FDA 승인을 받은 치료법으로, 기존의 약물 치료에 반응이 없는 경우 대체 치료법으로 고려해 볼 수 있다.

중심 단어: 천식; 치료; 난치성; 중증

REFERENCES

1. Wenzel SE, Busse WW; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14-21.
2. 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.
3. Barnes PJ. Severe asthma: advances in current management and future therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:48-59.
4. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2012;42:693-705.
5. Pakhale S, Mulpuru S, Boyd M. Optimal management of

- severe/refractory asthma. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2011;5:37-47.
6. Morjaria JB, Polosa R. Recommendation for optimal management of severe refractory asthma. *J Asthma Allergy* 2010;3:43-56.
7. Firszt R, Kraft M. Pharmacotherapy of severe asthma. *Curr Opin Pharmacol* 2010;10:266-271.
8. Banh HL. Unconventional treatment options in severe asthma: an overview. *J Pharm Pharm Sci* 2011;14:387-399.
9. Price D, Musgrave SD, Shepstone L, et al. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-1707.
10. Heaney LG, Conway E, Kelly C, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003;58:561-566.
11. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, et al. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22:478-483.
12. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
13. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. obesity and asthma. *Thorax* 2008;63:1018-1023.
14. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions: American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-2351.
15. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-323.
16. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-224.
17. Tonelli M, Zingoni M, Bacci E, et al. Short-term effect of the addition of leukotriene receptor antagonists to the current therapy in severe asthmatics. *Pulm Pharm Ther* 2003;16: 237-240.
18. Vatrella A, Ponticello A, Pelaia G, Parrella R, Cazzola M. Bronchodilating effects of salmeterol, theophylline and their combination in patients with moderate to severe asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:89-92.
19. Roberts G, Newsom D, Gomez K, et al. Intravenous salbutamol bolus compared with an aminophylline infusion in children with severe asthma: a randomised controlled trial. *Thorax* 2003;58:306-310.
20. 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.

21. 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.
22. Holgate S, Smith N, Massanari M, Jimenez P. Effects of omalizumab on markers of inflammation in patients with allergic asthma. *Allergy* 2009;64:1728-1736.