



천식 2014개정 진료지침

대한결핵 및 호흡기학회
천식 진료지침 개정위원회



천식 진료지침 2014 개정

2014. 10

대한 결핵 및 호흡기학회
천식 진료지침 개정위원회

요약본

천식 진료지침 2014 개정 (요약본)

- 단원 I. 천식의 정의, 역학 및 질병부담
- 단원 II. 천식의 원인, 기전 및 병태생리
- 단원 III. 천식의 진단, 평가 및 감별진단
- 단원 IV. 천식의 치료 및 예방
- 단원 V. 급성악화의 평가 및 치료
- 단원 VI. 특수상황의 천식
- 단원 VII. 환자 교육 및 천식 행동지침

천식 진료지침 2014 개정

단원 I 천식의 정의, 역학 및 질병부담

- 천식은 가변적인 호기 시 기류제한과 함께 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 특징적인 호흡기 증상의 병력이 있다.
- 천식은 전세계적으로 증가하고 있으며 국내 유병률도 증가하고 있다. 이로 인해 개인이나 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다.
- 천식에 대한 불충분한 치료와 예방으로 인해 아직도 많은 천식 환자가 사망하고 있다.

단원 II 천식의 원인, 기전 및 병태생리

- 천식의 위험인자는 발생 원인인자와 증상 유발인자로 나눌 수 있으며, 이 중 일부는 천식의 발생과 증상의 발현에 모두 관여한다.
- 천식은 증가된 기도과민성이 특징적이며, 기도과민성은 정상인에게는 해가 적은 자극에 대해 기도수축이 일어나는 것으로, 이로 인해 가변적인 호기 기류제한과 간헐적인 증상이 발생한다.

단원 III 천식의 진단, 평가 및 감별진단

- 천식은 특징적인 증상과 함께 가변적인 호기 기류제한으로 진단한다. 가변적 호기 기류제한은 기관지확장제 반응 혹은 기타 검사로 확인할 수 있으며, 가능하면 조절제 치료를 시작하기 이전에 확인해야 한다.
- 천식의 진단 단계에서 유발인자, 천식을 악화시킬 만한 동반질환, 자가관리를 위한 환자 개개인의 질병에 대한 지식과 약물 사용 기술 및 천식 조절 상태에 근거한 중증도의 평가가 진행되어야 한다.
- 천식의 중증도는 시간 경과에 따라 변화할 수 있으며, 기저 질환의 중증도 뿐만 아니라 증상 조절 및 악화 예방을 위한 치료 수준과 치료 반응으로 평가할 수 있다.
- 중증천식과 조절되지 않는 천식을 구분하는 것은 중요하다.
- 천식 조절 평가에서 증상 조절 외에도 흡입제 사용 기술, 치료 순응도, 부작용, 동반질환 및 향후 위험성까지 평가해야 한다.
- 주간 천식 증상(주당 두 번 이하) 및 주간 활동 제약이 없고, 야간 천식 증상이 없으며, 추가적으로 증상완화제를 사용(주당 두 번 이하)하지 않으면서 정상 폐기능이 유지될 때, 천식은 '조절' 상태라고 한다.
- 증상 조절과 함께 향후 악화의 위험성(전년도 1회 이상의 급성악화, 불량한 약물 순응도, 부정확한 흡입제 기술, 낮은 폐기능, 흡연, 호산구 증가증, 고정된 기류제한 및 약물 부작용)을 평가해야 한다.
- 천식이 진단이 된 경우 향후 위험성의 가장 유용한 지표는 폐기능이다. 진단 당시뿐만 아니라, 치료 이후 3~6개월, 그리고 추적 중에 주기적으로 폐기능의 평가가 필요하다. 증상과 폐기능이 일치하지 않는 경우 추가적인 검사가 필요하다.

치료 약제의 소개

- 천식 치료 약제는 조절제와 증상완화제가 있다. 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 장기간 매일 꾸준히 사용하는 약제이고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로서 필요할 때만 사용한다.
- 천식 치료 약제는 여러 가지 방법(흡입, 경구, 주사)으로 사용할 수 있다. 흡입제의 주요 장점은 약제를 직접 기도에 전달하여 고농도의 약제가 기도점막으로 투여되며, 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 점이다.
- 조절제 중 흡입스테로이드는 현재 사용하는 조절제 중에서 항염증 효과를 가지는 가장 효과적인 약제로 가능한 모든 천식 환자에서 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).
- 천식환자에서 증상완화제의 사용 횟수가 많아지면, 천식 조절이 잘 되지 않는다는 것을 뜻하므로 의사는 치료 약제를 재평가하여야 한다.

면역치료

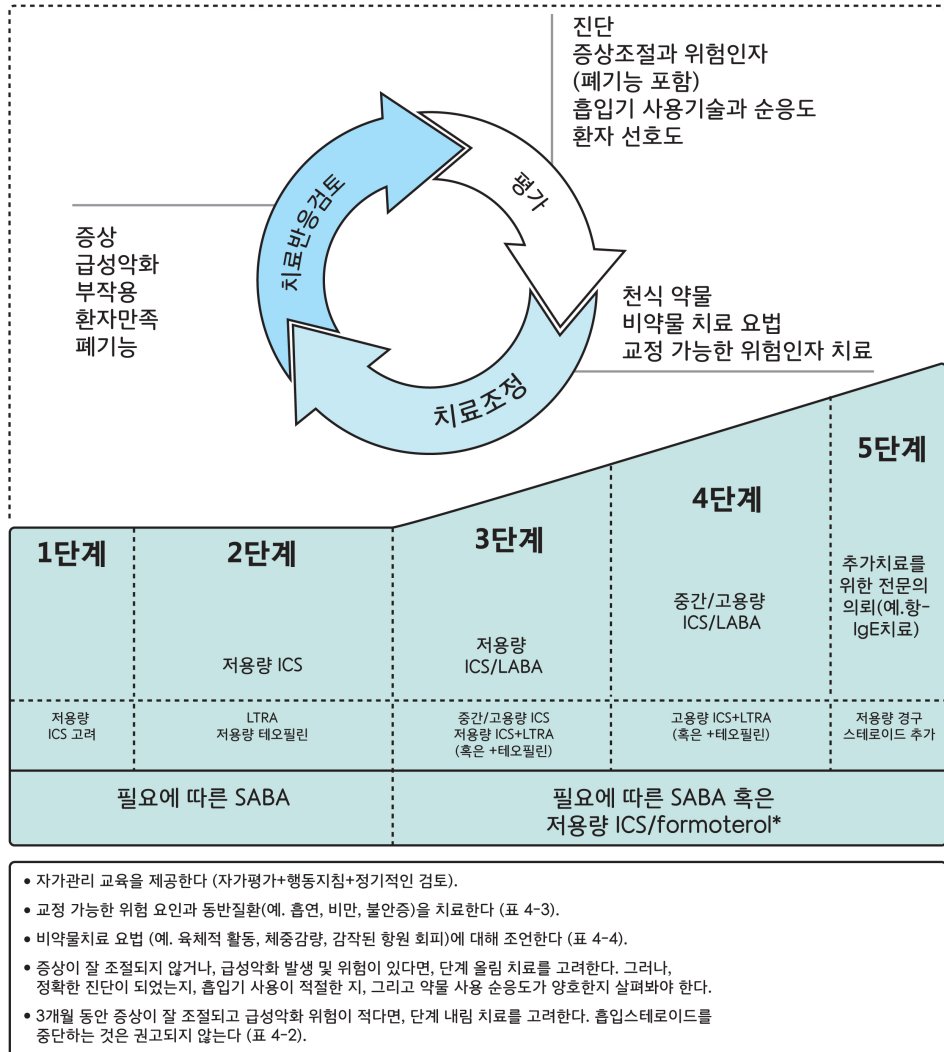
- 면역치료는 원인이 되는 알레르기항원에 대한 과민반응을 감소시킴으로써 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.
- 엄격한 환경 회피와 흡입스테로이드를 포함한 적절한 치료에도 천식 조절이 어려운 환자에서 임상양상과 부합하는 알레르기 항원이 규명되면, 피하 주사를 통한 면역치료를 시행할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 18).

위험인자의 관리 및 예방

- 천식에서 약물치료는 증상조절과 삶의 질을 개선하는데 매우 효과적이다. 하지만, 가능하다면 위험인자에 대한 노출을 줄이거나 피하여 천식의 발병 및 천식 증상의 발현을 예방하고 천식 악화를 방지할 수 있는 수단을 동원해야 한다.
- 천식은 ‘유발인자’라고 불리는 알레르기항원, 바이러스 감염, 공기 오염, 약 등을 포함한 다양한 위험인자에 의해 악화될 수 있다.
- 일부 범주의 위험인자에 대한 노출을 줄임으로써 천식조절을 향상시키고 약물 사용을 줄일 수 있다.

천식의 치료 및 모니터링

- 흡입스테로이드는 천식 조절상태를 유지하는데 가장 효과적인 예방약물로 가능한 모든 천식 환자에서 사용해야 한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).
- 천식의 1단계 치료는 필요할 때 사용하는 흡입속효성베타작용제 단독요법이다.
- 규칙적으로 매일 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 것은 천식 증상을 줄이고 천식과 관련된 급성악화, 입원, 사망의 위험성을 줄인다.
- 저용량 흡입스테로이드에도 증상이나 급성악화가 지속되면, 단계 올림 치료를 고려한다.
 - 흡입스테로이드/지속성베타작용제가 선호된다.
 - 다른 치료에도 불구하고 급성악화가 지속되면, 저용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제(beclometasone/formoterol 혹은 budesonide/formoterol) 유지 및 완화제 요법이 조절제 유지와 필요에 따른 속효성베타작용제 요법보다 급성악화의 위험성을 줄이는데 효과적이다.
- 단계 올림 치료를 고려할 때는 흡입 방법, 순응도, 지속적인 알레르기항원의 노출과 동반 질환 유무를 먼저 확인하고 개선해야 한다.
- 단계 내림은 3개월 동안 천식이 잘 조절되고 유지되었을 때, 증상과 급성악화를 조절할 수 있는 가장 낮은 단계의 효과적인 치료를 찾는 것이다.
- 환자에게 행동지침을 제공하고 면밀히 모니터링하며 추적관찰 일정을 알려준다.
- 모든 천식 환자에게 흡입제 교육을 시행하고, 증상이 간헐적이더라도 조절제를 잘 유지하도록 격려하고, 천식에 대한 자가관리를 교육한다.
- 최적화된 약물치료에도 불구하고 급성악화를 지속적으로 경험하는 환자에게는 교정 가능한 위험 인자를 찾아서 치료한다.



*저용량 budesonide/formoterol 혹은 저용량 beclometasone/formoterol 유지 및 완화요법을 하는 환자에서 저용량 ICS/formoterol은 완화제로 사용된다.
ICS, inhaled corticosteroid (흡입스테로이드)
LTRA, leukotriene receptor antagonist (류코트리엔수용체길항제)
SABA, short acting B-agonist (속효성베타작용제)

증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

단원 V 급성악화의 평가 및 치료

중증도 평가

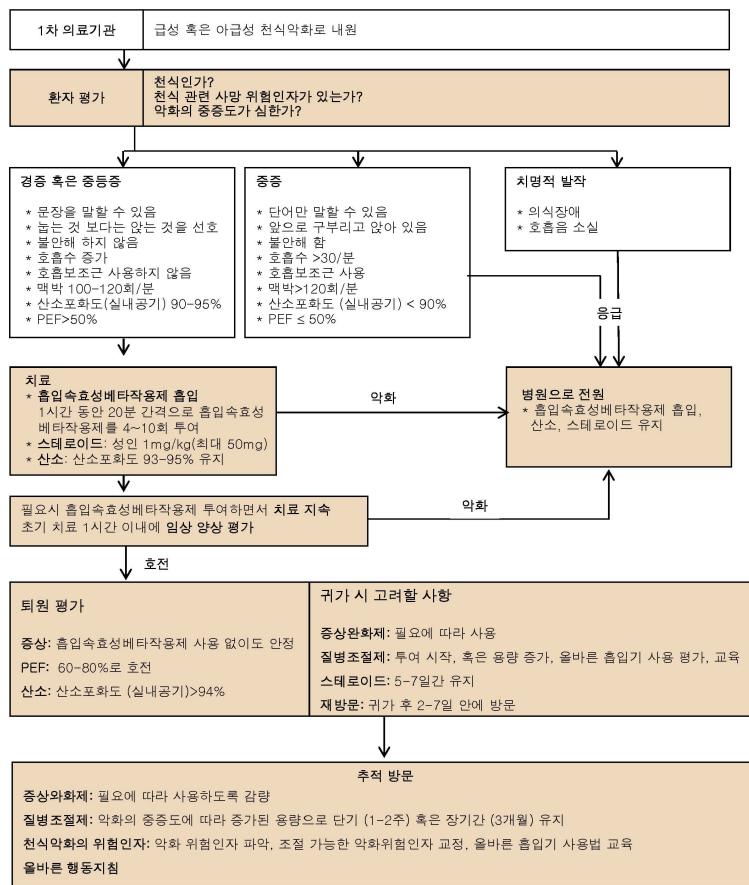
- 천식의 급성악화는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 증상이 지속적으로 증가하고, 폐기능이 지속적으로 감소되며, 환자의 상태가 변하여 치료의 변경이 필요한 경우이다.
- 급성악화의 중증도 평가를 위해서 치료 시작과 동시에 병력 청취 및 신체검진이 이루어져야 한다.
- 환자가 중증 급성악화의 징후를 보일 때는 흡입속효성베타작용제 흡입, 산소 치료, 전신스테로이드 투여를 시작하고, 환자를 응급실로 이송해야 한다.

급성악화의 치료(1차 의료기관에서의 치료)

- 20% 미만의 최대호기유량 감소, 야간 기상, 또는 기관지확장제 사용의 증가와 같은 경한 천식의 급성악화는 가정이나 1차 의료기관에서 치료할 수 있다.
- 천식 급성악화 행동지침은 환자 자신의 천식조절 정도를 평가하여 치료 약물을 바꿀 수 있게 하되, 환자의 수행 능력을 고려하여 시행할 수 있다.

급성악화의 치료(병원에서의 치료)

- 급성악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다 (근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 12).
- 중증 급성악화는 생명을 위협하는 상황이며 즉각적이고 효과적인 치료가 이루어져야 한다.
- 병원에서의 천식 급성악화는 흡입속효성베타작용제의 반복 흡입, 산소 치료, 전신 스테로이드를 조기에 사용하며, 치료 후에는 증상, 산소포화도, 폐기능을 재평가해야 한다.



천식 급성악화에 대한 치료(1차 의료기관에서의 치료)

중증천식

정의

- 고용량 흡입스테로이드 외에 한 가지 이상의 조절제를 쓰고도 조절이 되지 않는 천식이다.
- 중증천식의 진단은 천식 전문가가 최소 6개월 이상의 경과를 보여 정확한 진단 및 약제 사용에 대해 확인한 뒤 이루어져야 한다.

항콜린제

- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium 추가요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 9).

항 IgE 치료(Omalizumab)

- 항 IgE 치료는 알레르기성 중증천식 환자에서 급성악화의 감소와 스테로이드 감량, 삶의 질을 개선하기 위해 추가 약제로 고려해 볼 수 있다.

기관지열성형술

- 기관지열성형술은 투약 가능한 최대의 약물 치료에도 증상 및 악화가 지속되는 중등증 혹은 중증천식 환자에게 삶의 질 개선 및 악화의 감소 목적으로 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 10).

Macrolide 치료

- 중증천식 환자 중 비호산구성 천식 아형 환자에게 macrolide계 항생제 추가 요법이 급성악화 빈도 감소 효과가 보고되었으나, 일반적으로 천식조절과 급성악화 예방을 위해 macrolide 유지요법을 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 약함, 근거표 11).

항류코트리엔제

- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법으로도 잘 조절되지 않는 중증천식 환자에게 항류코트리엔제 추가를 고려할 수 있다.

고용량 흡입스테로이드 및 전신스테로이드

- 스테로이드에 낮은 반응을 보이는 중증천식의 치료를 위해 고용량의 흡입스테로이드 및 전신스테로이드를 사용할 수 있다.
- 전신스테로이드는 최소한의 용량으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 7).

노인천식

- 노인천식의 진단은 쉽게 간과되거나 다른 동반 질환에 의해 어렵기 때문에 진단에 주의를 기울여야 한다.
- 노인천식의 진단과 치료 원칙은 일반적인 천식의 진단과 치료와 같다.

기침형천식

- 기침형천식은 만성 기침을 주증상으로 하는 천식의 아형으로 기도과민증을 확인하여 진단하며, 치료는 일반 천식과 동일하게 흡입스테로이드를 기본으로 한다.

운동유발 기관지수축

- 운동유발 기관지수축은 특징적으로 운동 직후에 발생하며 30분 이내 호전된다.
- 운동유발성 기관지수축에서 운동하기 전 흡입속효성베타작용제를 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 19).

직업성천식

- 새로 진단된 천식 환자는 반드시 직업력을 확인해야 한다.
- 조기 진단하여 원인 물질에 대한 노출을 차단하는 것이 중요하다.

아스피린과민성천식

- 아스피린과민성천식은 처음에는 비염 증상으로 시작하여, 비염증을 동반한 만성 부비동염으로 진행하게 되며, 수년 후 아스피린에 대한 과민반응과 천식 증상이 발생하는 특징적인 경과를 보인다.
- 아스피린 유발검사로 진단할 수 있으며 아스피린이나 비스테로이드계 소염제의 투여는 금기이다.
- 흡입스테로이드가 주요 치료 약제이고, 아스피린 탈감작 치료는 환자들의 삶의 질 및 증상을 유의하게 호전시키며, 특히 비염증의 재발과 경구스테로이드 투여를 줄일 수 있다.

수술 전후 천식 조절

- 천식과 관련된 수술 합병증의 발생을 예방하기 위해서는 수술 전 천식조절상태를 정확히 평가해야 한다.
- 수술 전 예방치료에 의해 천식과 관련된 수술 합병증을 줄일 수 있다.

임신 중 천식

- 잘 조절되지 않는 천식이 태아에 미치는 위험이 약물로 인한 영향보다 더 크고, 현재 사용 중인 천식치료제는 대부분 안전하다.
- 임신한 천식환자에서 흡입용 스테로이드제를 지속적으로 사용한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 20).

동반질환의 조절

- 비만환자에서 체중을 줄이면 천식조절에 도움이 된다.
- 비만한 천식환자의 주된 치료는 흡입스테로이드이며, 치료에 체중 감소를 포함시켜야 한다.
- 비염은 흔히 천식에 선행하고, 천식발생의 위험인자이며, 비염을 치료하면 천식증상이 호전된다.

단원 VII 환자 교육 및 천식 행동지침

- 천식을 효과적으로 관리하기 위해서는 환자와 의사가 동반자 관계를 형성하여 공통의 치료 목표를 수립하고 개별화된 서면 행동지침이 포함된 맞춤형 자가관리교육이 필요하다.
- 의료진은 천식으로 처음 진단할 때, 천식 악화로 입원 및 응급실 방문한 경우 퇴원 전이나 퇴실할 때, 모두 개별화된 서면 행동지침을 제공해야 한다.

| 천식 행동지침 | |
|---|---|
| 양호 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 주야간 호흡곤란이 없다. • 일상활동에 지장이 없다. • 잠을 잘 잔다. • 증상완화흡입제를 일주일에 2번 이하 사용한다. • 최대호기유량이 개인최고치의 80%이상이다. | <ul style="list-style-type: none"> • 기존에 처방 받은 치료제를 유지하세요. (흡입제) _____ ()번/회, 아침/저녁 _____ ()번/회, 아침/저녁 _____ ()번/회, 아침/저녁 (경구약) _____ ()회/일, _____ ()회/일 _____ ()회/일, _____ ()회/일 • 흡연과 원인 알레르겐 등 악화인자를 피하세요. • 정기적인 의사의 진료를 받으세요. • 운동 후 악화조건이 있다면 운동 15분 전에 증상완화제 _____ 를 ()회 흡입하세요. |
| 주의 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 호흡곤란이 있다. • 밤에 천식증상으로 잠에서 깬다. • 일상활동에 지장이 있다. • 증상완화흡입제를 일주일에 3번 이상 사용한다. • 최대호기유량이 개인최고치의 60%~80% 사이이다. | <ul style="list-style-type: none"> • 기존에 처방 받은 치료제를 지속하면서 증상이 호전될 때 까지 증상완화제를 추가로 사용하세요. • 증상완화제 _____ 를 ()번/회를 2~4회 흡입하세요. • 호전되면 ()동안 매()시간 마다 사용하세요. • 증상이 호전되지 않거나 양호로 돌아가지 않는다면 경구 스테로이드 ()를 시작하세요. -용량 ()알/회, 하루 () -기간 ()일 • 호전이 없거나 악화된다면 위험행동을 따라하세요. |
| 위험 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 치료제가 도움이 되지 않는다. • 숨쉬기가 너무 힘들다. • 숨이 많이 차서 일상 활동을 할 수 없다. • 숨이 많이 차서 잠을 잘 수 없다. • 숨이 많이 차서 움직일 수 없다. • 숨이 많이 차서 말을 할 수 없다. • 손톱과 입술이 파랗다. • 최대호기유량이 개인최고치의 60% 이하이다. | <ul style="list-style-type: none"> • 경구 스테로이드 ()를 시작하세요. 용량 ()알/회 • 119 혹은 타인에게 도움을 요청하여 즉시 응급실에 방문하세요. • 동시에 병원에 도착할 때까지 증상완화제 _____ 를 20분마다 흡입하세요. |

주의 및 위험시 각 행동지침에 의한 자가 치료 후에는 1-2주 안에 의사를 방문한다.

천식 행동지침



간행사

실로 오랜 기다림이 있었습니다. 대한결핵 및 호흡기학회에서 2000년 천식 진료지침서를 발간하였고, 2005년 개정판을 낸 이후로 10여 년이 지난 시점에서 국내 성인 천식환자의 진료에 큰 기여를 할 것으로 기대되는 2014 천식진료지침서를 발간하게 되었습니다.

기다린 수고만큼 보다 충실하고 일선 진료 현장에 실질적인 도움을 드리고자 노력하였습니다. 본 지침 개발에는 50여명이 넘는 전국의 호흡기내과 전문의가 참여하였습니다. 외국지침 고찰, 체계적인 문헌 고찰, 핵심 질문 도출 및 근거를 기반으로 한 권고안 도출 등 그간에 이뤄졌던 천식 분야의 최신 지견을 검토하고 국내 현실을 반영하여 객관적으로 일선 진료현장에 전달하고자 노력하였습니다.

본 개정 지침서에서는 가장 최근에 보완된 2014년도 GINA 천식진료지침의 권고 내용을 반영하여, 최신 지견을 일선 진료 현장에 전달하고자 노력하였습니다. 이 뿐만 아니라, 다른 외국의 주요 진료지침(NICE, Canada, NAEPP 등)을 함께 고찰한 후 국내 역학 자료 및 보고 자료를 함께 활용하였고, 국내 현실을 고려하여 치료 내용을 권고하였습니다.

본 지침서에는 천식의 임상 양상과 유사하거나 감별이 필요한 다양한 주요 질환에 대해서 기술하여 실제 진료에 도움을 드리고자 하였습니다. 최근 관심이 증대되고 있는 천식-COPD 중복지증후군(ACOS)의 진단 및 치료에 대해서 소개하였고, 중증 천식의 치료, 임신 및 수술 시의 천식 관리 등 일선 현장에서 자주 문제가 되는 사항들을 포함하였습니다.

치료 측면에서 단계별 약제의 선택이나 논란이 될 수 있는 치료 방법 등에 대해서 현재까지의 연구 자료를 체계적으로 고찰하고, 메타분석 등을 통한 평가를 시행하였습니다. 이를 통해 근거의 강도를 설정하였고, 전문가 논의를 통하여 권고의 강도를 설정하여 권고안을 도출하였습니다.

이외에도 요약본, 각종 검사 방법 소개, 흡입약제 사용법, 보험 기준 등을 제시하여 진료에 도움을 드리고자 하였습니다.

이번 개정 천식진료지침서는 천식을 진료하는 모든 의사 선생님들을 대상으로 만들어졌으므로 일선 진료현장에서 활발히 활용할 때, 지침 제작의 의미가 배가되고 국내 천식 진료의 질적 상승이 이루어질 수 있습니다.

본 지침서 개발에 수고해주신 본 학회 개정위원회 선생님들과 보다 나은 지침이 되도록 고견을 주신 유관 기관 선생님들께 깊은 감사를 드립니다.

대한결핵 및 호흡기학회

회 장 전영준

이사장 유지홍

간행사

2000년 7월에 1차로 천식 진료지침서를 발간하고 시간이 흐르면서 기관지천식에 대한 지식이 더해지고, 천식에 대한 개념과 치료 방법에 대한 지식이 바뀌어 감에 따라 지침서를 개정해야 하는 필요성이 대두되었습니다. 대한결핵 및 호흡기학회 이사회에서 2005년에 결핵, 천식, COPD, 폐렴 등 4개 질환에 대한 지침서를 만들기로 결정하였으며, 이 중에서 천식 진료지침서의 발간은 안철민 천식연구회 회장님의 지원으로 지침위원장은 제가 맡고 위원으로는 황영실교수님, 최병휘교수님, 인광호교수님, 김형중교수님, 최수전교수님, 이용철교수님, 장중현교수님, 심재정교수님, 김휘정교수님, 천은미 교수님, 오연목교수님, 이상엽교수님, 박성주교수님이 수고하여서 2005년 11월에 기관지천식의 지침서를 개정하여 발간하게 되었습니다.

그 이후로 천식에 관한 많은 지식이 변화하였음에도 불구하고 여러가지 사정상으로 지침서의 개정판을 발간하지 못하다가 대한결핵 및 호흡기학회의 여러가지 축적된 경험으로 바탕으로 기관지 천식의 지침서 개정판을 발간하게 되었습니다. 의견이 다양하게 있었지만 최종적으로 본 학회에서 기관지 천식지침서 개정판을 만들도록 용기를 주시고 지원해주신 모든 학회 개정 위원님들과 몰심 양면으로 지원을 해주신 유지홍 이사장님께 진심으로 감사드립니다.

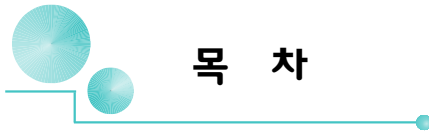
지침서 내용에 밝힌 바와 같이 호흡기내과 전문의 50여명의 적극적인 참여와 대한결핵 및 호흡기학회, 건강보험심사평가원, 대한내과 개원의사협의회, 호흡기장애인협회와 유기적인 의견 교환으로 국내 현황을 반영하여 실질적인 진료 현장에서의 천식의 진단, 예방 치료에 도움을 주고자 노력하였고 ACOS 개념을 추가하고 특수상황 천식이나 중증천식을 포함한 다양한 경우의 천식에 관한 문제를 다루는 등, 다른 학회와 차별화하였고 과거에는 외국의 지침서를 단순히 번역하는 수준이었는데 이번에는 개정된 2014년 GINA guideline과 더불어 핵심 질문을 설정하고 체계적인 문헌 검색을 통하여 충실하게 근거 중심의 권고안을 만들게 되어서 매우 기쁘고 감사하게 생각하는 바입니다. 이번의 경험이 향후의 개정안을 만드는 데 아주 좋은 초석이 될 것으로 확신합니다.

특히 이번에는 치료면에서 많은 개정이 있었고 ACOS을 포함한 주요질환과의 감별진단 특수상황에서 천식, 환자교육 그리고 부록에 폐기능 검사를 비롯한 실제 겪는 문제에 대하여 자세히 기록하였습니다.

본 지침서는 호흡기내과 전문의를 비롯한 개원의 선생님들과 전공의들에게 환자를 진료하는 데 실제적으로 많은 도움이 될 것이라 확신하며 천식환자 교육에도 많은 도움이 되기를 기원합니다.

다시 한번 현재까지 15차례 이상 회의를 진행하면서 이 지침서를 훌륭하게 완성하도록 모든 노력을 아끼지 않으신 대한결핵 및 호흡기학회 개정위원 모든 분들과 건강보험심사평가원, 대한내과개원의사협의회, 호흡기장애인협회, 그외의 유관학회 회원님들께 감사드리고 적극적으로 지원해 주신 유지홍 이사장님께 다시 한번 감사드립니다.

대한결핵 및 호흡기학회
천식연구회 회장 김관형



목 차

| | |
|---------------------------------|------|
| 요약본 | i |
| 간행사 | ix |
| 머리말 | xiii |
| 지침개정 참여자 및 역할 | xiv |
| 단원 I. 천식의 정의, 역학 및 질병부담 | 1 |
| 1. 정의 | 3 |
| 2. 역학 | 3 |
| 3. 질병부담 | 4 |
| 단원 II. 천식의 원인, 기전 및 병태생리 | 7 |
| 1. 원인 | 9 |
| 2. 기전 | 11 |
| 3. 병태생리 | 12 |
| 단원 III. 천식의 진단, 평가 및 감별진단 | 15 |
| 1. 진단 및 평가 | 17 |
| 2. 감별진단 | 25 |
| 단원 IV. 천식의 치료 및 예방 | 37 |
| 1. 치료 약제의 소개 | 39 |
| 2. 면역치료 | 45 |
| 3. 위험인자의 관리 및 예방 | 46 |
| 4. 치료 및 모니터링 | 49 |
| 단원 V. 급성악화의 평가 및 치료 | 65 |
| 1. 급성악화의 중증도 평가 | 68 |
| 2. 급성악화의 치료 | 70 |
| 단원 VI. 특수상황의 천식 | 77 |
| 1. 중증천식 | 79 |

| | |
|---------------------------------------|------------|
| 2. 노인천식 | 83 |
| 3. 기침형천식 | 83 |
| 4. 운동유발 기관지수축 | 84 |
| 5. 직업성천식 | 84 |
| 6. 아스피린과민성천식 | 85 |
| 7. 수술 후 천식 조절 | 85 |
| 8. 임신 중 천식 | 86 |
| 9. 동반질환의 조절 | 87 |
| 단원 VII. 환자 교육 및 천식 행동지침 | 95 |
| 1. 의사와 환자의 동반자 관계 | 97 |
| 2. 천식 자가관리교육 | 98 |
| 3. 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리의 필수 구성요소 | 98 |
| 4. 천식환자 교육의 시기별 유용한 방법 | 102 |
| 5. 일반인을 위한 교육 | 103 |
| 단원 VIII. 부록 | 107 |
| 1. 폐기능검사 | 109 |
| 2. 기관지 유발검사 | 115 |
| 3. 흡입형 제제의 종류와 사용법 | 117 |
| 4. 최대호기유량 측정기 사용법 | 122 |
| 5. 주요 천식 약제의 국내 보험 허가 기준 | 124 |
| 단원 IX. 지침 개정 과정 | 129 |
| 1. 이해 당사자의 참여 | 131 |
| 2. 지침범위와 목적 | 132 |
| 3. 개발의 엄격성 | 132 |
| 4. 지침 보급 계획 | 135 |
| 5. 지침 개정 작업 | 135 |
| 6. 진료지침의 갱신 절차 | 137 |
| 7. 편집의 독립성 및 재정지원 | 137 |
| 단원 X. 핵심질문 및 근거표 | 139 |
| 1. 핵심질문 | 141 |
| 2. 근거표 | 142 |



머 리 말

천식은 대표적인 만성기도질환으로 생활습관 변화, 도시화 등 환경적 변화와 더불어 국내 유병률도 꾸준히 증가되고 있으며, 천식으로 인한 사망 및 질병부담의 증가로 개인적, 사회적 부담이 큰 질환입니다. 효과적인 치료약제가 개발되어 있어 적절한 치료와 관리로 천식 증상은 개선되어 정상적인 일상 생활이 가능한 질환임에도 불구하고, 여러 가지 장애 요인들로 천식 치료의 궁극적인 목표에 도달하지 못하고 있는 실정입니다. 따라서, 본 지침은 일선 의료 현장에 정확한 정보와 최신 정보를 전달하여, 현재의 천식에 대한 불충분한 치료와 관리 상태를 개선하고자 마련되었습니다.

대한결핵 및 호흡기학회 주관으로 2000년 7월 천식 진료지침서가 발간되고, 2005년 11월에 개정된 후로 천식과 관련된 많은 국내의 연구를 통해 천식의 역학, 병태생리, 치료, 예방 및 관리 측면에서 많은 발전이 있어 왔으나, 이를 일선 진료현장과 충분히 공유하지 못하였습니다. 대한결핵 및 호흡기학회 진료지침 개정위원회 및 천식 연구회를 중심으로 이번 개정 진료지침에서는 진료현장에서 필요한 내용에 대해서, 현재까지의 최신 지견을 바탕으로 체계적인 고찰을 통한 근거 중심의 권고 내용을 도출하고, 국내 현실을 반영하여 권고안을 제시하였습니다. 실제 진료에 도움을 드리고 현장에서 널리 활용할 수 있도록 본문 내용 이외에도 요약본, 각종 검사 방법 소개, 흡입약제 사용법 등을 포함하였습니다.

오랜 기다림 끝에 본 개정지침서가 나오기까지 대한결핵 및 호흡기학회 회원들의 수고와 지지가 있었으며, 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한내과개원의사협회의와 건강보험심사평가원 등 유관 기관의 참여를 통해 천식을 진료하는 선생님들께 실질적인 도움을 드리고자 하였습니다.

본 개정 천식진료지침서가 일선 진료현장에서 활발히 활용되어 국내 천식환자의 효과적인 치료와 관리에 밑거름이 되기를 진심으로 바랍니다.

지침개정 참여자 및 역할

- 운영위원회

김관형(가톨릭대 의정부성모병원), 김덕겸(서울대 보라매병원), 김제형(고려대 안산병원), 김태형(한양대 구리병원), 민경훈(고려대 구로병원), 박용범(한림대 강동성심병원), 박인원(중앙대 병원), 정상규(대한개원내과의사회), 신승수(아주대병원), 심영수(건강보험심사평가원), 심재정(고려대 구로병원), 이수택(순천향대 서울병원), 오연목(울산대 서울아산병원), 용석중(연세원주의대 원주세브란스기독병원), 유광하(건국대병원), 유지홍(강동경희대병원), 유진목(대한개원내과의사회), 유철규(서울대병원), 윤희규(가톨릭대 여의도성모병원), 이관호(영남대 병원), 이상도(울산대 서울아산병원), 이상엽(고려대 안암병원), 이세원(울산대 서울아산병원), 임성용(성균관대 강북삼성병원), 임성철(전남대 병원), 정기석(한림대 성심병원), 최혜숙(동국대 경주병원)

- 학술위원회

구현정(인제대 일산 백병원), 김기욱(부산대 병원), 김덕겸(서울대 보라매병원), 김상하(연세원주의대 원주세브란스기독병원), 김세원(가톨릭대 여의도성모병원), 김소리(전북대 병원), 김영삼(연세대 세브란스병원), 김은경(차의과대 분당차병원), 김이형(경희대 병원), 김정현(차의과대 분당 차병원), 김태형(한양대 구리병원), 김휘정(원광대 병원), 김희규(고신대 병원), 나승원(울산대병원), 류연주(이화대병원), 리원연(연세대 원주세브란스기독병원), 문지용(한양대 구리병원), 민경훈(고려대 구로병원), 박소영(한림대 강동성심병원), 박승용(전북대 병원), 박진경(원광대 병원), 박혜경(인제대 일산 백병원), 박혜윤(성균관대 삼성서울병원), 변민광(연세대 강남세브란스병원), 신경철(영남대 병원), 신승수(아주대 병원), 심운수(한림대 강남성심병원), 엄수정(부산동아대 병원), 윤영순(동국대 일산병원), 윤희규(가톨릭대 여의도성모병원), 윤희일(분당서울대 병원), 이상엽(고려대 안암병원), 이세원(울산대 서울아산병원), 이영석(인제대 부산 백병원), 이재형(을지대 을지병원), 이지현(차의과대 분당 차병원), 이진국(가톨릭대 서울성모병원), 이창훈(서울대병원), 임성용(성균관대 강북삼성병원), 정지예(연세대 세브란스병원), 조은정(부산대 병원), 최은영(영남대 병원), 최혜숙(동국대 경주병원), 허은영(서울대 보라매병원), 황용일(한림대 성심병원)

초고 집필자

정의, 역학: 김세원, 리원연, 윤희규

원인기전 병태생리: 김상하, 김소리, 이상엽, 황용일

천식의 진단 평가 및 감별진단: 김이형, 김태형, 김휘정, 김희규, 나승원, 문지용, 박혜경, 윤영순, 이재형, 이진국, 임성용, 최은영

치료, 예방 및 모니터링: 김은경, 김정현, 류연주, 민경훈, 박진경, 박혜윤, 신경철, 이지현, 이진국, 정지예

급성악화의 평가 및 치료: 김덕겸, 김은경, 박소영, 심운수, 황용일

특수상황의 천식: 구현정, 김이형, 민경훈, 박승용, 박혜경, 변민광, 엄수정, 윤희규, 이세원, 이영석, 이창훈, 허은영

환자교육 및 행동지침: 윤영순, 최혜숙

부록: 김기욱, 김영삼, 김이형, 신승수, 윤희일, 조은정

동료전문가 검토(Peer Review)

김덕겸, 김태형, 박용범, 박주현, 신경철, 유광하, 윤희규, 이상엽, 이지현, 이진화, 이창훈, 최혜숙, 황용일

방법론 전문가

김현정(고려의대 예방의학교실), 신승수(아주대병원)

삽화

장동수(메디컬 일러스트레이터)

사무국

온명숙(대한 결핵 및 호흡기학회), 임선희(대한 결핵 및 호흡기학회)

단원 I

천식의 정의, 역학 및 질병부담

1. 정의
2. 역학
3. 질병부담

요점

- 천식은 가변적인 호기 시 기류제한과 함께 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 특징적인 호흡기 증상의 병력이 있다.
- 천식은 전세계적으로 증가하고 있으며 국내 유병률도 증가하고 있다. 이로 인해 개인이나 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다.
- 천식에 대한 불충분한 치료와 예방으로 인해 아직도 많은 천식 환자가 사망하고 있다.

1 천식의 정의

천식은 유전적 요인과 환경적 요인이 질병 발생에 중요한 역할을 한다. 천식은 환자에 따라 임상 양상이나 중증도가 매우 다양하기 때문에 모든 천식 환자에게 공통적으로 적용할 수 있는 표준화된 정의를 내리기는 힘들다¹. 하지만 공통적으로 인정되는 천식의 정의는 다음과 같다.

“천식은 만성 기도염증을 특징으로 다양한 임상상을 나타내는 질환이며, 가변적인 호기 시 기류제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 것으로 정의된다”. 기도의 만성 염증은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는데, 아토피와 같은 유전적인 요인과 바이러스, 알레르기항원, 직업적 노출 등 다양한 원인에 의해서 발생한다. 가변적인 기류제한은 대부분 치료에 의해서 회복이 되나 자연적으로 회복될 수도 있다².

반복적인 증상, 기류제한, 기도과민성, 만성염증 등이 상호작용하여 천식의 임상증상과 중증도, 치료에 대한 반응을 결정한다. 대부분 가역적인 기류제한이 일어나지만 오래 지속되면 기도개형이 일어나 비가역적인 기류제한이 발생할 수 있으며 고령 환자에서는 만성폐쇄성폐질환과의 감별이 필요하다.

2 천식의 역학

천식은 유병률이 높은 선진국에서는 증가 추세가 정체 상태이지만, 유병률이 낮았던 저개발국에서 도시화와 생활방식의 변화가 급격하게 일어나면서 저개발국을 중심으로 전체 환자수는 계속 증가하고 있다. 천식은 매우 흔한 질환으로 삶의 질 저하, 질병으로 인한 장애, 의료자원 소모의 중요한 원인이 되고 있다. 특히 어린이와 젊은 성인에서 많이 발생하기 때문에 다른 질환에 비해 의료비용과 노동 생산성에 심각한 영향을 준다^{2,3}.

1) 천식의 유병률

천식은 매우 흔한 만성질환으로 세계적으로 약 3억 명 이상의 환자가 있으며, 2025년에는 4억명 이상으로 증가할 것으로 예상된다⁴. 지난 수십 년 동안 천식은 어린이나 성인 모두에서 증가하고 있는데 이는 비염이나 습진과 같은 알레르기 질환의 증가와 비례하고 있다. 천식은 생활 습관이 서구화되거나 도시화되면 증가하며 전 세계적으로 도시화가 진행되고 있기 때문에 앞으로도 계속 증가할 것으로 보인다⁵.

국내 천식 유병률은 증가하고 있으며 주로 어린이와 고령층에서 많이 증가하고 있다⁶. 2004년 개정된 global burden of asthma by the Global Initiative for Asthma (GINA)에 따르면 국내 천식 유병률은 3.9%로서 미국의 10.9%, 일본 6.7%에 비하여 상대적으로 낮은 것으로 보고되었으나⁵, 연구 방법에 따라 많은 차이를 보이기 때문에 해석에 주의가

필요하다. 국내 성인 천식 유병률은 대한결핵 및 호흡기학회 천식연구회에서 1998년 전국 성인 8,823명을 대상으로 조사한 결과 12.8%이었다⁶. 이 결과는 지난 12개월간 천명이 있었는지에 대한 설문 조사를 통해서 얻은 것이고 이 방법은 국제적으로도 천식 유병률을 조사하는데 흔히 사용하는 역학조사 방법이다. 그 외에 설문지와 기관지유발검사에 의해서는 3.4%, 최근 5년 내 치료 받은 병력에 의해서는 남자 0.55%, 여자 0.39%로 보고되고 있다. 국민건강영양조사에 의하면 의사로부터 천식을 진단받은 적이 있었던 사람의 비율은 1998년 0.7%에서 2008년 2.0%로 증가하였고 천식 약제를 사용하는 사람의 비율도 0.3%에서 0.7%로 증가하였다⁷. 건강보험 자료에서 2008년 한 번이라도 천식 질병코드를 가지고 치료를 받은 사람을 대상으로 한 경우 유병률은 4.7%였다⁸. 직업성 천식은 성인 천식의 10%에 달하는 것으로 보고된다⁹.

2) 천식의 사망률

전 세계적으로 매년 약 25만 명이 천식으로 사망하며 이는 사망자 250명 중 한 명이 천식으로 사망하는 것을 의미한다¹⁰. 사망의 대부분은 불충분한 치료와 급성악화 시 치료가 늦어져 발생하기 때문에 효과적으로 천식을 치료하고 관리한다면 사망을 예방할 수 있다⁵. 5세에서 35세 사이의 인구 10만 명당 사망자 수는 중국이 36.7명으로 가장 많았으며 핀란드가 1.6명으로 가장 낮았고, 한국은 4.9명으로 미국(5.2명)이나 스페인(4.9명)과 비슷했다⁵. 국내에서는 공식적으로 천식에 의한 사망을 집계하지 않기 때문에 전체 인구 중 정확한 사망자 수를 알 수 없지만 2012년 통계청 자료에 의하면 천식을 포함한 만성 하기도 질환으로 인한 사망은 2002년 인구 10만 명당 22.6명을 기점으로 서서히 감소하여 2012년 15.6명으로 줄었다. 하지만 대부분의 사망자가 60세 이상이기 때문에 만성폐쇄성폐질환이 합병되지 않은 천식으로 인한 사망은 적을 것으로 생각된다¹¹.

3 천식으로 인한 질병부담

천식은 의료자원 소모가 많은 만성질환이며 유병률이 매우 높기 때문에 개인이나 사회에 중대한 경제적 부담을 초래한다. 흡입스테로이드와 같은 효과적인 치료 방법이 있음에도 불구하고 천식과 관련된 비용은 증가하고 있으며¹² 특히 중증 또는 조절되지 않는 천식 환자에서 매우 높다¹³. 전세계적으로 천식 의료비용은 후천성 면역결핍증과 결핵 의료 비용을 합친 것과 비슷하여 선진국 전체 보건예산의 1~2%가 천식에 관련되어 사용된다. 천식 환자는 다른 질환에 비하여 상대적으로 젊기 때문에 결근과 학교 결석의 주요 원인으로 작용하여 의료비용 이외에 중대한 사회적 손실이 발생한다.

질병에 의한 사회적 손실을 나타내는 지표는 일반적으로 장애보정생존년(Disability-Adjusted Life Year, DALY)을 사용하는데¹⁴, 질병에 의한 조기사망과 장애로 인한 손실의 합을 의미한다. 천식으로 인한 장애보정생존년 손실은 전세계적으로 일년에 1,500만년으로 추산되며 전체 장애보정생존년 손실의 1%를 차지한다. 이는 천식이 매우 중하며 유병률이 높다는 것을 의미하는데 모든 질환 중 25번째로 높은 장애보정생존년 손실을 보이며, 간경화나 당뇨병에 의한 손실과 비슷한 정도이다⁵. 국내에서 천식은 전체 주요 질병 중 4번째로 질병 부담이 높은 질환이다¹⁵.

천식 의료비용은 치료, 약물, 환자 이송 등에 소요되는 직접 의료비용과 천식으로 인한 생산성 저하, 조기 사망과 간호에 소요되는 비용 등을 포함한 간접 의료비용으로 구분된다.

외국의 경우 입원과 약물비용이 직접 의료비용 중 가장 많은 부분을 차지하며, 직장과 학교에서의 손실이 간접 의료비용 중 가장 많은 부분을 차지한다¹². 선진국의 경우 과거에는 입원 치료비용이 많은 부분을 차지 하였으나 최근에는 약물 치료비용이 늘어나고 있다¹⁶. 미국의 경우 2002년과 2007년 사이 천식 환자 일인당 직접 의료비용이 일년에 3,259불 증가하였으며 천식이 없는 사람보다 일년에 78% 더 많이 소요되었다. 이 중 약제비가 1,680불로 50% 이상을 차지하였다. 천식 환자는 일년에 2.62일을 더 결근하였으며, 천식이 있는 학생은 일반학생에 비해 0.92일 더 많이 결석하였다.

천식으로 인한 사회비용은 2007년 기준 560억불이었고 천식으로 인한 생산성 손실은 38억불, 사망으로 인한 생산성 손실은 21억불이었다¹⁷.

국내 국민건강보험 청구자료를 기초한 연구에 의하면 2008년 한 해 동안 총 227만 명의 천식 환자를 치료하는데 모두 8,642억원의 의료비용이 소요되었고 이중 직접 의료비용은 5,577억원(64.5%), 간접 의료비용은 3,065억원(35.5%)이었다. 외래 치료와 투약비용이 가장 많은 부분을 차지하였고 고령일수록 일인당 의료비용이 높았다⁸. 다만 청구 자료를 이용한 조사로 진단명에 대한 정확성이 낮아 과 진단으로 인해 일부 비용이 과장되었을 가능성이 있다. 천식의 비용에 대한 연구 결과를 종합하면 다음과 같다.

- 첫째, 천식은 유병률이 높고 직접 의료 비용 및 간접 의료 비용으로 인한 개인적, 사회적 부담이 크다.
- 둘째, 천식 의료비용은 환자의 천식 조절 정도와 급성악화 유무에 의해 좌우된다.
- 셋째, 응급치료는 정기적인 일반치료에 비하여 비용이 많이 든다.
- 넷째, 천식은 간접 의료비용이 큰 질환으로 진료지침에 근거한 치료는 비용 효과적이다².

참고문헌

1. BTS/SIGN. British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline. <https://www.brit-thoracic.org.uk/guidelines-and-quality-standards/asthma-guideline/> 2012.
2. GINA. The Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2012), the updated Pocket Guides and the complete list of references examined by the Committee are available on the GINA website. www.ginasthma.org 2013.
3. To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health* 2012;12:204.
4. Bousquet J KN. Global surveillance, prevention and control of Chronic Respiratory Diseases. A comprehensive approach. www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf 2007.
5. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
6. Park HS, Choi GS, Cho JS, Kim YY. Epidemiology and current status of allergic rhinitis, asthma, and associated allergic diseases in Korea: ARIA Asia-Pacific workshop report. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2009;27:167-71.
7. Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:181-7.
8. Lee YH, Yoon SJ, Kim EJ, Kim YA, Seo HY, Oh IH. Economic burden of asthma in Korea. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:35-40.
9. Park HS, Cho SH, Hong CS, Kim YY. Isocyanate-induced occupational asthma in far-east Asia: pathogenesis to prognosis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:198-204.
10. Organization WH. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases. The Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases 2007.
11. 통계청. 2012년 사망원인통계. 2013.
12. Bahadori K, Doyle-Waters MM, Marra C, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. *BMC Pulm Med* 2009;9:24.
13. 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;19:61-7.
14. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
15. Yoon SJ, Bae SC, Lee SI, et al. Measuring the burden of disease in Korea. *J Korean Med Sci* 2007;22:518-23.
16. Organization WH. Prevention of allergy and allergic asthma. Available at http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/who_nmh_mnc_cra_032.pdf 2003.
17. Barnett SB, Nurmagambetov TA. Costs of asthma in the United States: 2002-2007. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;127:145-52.

단원 II

천식의 원인, 기전 및 병태생리

1. 원인
2. 기전
3. 병태생리

요점

- 천식의 위험인자는 발생 원인인자와 증상 유발인자로 나눌 수 있으며, 이 중 일부는 천식의 발생과 증상의 발현에 모두 관여한다.
- 천식은 증가된 기도과민성이 특징적이며, 기도과민성은 정상인에게는 해가 적은 자극에 대해 기도수축이 일어나는 것으로, 이로 인해 가변적인 호기 기류제한과 간헐적인 증상이 발생한다.

1 원인

천식 위험인자는 발생 원인인자와 증상 유발인자로 나눌 수 있으며 이 중 일부는 천식의 발생과 증상의 발현에 모두 관여한다. 천식 발생 원인인자는 숙주인자(주로 유전적 요인)가 포함되며 증상 유발인자에는 주로 환경인자들이 관여한다(표 2-1)¹.

1) 숙주인자

(1) 유전인자

천식은 유전적 요소와 연관되어 있으며 현재까지 여러 관련 유전자가 밝혀졌고^{2,3}, 인종 간에도 차이가 있다. 천식의 발생에 관여하는 유전자를 찾는 연구는 네 가지 분야에 중점을 두고 있다. 첫째는 알레르기항원 특이 IgE 항체의 생산(아토피)에 관여하는 유전자를 찾는 분야이고, 둘째는 기도과민성 발현에 관여하는 유전자, 셋째는 사이토카인, 케모카인, 성장인자와 같은 염증 매개체의 생산에 관여하는 유전자, 넷째는 천식 위생가설에 해당되는 Th1 면역 반응과 Th2 면역 반응의 비를 결정하는데 관여하는 유전자를 찾는 분야이다. 이와 같이 유전자 지표는 천식 발생의 위험인자일 뿐 아니라 치료에 대한 반응을 결정하는 인자로서도 중요성이 증가하고 있다.

(2) 비만

비만인 사람(체질량지수 > 30 kg/m²)에서 천식이 더 흔히 관찰되며, 천식 조절이 더 어렵다^{4,8}. 비만한 천식환자들은 정상 체중의 환자들보다 폐기능이 나쁘고 동반 질환도 더 많다⁹.

표 2-1. 천식의 위험인자

| |
|-------------------------------------|
| 숙주인자 |
| 유전적 인자 |
| 아토피 관련 유전자 |
| 기도과민성 관련 유전자 |
| 비만 |
| 성별 |
| 환경인자 |
| 알레르기항원 |
| 실내: 집먼지진드기, 동물(개, 고양이 등), 바퀴벌레, 곰팡이 |
| 실외: 꽃가루, 곰팡이 |
| 감염(주로 바이러스) |
| 직업성 감작물질 |
| 흡연 |
| 실외/실내 공기오염 |
| 음식 |

(3) 성별

14세 이전에는 남자가 여자보다 천식 유병률이 두 배 높으며¹⁰, 성장하면서 성별에 따른 차이는 점점 감소하여 성인의 천식 유병률은 여자에서 더 높다.

2) 환경적 요인

(1) 알레르기항원

실내·외 알레르기항원은 천식을 악화시키는 원인으로 잘 알려져 있으나 천식 발생에 대한 역할은 현재까지 충분히 밝혀지지 못했다.

(2) 감염

영아기에는 많은 바이러스들이 천식 표현형이 형성되는 시작 단계에 관여한다. 호흡기세포융합바이러스(respiratory syncytial virus, RS virus)와 파라인플루엔자바이러스(parainfluenza virus)는 소아천식과 증상이 비슷한 세기관지염 증상을 나타낸다.

천식의 “위생가설”은 출생 후 초기에 감염에 노출되면 어린이의 면역계는 비알레르기성 경로를 따라 발달되도록 영향을 받아서 천식이나 다른 알레르기 질환의 발생이 감소될 수 있다고 설명한다. 예를 들면 형제들과 함께 자란 어린이나 보육 시설에서 자랐던 어린이들은 천식과 같은 알레르기 질환의 발생 위험이 낮다.

(3) 직업성 감작물질

직업성 감작물질들은 작업환경에서 노출되었을 때 천식을 유발할 수 있는 물질로 정의한다. 이소시아네이트, 기도와 인성을 유발할 수 있는 자극제, 백금염(platinum salt) 그리고 IgE 생산을 자극하는 동식물성 부산물 등이 있다.

(4) 흡연

천식 환자에서 흡연은 폐기능 감소를 가속화시키며, 중증도를 증가시키고, 흡입 및 전신 스테로이드 치료에 대한 효과를 떨어뜨려서 천식이 잘 조절되지 않게 된다.

산전/산후 담배 연기에 노출되는 경우에는 소아기에 천식 유사 증상의 발생 위험도가 증가한다. 흡연을 했던 산모의 아기는 생후 첫 일 년 동안 천명을 동반하는 질환이 발생할 가능성이 네 배나 더 높다.

(5) 실외/실내 공기오염

천식의 발생 원인으로 실외 공기오염의 역할에 대해서는 논란이 있다. 공기오염이 심할수록 천식악화가 많이 발생하며, 이는 오염물질의 증가나 개개인이 감작된 특정 알레르기항원과 관련이 있다. 냉난방 가스, 생체연료(biomass fuel)에서 나오는 연기나 증기, 곰팡이, 바퀴벌레 등과 같은 실내 공기오염의 경우도 비슷한 상관관계가 관찰되었다.

(6) 음식

모유 수유와 천식 발생과 연관성에 대해 광범위하게 연구되었으며, 일반적으로 모유를 먹인 영아에서 소아기 때 천명을 동반하는 질환의 발생이 분유나 두유를 먹인 경우보다 적었다. 일부 연구에서는 서구화된 식습관이 천식과 아토피 질환의 증가와 관련이 있다고 보고하였다.

2 천식의 기전

천식은 다양한 염증세포와 매개체들이 관여하는 기도의 염증질환으로 특징적인 병태생리적 변화를 보이고 이런 염증 반응은 기도과민성 및 천식 증상과 밀접한 연관성을 가지고 있다.

1) 기도염증

천식환자에서 기도염증은 지속적으로 존재하지만, 기도염증의 정도와 천식의 중증도 사이의 연관성은 명확하게 밝혀지지 않았다^{11,12}. 기도염증은 상기도와 비강을 포함한 기도 전체에 영향을 주지만, 생리적 효과는 주로 중간 크기의 기관지에서 두드러진다. 기도염증은 임상 양상이나 연령에 관계 없이 비슷하게 나타난다¹³⁻¹⁵.

전형적인 천식은 알레르기질환의 특징적인 염증양상을 보인다. 비만세포가 활성화되며, 활성화된 호산구 수가 증가하고, 자연살해 T세포, Th2세포 등 T세포가 증가하여, 매개체가 분비되고 증상이 유발된다(표 2-2). 최근에는 전형적인 염증양상 외에도 비전형적인 염증양상에 대한 관심과 연구가 활발히 진행되고 있다. 또한, 기도를 구성하는 세포가 염증 매개체를 생성하며, 다양한 기전에 의해 염증을 지속시킨다(표 2-3).

표 2-2. 천식환자의 기도 내 염증세포

| | |
|-------|--|
| 비만세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 활성화된 점막 비만세포는 히스타민, 류코트리엔, 프로스타글란딘 D2와 같은 기도수축 매개체를 분비한다. - 이 세포들은 IgE 고친화성 수용체를 통해 유입된 알레르기항원 외에도 삼투압 자극(운동 유발성 기도수축과 관련)에 의해서도 활성화 된다. - 기도평활근 내 비만세포의 증가는 기도과민성과 연관성이 있다. |
| 호산구 | <ul style="list-style-type: none"> - 기도 내 호산구 수가 증가되어 있다. - 기도 상피세포에 손상을 주는 물질 및 성장인자를 분비한다 - 기도개형에도 영향을 준다. |
| T림프구 | <ul style="list-style-type: none"> - 기도 내 T림프구 수가 증가되어 있다. - IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 등의 사이토카인을 분비하여 호산구성 염증 및 B 림프구의 IgE 생성을 조절한다. - Th2세포의 활성 증가는 정상적으로 Th2 세포를 억제하는 조절 T세포의 감소와 일부 연관이 있는 것으로 보인다. - 다량의 Th1 과 Th2 사이토카인을 분비하는 자연살해 T세포가 증가된다. |
| 수지상세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 기도표면에서 알레르기항원을 감지하여 지역 림프절로 이동한다. - 림프절에서는 조절 T세포와 작용하여 궁극적으로 미경험(naive) T세포로부터 Th2세포로의 생성을 자극한다. |
| 대식세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 기도 내 대식세포 수가 증가되어 있다. - IgE 저친화성 수용체를 통해 유입된 알레르기항원에 의해 활성화되어 염증반응을 증폭하는 염증 매개체와 사이토카인을 분비한다. |
| 중성구 | <ul style="list-style-type: none"> - 중증천식과 흡연 중인 천식 환자들의 기도 내와 객담에서 중성구 수가 증가되어 있다. 병태생리적 역할은 아직 불명확하며 기도 내 중성구 증가는 스테로이드 치료에 의한 것일 수도 있다. |

표 2-3. 천식의 병리기전에 관여하는 기도 구성 세포들

| | |
|---------------|---|
| 기도상피세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 주변의 기계적인 자극을 감지하여 많은 염증 물질을 발현시킨다. - 사이토카인과 케모카인, 지질 매개체들을 분비하여, 바이러스와 공해물질에 반응한다. |
| 기도평활근세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 기도 상피세포와 같은 유사한 염증 매개체들을 발현시킨다. |
| 내피세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 기관지에 분포하는 혈관 내피세포는 혈액에서 기도로 염증세포를 동원하는 데 역할을 한다. |
| 섬유모세포와 근섬유모세포 | <ul style="list-style-type: none"> - 콜라겐, 프로테오글리칸과 같은 결합조직 물질을 생성하여 기도개형에 관여한다. |
| 기도신경 | <ul style="list-style-type: none"> - 콜린성 신경계는 기도에서 반사성 자극에 의해 활성화되어 기도수축과 점액분비를 유발한다. - 감각신경계는 뉴로트로핀(neurotrophin)과 같은 염증 자극에 의해 감각되어 기침, 흉통과 같은 반사작용과 증상을 유발하여 염증성 신경펩타이드를 분비한다. |

2) 기도의 구조적 변화(기도개형)

천식 환자에서는 기도염증과 함께 기도의 특징적인 구조적 변화가 발생하는데, 이를 기도개형(airway remodeling)이라고 한다(표 2-4). 기도개형은 질환의 중증도와 연관이 있으며, 비가역적 기도협착을 가져오기도 한다^{16,17}.

표 2-4. 천식에서의 기도의 구조적 변화

상피세포하 섬유화(subepithelial fibrosis)는 콜라겐 섬유와 프로테오글리칸의 기저막하 침착의 결과로 발생한다. 이는 모든 천식 환자에서 관찰되며 증상 발현 이전에도 관찰될 수 있는 것으로 알려져 있으며, 치료에 의해 영향을 받을 수 있다. 섬유화 과정은 기도벽의 다른 층에서도 발생할 수 있다.

| | |
|--------|--|
| 기도평활근 | 평활근 세포의 비후와 과형성이 발생하여 기도벽의 두께가 증가한다. 이 과정은 질환의 중증도와 연관되며, 성장 인자와 같은 염증 매개체에 의해 유발된다. |
| 혈관 | 혈관내피성장인자는 기도 내 혈관의 증식 및 기도벽의 비후에 영향을 미친다. |
| 점액 과분비 | 기도 상피 내 술잔세포 수와 점막하선의 크기의 증가로 인해 발생한다. |

3 병태생리

기도협착은 천식에서 증상과 생리적 변화를 일으키는 최종적인 공통경로이다. 여러 가지 요인들이 천식에서 기도협착을 발생시킨다(표 2-5)¹⁸⁻²⁰.

표 2-5. 천식의 기도협착

| | |
|----------|--|
| 기도평활근 수축 | 여러 가지 기관지수축 매개 물질과 신경전달 물질에 의한 기관지 평활근 수축이 기도협착의 주된 기전이고, 기관지확장제에 의하여 대체로 회복한다. |
| 기도부종 | 염증 매개물질에 의한 미세혈관 누출의 증가로 기도부종이 발생하고, 이것은 특히 급성악화 발생에서 중요할 수 있다. |
| 기도비후 | 흔히 “기도개형”이라고 불리는 구조적 변화에 의한 기도 비후는 매우 중증 질환에서 중요할 수 있고, 현재 치료에 의하여 완벽하게 회복되지는 않는다. |
| 점액 과분비 | 점액 과분비는 기도 내강 폐쇄(점액 플러그)를 일으키는데 이것은 점액 분비 증가와 염증성 삼출액의 산물이다. |

천식의 특징적인 기도과민성은 정상인에게는 해가 적은 자극에 대해 기도협착이 나타나며, 이로 인해 가변적인 호기 기류 제한과 간헐적인 증상이 발생한다. 기도과민성은 기도의 염증과 회복에 연관되어 있고 치료에 의해서 부분적으로 가역적이다(표 2-6).

표 2-6. 기도 과민성의 기전

| | |
|---------------|--|
| 기도평활근의 과도한 수축 | 기도평활근 세포의 용적 증가와 수축력 증가에 의해 발생된다 ²¹ . |
| 기도수축의 분리 | 기도 벽의 염증으로 초래된 기도 수축의 짝풀림(uncoupling)은 기도의 과도한 협착을 일으키고, 기관지 수축 물질을 흡입했을 때 정상 기관지에서 발견되는 수축의 최대 안정상태를 소실시킨다. |
| 기도벽의 비후 | 부종과 구조적 변화에 의한 기도벽의 비후는 기도평활근 수축에 의한 기도협착을 증폭시킨다. |
| 감각신경 | 염증에 의해 예민해진 감각신경은 자극에 반응하는 기관지 수축을 증폭시킨다. |

참고문헌

1. Busse W, Lemanske RJ. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
2. Holloway J, Beghe B, Holgate S. The genetic basis of atopic asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;19:1023-32.
3. Wiesch D, Meyers D, Bleecjer E. Genetics of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:895-901.
4. Beuther D, Sutherland E. Overweight, obesity and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
5. Ford E. The epidemiology of obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:897-909.
6. Saint-Pierre P, Bourdin A, Chanes P, Daures J, Godard P. Are overweight asthmatics more difficult to control? *Allergy* 2006;61:79-84.
7. Lavoie K, Bacon S, Labrecque M, Cartier A, Ditto B. Higher BMI is associated with worse asthma control and quality of life but not asthma severity. *Respir Med* 2006;100:648-57.
8. Noal R, Menezes A, Macedo S, MDumith S. Childhood body mass index and risk of asthma in adolescence: a systematic review. *Obes Rev* 2011;12:93-104.
9. Shore S. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
10. Horwood L, Fergusson D, Shannon F. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985;75:859-68.
11. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma. From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1720-45.
12. Galli SJ, Kalesnikoff J, Grimbaldston MA, Piliponsky AM, Williams CM, Tsai M. Mast cells as "tunable" effector and immunoregulatory cells: recent advances. *Annual review of immunology* 2005;23:749-86.
13. Kuipers H, Lambrecht BN. The interplay of dendritic cells, Th2 cells and regulatory T cells in asthma. *Current opinion in immunology* 2004;16:702-8.
14. Larche M, Robinson DS, Kay AB. The role of T lymphocytes in the pathogenesis of asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:450-63.
15. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:650-8.
16. James A. Airway remodeling in asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 2005;11:1-6.
17. Phipps S, Benyahia F, Ou TT, Barkans J, Robinson DS, Kay AB. Acute allergen-induced airway remodeling in atopic asthma. *American journal of respiratory cell and molecular biology* 2004;31:626-32.
18. Hirst SJ, Martin JG, Bonacci JV, Chan V, Fixman ED, Hamid QA, et al. Proliferative aspects of airway smooth muscle. *J Allergy Clin Immunol* 2001;114(2 Suppl):S2-17.
19. Balck JL. Asthma-more muscle cells or more muscular cells? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169(9):980-1.
20. McParland BE, Macklem PT, Pare PD. Airway wall remodeling: friend or foe? *J Appl Physiol* 2003;95(1):426-34.
21. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications for airway hyperresponsiveness in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):356S-62S.

단원 III

천식의 진단, 평가 및 감별진단

1. 진단 및 평가
2. 감별진단

요점

- 천식은 특징적인 증상과 함께 가변적인 호기 기류제한으로 진단한다. 가변적 호기 기류제한은 기관지확장제 반응 혹은 기타 검사로 확인할 수 있으며, 가능하면 조절제 치료를 시작하기 이전에 확인해야 한다.
- 천식의 진단 단계에서 유발인자, 천식을 악화시킬 만한 동반질환, 자가관리를 위한 환자 개개인의 질병에 대한 지식과 약물 사용 기술 및 천식 조절 상태에 근거한 중증도의 평가가 진행되어야 한다.
- 천식의 중증도는 시간 경과에 따라 변화할 수 있으며, 기저 질환의 중증도 뿐만 아니라 증상 조절 및 악화 예방을 위한 치료 수준과 치료 반응으로 평가할 수 있다.
- 중증천식과 조절되지 않는 천식을 구분하는 것은 중요하다.
- 천식 조절 평가에서 증상 조절 외에도 흡입제 사용 기술, 치료 순응도, 부작용, 동반질환 및 향후 위험성까지 평가해야 한다.
- 주간 천식 증상(주당 두 번 이하) 및 주간 활동 제약이 없고, 야간 천식 증상이 없으며, 추가적으로 증상완화제를 사용(주당 두 번 이하)하지 않으면서 정상 폐기능이 유지될 때, 천식은 '조절' 상태라고 한다.
- 증상 조절과 함께 향후 악화의 위험성(전년도 1회 이상의 급성악화, 불량한 약물 순응도, 부정확한 흡입제 기술, 낮은 폐기능, 흡연, 호산구 증가증, 고정된 기류제한 및 약물 부작용)을 평가해야 한다.
- 천식이 진단이 된 경우 향후 위험성의 가장 유용한 지표는 폐기능이다. 진단 당시뿐만 아니라, 치료 이후 3~6개월, 그리고 추적 중에 주기적으로 폐기능의 평가가 필요하다. 증상과 폐기능이 일치하지 않는 경우 추가적인 검사가 필요하다.

1 진단 및 평가

1) 임상적 진단

천식은 전형적인 임상 증상과 함께 폐활량검사 등을 통해 가변적인 호기 기류제한을 확인함으로써 진단할 수 있다 (그림 3-1)¹.

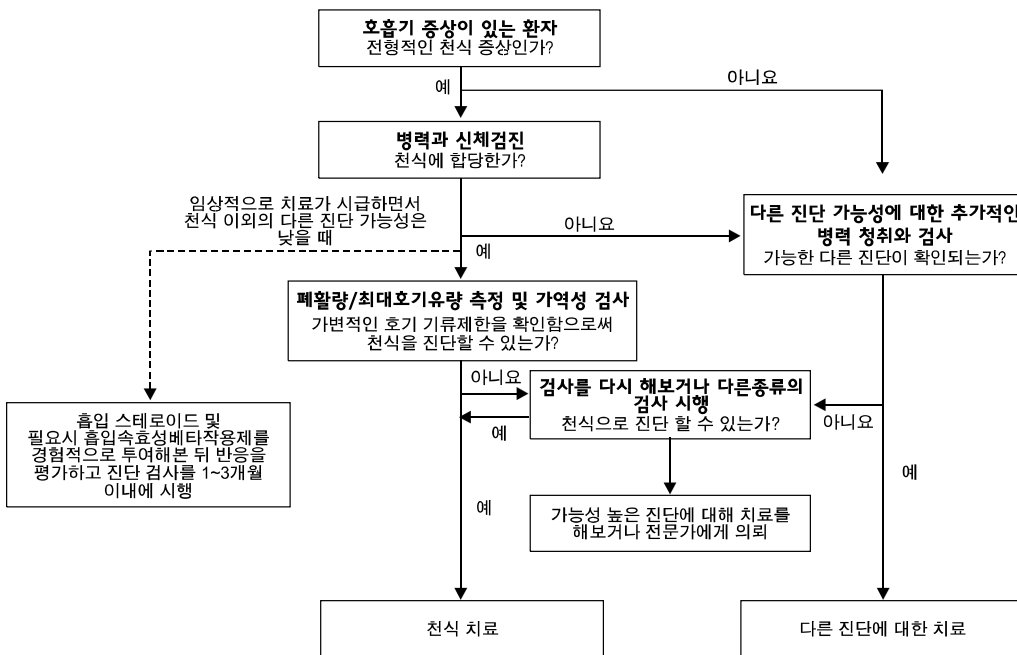


그림 3-1. 초기 임상적 진단 흐름도¹

(1) 병력과 증상

반복적이면서도 시간에 따른 변화나 정도가 가변적인 양상의 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침 등이 천식의 전형적인 증상이다. 알레르기항원 노출 후 일시적인 증상 발생, 계절에 따른 증상의 변화, 아토피 질환의 가족력 등이 있으면 천식일 가능성이 높다. 천식 진단을 강력히 시사하는 증상들은 다양한데 특징적으로 담배연기, 가스, 강한 냄새, 운동과 같은 비특이적 자극에 의해 증상이 유발되고 밤에 악화되며 적절한 약물치료에 잘 반응한다². 일부 천식 환자들은 흡입 알레르기항원이 증가하는 계절에 악화될 수 있다(표 3-1, 표 3-2).

표 3-1. 천식 진단에 유용한 질문³

1. 천명이 있거나 반복되는가?
2. 기침이나 천명으로 잠을 깨는 일이 있는가?
3. 운동 후 천명이나 기침이 발생하는가?
4. 특정 자극에 의해 숨이 차거나 천명이 생기는가?
5. 감기에 걸리면 증상이 악화되고 오래 가는가?
6. 천식 치료제로 증상이 좋아진 경우가 있는가?

표 3-2. 천식의 임상적 특징⁴

천식을 시사하는 특징

1. 다음 증상들 중 하나 이상: 천명, 호흡곤란, 가슴답답함과 기침, 특히 다음의 경우:
 - ◇ 증상이 밤과 이른 아침에 심해지는 경우
 - ◇ 시간 및 정도에 있어서 가변적인 양상
 - ◇ 운동, 웃음, 알레르기항원 노출, 찬 공기 노출 시 유발
 - ◇ 아스피린이나 베타차단제를 복용한 이후에 증상이 생기는 경우
2. 아토피 질환 병력
3. 천식 및 아토피 질환의 가족력
4. 청진에서 들리는 광범위한 천명
5. 기타 설명되지 않는 낮은 FEV₁ 혹은 최대호기유량
6. 기타 설명되지 않는 말초 혈액 호산구증가증

천식의 가능성이 낮은 특징

1. 심한 어지럼증, 가벼운 두통
2. 천명이나 호흡곤란이 없는 만성적인 습관성 기침
3. 증상이 있지만 흉부 청진상 계속 정상인 경우
4. 목소리 변성
5. 감기 증상만 있는 경우
6. 심한 흡연력(수년간 20갑년 이상)
7. 심장 질환 병력, 흉통
8. 심한 증상이 있으면서도 정상 최대호기유량, 혹은 정상 폐기능검사*

* 증상이 없을 때의 정상 폐기능검사로 천식 진단을 완전히 배제할 수 없다. 폐기능의 반복적인 측정은 일회성 평가보다 더 유용하다.

증상과 폐기능의 측정은 천식 환자의 특징을 평가하는 중요한 방법이며, 현재 여러 가지 증상 지수들이 개발되어 천식의 조절상태나 삶의 질 평가에 유용하게 사용되고 있다. 천식일 가능성이 높은 경우, 직업적 원인들을 포함한 가능한 원인들에 대해 병력 청취를 해야 한다.

(2) 신체검진

천식 증상은 변동이 심하여 호흡기 신체검진 당시에는 정상일 수 있다. 가장 흔한 비정상적인 청진 소견은 천명이지만 기류제한이 심한 환자에서는 정상일 수도 있다. 증상이 있는 천식 환자에서 호흡곤란, 천명, 과팽창 등의 임상적 징후들

을 흔히 관찰할 수 있다. 천식이 악화되면 기도평활근 수축, 부종, 점액 과분비 등에 의해 작은 기도가 폐쇄되는데, 이를 보상하기 위해 환자는 폐용적을 증대시켜 기도가 열린 상태를 유지하려고 한다. 결과적으로 과팽창과 기류제한의 진행은 호흡일을 현저하게 증가시킨다. 중증 발작 환자에서는 청색증, 빈맥, 과팽창된 흉곽, 보조호흡근의 사용, 늑간 함몰과 의식혼미 등의 소견을 볼 수 있다.

2) 천식의 진단 방법

(1) 진단 검사

호흡곤란과 천명 등의 증상은 주관적이므로⁵ 천식이 의심되는 경우 폐활량검사를 실시해야 한다. 폐활량검사를 통해 가변적인 호기 기류제한을 증명한다. 기류제한의 평가에는 FEV₁이 최대호기유량에 비해 더 정확하다⁶. 하지만 같은 천식환자에서도 폐기능이 완전히 정상인 경우부터 심한 폐쇄성 환기장애까지 변동이 있을 수 있다. 잘 조절되지 않는 천식은 잘 조절되는 천식에 비해 폐기능의 변화가 크다. 증상이 없는 시기에는 기도과민성이나 기도염증을 확인하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다. 폐활량검사의 진단 기준을 표 3-3에 제시하였다. 폐활량검사를 할 수 없거나 가변적인 호기 기류제한이 확인되지 않았어도 임상적으로 시급한 경우는 진단검사 이전에 바로 조절제 치료를 시작할 수 있다.

표 3-3. 천식의 진단 기준

천식은 만성 기도염증에 의한 질환이다. 천식은 반복적인 천명, 호흡곤란, 가슴답답함과 기침 등의 호흡기 증상과 함께 가변적인 호기 기류제한을 동반한다.

| 진단 양상 | 천식의 진단 기준 |
|--|--|
| 1. 반복적인 호흡기 증상의 병력 · 천명, 호흡곤란, 가슴답답함과 기침 | · 1개 이상의 호흡기 증상 (성인에서 다른 호흡기 증상 없이 기침만 있는 경우 천식은 드물다.) · 시간에 따라 다양한 증상의 강도 · 야간에 악화되는 증상 · 알레르기항원, 찬 공기, 운동 등에 의해 유발되는 증상 · 바이러스 감염에 의해 유발 또는 악화 |
| 2. 가변적인 호기 기류제한 확인 · 심한 폐기능 변동 (아래 검사 중 하나 이상) 그리고, 기류제한 확인 - 기관지확장제에 의한 가역반응 양성 - (검사 전 흡입속효성베타작용제 최소 4시간, 흡입지속성베타작용제 15시간 이상 중단) - 2주 이상 과도한 최대호기유량의 변동 - 4주 이상 항염증 치료 후 폐기능 증가 - 운동 유발검사 양성 - 기관지유발검사 양성 - 외래 방문간의 심한 폐기능 변동(덜 신뢰할만함) | · 폐기능 변동이 심할수록, 자주 나타날수록 진단적 가치가 높음 · 진단 검사 중 최소 한번 이상 FEV ₁ 감소(<80% 정상 예측치)와 FEV ₁ /FVC 감소(<0.75~0.8)의 확인 · Salbutamol 200-400 μg (또는 동량의 같은 효과를 지닌 양의 다른 흡입속효성베타작용제) 흡입 10~15분 후 FEV ₁ ≥12% 그리고 ≥200 mL 증가(>15% 그리고 >400 mL 증가한 경우 더 신뢰) · 평균 일중 최대호기유량 변동 >10% (일일 2회 측정) · 4주 치료 후 FEV ₁ ≥12% 그리고 ≥200 mL 증가 또는 최대호기유량 >20% 증가(단 호흡기 감염 시 제외) · 운동 후 FEV ₁ >10% 그리고 >200 mL 감소 · 메타콜린 혹은 히스타민 흡입 후 FEV ₁ ≥ 20% 감소 · 과호흡, 고장성 생리식염수 혹은 만니톨 흡입 후 FEV ₁ ≥15% 감소 · 반복 측정된 폐기능검사에서 FEV ₁ ≥12% 그리고 ≥200 mL 변동, 단 호흡기 감염 시 제외 |

① 폐활량검사

폐활량검사는 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 기준에 맞게 측정해야 한다⁷. 폐활량측정법에 의한 검사 결과를 해석할 때, 우리나라 정상인의 추정 예측치와 비교하여 판독하는 것을 추천한다⁸. 폐활량검사는 기류제한과 기도과역성 유무 및 중증도를 확인하는 일차 검사로 천식환자에서 가장 먼저 추천되는 검사이다. FVC, FEV₁을 측정함

후 FEV₁/FVC 비를 계산하여 기류제한을 확인하고, 기류제한이 있는 경우 기관지확장제 투여 후 폐기능을 측정하여 가변성을 확인한다. 일차진료에서는 FVC대신 FEV₆를 사용할 수 있다. 정상적으로 FEV₁/FVC는 0.75~0.8보다 크다. 가변성은 증상과 폐기능의 호전과 악화로 정의한다. 심한 가변성은 일중 변동, 일간 변동, 방문 간의 변동, 계절적 변동 또한 기도가역성 검사에서의 변동으로 확인할 수 있다.

기도가역성은 흡입속효성베타작용제(salbutamol) 200~400 μg를 흡입한 후 10분에서 15분 후에 FEV₁을 측정하여 판단한다. 기관지확장제 사용 후 FEV₁이 ≥12% 그리고 ≥200 mL 증가할 때 양성으로 판단한다. 하지만, 기관지확장제 흡입에 대한 반응이 12% 이하인 경우라도 천식을 완전히 배제할 수는 없으며, 효과적인 조절제 사용 후에 폐기능이 호전되는 경우도 천식을 고려할 수 있다. 경구스테로이드(prednisolone 기준으로 하루에 30 mg)를 2~3주 동안 투여하거나 또는 흡입스테로이드(beclomethasone 기준 200 μg로 하루 2회)를 4~8주 동안 흡입한 후 FEV₁을 측정하여 >12% 그리고 >200 mL 증가한 경우도 기도가역성 양성으로 판단한다⁹. 따라서 폐활량검사는 반복해서 측정하고 증상이 있을 때 시행하는 것이 민감도를 높일 수 있다. 호흡기 감염이 있을 때 폐기능이 감소하는 것이 반드시 천식을 의미하는 것은 아니며, 정상인이나 COPD에서도 나타날 수 있다. 바이러스 감염이 있거나 몇 시간 내에 기관지확장제를 사용한 경우 가역성이 나타나지 않을 수 있다. 오래 지속된 천식이나 중증천식에서 폐기능 감소 소견은 보이지만 기관지확장제의 양성 반응이 없는 경우도 있다. 증상이 있을 때 시행한 폐기능검사서 FEV₁이 정상인 경우 천식일 가능성은 떨어지지만 간혹 기관지확장제나 조절제를 사용하고 폐기능이 증가하는 경우 개인 최대치를 환자의 정상치로 추천한다.

② 최대호기유량

최대호기유량(peak expiratory flow, PEF)은 단순하고 쉬운 검사지만 환자의 노력에 따라 달라지고 재현성이 떨어지며 기준치가 확립되어 있지 않다¹⁰. 따라서 천식의 진단보다는 모니터링에 더 유용하고 정상 예측치보다는 개인 최대치를 정상으로 하는 것을 추천한다. 또한 유량측정계마다 20%까지 차이를 보이는 경우가 있어 매번 같은 유량측정계를 사용해야 한다. 최대호기유량은 3번 검사 중 최고치로 기록하며 흡기와 호기 사이에 2초의 휴지기를 가지며, 최소 40 L/min이 안 되는 경우 다시 측정해야 한다. 최대호기유량 측정은 일반적으로 아침과 저녁, 2차례 측정하는데 이른 아침의 측정은 반드시 기관지확장제를 투여하지 않은 상태에서 시행해야 하며 저녁 측정은 기관지확장제 사용여부와 관계 없이 시행해도 된다. 일중 최대호기유량 변동값은 아래와 같이 계산한다. 매일 변동값을 1~2주간 평균하여 계산한다.

$$\text{일중 최대호기유량(PEF) 변동값} = \frac{\text{최대PEF} - \text{최소PEF}}{\text{최대PEF} + \text{최소PEF}/2} \times 100$$

일중 변동값이 >10%일 경우 가변성이 있다고 할 수 있다. 따라서 기관지확장제 사용 후 >60 L/min (또는 20%) 증가하거나¹¹, 일일 2회 측정 시 일중 변동치가 >10%이면 천식진단이 가능하다. 직업성 천식이 의심되는 경우에는 작업장과 작업장 밖에서 최대호기유량을 반복적으로 측정하여 진단할 수 있다. 개인 최고 최대호기유량 값은 증상이 없고 조절이 잘 될 때 측정하며 2~3주 동안 기관지확장제를 사용한 후 하루 2회 측정하여 정한다.

③ 기관지유발검사

일부 환자에서 진단 당시 기류제한이 없는 경우에는 가변적인 기류제한을 기도과민성으로 확인한다. 기관지유발검사는 기도과민성을 평가하는 방법으로, 천식이 의심되지만 정상 호흡음이 들리거나 또는 정상 폐기능을 보이는 환자에서 유용한 검사이다. 메타콜린, 히스타민, 만니톨, 찬 공기, 자발적 과호흡, 운동부하 등으로 검사한다¹². 메타콜린 유발검사에서 FEV₁이 기저치의 20%만큼 감소되는 시점의 흡입약 농도(mg/mL)를 PC₂₀라고 한다. PC₂₀이 8 mg/mL미만이면 천식으로 진단할 수 있고, 8~16 mg/mL이면 경계성(천식의 의심), 16 mg/dL 이상이면 천식이 아닐 가능성이 높다고 판정한다. 운동이나 만니톨 등 간접적인 자극원을 이용할 때는 FEV₁이 15% 이상 떨어질 경우에 양성으로 판정한다. 그러나 이런 검사는 민감도가 높으나 특이도가 낮아 양성이라 하여 반드시 천식으로 진단하는 것은 아니므로 주의해야 한다¹³. 알레르기비염¹⁴, 낭포성섬유증(cystic fibrosis)¹⁵, COPD¹⁶ 등에서도 메타콜린 유발검사가 양성일 수 있다.

(2) 추가검사

① 기도 염증 표지자

호산구성 천식인 경우에 객담 호산구분율과¹⁷ 호기산화질소(FENO)값이 증가하는데¹⁸, 이 검사는 천식 뿐 아니라 호산구성기관지염, 아토피 등에서 증가할 수 있으므로 천식의 진단에는 보조적으로만 사용한다. FENO는 흡연자와 기관지 수축이 발생한 경우 감소하고, 바이러스감염이 있을 때는 증가할 수도 있고 감소할 수도 있다.¹⁹ 비흡연자이고 비특이적인 호흡기 증상들을 가진 환자에서 FENO가 >50 ppb인 경우 흡입스테로이드에 대한 단기반응률이 높았다²⁰.

② 알레르기 검사

알레르기 유무를 확인하기 위하여 혈청 IgE 검사 및 알레르기항원 피부단자검사를 시행한다. 특히 IgE 검사는 피부단자검사에 비해 더 정확하진 않고 비싸지만, 피부병변이 있거나 협조가 되지 않거나 아나필락시스의 가능성이 있는 경우 유용하다. 하지만 양성으로 나온 알레르기항원이 증상과 꼭 일치하지는 않으므로 환자의 병력을 확인하는 것이 중요하다.

③ 흉부X선 검사

울혈성 심부전 등 다른 질환을 배제하기 위해서 시행할 수 있다.

④ 폐용적과 폐확산능

폐용적은 제한성 환기장애를 감별하는데 도움이 될 수 있고 폐확산능(DLco)은 폐기종을 감별하는데 도움이 될 수 있다.

(3) 조절제를 이미 사용중인 환자에서 천식의 확진

천식이 의심되는 경우, 가능하면 조절제를 사용하기 전에 가능한 객관적인 검사로 천식을 확진해야 한다. 하지만, 조절제를 이미 사용하고 있는 환자는 표 3-4와 같이 환자의 증상과 폐기능을 근거로 확진한다. 확진이 어려운 경우는 천식전문가에게 의뢰해야 한다.

표 3-4. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

| 현재 상태 | 천식을 확진하는 단계 |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • 가변적인 호흡기 증상들과 가변적인 기류제한이 있는 경우 | <ul style="list-style-type: none"> - 천식을 확진할 수 있다. 천식조절 정도를 평가하고 조절제를 점검한다. |
| <ul style="list-style-type: none"> • 가변적인 호흡기 증상들은 있으나 가변적인 기류제한이 없는 경우 | <ul style="list-style-type: none"> - SABA는 4시간, LABA는 12시간 이상 끊은 후 또는 증상이 있을 때 기관지확장제 기도가 역성 검사를 다시 시행한다. 이 검사에서 정상이면 다른 감별진단을 고려한다. - FEV₁이 예측치의 70%를 초과하는 경우 기관지유발 검사를 고려한다. 음성이라면 조절제를 감량하고 2~4주 후에 재평가한다(표 3-5). - FEV₁이 예측치의 70% 미만인 경우 조절제를 3개월 동안 증량하고 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가거나 천식전문가에게 의뢰한다. |
| <ul style="list-style-type: none"> • 호흡기증상이 거의 없고 정상 폐기능을 보이고 가변적인 기류제한이 없는 경우 | <ul style="list-style-type: none"> - SABA는 4시간, LABA는 12시간 이상 끊은 후 또는 증상이 있을 때 기관지확장제 기도가 역성 검사를 다시 시행한다. 이 검사에서 정상이면 다른 감별진단을 고려한다. - 조절제를 감량한 후에(표 3-5) <ol style="list-style-type: none"> (1) 증상이 생기고 폐기능이 감소하면 천식으로 확진한다. 이전에 효과적이었던 가장 낮은 용량으로 조절제를 증량한다. (2) 가장 낮은 조절제 사용 단계에서 증상이나 폐기능의 변화가 없는 경우 조절제를 끊고 최소한 12개월 이상 주의 깊게 관찰한다. |
| <ul style="list-style-type: none"> • 지속적인 호흡곤란과 기류제한이 고정된 경우 | <ul style="list-style-type: none"> - 조절제를 3개월 동안 증량한 후에 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가고 천식전문가에게 의뢰한다. 중복증후군일 가능성을 고려한다. |

표 3-5. 천식을 확진하기 위해 치료 단계를 낮추는 방법

- 평가
천식조절과 폐기능을 포함하여 환자의 현재 상태를 확인한다. 환자에게 천식악화의 위험인자가 있는 경우 철저한 관리없이 단계를 낮추지 않는다. 호흡기 감염, 휴가, 임신 등이 아닌 적당한 때를 골라야 한다. 환자가 천식악화를 인식하고 대처할 수 있도록 서면화된 천식 행동지침을 제공한다. 천식이 악화된다면 이전 약제로 돌아갈 수 있는 충분한 약을 갖고 있는지 확인한다.
- 조정
환자에게 흡입스테로이드를 25~50% 줄이거나 LABA, 항류코트리엔제와 같은 추가 조절제를 끊어 본다. 2~4주 후에 점검을 위해 방문일을 정해준다.
- 반응점검
2~4주 후에 천식조절의 평가와 폐기능검사를 재시행한다. 증상이 악화되거나 가변적인 기류제한이 있는 경우 천식으로 확진하고 이전에 효과적이었던 가장 낮은 단계로 조절제를 높인다. 증상악화가 없고 가변적인 기류제한이 없는 경우 조절제를 끊고 2~3주 후에 천식조절 평가와 폐기능검사를 반복한다. 적어도 1년 이상 환자를 추적관찰 한다.

3) 천식 평가

천식 평가와 감시는 중증도, 조절 정도, 치료 반응도에 대해 이루어진다²¹. 중증도는 본질적인 질병의 정도를 말하며, 천식의 임상 증상이 최소화되고 치료 목적이 충족되는 정도를 조절이라 하고, 천식 치료로 인한 조절의 용이성을 치료 반응도라고 한다. 이에 비해 환자가 경험하고 있거나 최근에 경험했던 증상과 기능 제한의 빈도와 강도를 장애라 하고, 천식 악화 또는 폐기능의 점진적인 소실과 같이, 이후에 발생 가능한 사건을 위험이라 한다²². 천식조절은 장애와 위험, 두 영역을 모두 평가해야 하는데²³⁻²⁵, 치료를 시작하는 시기에는 천식의 중증도를 분류하고, 치료중인 환자에서는 조절 정도 및 관련 요소를 평가하는 것이 중요하다.

① 천식조절의 평가

천식조절을 위해서는 치료의 안전성, 부작용과 목표 달성에 필요한 치료비용 모두를 고려해야 하며, 일단 치료 목적에 도달한 후에는 장기간 조절 상태를 유지하여야 한다²⁶. 그러므로, 천식조절의 평가는 임상 증상(주간 증상, 야간 증상, 증상완화제 사용, 활동 제한, 폐기능)의 조절뿐만 아니라 급성악화, 폐기능의 급속한 저하 및 치료에 따른 부작용 등 기대되는 향후 위험요소까지 포함해야 한다. 일반적으로 천식의 임상적 조절은 악화 위험성을 감소시키지만²⁷, 적절한 조절에도 불구하고 악화를 지속적으로 경험하는 경우도 있는데, 흡연자의 경우 조절 달성 가능성이 떨어지며 악화 위험성은 계속된다²⁸. 흡입스테로이드는 천식조절을 향상시키며 향후 위험성을 감소시킨다. 실제 진료 현장에서 조절 상태는 환자의 증상, 치료 변경 시의 이점 및 악화 위험성과 함께 평가되어야 하며, 이러한 목적을 위하여 여러 도구들이 개발되고 검증되었는데, 그 중 천식조절검사(Asthma Control Test; ACT, www.asthmacontrol.com)를 권유한다. 천식조절검사는 5개의 문항으로 이루어져 있으며, 20점 이하는 조절이 안 되는 상태로, 21~24점은 조절 근접 상태로, 25점은 조절 달성 상태로 평가한다. 이는 환자의 자가 평가에도 사용할 수 있으며, 의뢰진과의 상담 전 혹은 상담 중 작성 가능하다. 이러한 평가 도구들은 천식조절의 평가를 용이하게 해주며, 시간 경과에 따라 기록 가능하고, 객관적이며 재현성 있는 도구이다(표 3-6).

이외에도 염증성 및 병태생리학적 지표 측면에서 기도 염증이 감소되면, 임상 증상의 적절한 조절과 함께 악화 위험성이 감소되므로, 염증 및 병태생리학적 표지자를 이용하여 악화 위험성 및 폐기능 감소를 예측할 수 있다^{28,29}. 생물학적 표지자에 근거한 치료는 임상 증상과 기도염증 상태가 일치하지 않는 경우 유용할 수 있다. 객담 호산구 비율에 근거한 치료가 한 예로, 중등도 이상의 치료에도 조절되지 않는 천식환자들에 있어 악화를 감소시키거나 흡입스테로이드 용량을 최소화할 수 있다³⁰. 그러나, 일차치료에서 기관지점막 생검 및 객담 호산구와 호기산화질소(FENO) 등의 사용은 제한적 이므로, 천식의 치료에서 폐기능을 포함한 질병의 임상 양상의 조절을 목표로 할 것을 권장한다.

표 3-6. 한국어판 천식조절검사(Asthma control test: ACT)

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|--|-------------------|-----------------|-------------------|-------------|
| 지난 4주 동안, 당신은 천식으로 인해 얼마나 많은 시간을 직장이나 학교나 집에서 평소에 했던 만큼 일하고 공부하고 활동하는데 지장을 받았습니까? | | | | |
| 항상 그랬다 | 대부분의 시간 동안 그랬다 | 다소의 시간 동안 그랬다 | 아주 약간의 시간 동안 그랬다 | 전혀 그렇지 않았다 |
| 지난 4주 동안, 당신은 얼마나 자주 숨을 헐떡였거나 / 숨을 쉬기가 어려웠습니까? | | | | |
| 하루에 한번 이상 그랬다 | 하루에 한번 그랬다 | 일주일일에 3~6번 그랬다 | 일주일일에 1~2번 그랬다 | 전혀 그렇지 않았다 |
| 지난 4주 동안, 당신은 천식증상 (쌽쌽거리는 소리, 기침, 숨가쁨, 가슴답답함이나 통증)으로 인해 얼마나 자주 밤에 잠을 깨거나 아침에 평소보다 일찍 일어났습니까? | | | | |
| 일주일일에 4일 밤 이상을 그랬다 | 일주일일에 2~3일 밤을 그랬다 | 일주일일에 한번 그랬다 | 한두번 그랬다 | 전혀 그렇지 않았다 |
| 지난 4주 동안, 당신은 응급약물(예를 들면 벤토린®, 베로텍® 등)을 얼마나 자주 사용했습니까? | | | | |
| 하루에 3번 이상 사용했다 | 하루에 1~2번 사용했다 | 일주일일에 2~3번 사용했다 | 일주일일에 한번 이하로 사용했다 | 전혀 사용하지 않았다 |
| 당신은 지난 4주 동안 천식을 얼마나 잘 조절했다고 평가하겠습니까? | | | | |
| 전혀 조절하지 못했다 | 잘 조절하지 못했다 | 다소 조절했다 | 잘 조절했다 | 완벽하게 조절했다 |

② 초기 평가

천식이 진단되면, 천식 유발 요인 및 악화를 유발할 수 있는 동반질환 유무를 확인하고 폐활량검사를 통해 폐기능을 측정하여 천식의 중증도를 평가한다(표 3-7). 이를 통해 현재의 장애 정도와 향후 악화에 대한 위험도를 파악한다.

표 3-7. 천식조절(GINA 2014)

| 지난 4주 간의 증상 | 천식 증상 조절 | | | | 천식 증상 조절 정도 | | |
|---------------------------------|----------|---|----|---|-------------|-------|-------|
| | 있음 | □ | 없음 | □ | 조절 | 부분 조절 | 비조절 |
| 일주일간 2회 초과 의 주간 천식 증상 | 있음 | □ | 없음 | □ | 4항목 | 1-2항목 | 3-4항목 |
| 천식으로 인한 야간 수면방해 | 있음 | □ | 없음 | □ | 모두 없음 | 있음 | 있음 |
| 일주일간 천식 증상조절 관련 2회 초과로 증상완화제 사용 | 있음 | □ | 없음 | □ | | | |
| 천식으로 인한 활동 제한 | 있음 | □ | 없음 | □ | | | |

천식 치료 방해 위험 인자

진단 시 위험인자를 평가하고, 악화를 자주 경험하는 환자들에서 주기적으로 평가한다. 치료를 시작할 때 FEV₁을 측정하고, 조절제 치료 3~6개월 후에 폐기능을 측정한다. 이후 지속적인 위험 평가를 위해 주기적으로 측정한다.

조절이 가능한 악화관련 위험인자

- 조절되지 않는 천식증상
- 과도한 흡입속효성베타작용제 사용(한 달에 한 통 이상 사용)
- 부정확한 흡입스테로이드 사용; 처방이 안되거나, 순응도가 낮거나 잘못된 방법의 흡입제 사용
- 낮은 FEV₁, 특히 FEV₁ < 60%
- 정신적, 사회적인 문제

증상이 잘 조절되어도, 위험인자가 한 개 이상 존재하는 경우 악화 위험이 증가된다.

- 흡연, 알레르기항원 노출
- 동반질환: 비만, 부비동염, 확인된 음식물알레르기

또 다른 주요 악화관련 위험인자

- 천식관련 중환자실 치료 혹은 기도삽관 기왕력
- 지난 12개월 이내에 1회 이상 중증 악화

고정된 기류제한 발생과 관련된 위험인자

- 흡입스테로이드를 사용하지 않는 경우
- 흡연, 유해 화학물질에 노출, 직업적인 노출
- 초기의 낮은 FEV₁, 만성 점액과분비, 가래 혹은 혈액 호산구증가증

약물 부작용 위험인자

- 전신 부작용: 잦은 경구용 스테로이드 사용, 잦은 고농도 흡입스테로이드 사용, P450 억제제 복용
- 국소적 부작용: 고농도 흡입스테로이드 사용, 올바르게 사용하지 않은 흡입제 사용

- i) 천식 유발요인: 애완 동물, 곰팡이, 계절성 화분과 같은 알레르기항원, 담배 연기 등의 기도 자극물질, 이산화황, 오존 등의 산업 오염 물질, 또는 호흡기 바이러스와 같이 천식을 악화시키는 유발요인을 확인하고 이러한 물질에 대한 노출을 피하도록 한다.
- ii) 악화 유발 동반질환: 부비동염, 비염, 위식도역류질환, 폐쇄성 수면무호흡증, 또는 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(Allergic bronchopulmonary Aspergillosis: ABPA) 등과 같은 만성질환 동반 여부를 확인한다. 확인된 동반 질환을 치료함으로써 조절을 개선시키고 천식 약물의 요구량을 줄일 수 있다.
- iii) 천식 중증도: 천식의 치료 정도, 유형 및 치료 일정을 결정하기 위해 천식이 확인된 환자에서 진단 직후 폐활량 측정과 최근 2~4주간의 증상을 바탕으로 평가한다. 즉, 치료를 시작하기 전에 천식 중증도를 평가하고 이후, 치료 순응도를 확인하고 조절 정도를 평가해야 한다. 현재 상태에서 삶의 질과 관련하여 증상완화를 위한 흡입속효성베타작용제의 사용 여부 및 향후 위험요소와 관련된 악화 요인 혹은 점진적인 폐기능 감소를 통해 중증도를 분류한다.
- iv) 장애 정도 파악: 야간에 수면을 방해할 정도의 천식증상 여부, 증상 완화를 위한 흡입속효성베타작용제 사용여부, 결석 혹은 결근여부, 일상활동 제약 정도, 삶의 질 평가와 폐활량 측정을 통해 장애 정도를 파악한다³¹. 폐기능은 천식의 증상과 밀접한 관련성은 없지만 낮은 FEV₁은 악화의 위험을 예측하는 데 있어 매우 유용한 도구로 사용된다.
- v) 위험의 평가: 천식악화는 점진적으로 호흡곤란, 기침, 천명, 가슴답답함과 같은 증상이 악화되는 급성 또는 아급성 상태를 말한다. 천식악화는 호기 기류(폐활량 혹은 최대호기유량)감소가 특징적이다. 천식 진단 이후 단기간의 최대호기유량 모니터링은 치료 반응을 평가하거나 증상 악화의 유발 인자를 찾기 위해 사용될 수 있다. 일반적으로 악화가 더 빈번하게 발생하고 증상이 더 심할수록 천식의 중증도는 증가한다.
- vi) 악화 혹은 사망과 관련된 예측 인자: 폐기능 저하 정도³², 최근 일년간 2회 이상의 응급실 방문 혹은 입원, 최근 5년 사이의 중환자실 치료³³, 우울증, 스트레스 등의 정신 사회적 요인³⁴, 낮은 치료 순응도³⁵, 여성³⁶, 현재 흡연이³⁵ 악화 혹은 사망과 관련된 위험 인자로 알려져 있다.

③ 폐기능검사 결과의 의미

- i) 낮은 FEV₁: 특히 FEV₁이 60% 미만인 경우, 천식 악화 위험군으로 예측할 수 있다^{28,32,37,38}.
 - 증상 정도와 관계없이 향후 폐기능 저하의 위험인자이다³⁹.
 - 증상이 거의 없는 경우에는 활동량이 적거나, 기류제한에 대한 인지가 부족하기 때문이다⁵.
- ii) 잦은 호흡기 증상을 가지고 있는 환자에서 정상 또는 높은 FEV₁을 보이는 경우
 - 증상을 설명할 만한 다른 원인들을 고려한다. (예: 심장병, 후비루 증후군, 위식도역류질환)
- iii) 지속적인 기관지 확장제에 대한 가역성
 - 흡입기관지확장제를 지속하고 있는 환자에서, FEV₁이 $\geq 12\%$ 그리고 $\geq 200 \text{ mL}^9$ 증가한다면, 이는 천식이 조절되지 않음을 의미한다.

④ 임상에서의 폐기능 변화의 해석

규칙적인 흡입스테로이드 치료 후에는 FEV₁이 수일 내에 호전되고, 2개월 이후 안정기에 이른다⁴⁰. 환자 개인의 가장 좋은 FEV₁을 반드시 기록해야 하며, 임상에서는 FEV₁ (L)가 FEV₁ % 보다 더 유용한 비교 지표가 된다. 일부 환자는 폐기능의 감소가 평균보다 더 빠르게 감소하며 ‘고정된’ 기류제한을 보이는 경우가 있다. 이 때, FEV₁의 호전 여부를 확인하는데 있어 고용량 흡입스테로이드/LABA 또는 전신 스테로이드를 시도해 볼 수 있다. 하지만, 반응이 없는 경우에는 고용량 치료를 지속해서는 안된다. 외래 방문 시 측정된 FEV₁이 증상 변화 없이도 다음 외래 방문 시에 측정된 FEV₁과 차이를 보일 수 있는데, 환자의 인지정도를 바탕으로 했을 때, FEV₁의 향상과 악화에 있어 최소한 의미있는 변화치는 약 10% 정도이다^{41,42}.

2 감별진단

1) 천식과 감별할 질환

천식과 감별해야 할 질환을 표 3-8에 제시하였으며 이런 질환들이 천식과 동반될 수 있다.

표 3-8. 감별진단

| 40세 미만 | 40세 이상 |
|------------|--------------------------|
| 만성상기도기침증후군 | 성대기능부전 |
| 성대기능부전 | 과호흡증 |
| 과호흡증 | COPD |
| 기관지확장증 | 결핵파괴폐(TB destroyed lung) |
| 기관지결핵 | 기관지확장증 |
| 선천성심질환 | 심부전 |
| 이물질흡인 | 약제관련기침 |
| | 폐실질 질환 |
| | 폐색전증 |
| | 중심기도폐쇄 |

2) 천식/COPD중복 증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome - ACOS)

- ACOS는 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다.
- ACOS 환자들은 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 나쁘고, 잦은 악화를 경험하며, 사망률이 높다.
- 현재까지 ACOS의 효과적인 치료에 대한 근거는 부족하다.

(1) 정의

천식/COPD 중복 증후군(ACOS)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다⁴³⁻⁴⁵. 즉, 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다⁴⁶. 40세 이상, 특히 노인에서는 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 기도질환 환자를 천식과 COPD로 구분하기가 쉽지 않다. 그럼에도 불구하고, 천식, COPD, ACOS의 혼한 특징들은 구분이 가능하여, 천식과 COPD의 감별 진단 및 ACOS의 가능성을 기술했을 수 있는 특징들을 표 3-9에 제시하였다.

표 3-9. 천식, COPD, ACOS의 흔한 임상특징 및 감별표

| | 천식 | COPD | ACOS | 천식에 가까움 | COPD에 가까움 |
|--------------------|---|--|---|--|--|
| 발생 시기 | 대체로 소아 시절에 발생하지만, 어느 연령에서나 발생할 수 있음 | 대체로 40세 이상 | 대체로 40세 이상이지만, 아동기 혹은 이른 성인기에서도 증상이 발생할 수 있음 | <input type="checkbox"/> 20세 이전 발생 | <input type="checkbox"/> 40세 이후 발생 |
| 호흡기 증상의 양상 | 시간에 따라 다양함 (날마다, 혹은 좀 더 긴 기간에 걸쳐), 종종 활동에 제한이 있음 종종 운동, 감정변화, 먼지 혹은 알레르기항원 노출에 의해 유발 | 만성적이고 대체로 지속적임, 특히 운동 시, 더 좋은 날도 있고 더 나쁜 날도 있음 | 운동 시 호흡곤란을 포함한 호흡기 증상은 지속적이거나 가변성이 현저할 수 있음 | <input type="checkbox"/> 분, 시, 날에 따라 증상이 달라짐 <input type="checkbox"/> 밤이나 이른 아침에 증상이 악화됨 <input type="checkbox"/> 운동, 감정변화, 알레르기항원에 대한 노출에 의해 증상 유발 | <input type="checkbox"/> 치료에도 불구하고 지속 <input type="checkbox"/> 좋거나 나쁜 날이 있지만 항상 매일의 증상과 운동시 호흡곤란이 있음 <input type="checkbox"/> 유발인자에 관계없이 호흡곤란 발생에 앞서 만성적 기침, 가래 있음 |
| 폐기능 | 현재 그리고/혹은 과거의 가변적 기류제한(예: 기관지확장제 가역성, 기도 과민성) | 치료 후 FEV ₁ 이 호전될 수 있으나, 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC < 0.7은 지속 | 기류제한이 완전히 가역적이지는 않으나 종종 현재 혹은 과거의 가변적 기류제한 | <input type="checkbox"/> 가변적 기류제한 (폐활량, 최대호기유량) | <input type="checkbox"/> 지속적 기류제한(기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC < 0.7) |
| 증상 사이의 폐기능 과거력/가족력 | 정상일 수 있음 | 지속적인 기류제한 | 지속적인 기류제한 | <input type="checkbox"/> 정상 | <input type="checkbox"/> 비정상 |
| 경과 | 다수의 환자가 아동기에 알레르기나 천식의 과거력 그리고/혹은 천식 가족력 있음 | 유해입자와 가스에 노출 과거력 (주로 흡연과 생체연료) | 과거에 의사에 의해 천식 진단받은 적 있음, 알레르기 과거력, 천식 가족력 그리고/혹은 유해입자 노출 과거력 있음 | <input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 천식 진단 <input type="checkbox"/> 천식이나 다른 알레르기 질환 가족력 <input type="checkbox"/> 시간 경과에 따른 증상 악화 없음, 증상은 계절 혹은 해에 따라 가변적임 <input type="checkbox"/> 저절로 호전되거나 기관지확장제 혹은 흡입스테로이드 치료 시 주에 걸쳐 호전 | <input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 COPD, 만성 기관지염, 혹은 폐기종 진단 <input type="checkbox"/> 위험인자에 심한 노출: 흡연, 생체연료 <input type="checkbox"/> 증상은 시간 경과에 따라 서서히 악화됨 (수 년에 걸쳐 진행) <input type="checkbox"/> 속효성기관지확장제에 의한 호전은 제한적임 |
| 흉부 X선 사진 | 대체로 정상 | 심한 과팽창과 COPD의 다른 변화들이 보임 | COPD와 유사 | <input type="checkbox"/> 정상 | <input type="checkbox"/> 심한 과팽창 |
| 급성악화 | 급성악화가 발생하나, 급성악화의 위험은 치료에 의해 상당히 감소됨 | 치료에 의해 감소될 수 있음. 동반질환이 있을 경우 장애에 기여 | 급성악화가 COPD보다 더 흔히 있을 수 있으나 치료에 의해 감소됨 동반질환이 장애에 기여할 수 있음 | 기도질환의 중후군적 진단: 감별표 사용법 천식과 COPD를 가장 잘 감별해 주는 특징을 나열함. 한 환자에 대해 해당사항에 대해 박스에 체크했을 때 천식이나 COPD에 대해 3가지 이상 해당하면, 그 진단을 시사함. 양쪽 수가 비슷하다면, ACOS를 고려해야 함 | |
| 전형적인 기도 염증 | 호산구 그리고/혹은 중성구 | 객담 중성구, 기도 림프구, 전신적 염증 있을 수 있음 | 객담에서 호산구 그리고/혹은 중성구 | | |

(2) 진단기준

연구자 합의를 바탕으로 한 여러가지 진단기준이 제시되어 있으나 연구자마다 조금씩 다르며 아직까지 일반적으로 통용되는 진단기준은 없다^{44,45,47}. 폐기능검사를 기준으로 하면, 기관지확장제 투여 후 FEV₁/FVC < 70%인 비가역성 기류 제한을 보이면서 메타콜린 혹은 만니톨 등의 검사로 증명된 기도과민성을 보이는 경우다⁴⁴. ACOS의 폐활량 측정 소견을 천식, COPD과 비교하여 표 3-10에 제시하였다. 스페인 연구자들은 그 외에 임상양상을 추가하여 주 진단기준으로 1) 기관지확장제 투여 후 FEV₁ ≥ 15% 이면서 ≥ 400 mL의 증가 2) 객담 내 호산구 증가 3) 40세 이전의 천식 진단을, 부 진단기준으로 1) 총 IgE의 증가 2) 아토피 과거력 3) 기관지확장제 투여 후 FEV₁ ≥ 12% 이면서 ≥ 200 mL의 증가가 2번 이상 나타남을 제시하였고, 이 중 주 진단기준이 2개 이상이거나 주 진단기준이 1개이면서 부 진단기준이 2개 이상 충족되면 ACOS로 진단할 것을 제시하였다⁴⁵. 또 다른 연구자들은 주 진단기준으로 1) 같은 환자에서 천식과 COPD를 모두 진단받은 경우 2) 아토피의 과거력 혹은 증명된 검사 결과 3) 40세 이상 4) 기관지확장제 투여 후 FEV₁ < 80% 이면서 FEV₁/FVC < 70%를, 부 진단기준을 기관지확장제 투여 후 FEV₁ ≥ 15% 또는, ≥ 12%이면서 ≥ 200 mL인 경우로 제시하였다⁴⁷. 이런 진단기준들은 모두 ACOS에 아주 예민하지도, 그렇다고 매우 특이하지도 않은 단점을 갖고 있다.

표 3-10. 천식, COPD, ACOS에서의 폐활량 검사 특징

| 폐활량 변수 | 천식 | COPD | ACOS |
|--|--|---|--|
| 기관지확장제 투여 전 혹은 후 FEV ₁ /FVC 정상 | 진단에 적합 | 진단에 적합하지 않음 | 만성적 기류제한의 다른 증거가 없다면 적합하지 않음 |
| 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC < 0.7 | 기류제한을 가리키나, 저절로 혹은 치료 후 호전될 수 있음 | 진단에 필요함(GOLD) | 대체로 있음 |
| FEV ₁ ≥ 80% | 진단에 적합(천식조절이 잘 되거나 증상 사이에) | 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ /FVC < 0.7이라면 경증 기류제한(GOLD A 혹은 B) | 경증 ACOS 진단에 적합 |
| FEV ₁ < 80% | 진단에 적합 천식악화의 위험 요인 | 기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인 | 기류제한 중증도의 지표이며, 향후 급성악화 및 사망에 대한 위험 요인 |
| 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ ≥ 12%이면서 ≥ 200 mL 증가 (가역적 기류제한) | 천식 경과 중 흔하나, 잘 조절되거나 조절제 사용 시에는 나타나지 않을 수 있음 | 흔하며 FEV ₁ 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACOS 또한 고려해야 함 | 흔하며 FEV ₁ 이 낮다면 더욱 가능성이 높으나, ACOS 또한 고려해야 함 |
| 기관지확장제 투여 후 FEV ₁ > 12%이면서 > 400 mL 증가 (현저한 가역성) | 천식 확률 높음 | COPD에서는 흔하지 않음. ACOS를 고려해야 함 | ACOS 진단에 적합함 |

(3) 유병률과 위험인자

ACOS의 유병률에 대해서는 연구가 많지 않은 편이며, 연구마다 ACOS의 정의가 달라 아직까지 정확한 유병률을 제시하는데 한계가 있다. 현재까지 연구 결과에서 공통적으로 관찰되는 점은 ACOS의 유병률이 결코 낮지 않다는 것이다. 문헌마다 차이는 있지만 폐쇄성 폐질환환자 중 ACOS의 유병률은 약 15~55%이며⁴⁴, 나이와 성별에 따라 차이가 있다. ACOS 발병의 위험인자로는 10갑년 이상의 흡연, 아토피, 유년기의 중증천식, 고령 등이 있다⁴⁷. 고령에서 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 두 질환의 감별이 어려우며, 많은 환자들이 ACOS의 소견을 보인다.

(4) 병태생리

천식은 알레르기 반응을 특징으로 하는 호산구성 염증 질환이고, COPD는 흡연 등의 독성물질 노출에 의한 호중구성 염증 질환이다. 그러므로 천식과 COPD는 여러 가지 검사들에 의해 차이점을 보이게 된다(표 3-11). 하지만 이런 각각의 특징들이 반대의 질환에서도 흔하게 관찰될 수 있다. 담배를 피우는 천식 환자의 경우 기도에서 호중구성 염증 반응이

흔하게 관찰되고, 이런 환자들은 스테로이드에 의한 치료 반응이 떨어진다. 또한, COPD 급성 악화 환자에서 호산구성 염증 반응이 관찰되기도 한다. 따라서 두 질환의 병태생리가 상당부분 중복됨을 알 수 있다. 또한 기본적으로 두 질환 모두 폐쇄성 폐질환이라는 공통된 특징을 가지고 있다. 기도염증, 기류제한, 그리고 기도과민성과 같은 특징들은 천식과 COPD에서 공통적으로 보이는 특징들이다. 이런 사실들을 종합해 보면 ACOS 환자들은 천식과 COPD에서 보일 수 있는 흔한 병태생리가 중복되어 나타날 것으로 생각할 수 있다.

표 3-11. 천식과 COPD 감별 시 사용되는 특수 검사

| | 천식 | COPD |
|---------------------------------|---|---|
| 폐기능 | | |
| 폐확산능(DLco) | 정상(혹은 약간 상승) | 감소된 경우가 많음 |
| 동맥혈가스 | 악화 사이에는 정상 | 심한 경우 악화 사이에 만성적으로 비정상일 수 있음 |
| 기도과민성 | 천식과 COPD를 감별하는데 자체로는 유용하지 않으나, | 정도가 심한 경우 천식에 가까움 |
| 영상 | | |
| 고해상 CT | 대체로 정상이나 air trapping과 기관지벽 비후 소견 보일 수 있음 | Air trapping 혹은 폐기종을 나타내는 저음영 영역을 정량화 할 수 있음 기관지벽 비후와 폐고혈압의 특징적 소견들이 보일 수 있음 |
| 염증 표지자 | | |
| 아토피 관련 검사 (특히 IgE, 피부 단자 검사) | 천식 가능성을 다소 증가시킴 진단에 필수적이지는 않음 | 유병률에 따름 COPD를 배제 못함 |
| 호기산화질소(FENO) | 비흡연자에서 >50 ppb일 경우 호산구성 기도 염증을 시사함 | 대체로 정상 현재 흡연가에서 낮음 |
| 혈액 호산구 증가증 객담 염증세포 분석 | 천식진단을 시사함 감별진단에서의 역할은 정립되지 않았음 | 악화 시 있을 수 있음 |

(5) 임상양상

기존의 연구에서 ACOS 환자들의 임상 양상은 각각의 질환에 비해 나쁜 편으로, 천식이나 COPD 환자에 비해 삶의 질이 낮으며⁴⁸, 잦은 악화를 경험하였다⁴⁹. 또한 ACOS가 아닌 COPD 환자와 비교해도 훨씬 더 자주 응급실을 방문하였고, 자주 입원하였으며, 의료비 지출도 많았다⁵⁰. 미국 NHANES III 대상 환자를 수년간 추적관찰한 결과 천식이나 COPD 환자에 비해 유의하게 사망률이 높았다⁵¹.

(6) 치료

약물치료뿐만 아니라 금연, 호흡재활, 인플루엔자 및 폐렴구균 백신접종과 동반질환의 치료를 같이 병행해야 한다⁵². 흡연은 호흡기증상을 증가시키며 연간 FEV₁ 감소 정도를 가속화 시키고, 흡입스테로이드와 전신스테로이드 치료 효과를 감소시키므로 금연을 강력하게 권고한다. 아토피가 있다면 알레르기항원 회피요법도 고려한다. 천식과 COPD 환자들에 대한 약물치료 연구에서 ACOS 환자들은 제외되어 있고, ACOS 환자들을 대상으로 시행된 무작위 대조군 연구가 없어서 효과적인 약물치료에 대한 근거가 부족하다. 일반적으로 ACOS 환자들에서 흡입스테로이드의 투여를 고려해야 하며, 천식환자의 치료와 비슷하게 증상조절, 폐기능 및 객담 호산구 유무에 따라 용량을 조절해야 한다. 또한 증상이 조절되지 않는 심한 ACOS 환자는 흡입스테로이드 + 흡입지속형베타작용제 + 흡입항콜린제의 3제 요법을 고려할 수 있다. ACOS 환자들에서 흡입스테로이드를 갑자기 중단하면 일부 환자들에서 악화가 발생할 수 있어 주의가 필요하다. 하지만, 흡입스테로이드가 ACOS 환자의 악화 발생을 줄이고 생존율을 증가시키는 지에 대한 근거는 부족하며, 폐렴 발생과의 연관성에 대한 근거도 부족하다. ACOS 환자들에서 흡입지속형베타작용제 단독사용이 사망 위험을 증가시키는지에 대해서도 주의 깊은 관찰과 추가연구가 필요하다. 천식환자에서 흡입스테로이드가 이환율과 사망률

감소에 가장 중요한 약제이기 때문에 천식이나 ACOS 가능성이 높고 COPD의 가능성이 불확실할 경우 천식 진료지침에 따라 흡입스테로이드 +/- 흡입지속성베타작용제 사용을 추천하며, 흡입 지속성베타작용제의 단독 사용은 피한다. COPD 가능성이 높은 경우는 흡입 지속성베타작용제/ 흡입지속성항콜린제 +/- 흡입스테로이드 사용을 추천하며, 흡입스테로이드의 단독 사용은 피하는 것이 좋다. 치료에 반응이 없거나 증상이 지속되는 경우, 진단이 불확실한 경우, 비정상적인 증상과 징후가 있는 경우와 치료에 영향을 줄 만한 동반질환이 있는 경우에는 전문가에게 의뢰한다. ACOS 약화의 치료에 대한 연구는 아직 없으므로 현재로서는 천식과 COPD 약화 치료 지침에 근거하여 상황에 따라 결정한다. 천식 치료제로 사용되는 항류코트리엔제는 2~6주간 사용하여 임상적 반응이 명백하게 없거나 FENO가 50% 이상 감소하지 않으면 중단한다. 저용량 테오필린의 투여는 스테로이드 저항성을 줄일 목적으로 혈장 농도를 낮게 (<5~10 mg/L) 유지하면서 사용해볼 수 있으나 2~6주간 사용하여 임상적 호전이 없으면 중단한다. 전신 스테로이드가 필요하면 시험적 투여를 하여 반응이 있는 경우(증상조절, FENO >50% 이상 감소, FEV₁ >5% 이상 증가), 저용량으로 유지해볼 수 있다. 천식 치료제인 항 IgE 항체(오말리주맵: Omalizumab) 및 COPD 치료제로 사용되는 roflumilast는 추가 연구가 필요하며, 전문가가 판단하여 투여 여부를 결정해야 한다.

3) 기타 감별질환

(1) Churg-Strauss 증후군

Churg-Strauss 증후군(Churg-Strauss syndrome, CSS; eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)는 심한 천식과 혈액, 조직내의 호산구증가를 보이는 드문 전신 혈관염이다(표 3-12). 평균 진단 연령은 48세이며, 남녀 성비는 같다⁵³. 항호중구성 세포질항체(antineutrophilic cytoplasmic antibodies, ANCA)는 환자의 30~40%에서 확인된다⁵⁴.

전신 장기 침범이 가능한데 가장 흔한 침범 부위는 폐(38~77%)이며, 환자의 70%에서 알레르기 비염, 부비동염이나 부비동 폴립증(sinus polyposis)의 병력이 있고, 피부 병변은 40~75%에서, 말초 신경염은 64~75%에서 나타난다^{53,55}. ANCA 양성 환자에서 다발성신경염, 사구체신염이 흔하고 음성 환자에서 폐침범, 심근병증이 흔하다. 폐외 침범(심장, 신경계, 소화관, 신장)의 경우 유병률 및 사망률과 관계가 있다. 감염 요인, 약물(macrolide, carbamazepine, quinine), 탈갑작, 백신 등에 의해 CSS가 유발될 수도 있다⁵⁶⁻⁵⁹. 항류코트리엔제를 사용하는 환자에서 CSS가 발생한 보고들이 있으나 직접적인 관련에 대한 결론은 없다⁶⁰. 항IgE 치료제인 오말리주맵(omalizumab)을 사용하면서 스테로이드를 중단 후 CSS가 발생하기도 한다⁶¹. 이는 장기간 스테로이드 치료로 CSS가 일부 억제되어 있다가 스테로이드 중단 후 생기는 것으로 추정된다⁶². CSS의 예후는 다른 혈관염에 비해 좋으며, 5년 생존율은 97%에 이르나, 진단 당시 질환의 정도와 장기 침범 여부에 따라 달라지며, 재발이 드물지 않다⁶³. 주로 스테로이드로 치료하고, 치료가 잘 되지 않는 환자에서 특히 cyclophosphamide 등의 면역억제제를 같이 사용하기도 한다⁶⁴.

천식은 CSS의 주요 임상 양상이며, 환자의 90% 이상에서 진단 당시 관찰되는데 천식은 CSS에서 평균 9년 정도 선행하여 나타난다⁶⁵. CSS는 중증천식에서 동반되는 경우가 많으므로⁶⁰, 잘 조절되지 않고 지속적인 경우 스테로이드 투여가 필요한 천식 환자에서 감별해야 할 질환 중 하나이다⁶⁶.

표 3-12. Churg-Strauss 증후군 진단기준(미국 류마티스학회 분류)⁶⁷

| |
|---|
| 천식 혈액 내 호산구증가(전체 백혈구중 10% 초과) 단일신경병증 또는 다발성 신경병증 흉부X선에서 폐침윤 소견 부비동 이상소견(부비동염, 부비동 폴립) 호산구 침윤을 동반한 혈관염 조직소견 |
| 6개의 진단기준에서 4개 이상 만족 시 진단 |

(2) 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증

알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)는 *Aspergillus fumigatus*에 의한 과민반응에 의해 발생하는 면역폐질환이다. 종종 천식(천식 환자의 2~32%)이나 낭성섬유증 환자(2~15%)에서 동반된다⁶⁸. 남녀 성비는 같고, 20~30대에서 주로 발생한다. 다양한 임상 양상 및 방사선학적인 소견을 보이는데, 흔히 조절되지 않는 천식, 객혈, 기침과 객담, 반복되는 폐침윤, 기관지 확장증을 보인다^{69,70} (표 3-13). 그외 미열, 체중 감소, 권태, 피로를 보이기도 하고, 31~69%에서 검은 갈색 객담을 보이고 증상 없이 발견될 수도 있다. 아스페르길루스 항원에 대한 즉시형 피부반응이 ABPA의 특징이며, 민감도는 약 90%이나 ABPA 없는 천식 환자의 40%에서 양성을 보일 수 있다⁶⁸. 혈청 총 IgE 수치는 진단 및 추적 관찰에 유용하다. 흔히 관찰되는 흉부 CT 소견은 기관지확장증, 기관지내 점액, 중심소엽성결절, 모자이크 음영이다⁷¹. ABPA의 조기 진단과 전신 스테로이드의 사용은 급성 악화의 치료 및 재발을 예방하고 폐기능을 보전하고, 비가역적인 손상을 막는데 필수적이다. ABPA 환자에서 항진균제 (itraconazole, voriconazole)를 사용하면 스테로이드 사용량을 줄일 수 있고, 천식 조절에 도움이 된다⁷². 최근 항 IgE 치료제인 오말리주맵을 중증 천식 환자에서 투여 후 호전 경과를 보인 경우가 보고되었다⁷³.

표 3-13. 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 진단기준^{74,75}

| 진단기준 |
|---------------------------------------|
| 천식 |
| <i>Aspergillus</i> 에 대한 즉시형 피부반응검사 양성 |
| 혈청 총 IgE 상승 (>1,000 IU/mL) |
| <i>A. fumigatus</i> 특이 IgG 와 IgE 상승 |
| 폐침윤 |
| 중심성 기관지확장증 |
| 호산구증가증 |
| 혈청 IgG <i>Aspergillus</i> 침강항체 양성 |

8개 기준 중 6개 이상 만족하면 진단 확실

(3) 특발성 만성 호산구성 폐렴

특발성 만성 호산구성 폐렴(Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia)은 감염이나 약물 등의 명확한 원인 없이 폐 실질에 호산구가 침윤되어 발생하는 질환이다⁷⁶. 여성에서 더 많이 발생하며 환자의 대부분은 비흡연가로 흔히 천식이 동반되거나 선행한다^{77,78}. 환자의 1/2 정도는 아토피의 과거력이 있다.

증상은 서서히 진행하여 평균 증상 기간은 약 4개월 정도로 기침, 호흡곤란, 흉통 뿐만 아니라 발열, 체중감소, 쇠약감 등의 전신증상이 동반된다. 특발성 만성 호산구 폐렴에 대한 진단 기준은 없다. 일반적으로 혈청 호산구 및 IgE가 증가되어 있고 기관지폐포세척액에서 호산구가 증가되어 있는데 흔히 25%가 넘는다^{78,79}. 흉부X선 소견은 양측 폐의 말초 및 흉막 주위 부근에 음영이 증가된 소견을 보일 수 있다^{76,78,80,81}. 흉부 CT에서는 폐 말초부위에 반점형의 경화소견이 흔히 발견된다. 흉수 및 공동은 드물다⁸². 폐기능검사에서는 폐쇄성 혹은 제한성 장애 소견이 관찰된다.

대부분의 경우 치료를 위해 전신스테로이드를 사용하며 치료에 대한 반응 및 예후는 좋다. 질환의 중증도에 따라 전신스테로이드의 용량을 결정하며 치료 기간은 보통 4~8주 정도이다. 그러나 스테로이드를 감량하는 과정에서 재발 및 악화가 흔히 발생하므로 이에 대한 추적관찰이 필요하다.⁸⁰

(4) 비천식성 호산구성 기관지염

비천식성 호산구성 기관지염(non-asthmatic eosinophilic bronchitis, NAEB)는 병리학적으로 객담과 조직 내에서 호산구 증가를 보여 천식과 유사하지만, 증상이나 폐기능에서 기도폐쇄가 없고 생리학적으로 기도과민성이 없다는 점에서

천식과 구별되는 질환이다.⁸³ 유도객담내 호산구가 3% 이상이면서 기도과민성이 없을 때 진단이 가능하다. 만성 기침의 중요한 원인으로 만성 기침으로 전문의에게 의뢰된 환자의 10~30%를 차지한다^{84,85}.

천식과는 달리 NAEB에서는 기도평활근 내 비만세포 침윤이 없어 기도과민성을 보이지 않는 것으로 생각되며⁸⁶, NAEB에서는 점막하 비만세포 침윤으로 히스타민 등의 분비가 증가되어 기침을 일으킨다⁸⁷.

NAEB의 치료는 흡입스테로이드가 중심이 되지만 드물게 증상 조절을 위해 경구스테로이드를 쓰는 경우도 있다. 그러나, 흡입스테로이드 약물 간의 차이, 치료 용량이나 치료 기간에 대한 근거는 부족한 상태이다. NAEB의 자연 경과는 잘 알려져 있지 않지만 천식이나 만성 기도폐쇄가 발생할 수 있다⁸⁸.

참고문헌

1. Reddel HK, Hurd SS, FitzGerald JM. World Asthma Day. GINA 2014: a global asthma strategy for a global problem. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 2014;18:505-6.
2. Yssel H, Abbal C, Pene J, Bousquet J. The role of IgE in asthma. Clin Exp Allergy 1998;28 Suppl 5:104-9; discussion 17-8.
3. Boulet LP, FitzGerald JM, Levy ML, et al. A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care. Eur Respir J 2012;39:1220-9.
4. British Guideline on the Management of Asthma. Thorax 2008;63 Suppl 4:iv1-121.
5. Killian KJ, Watson R, Otis J, St Amand TA, O'Byrne PM. Symptom perception during acute bronchoconstriction. American journal of respiratory and critical care medicine 2000;162:490-6.
6. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. American journal of respiratory and critical care medicine 2010;181:315-23.
7. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine 1995;152:1107-36.
8. Choi JK, Paek D, Lee JO. Normal Predictive Values of Spirometry in Korean Population. Tuberc Respir Dis 2005;58:230-42.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J 2005;26:948-68.
10. Sawyer G, Miles J, Lewis S, Fitzharris P, Pearce N, Beasley R. Classification of asthma severity: should the international guidelines be changed? Clin Exp Allergy 1998;28:1565-70.
11. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. Thorax 1992;47:162-6.
12. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010;138:18s-24s.
13. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. J Allergy Clin Immunol 1992;89:23-30.
14. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. The Journal of allergy and clinical immunology 1985;75:573-7.
15. van Haren EH, Lammers JW, Festen J, Heijerman HG, Groot CA, van Herwaarden CL. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respiratory Medicine 1995;89:209-14.
16. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to airflow obstruction and cold air responsiveness. Thorax 1984;39:912-8.
17. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. American journal of respiratory and critical care medicine 1996;154:866-9.
18. Kharitonov S, Alving K, Barnes PJ. Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J 1997;10:1683-93.
19. American Thoracic S, European Respiratory S. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. American journal of respiratory and critical care medicine 2005;171:912-30.
20. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. American journal of respiratory and critical care medicine 2011;184:602-15.
21. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute,; 2007.
22. Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop report: National Heart, Lung and Blood Institute: National Institutes of Health; 2014 May.6,2014.
23. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske Jr RF, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. American journal of respiratory and critical care medicine 2004;170:426-32.
24. Colice GL, Burt J, Song J, Stampone P, Thompson PJ. Categorizing asthma severity. American journal of respiratory and critical care medicine 1999;160:1962-7.

25. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guilbert TW, et al. The burden of asthma in the United States: level and distribution are dependent on interpretation of the national asthma education and prevention program guidelines. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;166:1044-9.
26. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170:836-44.
27. Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
28. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
29. van Rensen EL, Sont JK, Evertse CE, et al. Bronchial CD8 cell infiltrate and lung function decline in asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:837-41.
30. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;178:218-24.
31. Llewellyn P, Sawyer G, Lewis S, et al. The relationship between FEV1 and PEF in the assessment of the severity of airways obstruction. *Respirology* 2002;7:333-7.
32. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
33. Cowie RL, Underwood MF, Revitt SG, Field SK. Predicting emergency department utilization in adults with asthma: a cohort study. *J Asthma* 2001;38:179-84.
34. Goodwin RD, Fergusson DM, Horwood LJ. Asthma and depressive and anxiety disorders among young persons in the community. *Psychol Med* 2004;34:1465-74.
35. Eisner MD, Katz PP, Yelin EH, Shiboski SC, Blanc PD. Risk factors for hospitalization among adults with asthma: the influence of sociodemographic factors and asthma severity. *Respiratory research* 2000;2:53.
36. Diette GB, Krishnan JA, Dominici F, et al. Asthma in older patients: factors associated with hospitalization. *Archives of internal medicine* 2002;162:1123-32.
37. Fuhlbrigge AL, Kitch BT, Paltiel AD, et al. FEV1 is associated with risk of asthma attacks in a pediatric population. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2001;107:61-7.
38. Li D, German D, Lulla S, Thomas RG, Wilson SR. Prospective study of hospitalization for asthma. A preliminary risk factor model. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:647-55.
39. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *The European respiratory journal* 1999;13:904-18.
40. Reddel HK, Jenkins CR, Marks GB, et al. Optimal asthma control, starting with high doses of inhaled budesonide. *The European respiratory journal* 2000;16:226-35.
41. Santanello NC, Davies G, Galant SP, et al. Validation of an asthma symptom diary for interventional studies. *Archives of disease in childhood* 1999;80:414-20.
42. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:410-8.
43. Feldman C. Bronchiectasis: new approaches to diagnosis and management. *Clinics in chest medicine* 2011;32:535-46.
44. Gibson P, Simpson J. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax* 2009;64:728-35.
45. Soler-Cataluna JJ, Cosio B, Izquierdo JL, et al. Consensus document on the overlap phenotype COPD-asthma in COPD. *Archivos de bronconeumologia* 2012;48:331-7.
46. Bleecker ER. Similarities and differences in asthma and COPD. The Dutch hypothesis. *Chest* 2004;126:93S-5S; discussion 159S-61S.
47. Louie S, Zeki AA, Schivo M, et al. The asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: pharmacotherapeutic considerations. *Expert review of clinical pharmacology* 2013;6:197-219.
48. Kauppi P, Kupiainen H, Lindqvist A, et al. Overlap syndrome of asthma and COPD predicts low quality of life. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2011;48:279-85.
49. Hardin M, Silverman E, Barr R, et al. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res* 2011;12:127.
50. Rhee C, Yoon H, Yoo K, et al. Medical utilization and cost in patients with overlap syndrome of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *COPD* 2014;11:163-70.
51. Diaz-Guzman E, Khosravi M, Mannino D. Asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and mortality in the U.S.

- population. *COPD* 2011;8:400-7.
52. McDonald V, Simpson J, Higgins I, Gibson P. Multidimensional assessment of older people with asthma and COPD: clinical management and health status. *Age Ageing* 2011;40:42-9.
 53. Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Current opinion in rheumatology* 2007;19:25-32.
 54. Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-35.
 55. Sinico RA, Bottero P. Churg-Strauss angiitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23:355-66.
 56. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
 57. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003;48:814-23.
 58. Imai H, Nakamoto Y, Hirokawa M, Akihama T, Miura AB. Carbamazepine-induced granulomatous necrotizing angiitis with acute renal failure. *Nephron* 1989;51:405-8.
 59. Dietz A, Hubner C, Andrassy K. [Macrolide antibiotic-induced vasculitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Laryngorhinootologie* 1998;77:111-4.
 60. Harrold LR, Patterson MK, Andrade SE, et al. Asthma drug use and the development of Churg-Strauss syndrome (CSS). *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16:620-6.
 61. Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, Lawrence-Miyasaki L. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. *Chest* 2009;136:507-18.
 62. Churg A, Brallas M, Cronin SR, Churg J. Formes frustes of Churg-Strauss syndrome. *Chest* 1995;108:320-3.
 63. Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, et al. Churg-Strauss syndrome with poor-prognosis factors: A prospective multicenter trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2007;57:686-93.
 64. Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, Mahr A, Mouthon L, Le Toumelin P. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011;90:19-27.
 65. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. *Arthritis Rheum* 2013;65:270-81.
 66. Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guideline for adult asthma. *Allergol Int* 2011;60:115-45.
 67. Masi AT, Hunder GG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). *Arthritis Rheum* 1990;33:1094-100.
 68. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Aspergillus hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with bronchial asthma: systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:936-44.
 69. Greenberger PA. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:685-92.
 70. Greenberger PA, Patterson R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:646-50.
 71. Panchal N, Bhagat R, Pant C, Shah A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: the spectrum of computed tomography appearances. *Respir Med* 1997;91:213-9.
 72. Wark PA, Gibson PG, Wilson AJ. Azoles for allergic bronchopulmonary aspergillosis associated with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD001108.
 73. Perez-de-Llano LA, Vennera MC, Parra A, et al. Effects of omalizumab in Aspergillus-associated airway disease. *Thorax* 2011;66:539-40.
 74. Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris KE. Clinical and immunologic criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 1977;86:405-14.
 75. Patterson R, Greenberger PA, Halwig JM, Liotta JL, Roberts M. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. Natural history and classification of early disease by serologic and roentgenographic studies. *Arch Intern Med* 1986;146:916-8.
 76. Carrington CB, Addington WW, Goff AM, et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *The New England journal of medicine* 1969;280:787-98.
 77. Marchand E, Etienne-Mastroianni B, Chanez P, et al. Idiopathic chronic eosinophilic pneumonia and asthma: how do they influence each other? *The European respiratory journal* 2003;22:8-13.
 78. Marchand E, Reynaud-Gaubert M, Lauque D, Durieu J, Tonnel AB, Cordier JF. Idiopathic chronic eosinophilic

- pneumonia, A clinical and follow-up study of 62 cases, The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires (GERM"O"P), *Medicine* 1998;77:299-312.
79. Matsuse H, Shimoda T, Fukushima C, et al. Diagnostic problems in chronic eosinophilic pneumonia, *The Journal of international medical research* 1997;25:196-201.
 80. Naughton M, Fahy J, FitzGerald MX. Chronic eosinophilic pneumonia. A long-term follow-up of 12 patients. *Chest* 1993;103:162-5.
 81. Jederlinic PJ, Sicilian L, Gaensler EA. Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine* 1988;67:154-62.
 82. Laufs U, Schneider C, Wassermann K, Erdmann E. Chronic eosinophilic pneumonia with atypical radiographic presentation. *Respiration; international review of thoracic diseases* 1998;65:323-6.
 83. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;1:1346-8.
 84. Ayik SO, Basoglu OK, Erdinc M, Bor S, Veral A, Bilgen C. Eosinophilic bronchitis as a cause of chronic cough. *Respiratory medicine* 2003;97:695-701.
 85. Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:406-10.
 86. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *The New England journal of medicine* 2002;346:1699-705.
 87. Brightling CE, Ward R, Woltmann G, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:878-82.
 88. Niimi A, Matsumoto H, Mishima M. Eosinophilic airway disorders associated with chronic cough. *Pulmonary pharmacology & therapeutics* 2009;22:114-20.

1. 치료 약제의 소개
2. 면역치료
3. 위험인자의 관리 및 예방
4. 천식의 치료 및 모니터링

요점

치료 약제의 소개

- 천식 치료 약제는 조절제와 증상완화제가 있다. 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 장기간 매일 꾸준히 사용하는 약제이고, 증상완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로서 필요할 때만 사용한다.
- 천식 치료 약제는 여러 가지 방법(흡입, 경구, 주사)으로 사용할 수 있다. 흡입제의 주요 장점은 약제를 직접 기도에 전달하여 고농도의 약제가 기도점막으로 투여되며, 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 점이다.
- 조절제 중 흡입스테로이드는 현재 사용하는 조절제 중에서 항염증 효과를 가지는 가장 효과적인 약제로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).
- 천식환자에서 증상완화제의 사용 횟수가 많아지면, 천식 조절이 잘 되지 않는다는 것을 뜻하므로 의사는 치료 약제를 재평가하여야 한다.

면역치료

- 면역치료는 원인이 되는 알레르기항원에 대한 과민반응을 감소시킴으로써 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.
- 엄격한 환경 회피와 흡입스테로이드를 포함한 적절한 치료에도 천식 조절이 어려운 환자에서 임상양상과 부합하는 알레르기 항원이 규명되면, 피하 주사를 통한 면역치료를 시행할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 18).

위험인자의 관리 및 예방

- 천식에서 약물치료는 증상조절과 삶의 질을 개선하는데 매우 효과적이다. 하지만, 가능하다면 위험인자에 대한 노출을 줄이거나 피하여 천식의 발병 및 천식 증상의 발현을 예방하고 천식 악화를 방지할 수 있는 수단을 동원해야 한다.
- 천식은 ‘유발인자’라고 불리는 알레르기항원, 바이러스 감염, 공기 오염, 약 등을 포함한 다양한 위험인자에 의해 악화될 수 있다.
- 일부 범주의 위험인자에 대한 노출을 줄임으로써 천식조절을 향상시키고 약물 사용을 줄일 수 있다.

천식의 치료 및 모니터링

- 흡입스테로이드는 천식 조절상태를 유지하는데 가장 효과적인 예방약물로 가능한 모든 천식 환자에서 사용해야 한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).
- 천식의 1단계 치료는 필요할 때 사용하는 흡입속효성베타작용제 단독요법이다.
- 규칙적으로 매일 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 것은 천식 증상을 줄이고 천식과 관련된 급성악화, 입원, 사망의 위험성을 줄인다.
- 저용량 흡입스테로이드에도 증상이나 급성악화가 지속되면, 단계 올림 치료를 고려한다.
 - 흡입스테로이드/지속성베타작용제가 선호된다.
 - 다른 치료에도 불구하고 급성악화가 지속되면, 저용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제(beclomethasone/formoterol 혹은 budesonide/formoterol) 유지 및 완화제 요법이 조절제 유지와 필요에 따른 속효성베타작용제 요법보다 급성악화의 위험성을 줄이는데 효과적이다.
- 단계 올림 치료를 고려할 때는 흡입 방법, 순응도, 지속적인 알레르기항원의 노출과 동반 질환 유무를 먼저 확인하고 개선해야 한다.
- 단계 내림은 3개월 동안 천식이 잘 조절되고 유지되었을 때, 증상과 급성악화를 조절할 수 있는 가장 낮은 단계의 효과적인 치료를 찾는 것이다.
- 환자에게 행동지침을 제공하고 면밀히 모니터링하며 추적관찰 일정을 알려준다.
- 모든 천식 환자에게 흡입제 교육을 시행하고, 증상이 간헐적이라도 조절제를 잘 유지하도록 격려하고, 천식에 대한 자기관리를 교육한다.
- 최적화된 약물치료에도 불구하고 급성악화를 지속적으로 경험하는 환자에게는 교정 가능한 위험 인자를 찾아서 치료한다.

1 | 치료 약제의 소개

1) 조절제

(1) 흡입스테로이드

① 역할

흡입스테로이드는 지속성 천식의 치료 약제 중 가장 효과적인 항염증 약제로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을

권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1). 흡입스테로이드는 천식 증상을 감소시키고, 삶의 질을 호전시키며, 폐기능을 개선시키고¹, 기도과민성을 감소시키고², 기도 염증을 조절하며³, 악화의 빈도와 중증도를 감소시키고⁴, 천식으로 인한 사망을 감소시킨다⁵. 그러나, 흡입스테로이드의 사용도 천식을 완치시키지는 못하며, 상당수의 환자에서 흡입스테로이드를 중단하면 수 주에서 수 개월 내에 다시 천식 증상이 악화된다^{6,7}. 흡입스테로이드의 효능과 생체이용률은 약제마다 차이가 있다(표 4-1). 저용량, 중간용량, 고용량 등으로 분류를 하며 하루 400 μg 정도의 budesonide 용량이면 흡입스테로이드의 효능이 나타난다⁸. 용량을 높일수록 이득에 비해 부작용의 위험이 커진다^{8,9}. 흡입스테로이드에 대한 반응이 환자 개개인에 따라 다양하다는 점도 고려해야 한다. 흡연은 흡입스테로이드의 반응을 감소시키기에 흡연자에서는 투여 용량이 증가될 수 있다.

효과적인 천식조절을 위하여 흡입스테로이드의 용량을 증가시키는 것보다는 조절제 중 다른 약제를 추가하는 것이 더 선호된다¹⁰. 증상과 염증 표현형에 따라 반응 정도가 다르기는 하지만 흡입스테로이드의 용량과 천식의 중증 급성악화 예방 사이에는 명확한 상관성이 있다⁴. 따라서, 몇몇 중증 천식환자는 고용량 흡입스테로이드의 지속적인 사용이 도움이 되는 경우도 있다.

② 부작용

흡입스테로이드의 국소 부작용으로 구인두 캔디다증, 목소리 변형, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 정량 흡입기 사용 시 흡입보조기를 사용하면 이러한 국소 부작용을 줄일 수 있으며¹¹, 약제 흡입 후 구강 세척을 하면 구강 캔디다증을 줄일 수 있다. Ciclesonide는 약제가 폐에 도달하여야 활성화되므로 흡입보조기나 구강세척을 하지 않아도 국소 부작용이 적다¹².

흡입스테로이드의 일부는 폐에서 흡수되어 전신 부작용이 나타날 수 있으며, 이런 흡입스테로이드의 전신 부작용의 위험성은 용량, 효능, 투여 기구, 생체이용률, 간에서의 일차 통과대사 및 반감기 등에 따라 차이가 난다¹³. 흡입스테로이드의 종류에 따라라도 전신 부작용은 차이가 있다.

고용량 흡입스테로이드를 장기간 사용하면 멍이 쉽게 들거나¹⁴, 부신 기능의 억제^{11,13}, 골밀도 감소^{15,16} 등이 발생할 수 있다. 또한, 흡입스테로이드의 사용이 백내장¹⁷, 녹내장¹⁸과 관련이 있다는 보고가 있지만 전향적 연구에서는 백내장의 발생을 증가시킨다는 증거는 없었다¹⁹. 이러한 부작용의 임상적인 중요성을 판단하는데 있어서 고용량 흡입스테로이드를 사용하는 중증 천식환자는 경구스테로이드도 동시에 복용하기에, 두 약제의 효과를 분리해서 평가하기에는 어려움이 있다. 한편, 고용량 흡입스테로이드는 결핵의 유병률이 높은 지역에서 결핵의 위험을 증가시킨다는 보고가 있으나²⁰, 활동성 결핵환자에서 금기는 아니다²¹.

표 4-1. 흡입 스테로이드의 일일 용량(성인 천식에 동등한 효능을 보이는 추정 용량)

| 약제 | 저용량(μg/일) | 중간용량(μg/일) | 고용량(μg/일) |
|-----------------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Beclomethasone dipropionate (CFC) | 200~500 | >500~1,000 | >1,000 |
| Budesonide (DPI) | 200~400 | >400~800 | >800 |
| Ciclesonide (HFA) | 80~160 | >160~320 | >320 |
| Fluticasone propionate (DPI) | 100~250 | >250~500 | >500 |
| Fluticasone propionate (HFA) | 100~250 | >250~500 | >500 |
| Mometasone furoate | 110~220 | >220~440 | >440 |
| Triamcinolone acetonide | 400~1,000 | >1,000~2,000 | >2,000 |

CFC: chlorofluorocarbon; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane

(2) 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 복합제

① 역할

중간 용량 흡입스테로이드로 천식 조절이 안되면 흡입지속성베타작용제(inhaled long-acting β 2-agonist, LABA)를 추가한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 5). 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것이 흡입스테로이드 단독 요법에 비해 천식 조절 상태에 더 빨리 도달하고, 천식 증상, 야간 증상을 감소시키고, 폐기능을 호전시키며, 흡입속효성베타작용제의 사용을 감소시키며, 천식 악화의 발생을 줄이고, 천식 관련 입원 위험을 감소시킨다^{22,23}. 또한, 흡입스테로이드의 용량을 줄일 수 있다. 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제를 함께 사용하는 것이 효과적이므로 두 약제를 혼합한 복합제가 사용되고 있다(fluticasone/salmeterol, budesonide/formoterol, beclomethasone/formoterol, fluticasone/formoterol 등). 이 복합제는 환자가 사용하기 편하며 치료 순응도를 높일 수 있으며 지속성베타작용제의 단독 사용을 막을 수 있다²⁴. 또한, formoterol/budesonide 및 formoterol/beclomethasone 복합제는 증상 완화 및 조절제 두 가지에 모두 사용할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 6)²⁵. 운동유발성 기도수축을 예방하는데 있어서도 흡입지속성베타작용제를 흡입스테로이드와 병합하여 사용할 수 있다.

② 부작용

흡입지속성베타작용제의 사용은 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등의 부작용을 일으킬 수 있다. Salmeterol 단독 사용이 천식 관련 사망 위험을 증가시킬 수 있어 반드시 흡입스테로이드와 함께 사용하도록 권고하고 있다²⁶.

(3) 항류코트리엔제

① 역할

항류코트리엔제는 류코트리엔수용체 길항제인 montelukast, pranlukast, zafilukast 등과 류코트리엔 합성 억제제인 zileuton이 있다. 항류코트리엔제는 약간의 기관지 확장효과를 나타내며, 기침을 줄이고, 폐기능을 호전시키고, 기도 염증을 감소시키며, 천식 악화를 감소시킨다²⁷. 아스피린 과민성 천식환자에서 항류코트리엔제가 특히 도움이 된다. 경증 지속성 천식환자에서 흡입스테로이드 대신 사용될 수 있으나, 항류코트리엔제의 단독 사용은 저용량 흡입스테로이드보다 효과가 적다²⁸. 하지만, 초기 유지 치료로 흡입스테로이드 치료를 원하지 않거나, 사용할 수 없는 환자, 흡입스테로이드에 심한 부작용을 보인 환자, 혹은 알레르기성 비염을 동반한 환자 등 일부의 경우 초기 유지치료로 사용할 수 있다²⁸⁻³⁰. 65세 이상의 천식 환자에게 흡입스테로이드대신 항류코트리엔제를 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 8). 흡입스테로이드에 추가하여 사용하는 것은 스테로이드 용량을 줄일 수 있고, 저용량 혹은 고용량 흡입스테로이드로 잘 조절이 되지 않는 경우에 항류코트리엔제를 추가하면 증상 조절에 도움이 되지만, 흡입지속성베타작용제를 추가하는 경우보다는 효과가 적다³¹.

② 부작용

항류코트리엔제는 부작용이 경미하다. 하지만, zileuton은 간독성이 있을 수 있어 이 약제의 사용 시 간기능 검사를 추적하도록 한다.

(4) 전신스테로이드

① 역할

천식이 조절이 잘 되지 않는 경우, 경구스테로이드를 장기간(2주 이상) 사용하는 경우가 있다. 그러나 부작용의 위험이 크기 때문에 가능한 사용을 자제해야 한다. 천식 환자에서 전신스테로이드의 사용에 비해 장기간 흡입스테로이드의 사용이 치료 지수(therapeutic index, effect/side effect)가 더 좋은 것으로 알려져 있다^{32,33}. 만일 장기간 경구스테로이드의 사용이 필요하다면, 전신 부작용을 최소화하도록 노력해야 한다. 투여 방법으로는 주사제보다 경구 치료가 좋은데, 그 이유는 광물코르티코이드(mineralocorticoid) 효과가 적고, 반감기가 비교적 짧으며, 근육에 대한 부작용이 적고,

천식 조절에 필요한 용량을 최소량으로 맞추기 수월하기 때문이다.

② 부작용

전신스테로이드를 장기간 사용 시 발생하는 부작용에는 골다공증, 고혈압, 당뇨병, 시상하부-뇌하수체-부신축 억제, 백내장, 녹내장, 비만, 피부 얇아짐, 근력 약화 등이 있다. 장기간 전신스테로이드를 사용하는 경우 골다공증을 예방하는 치료를 해야 한다. 결핵, 기생충감염, 골다공증, 녹내장, 당뇨병, 우울증, 소화성 궤양이 있는 환자의 경우, 전신스테로이드의 사용이 필요한 상황에서는 특별히 부작용에 대한 주의를 기울여야 하며 자주 진료받기를 권장한다.

(5) 항 IgE 항체

① 역할

항 IgE 항체(omalizumab)는 혈청 IgE 농도가 상승한 환자에서 제한적으로 사용할 수 있는 약제이다. 현재 적응증은 흡입스테로이드와 지속성베타작용제로 천식조절이 되지 않고, 혈청 IgE가 상승되어 있는 심한 알레르기성 천식 환자이다³⁴. 항 IgE 항체는 증상 악화, 증상완화제 사용 횟수 및 스테로이드의 용량을 감소시킨다. 항 IgE 항체가 상기 적응증 외에 임상적으로 도움이 되는 상황에 대해서는 좀 더 연구가 필요하다.

② 부작용

11~50세 환자를 대상으로 한 연구에서 항 IgE 항체는 다른 약제와 비교하여 비슷한 정도의 안정성을 보였다.

(6) 기타 조절제

중증 천식 환자에서 경구스테로이드 사용 용량을 줄일 목적으로 사용되는 여러 가지 조절제가 있다. 이 약제들은 천식 전문가의 감독 하에 일부 환자에게 선택적으로 사용되어야 하며 이 약제가 스테로이드 용량을 줄이는 효과는 있지만 심각한 부작용이 있음을 감안하여야 한다. 두 메타분석에서 저용량 methotrexate가 스테로이드 용량을 줄이는 효과를 보고하였으나 부작용이 많았다. 따라서, methotrexate는 스테로이드의 부작용을 줄이는 효과가 적고 자체 부작용이 심해 스테로이드를 대신하기에는 불충분하다. 일부 환자에서 cyclosporine과 gold를 투여하였을 때 긍정적인 효과가 보고되었다. 천식 환자에서 3주 이상 macrolide를 사용한 연구들의 메타분석에서 macrolide의 사용이 폐기능, 증상, 삶의 질, 기도과민성에 효과를 보이지 못하였다(근거수준: 높음, 권고강도: 약함, 근거표 11)³⁵. Macrolide의 장기 사용에 대한 효과는 연구가 진행되고 있다. Macrolide는 구역, 구토, 복통 등이 흔하며 때로 간에 부작용이 있다. 면역글로불린의 정맥주사는 임상적인 효용성을 보이지 못했다. Methotrexate는 위장관 부작용이 있고, 드물게 간독성, 미만성폐질환, 혈액학적 부작용, 기형 등을 일으키기도 한다.

2) 증상완화제

(1) 흡입속효성베타작용제

흡입속효성베타작용제는 천식의 급성 악화 때 기도 폐쇄를 완화하거나 운동유발천식 환자에서 운동 전 처치로서 일차적으로 사용한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 19). Salbutamol, terbutaline, fenoterol, levalbuterol, reproterol, 그리고 pirbuterol 등의 약제가 이에 해당한다. Formoterol은 지속성베타작용제이나 효과 발현시간이 짧아 증상완화제로서 허가 받은 약물이다. 그러나 formoterol은 흡입스테로이드를 조절제로 규칙적으로 사용하고 있는 환자에게 증상 완화 목적으로만 사용되어야 한다³⁶. Salbutamol과 terbutaline의 효과는 비슷하며, 흡입 아드레날린(epinephrine) 제제는 salbutamol이나 terbutaline에 비하여 더 효과적이지는 않다.

흡입속효성베타작용제는 필요할 때만 가장 최소 용량과 빈도로 사용하여야 하며 매일 규칙적으로 사용하는 방법은 추천되지 않는다. 흡입속효성베타작용제의 사용이 증가할 경우, 특히 매일 사용하는 경우는 천식 조절 악화의 경고

증상으로, 치료 단계를 높이는 것을 고려해야 한다. 또한 천식 급성 악화 때 흡입속효성베타작용제를 사용해도 즉각적이고 지속적인 반응을 보이지 않는다면, 단기간의 경구 스테로이드 사용을 고려해야 한다. 흡입속효성베타작용제는 생명을 위협하지는 않을 정도의 급성악화라면 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)를 반복 사용할 수 있으며, 생명을 위협할 정도의 급성악화에서는 네불라이저 형태로 사용하는 것이 추천된다. 중증 급성 악화 환자에서도 네불라이저를 사용하여 지속적으로 흡입하는 것을 고려할 수 있다.

(2) 속효성항콜린제

항콜린제는 천식 환자에서 기관지확장제로 사용하며 ipratropium bromide와 oxitropium bromide를 포함한다. 천식 환자에서 흡입 ipratropium bromide는 흡입속효성베타작용제에 비하여 증상 완화 약제로서의 효과는 크지 않다. 하지만, 급성 천식에서 흡입속효성베타작용제와 흡입 ipratropium bromide를 같이 사용한 연구들을 메타분석한 연구에서 항콜린제의 추가는 약간의 폐기능 개선 효과가 있고, 입원의 필요성을 유의하게 줄였으며, 회복 기간을 단축시킬 수 있었다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 13)³⁷⁻³⁹. 흡입속효성베타작용제를 사용하면서 빈맥이나 부정맥, 떨림과 같은 증상을 경험하는 환자에게 대체할 수 있는 기관지확장제로서 흡입 ipratropium bromide가 인식되고 있으나 천식 환자에서 장기간 사용에 대한 효과는 아직 정립되지 않았다. Ipratropium bromide나 oxitropium bromide의 부작용으로 구강 건조증이나 쓴맛 등이 있다. 점액 분비와 관련된 부작용이 나타난다는 증거는 없다⁴⁰.

3) 기타 약제 및 새로운 치료 약제

(1) 지속성항콜린제

① 역할

지속성항콜린제(long-acting anticholinergics, LAMA)인 tiotropium이 천식 조절이 되지 않는 성인 환자들을 대상으로 시행한 한 연구에서는 salmeterol과 비슷한 기관지 확장 효과를 보였고, 또 다른 연구에서는 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제로 조절이 되지 않는 천식환자에 tiotropium을 추가하였을 때 폐기능을 호전시켰다⁴¹. 급성 악화의 위험이 높은 중증 천식 환자를 대상으로 1년간 tiotropium을 사용하였을 때, 폐기능을 호전시켰으며 악화의 위험을 21% 감소시켰다⁴². 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 사용에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium의 추가를 고려할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 9).

② 부작용

Tiotropium를 단기간 사용하였을 때 부작용은 크지 않다. 구강 건조가 이들 약제의 특징적인 부작용이며, 치료 환자의 2% 미만에서 보고되었다.

(2) 테오필린

① 역할

테오필린(theophylline)은 기관지확장제로서 일부 항염증 효과가 있다. 장기간 사용하는 조절제로서 테오필린의 효능에 대한 연구는 부족하며, 일차적 조절제로서의 역할은 제한적이다⁴³. 그러나, 흡입스테로이드를 사용해도 천식 조절이 되지 않는 환자들에 대해서 추가 약제로 사용을 고려할 수 있다. 추가 약제로서의 테오필린은 흡입지속성베타작용제와 비교 시 그 효과가 낮다.

② 부작용

테오필린의 부작용은 고용량(≥ 10 mg/kg/일)을 사용하는 경우에 흔하다. 위장관 증상, 무른 변, 심장 부정맥, 경련 발작 등이 부작용으로 나타나며 심한 경우 사망에 이를 수도 있다. 구역, 구토는 가장 흔한 초기 부작용이다. 혈청

테오필린 농도의 측정이 필요한 경우는 일상 용량에서 부작용을 보이는 경우, 고용량을 사용하기 시작한 경우, 치료 효과가 미미한 경우, 테오필린의 대사에 영향을 주는 다른 상황이 존재하는 경우이다. 예를 들면, 발열, 임신, 항결핵약제의 사용은 테오필린 혈중 농도를 감소시키며, 간질환, 신부전 및 일부 약제(cimetidine, quinolone 일부, macrolide 일부) 등은 부작용 위험을 증가시킨다. 항염증 효과를 기대하고 사용하는 저용량 테오필린은 부작용이 거의 없기 때문에 과다 복용이 의심되지 않으면 혈중 농도를 측정할 필요는 없다.

(3) 경구베타작용제

① 역할

속효성경구베타작용제는 흡입제를 사용할 수 없는 극소수의 환자에게 고려할 수 있으나 부작용이 많다. 지속성경구 베타작용제에는 서방형 salbutamol, terbutaline, bambuterol 등이 포함되어 있다. 지속성베타작용제는 추가적인 기관지 확장효과가 필요할 때만 아주 드물게 사용할 수 있다.

② 부작용

지속성경구베타작용제의 부작용은 흡입지속성베타작용제보다 더 크다. 부작용으로 심혈관 자극(빈맥), 불안, 골격근 떨림 등이 있다. 심혈관 부작용은 경구베타작용제와 테오필린을 함께 사용할 때 나타날 수 있다.

(4) 새로운 치료 약제

천식 환자의 대부분은 현재 사용 가능한 약제들에 의해 효과적으로 조절될 수 있다. 그러나, 중증 불응성 천식 환자의 일부는 치료에 있어 어려움이 있을 수 있다. 최근 중증 천식의 치료를 위한 새로운 치료 방법들이 개발되고 있다.

① 항 interleukin (IL)-5

항 IL-5 약제에는 mepolizumab, reslizumab이 있다. 고용량 흡입 혹은 경구스테로이드를 사용함에도 불구하고 지속적으로 객담 호산구가 상승되어 있는 환자에게 mepolizumab을 투여하였을 때, 천식 악화의 빈도를 감소시키고, 증상 조절을 호전시키고, 삶의 질도 개선시켰으나⁴⁴, 폐기능과 기도과민성에는 효과가 없었다. 소규모의 연구에서는 경구스테로이드 의존 천식 환자에게 mepolizumab을 투여 시 경구스테로이드 용량을 감소시키는 중에도 천식 악화의 빈도를 유의하게 억제시켰다. Mepolizumab이 스테로이드 보존 효과가 있는지 혹은 경구스테로이드의 대체 약물로 사용될 수 있는지에 대해서는 대규모의 연구가 진행 중이다. 현재까지는 큰 부작용이 보고된 바는 없다.

② IL-13항체

Lebrikizumab은 악화 빈도와 증상 조절에는 영향을 미치지 못하였으나 폐기능을 호전시켰다⁴⁵. 다른 IL-13항체인 tralokinumab도 폐기능을 호전시켰다⁴⁶.

③ Daclizumab

새로운 실험적 치료제인 daclizumab은 활성화된 임파구의 IL-2R 사슬에 작용하는 IgG 단클론 항체이며, 천식 증상과 폐기능을 호전시켰다⁴⁷.

2 면역치료

1) 기전

면역치료는 알레르기 환자에게 원인이 되는 알레르기항원을 소량부터 단계적으로 증량 투여하여 알레르기항원에 대한 과민반응을 감소시킴으로써 알레르기 증상을 경감 혹은 소실시키고자 하는 치료방법이다.

면역치료가 알레르기질환을 호전시키는 기전은 다음과 같다. 면역치료 초기에는 비만세포와 호염기구의 탈과립이 감소된다. 그 후 알레르기항원에 특이한 조절 T 세포가 생성되게 된다. 조절 T 세포는 면역치료 효과를 나타내는 핵심 세포로써 알레르기 반응을 억제하는데 주된 역할을 담당한다. 조절 T 세포에 의해 Th2 세포가 면역관용을 획득하게 된다. 면역관용을 획득한 Th2 세포는 IgE 생성하지 못하고, 내피세포의 활성화, 조직 내로 Th2 세포의 유입, 각종 염증세포(비만세포, 호산구, 호염기구)의 생존에 관여하지 못하게 된다. 또한 면역 관용을 획득한 Th2 세포에서 분비되는 IL-10이나 TGF- β 는 직간접적으로 B 세포와 다른 작용세포를 조절한다. 그 결과 B 세포에서 초기에는 IgG4의 생성이 증가되고 후기에는 IgE 생성이 감소하게 된다. 이런 기전에 의해 결과적으로 IgG4의 증가와 IgE의 감소가 유도되어 알레르기항원에 특이한 IgE-to-IgG4 비율이 감소되게 된다. Th1, Th9, Th17, Th22와 같은 다른 T 세포들 역시 조절 T 세포에 의해 작용이 억제된다(그림 4-1).

2) 효과

천식 치료에 있어 면역치료의 역할은 제한적이다. 적절한 면역치료를 위해서는 임상적으로 명확하게 연관된 알레르기항원이 소수이어야 한다. 면역관용을 획득하기 위하여 점진적으로 높은 용량을 투여한다. 면역치료와 위약을 비교한

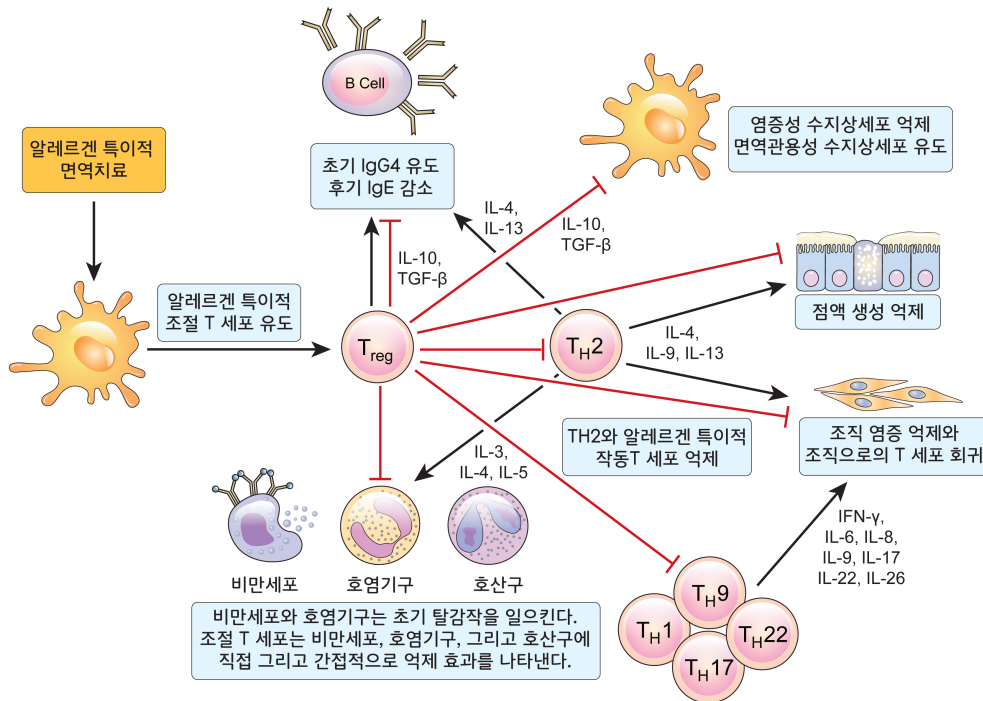


그림 4-1. 면역치료의 기전

75개의 무작위 대조군 연구의 분석에 따르면 천식에서 면역치료가 증상 점수와 천식약제 요구량을 낮추고 알레르기항원 특이 혹은 비특이 기도과민성을 개선시키는 효과가 있음을 밝혔다⁴⁸. 설하면역치료에 대한 체계적 고찰에서도 어느 정도의 효과가 있음이 밝혀졌다⁴⁹. 그러나 특이 면역치료가 다른 치료 방법에 비해, 치료시간이 길고 부작용 발생 가능성이 있으나, 효과는 제한적이어서 신중히 고려 후에 치료를 시작해야 한다. 엄격한 환경 회피와 흡입스테로이드를 포함한 적절한 치료에도 천식 조절이 어려운 환자에서 임상양상과 부합하는 알레르기항원이 규명되면, 피하 주사를 통한 면역치료를 시행할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 18). 현재까지 천식에 대한 특이 면역치료와 약물치료를 비교한 연구가 부족하다. 다수의 알레르기항원에 대한 면역치료의 효과에 대한 근거 역시 없다.

3) 부작용

면역치료에 따른 국소 혹은 전신 부작용이 발생할 수 있다. 투여 부위에 국한된 반응은 즉각적 피부팽진과 발적부터 크고 통증을 동반하는 지연형 알레르기 반응까지 다양하게 나타날 수 있다. 또한 치명적인 아나필락시스 반응과 천식의 중증 악화 같은 전신 부작용도 나타날 수 있다. 설하면역치료는 피하 면역치료에 비해서 부작용이 적다.

3 위험인자의 관리 및 예방

1) 개요

천식 환자에서 약물 치료는 증상 조절과 삶의 질 개선에 매우 효과적이다. 그러나, 천식 예방, 증상 조절, 천식 악화 예방을 위해서 위험 인자에 대한 노출을 줄이거나 피하려고 노력해야 한다. 천식의 발생 기전은 복잡하고 확실히 증명되지 못해서 정립된 천식 예방법은 거의 없다.

2) 천식 발생 예방

천식의 예방은 알레르기항원에 감작되는 것을 예방하거나, 이미 감작된 사람은 천식이 발병하지 않도록 하는 것이 목표이다. 알레르기항원 감작은 출생 전후에 일어나기 쉬운데 이 시기에 담배 연기에 노출되지 않도록 하는 것은 천식발병을 예방할 수 있다. 알레르기항원 감작은 출생 전에도 발생할 수 있는데, 이 과정에서 감작을 일으킬 수 있는 알레르기항원 노출량이나 노출시간에 대해서는 충분히 알려져 있지 않기 때문에 출생 전 알레르기항원 감작 예방방법(예, 고위험군 임신부에서 항원 제거 식단(antigen-avoidance diet)은 추천되지 않는다.

일반적으로 모유를 먹은 아이에 비해 분유나 콩단백을 먹은 아이는 어린 시기에 ‘천명성 질환(wheezing illnesses)’의 빈도가 높고, 출생 후 첫 달 동안 모유수유만 한 영아는 소아기에 천식발병이 낮았다.

‘위생가설(hygiene hypothesis)’은 아직 논란이 있는 이론이지만, 알레르기 감작을 예방하는 전략으로 영아들의 면역 반응에서 나타나는 ‘비알레르기 Th1 반응’ 또는 ‘T 조절세포를 매개로 하는 면역관용의 유도’를 가설로 제시하고 있으나 추가적인 연구가 더 필요하다. 알레르기와 천식의 예방에 프로바이오틱스(probiotics)의 역할은 분명하지 않다.

산전 산후에 아이가 담배연기에 노출되면 폐 발달에 나쁜 영향을 미치고, 소아기 천명성질환의 발생 위험이 증가한다. 임신 기간 동안 임신부의 흡연이 알레르기 감작에 영향을 준다는 증거는 부족하지만, 간접흡연은 소아에서 알레르기 감작 위험도를 증가시키고, 산전과 산후의 임신부의 흡연은 모두 문제가 되므로, 임신부 및 소아의 부모는 반드시 금연을 하도록 권고해야 한다.

3) 천식 증상과 악화 예방

천식의 악화는 ‘유발인자’라고 불리는 알레르기항원, 바이러스 감염, 오염물질, 약 등을 포함한 다양한 위험인자에

의해 발생할 수 있다. 위험인자(금연, 간접흡연, 직업관련 물질, 음식, 첨가제, 약물)에 대한 노출을 줄이면 천식이 잘 조절되고 약제 사용량을 줄일 수 있다. 다른 요소인 알레르기항원, 바이러스 감염, 오염물질의 경우도 가능한 피해야 한다. 많은 천식환자들은 주변 환경에서 쉽게 접할 수 있는 다양한 요인에 의하여 영향을 받을 수 있기 때문에 위험 인자를 완전히 제거한다는 것은 실현 불가능하며 환자의 생활에 많은 제약이 따른다. 환자들은 천식이 잘 조절되고 있을 때는 이런 위험 인자에 대해 덜 민감해지고 악화가 발생할 위험성이 낮아지므로 약물치료가 중요한 역할을 한다.

(1) 실내 항원

사람의 거주환경에서 흔한 알레르기항원은 집먼지 진드기, 애완동물의 털, 바퀴벌레, 곰팡이 등이 있다. 그러나 실내 알레르기항원에 대한 노출을 줄이는 것이 천식증상을 효과적으로 감소시킨다는 증거는 확실하지 않다. 대부분 한 가지 방법으로는 임상적 호전을 기대할 수 있을 정도의 충분히 알레르기항원을 감소시키지는 못한다. 그러나 아토피 천식이 있는 도심 거주 소아들에게 개별화되고 가정을 기반으로 한 포괄적인 환경 관리로 실내 알레르기항원에 대한 노출을 줄이면 천식관련 이환율을 감소시키는 효과가 있었지만, 대규모 환자들에서 포괄적인 알레르기항원 감소전략에 대한 연구가 부족하다.

① 집먼지 진드기

집먼지 진드기는 집안 전체에서 번식하므로 그것은 줄이거나 박멸하기는 것은 어렵다. 한 가지 방법으로 진드기에 대한 노출을 효과적으로 감소시킬 수는 없으며 진드기를 줄이기 위한 화학적 혹은 물리적 방법도 천식증상을 감소시키는데 효과적이지 않다. 한 연구에서 소아에서 매트리스 덮개를 사용하는 것이 기도과민성을 감소시키는데 약간의 효과가 있는 것으로 보고하였다. 매트리스 덮개를 사용하는 것과 같은 알레르기항원 차단법이나 먼지제거, 진드기가 서식하기 좋은 미세서식환경을 줄이는 등의 통합적 접근방법을 고려해 볼 수 있지만, 증상 감소 효과는 단지 이러한 환경에 노출된 빈곤층 아이들에서만 확인되어 보편적인 사용은 권고되지 않는다.

② 애완동물

애완동물은 아주 흔하여 집은 물론 학교, 대중교통수단과 같이 집 밖의 여러 환경에서도 발견되기 때문에 완전하게 회피한다는 것은 거의 불가능하다. 동물을 집에서 내보내는 것은 추천되지만 알레르기항원 양이 감소하기까지 몇 달이 걸리므로, 임상적 효과는 아직 명확하지 않다.

③ 바퀴벌레

바퀴벌레 회피수단으로는 서식하기에 적절한 환경을 없애고(바닥 균열 막기, 습기조절, 바퀴벌레 먹이가 될 만한 음식 제거), 접근을 제한하며(사무실이나 문 주변과 입구를 막음), 화학적 조절과 닳 등이 이용되지만 이런 방법은 부분적인 효과만 있다.

④ 곰팡이

곰팡이에 대한 노출은 천식의 악화와 관련이 있고, 곰팡이 포자의 숫자를 줄이기 위해서는 곰팡이가 있는 물건을 치우거나 청소하는 것이 가장 효과적이다. 곰팡이는 습기가 있는 집의 벽에 자랄 수 있기 때문에 이를 피하기 위해 벽에 타일을 붙이거나 곰팡이가 생기지 않도록 깨끗하게 유지하는 것이 필수적이다. 에어컨과 제습기는 실내습도를 50% 아래로 낮추고 큰 곰팡이 포자를 거르기 위해 사용될 수 있다. 그러나 에어컨 사용과 환기를 시키지 않으면 곰팡이와 집먼지 진드기 항원 수를 증가시킬 수 있다.

(2) 실외 항원

꽃가루와 곰팡이 같은 실외항원을 완전히 회피하는 것은 불가능하다. 실외 항원에 대한 노출은 창문과 문을 닫거나,

이들 항원의 농도가 높을 때는 외출을 삼가야 한다. 실외항원농도에 대한 정보를 라디오나 텔레비전, 인터넷을 통하여 제공하고 있으나, 그 효과를 평가하기는 어렵다.

(3) 실내공기 오염

실내 공기 오염을 조절하는 가장 중요한 방법은 간접 및 직접 흡연을 피하는 것이다. 천식환자의 흡연은 천식증상을 악화시키고 폐기능을 지속적으로 손상시킬 뿐만 아니라 흡입스테로이드나 전신스테로이드의 치료효과를 감소시키므로 천식환자에게 반드시 금연할 것을 권고해야 한다. 그 밖의 오염물질로는 산화질소, 질소산화물, 일산화탄소, 이산화탄소, 이산화황, 포름알데히드, 그리고 내독소와 같은 생물학적 물질 등이 있다. 천식이 있는 아이들의 집에 실내를 오염시키지 않는 난방장치의 설치는 폐기능을 향상시키지는 못했으나 천식증상 정도와 학교 결석, 의료기관 이용, 약국 방문 횟수는 의미 있게 감소하였다.

(4) 실외공기 오염

실외 오염물질은 알레르기항원 노출과 함께 천식증상을 악화시킨다. 천식악화의 급격한 발생은 공기 중 오염물질 양의 증가와 관련이 있는데, 이는 오염물질 양의 전체적인 증가뿐만 아니라 감작된 특이 항원의 증가와 관련이 있을 수도 있다. 오존, 질소산화물, 산성 물질, 미세먼지 등의 공기 오염물질과 천식 증상이나 악화에 관계가 있고, 때로는 천등을 동반한 폭풍우와 같은 특정 날씨와 대기상황이 먼지, 오염물질, 흡입 알레르기항원, 기온/습도의 변화와 같은 다양한 기전에 의해 천식의 발생과 악화에 영향을 미치기도 한다.

일반적으로 천식이 잘 조절되고 있는 환자는 천식에 좋지 않은 환경조건을 반드시 피할 필요는 없다. 그러나 천식이 조절이 안되는 환자는 춥고 습도가 낮으며 공기오염 물질이 많은 상태에서 격렬한 신체 활동을 피하고, 담배연기를 피하고 실내에는 온도와 습도가 잘 조절되도록 한다.

(5) 직업적 노출

직업적 노출은 천식 발생에서 상당한 부분을 차지하는데, 직업적인 감작물질을 조기에 인지하고 감작된 환자가 더 이상 노출되는 것을 방지하는 것은 직업성 천식의 치료에서 중요하다. 일단 환자가 직업성 알레르기항원에 감작되면 아주 적은 양에 노출되어도 증상이 발생할 수 있으며, 악화 시 증중도는 더 심해진다. 라텍스에 대한 감작 예방은 분말이 없거나 알레르기성질이 적은 저알레르기성 장갑을 생산하여 가능해졌으며 비용대비 효과적이다.

(6) 식품과 식품첨가물

천식의 악화요소로서 음식물 알레르기는 흔하지 않다. 음식물 회피는 경구유발검사로 알레르기가 완전히 증명되기 전까지는 권고하지 않으며, 음식물 알레르기가 증명되었을 때 해당 음식물을 섭취하지 않으면 천식 악화를 감소시킬 수 있다. 아황산염은 가공된 감자, 새우, 마른 과일, 맥주, 와인과 같은 음식에서 보존제로 널리 사용되는데 천식악화의 원인이 된다. 음식물의 상태, 잔여 아황산염의 농도, 환자의 민감도, 잔여 아황산염의 농도와 형태, 유발반응의 기전에 따라 다르다. 황색 타트라진 색소, 벤조산염, 글루탐산나트륨(monosodium glutamate, MSG) 등은 천식 악화에 대한 영향이 뚜렷하지 않다.

(7) 약제

일부 약은 천식을 악화시킬 수 있는데 아스피린, 비스테로이드소염제는 중증악화를 일으킬 수 있다. 이 약에 천식 악화가 있었던 환자는 절대 복용하지 않도록 해야 한다. 아세트아미노펜이 소아와 성인에서 천식과 천명음의 발생위험을 증가시킨다는 증거가 일부 있으나 좀 더 연구가 필요하다.

베타차단제는 경구약 또는 안약으로 주로 사용되며, 기도수축을 악화시킬 수 있어 천식환자에게 사용할 때는 세심한 관찰이 필요하다. 천식환자가 급성 관상동맥질환으로 입원한 경우 24시간 이내 심장 선택적 베타차단제를 복용하면

병원사망률이 낮아진다는 보고가 있다.

(8) 독감 예방접종

중등증 및 중증 천식환자는 독감 예방접종을 받아야 한다. 그러나 모든 천식환자에게 정기적으로 독감 예방접종을 하는 것은 천식악화를 예방하거나 천식조절을 향상시키지는 못한다. 불활성화 독감백신은 난치성 천식환자를 포함한 3세 이상의 모든 천식환자에서 안전하고 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.

(9) 비만

체질량지수의 증가가 천식의 유병률과 관련이 있다. 비만인 천식 환자가 체중을 줄이면 폐기능, 증상, 이환율, 건강상태가 호전된다.

(10) 감정적 스트레스

감정적 스트레스는 천식을 악화시킬 수 있다. 웃음, 울음, 화, 두려움과 같은 극단적 감정 표현은 과환기와 저탄소증을 일으켜 기도수축을 일으킨다. 천식환자에서 발생하는 공황발작도 비슷한 결과를 초래한다. 그러나 천식은 일차적으로 정신신체화 질환이 아니라는 것을 기억해야 한다.

(11) 천식을 악화시키는 기타요인

비염, 부비동염, 비용종은 천식과 관련 있으며 치료가 필요하다. 그러나 부비동염이 천식과 관련없이 같이 있을 수 있다. 부비동염과 달리 단순세균감염이 천식을 악화시킨다는 증거는 거의 없다. 위식도역류는 천식을 악화시킬 수 있는데, 역류현상이 교정되면 천식이 호전되기도 한다. 여성들은 월경 전이나 월경 때 천식이 악화되기도 하며, 임신기간 동안 천식은 호전되거나 악화될 수 있으며 증상의 변화 없이 유지되기도 한다.

4 천식의 치료 및 모니터링

장기간의 천식 치료를 위한 약물의 선택은 다음의 세 가지 주된 범주로 나뉜다.

- 조절제: 규칙적인 유지 치료를 위하여 사용된다. 기도 염증을 감소시키고, 증상을 조절하며, 천식의 급성악화나 폐기능 저하 등의 위험성을 감소시킨다.
- 증상완화제: 천식 급성악화와 같은 돌발적 증상 악화 시 증상 완화를 위해 사용되며, 운동 유발 기관지 수축의 단기간 예방에도 권장된다. 증상완화제 사용을 줄이고, 증상완화제를 사용하지 않는 것이 천식 관리의 중요한 목표이며 천식 치료 성공의 척도가 된다.
- 중증 천식 환자에서 부가적 치료(VI. 특수상황의 천식 / 1. 중증 천식 참고): 고용량 흡입스테로이드나 지속성 흡입 베타 작용제의 적절한 사용과 변경 가능한 위험 인자의 치료에도 불구하고 증상이 지속되거나 혹은 급성악화가 동반될 때 고려된다.

1) 초기 조절 치료

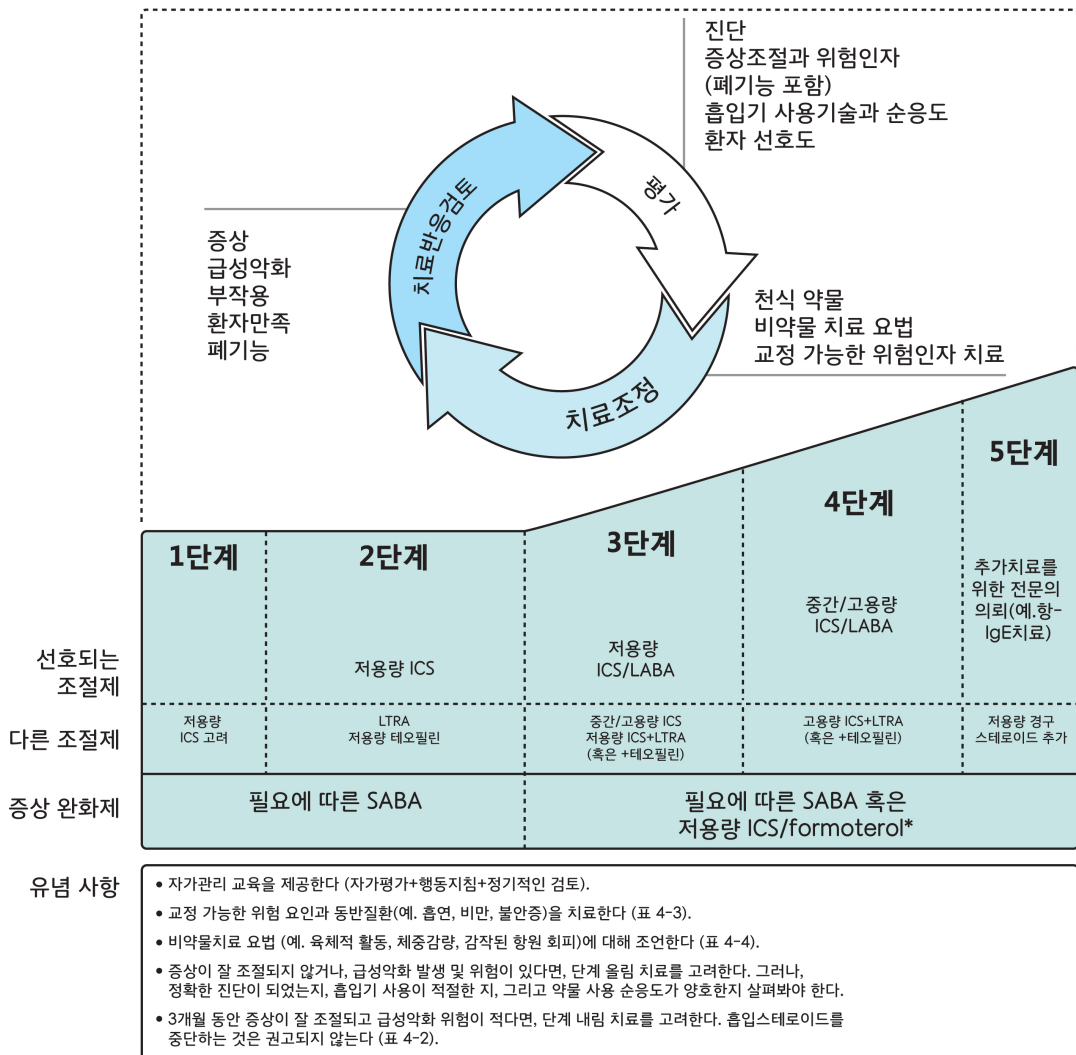
치료 효과를 높이기 위하여, 규칙적인 조절제 치료는 천식 진단 후 가능한 즉시 시작해야 하며, 근거는 다음과 같다.

- 천식 환자에서 저용량 흡입스테로이드의 조기 시작은 2~4년 이상 증상이 지속된 후 시작한 경우보다 폐기능을 향상시킨다^{51,52}. 이 시점이 지나면, 고용량 흡입스테로이드가 필요하며, 폐기능 저하를 보인다⁵³.

- 중증의 급성악화가 있지만, 흡입스테로이드를 사용하지 않는 환자들은 흡입스테로이드를 이미 시작한 환자들에 비하여 장기적으로 폐기능 감소가 크다⁵⁴.

- 직업성 천식 환자에서 원인 물질을 회피하고 치료를 시작하면, 회복 가능성이 높다⁵⁵.

빈번한 천식 증상 또는 야간 증상으로 일주일에 한 번 이상 깨는 경우, 중간용량/고용량 흡입스테로이드 또는 저용량 ICS/LABA를 고려한다(3단계). 심한 천식증상이 있거나 천식 급성악화가 있다면, 단기간의 경구스테로이드와 함께 규칙적인 조절제(고용량 흡입스테로이드 또는 중간용량 ICS/LABA)를 시작한다. 국내에서 ICS/LABA는 부분조절 이상 단계의 천식에서 3~6개월에 한 번씩 평가 결과 기재와 함께 처방이 가능하다.



*저용량 budesonide/formoterol 혹은 저용량 beclometasone/formoterol 유지 및 완화요법을 하는 환자에서 저용량 ICS/formoterol은 완화제로 사용된다.
ICS, inhaled corticosteroid (흡입스테로이드)
LTRA, leukotriene receptor antagonist (류코트리엔수용체길항제)
SABA, short acting B₂-agonist (속효성베타작용제)

그림 4-2. 증상 조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

2) 초기 조절 치료의 단계별 접근

천식 치료가 시작되면, 주기적으로 평가, 치료의 조정, 치료 반응의 검토가 필요하다. 조절제는 증상 조절과 급성악화, 기류 제한, 약제 부작용의 최소화를 위하여 단계별로(그림 4-2) 증량 혹은 감량한다. 천식이 3개월간 잘 조절되면, 최소 용량을 찾기 위해 치료 단계를 내려야 한다(표 4-2).

천식이 부분적으로 조절되고 있으면 안전성이나 비용을 고려하여 기존에 투여 중이던 약제를 증량하거나, 추가적으로 약제를 투여할 지 결정한다. 만약 환자가 2~3개월 간의 조절제 치료에도 증상이 지속되거나 급성악화를 보이면, 치료 단계 올리기 전에 다음을 고려해야 한다.

- 잘못된 흡입 방법
- 낮은 순응도
- 위험인자의 지속적 노출
- 호흡기계 증상과 동반 질환
- 잘못된 진단

(1) 1단계: 필요에 따른 증상완화 흡입제

① 선호되는 치료: 필요에 따른 흡입속효성베타작용제(SABA)

흡입속효성베타작용제는 천식 증상의 빠른 개선에 효과적이다⁵⁶. 그러나, 천식 치료에서 흡입속효성베타작용제의 단독 사용 시 안전성에 관한 근거는 충분하지 않아, 밤에 잠에서 깨는 야간 증상을 동반하지 않고 폐기능이 정상이고, 단시간(수 시간) 동안만 지속되는 간헐적 주간 증상(예, 한 달에 2번 미만)을 가진 환자에서만 고려한다. 증상의 빈도가 높거나 급성악화의 위험 인자(예, FEV₁이 예측치의 80% 미만이거나 최근 1년 동안 급성악화가 있었던 경우)를 가진 환자에서는 규칙적으로 조절제를 사용하는 것이 필요하다⁵⁷⁻⁵⁹.

② 다른 치료

급성악화의 위험성이 높은 환자는 필요에 따라 흡입속효성베타작용제에 추가적으로 규칙적인 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 것을 고려한다^{57,58}.

③ 권장되지 않는 치료

성인에서 ipratropium과 같은 흡입 항콜린제, 속효성 경구 베타작용제 혹은 속효성 테오필린은 천식 증상을 개선시킬 수 있지만, 흡입속효성베타작용제보다 작용 시작 시간이 늦고, 속효성 경구 베타작용제와 테오필린은 부작용의 위험성이 높다.

단시간에 작용하는 흡입지속성베타작용제인 formoterol은 증상완화제로 흡입속효성베타작용제만큼 효과적이지만³⁶, 흡입스테로이드제를 함께 사용하지 않은 흡입지속성베타작용제의 사용은 급성악화의 위험성 때문에 권고되지 않는다.

(2) 2단계: 저용량 조절제와 필요에 따른 증상완화제

- 흡입스테로이드는 전반적인 천식 조절에 가장 효과적인 약물로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).

① 선호되는 치료: 규칙적 저용량 흡입스테로이드와 필요에 따른 흡입속효성베타작용제

저용량 흡입스테로이드는 천식 증상, 폐기능 및 삶의 질을 향상시키고, 급성악화와 천식과 관련된 입원 혹은 사망의 위험성을 줄인다^{57,58,60,61}.

② 다른 치료

항류코트리엔제를 흡입스테로이드 대신 사용하는 것은 덜 효과적이다²⁹. 따라서, 흡입스테로이드를 사용할 수 없거나 사용을 꺼려하는 경우, 흡입스테로이드 부작용을 심하게 경험한 환자, 또는 알레르기성 비염이 동반된 환자에서 사용하는 것이 적합하다^{62,63}.

단순 계절성 알레르기(예. 자작나무, 꽃가루) 천식 환자의 경우 천식 증상이 알레르기 계절에만 나타나고, 중간에 없다면 흡입스테로이드를 중단하였다가, 증상이 나타날 때 즉시 시작하여 계절이 끝난 4주 후까지 사용한다.

③ 권장되지 않는 치료

서방형 테오필린과 크로몰린제와 같은 조절제도 있으나 일반적으로 사용하지 않는다. 서방형 테오필린은 천식에서 효과가 약하고^{43,64,65}, 고용량은 부작용이 흔하고 치명적일 수 있다⁶⁶. 크로몰린제(nedocromil sodium과 sodium cromoglycate)는 부작용이 적어 안전하지만 효능이 낮다^{67,68}.

(3) 3단계: 한 가지 혹은 두 가지의 조절제와 필요에 따른 증상완화제

- 저용량 흡입스테로이드 치료로 조절되지 않는 환자는 흡입지속성베타작용제를 우선 추가할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고 강도: 강함, 근거표 2).
- 저용량 흡입스테로이드 치료로 조절되지 않는 환자는 항류코트리엔제를 추가할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 3).
- 흡입스테로이드 단독요법으로 조절되지 않는 천식환자에서 흡입지속성베타작용제 병합요법이 항류코트리엔제를 추가하는 것보다 효과적이다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 5).
- 저용량 흡입스테로이드로 조절되지 않는 환자는 중간 용량으로 흡입스테로이드를 증량할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 4).
- Formoterol과 budesonide 복합제는 급성악화 감소와 증상 호전을 유도할 수 있어 유지요법 및 증상완화제로 사용이 가능하다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 6).

① 선호되는 치료: 저용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제를 유지 치료로 사용하면서 필요에 따른 속효성베타작용제 사용, 혹은 저용량 흡입스테로이드(budesonide 혹은 beclomethasone)와 fomterol 복합제 유지 및 완화 요법
 치료 단계를 올리기 전에는 잘못된 흡입기 사용 방법, 낮은 순응도, 환경적인 노출로 인한 문제들에 대하여 점검해야 하고, 증상들이 천식으로 인한 것임을 확인해야 한다(III. 천식의 진단, 평가 및 감별진단, 표 3-2).

천식에서 사용할 수 있는 흡입스테로이드/지속성베타작용제는 beclomethasone/formoterol, budesonide/formoterol, fluticasone furoate/vilanterol, fluticasone propionate/formeterol, fluticasone propionate/salmeterol 등이 있다. Beclomethasone/formoterol 혹은 budesonide/formoterol이 유지 치료제 및 증상완화제의 두 가지 용도로 사용할 수 있다. 동일한 용량의 흡입스테로이드에 지속성베타작용제를 추가하는 것은 증상과 폐기능의 추가적인 향상 및 급성악화 위험성을 감소시킨다⁶⁹. 흡입스테로이드와 formoterol 복합제의 유지 및 완화제 치료 방법은 고정된 용량의 흡입스테로이드/지속성베타작용제 유지 치료 혹은 고용량의 흡입스테로이드와 필요에 따른 속효성베타작용제 치료를 비교하였을 때 상대적으로 낮은 용량의 흡입스테로이드 사용으로도 비슷한 정도의 증상 조절을 보인다⁷⁰⁻⁷³.

② 다른 치료

흡입스테로이드를 중간용량으로 증량할 수 있지만, 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것보다 효과가 적다^{8,9,74}. 다른 방법으로 저용량 흡입스테로이드에 항류코트리엔제⁷⁵ 혹은 저용량 서방형 테오필린을 함께 사용해 볼 수 있으나 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것보다 효과가 적다⁷⁶.

(4) 4단계: 두 가지 이상의 조절제와 필요에 따른 증상완화제

① **선호되는 치료:** 저용량 흡입스테로이드와 formoterol 복합제 유지 및 완화요법이나 중간용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제와 필요에 따른 속효성베타작용제 사용

4단계 치료 선택은 3단계에서 치료했던 약제에 따라 달라진다. 단계를 올리기 전에, 잘못된 흡입기 사용, 낮은 순응도, 환경적인 노출로 인한 문제 여부, 천식으로 인한 증상인지를 확인해야 한다. 지난 1년 동안 1회 이상의 급성악화가 있었던 환자에서, 유지 및 완화제로 저용량 흡입스테로이드와 formoterol 복합제의 사용은 유지요법으로서 동일한 용량의 다른 흡입스테로이드/지속성베타작용제 혹은 고용량 흡입스테로이드와 비교 시 급성악화의 빈도를 더 낮춘다⁷³. 이 치료는 3단계의 저용량 budesonide/formoterol 혹은 beclomethasone/formoterol과 동일하며, 필요하면 유지 용량을 증량할 수 있다. 저용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제와 필요에 따른 속효성베타작용제를 사용함에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않으면, 중간용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제를 고려할 수 있다⁷⁷.

② 다른 치료

고용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제를 사용할 수 있지만, 흡입스테로이드 증량은 부가적 이득이 적고, 부작용 위험성이 증가한다^{4,89,78}. 고용량 흡입스테로이드는 중간용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제 및 혹은 세번째 조절제(예, 항류코트리엔제 혹은 서방형 테오필린^{43,58,79})를 3~6개월 사용하여도 천식이 잘 조절되지 않을 때에만 권장된다. 중간 혹은 고용량 흡입스테로이드에 추가될 수 있는 있는 약은 항류코트리엔제나^{79,83} 저용량 서방형 테오필린이 있지만⁴³, 지속성베타작용제의 추가보다 효과가 적다.

(5) 5단계: 높은 단계의 치료 혹은 부가적 치료

• 경구스테로이드는 최소한의 용량으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 7).

① **선호되는 선택:** 전문가에게 의뢰 및 또는 부가적 치료

흡입기를 정확하게 사용함에도 불구하고, 환자가 4단계 치료에도 지속되는 증상 혹은 급성악화가 있으면, 중증 천식 치료를 위하여 전문가에게 의뢰한다⁸⁴.

5단계에서 고려할 수 있는 치료 방법들은 중증천식 분야(VI, 특수상황의 천식/1, 중증 천식)에 기술되어 있다.

㉠ 항 IgE 치료(omalizumab)

4단계 치료에서 잘 조절되지 않는 중등증 혹은 중증의 알레르기성 천식 환자에서 권장된다⁸⁵.

㉡ 객담에 따른 치료

고용량 흡입스테로이드 혹은 흡입스테로이드/지속성베타작용제 사용에도 증상 혹은 급성악화가 지속되면, 유도 객담 검사 결과 호산구 증가 정도에 따라 치료를 조정할 수 있다. 중증 천식에서 이 방법은 급성악화를 감소시키고 흡입스테로이드의 용량을 줄였다⁸⁶.

㉢ 기관지 열성형술

선택된 일부 중증 천식 환자에서 고려할 수 있다⁸⁴.

㉣ 저용량 경구스테로이드 추가(≤7.5 mg/일 prednisolone 등가)

중증 천식 환자 중 일부 환자에서 효과적일 수 있지만⁸⁴, 종종 부작용이 동반된다⁸⁷. 적절한 흡입기 사용과 높은 순응도의 4단계 치료에도 불구하고 증상이 조절되지 않거나 빈번한 급성악화가 동반될 때, 그리고 다른 요인에 의한 영향이 배제된 경우에만 고려한다. 환자와 가능한 부작용에 대하여 상의하고, 스테로이드-유발성 골다공증의 위험성에 대하여 평가하고 감시해야 하며, 3개월 이상의 스테로이드 사용이 예상될 때에는 골다공증 예방을 위한 생활 습관 상담이 이루어져야 한다⁸⁸.

3) 치료 반응 검토와 치료 변경

(1) 천식은 얼마나 자주 점검되어야 하는가?

천식 환자는 증상 조절, 위험 인자, 그리고 급성악화를 감시하고 치료 변경에 따른 반응을 확인하기 위하여 규칙적으로 점검을 받아야 한다. 대부분의 조절제 효과는 치료 시작 수 일 내에 나타나지만, 충분한 효과는 3~4개월 이후에 나타난다⁸⁹. 중증이며 만성적으로 잘 치료되지 않았던 경우에는, 그 기간이 더 길어질 수 있다⁹⁰.

의료진은 천식 환자의 모든 병원 방문 시마다 천식 조절 정도, 순응도 및 흡입기 사용 방법에 대해 평가해야 한다⁹¹. 방문의 빈도는 환자의 초기 조절 정도, 치료에 대한 반응 정도 및 자가관리 정도에 따라 정해진다. 이상적으로 환자들은 치료 시작 1~3개월 후와, 이후 매 3~12개월마다 방문해야 하고, 급성악화 후에는, 1주 이내 외래를 방문하도록 한다⁹².

(2) 천식 치료의 단계 올림

① 지속적인 단계 올림(최소 2~3개월)

일부 환자들은 적절한 초기 치료에도 불구하고 천식이 조절되지 않을 수 있다. 흡입기를 지속적으로 잘 사용하며 흡연과 같은 변경 가능한 위험 인자들이 교정되었음에도 천식이 조절되지 않을 경우 단계 올림 치료가 권장된다(그림 4-2). 모든 단계 올림은 치료적인 시도로서, 치료 반응을 2~3개월 뒤에 점검해야 한다. 반응이 없을 경우, 치료를 이전 단계로 낮추고, 치료 대안을 고려하거나 전문가에게 의뢰한다.

② 단기간의 단계 올림(1~2주)

바이러스에 감염이 되었거나 계절성 알레르기항원에 노출 시, 1~2주 단기간의 흡입스테로이드 증량 유지가 필요할 수 있다. 의료인 뿐만 아니라 행동지침에 따라 환자가 단기간 단계 올림 치료를 시작할 수 있다.

③ 일일조절

흡입스테로이드와 formoterol 복합제를 유지 및 완화제로 사용하는 환자들은 유지 용량을 지속적으로 사용하는 동안, 완화제로서의 사용 횟수는 날마다 증상에 따라 결정한다.

(3) 천식이 잘 조절되는 환자에서 단계 내림 치료

3개월 동안 천식 조절이 잘 되고, 일정 수준의 폐기능이 유지되면, 천식 치료 단계를 내릴 수 있다. 치료 단계 내림의 목적은 다음과 같다.

- 안정된 증상과 악화가 없는 상태를 유지하는 가장 낮은 단계의 효과적인 치료를 찾고, 치료 비용과 부작용을 최소화 한다.
- 환자에게 규칙적인 조절제 사용을 격려한다. 환자는 매일 유지해야 하는 치료의 부작용과 비용 문제로 간헐적 치료를 하는 경우가 있지만⁹³, 조절제를 매일 규칙적으로 사용할 경우 유지 용량을 더 낮출 수 있다는 것을 환자들에게 알려주는 것이 치료에 도움이 된다.

치료 단계 내림에 대한 접근은 최근 치료 요법, 위험 인자와 선호도 등에 따라 달라진다. 급성악화 위험 인자를 가지고 있거나, 폐기능이 낮으면 단계내림을 신중히 결정한다. 치료 단계 내림의 적절한 시기, 치료 감량의 순서와 정도에 대한 연구는 부족하다. 적어도 호흡기 감염 증상이 있거나, 여행 혹은 임신 중인 시기는 피해야 한다. 치료 단계를 너무 빨리 내리면, 증상이 조절되는 상태라도 급성악화의 위험도는 증가할 수 있다⁹⁴. 흡입스테로이드의 용량을 3개월 간격으로 25~50%씩의 단계 내림은 대부분의 환자에서 가능하고 안전하지만, 흡입스테로이드의 투여 중단은 급성악화의 위험성을 높일 수 있다. 용량을 감량할 때, 조절 실패를 예측할 수 있는 인자로 기도의 과민성과 객담 호산구증이 있으나⁹⁵, 이런 검사들은 1차 의료기관에서 시행하기 어렵다.

표 4-2. 천식이 잘 조절되는 환자에서 치료 단계 내림

| 현재 치료 단계 | 현재 치료 약제와 용량 | 단계 내림 방법 |
|----------|--------------------------------|--|
| 단계 5 | 고용량 ICS/LABA + 경구스테로이드 | - 고용량 ICS/LABA를 유지하면서 경구스테로이드 용량을 줄인다. - 이들에 한 번 경구스테로이드를 복용한다. - 경구스테로이드를 고용량 흡입스테로이드로 대체한다. |
| 단계 4 | 고용량 ICS/LABA + 다른 치료제 | - 전문가에게 보낸다. |
| | 중간용량-고용량 ICS/LABA | - 흡입스테로이드를 50% 감량하고 지속성베타작용제는 동일 용량으로 같이 사용한다. - 지속성베타작용제를 중단하면 천식조절이 잘 유지되지 않을 수 있다 ⁹⁶ . - ICS/formoterol을 저용량으로 감량하고, 유지 및 완화제로 사용한다. |
| 단계 3 | 중간용량 ICS/formoterol 유지 및 완화 요법 | - 흡입스테로이드를 50% 감량하고, 2차 조절제를 유지한다 ⁹⁷ . |
| | 고용량의 흡입스테로이드 + 2차 조절제 | - ICS/LABA를 하루에 한 번으로 감량한다. - 지속성베타항진제의 중단으로 천식조절이 잘 유지되지 않을 수 있다 ⁹⁶ . |
| | 저용량 ICS/LABA | - 유지요법의 ICS/formoterol을 하루 한 번으로 줄이고, 필요시 완화제로 사용한다. - 흡입스테로이드를 50% 감량한다 ⁹⁷ . |
| 단계 2 | 저용량 ICS/formoterol 유지 및 완화 요법 | - 하루 한 번으로 감량한다(budesonide, ciclesonide, fluticasone) ^{98,99} . |
| | 중간용량 또는 고용량 흡입스테로이드 | - 증상이 6~12개월 동안 없고, 위험인자가 없다면 조절제 중단을 고려한다. 환자에게 천식에 대한 치료계획 정보를 제공하고, 주의 깊게 관찰한다. - 흡입스테로이드를 완전히 중단하는 것은 급성악화의 위험도를 높이기 때문에 권장되지 않는다 ¹⁰⁰ . |

단계 내림을 하기 전에 치료 절차를 환자와 상의하고, 행동지침 안내와 증상 악화 시 어떻게 그리고 언제 이전의 치료를 재개해야 할지에 대한 정보를 환자에게 제공해야 한다.

단계 내림 방법에 대해 표 4-2에 요약되어 있다. 이는 최근의 연구 결과들에 근거하지만, 더 많은 연구가 필요하다.

4) 교정 가능한 다른 위험 인자의 치료

일부 환자들은 최대 약물 치료에도 불구하고 급성악화를 지속적으로 경험한다. 한번의 급성악화는 이후 12개월 내 급성악화 발생의 위험도를 증가시킨다¹⁰¹. 천식 치료 약물의 최적화와 변경 가능한 위험 인자를 치료함으로써 급성악화의 위험도를 감소시킬 수 있다(표 4-3).

5) 비약물적 중재 치료

증상 조절을 향상시키고 앞으로의 위험도를 감소시키기 위하여 약물 치료에 부가적으로 다른 비약물적 치료 방법들이 고려될 수 있다(표 4-4).

6) 전문가에게 환자를 의뢰해야 할 적응증

대다수의 천식 환자가 1차 의료기관에서 관리될 수 있음에도 불구하고, 특수상황에서는 진단과 치료를 위한 전문가의 조언이 필요하다(표 4-5).

7) 천식 자가관리 교육과 기술의 훈련

천식 환자에게는 스스로 질환을 효과적으로 관리하기 위한 교육과 적절한 흡입기 사용방법에 대한 훈련이 중요하며,

표 4-3. 급성악화를 줄이기 위한 교정 가능한 위험 인자에 대한 대책

| 위험인자 | 치료 전략 |
|--------------------------------------|--|
| 1개 이상의 급성악화에 대한 위험인자 | - 환자가 규칙적으로 흡입스테로이드를 처방 받고 있는지 확인한다. - 환자가 행동지침 안내서를 갖고 있는지 확인한다. - 낮은 위험도의 환자보다 더 자주 진찰한다. - 흡입기 사용 방법과 사용 횟수를 확인한다. - 교정 가능한 다른 위험 인자를 확인한다. |
| 연 1회 이상의 심각한 급성악화 | - 급성악화를 줄이기 위해 다른 조절제를 고려한다(예, ICS/formoterol 유지 및 완화 요법). - 교정 가능한 위험인자가 없다면 단계 올림을 고려한다. - 급성악화를 일으킬 수 있는 위험 인자를 확인한다. |
| 담배 노출 | - 환자와 가족에게 금연에 대한 정보를 제공하고 권유한다. - 잘 조절되지 않는 천식이라면 고용량 흡입스테로이드를 고려한다. |
| 낮은 FEV ₁ , 특히 예상치의 60% 미만 | - 3개월 동안의 고용량 흡입스테로이드 ± 2주간의 경구 스테로이드를 고려한다. - COPD와 같은 폐질환을 감별한다. - 증상 호전이 없다면 전문가에게 의뢰한다. |
| 비만 | - 체중감량을 계획한다. - 천식증상이 전반적인 건강상태 약화나 물리적 기도 협착, 또는 수면무호흡증으로 인한 것인지 구별한다. |
| 정신과적 문제 | - 정신 건강을 평가한다. - 불안감에서 오는 증상과 천식에서 오는 증상을 구분하도록 환자에게 안내하고, 공황장애에 대한 조언과 대처방안에 대해 제공한다. |
| 사회경제적 문제 | - 가장 경제적인 흡입스테로이드를 바탕으로 치료제를 조합한다. |
| 음식 알레르기 | - 음식 회피요법과 epinephrine 주사제 |
| 알레르기 항원 노출 | - 회피요법을 고려한다. - 단계올림을 고려한다. - 면역치료의 효과는 제한적이다. |
| 객담 호산구증가* | - 증상조절단계와 무관하게 흡입스테로이드 용량을 높인다. |

*: 제한된 대상에서 상대적으로 작은 연구로부터 도출된 결론임.

필수구성 요소들은 다음과 같다(VII. 환자교육 및 행동지침 참고).

- 효과적인 흡입기 사용
- 약물, 병원 방문, 흡입기 사용 순응도 향상을 위한 격려
- 천식에 대한 정보
- 자가감시(증상 혹은 호기 유속)를 통한 자가관리 훈련, 천식 행동지침 안내서 사용, 그리고 의사에 의한 규칙적인 점검.

8) 모니터링

천식은 지속적인 모니터링이 필요하고 모니터링의 빈도는 임상적으로 판단한다. 치료 초기에는 1~3개월마다 방문하고, 급성 악화 후에는 1주 이내에 외래를 방문하도록 한다.

(1) 천식 증상과 징후 모니터링

모든 환자들은 천식 조절이 잘 되지 않을 때 나타나는 증상을 알 수 있도록 교육받아야 한다. 환자가 의사를 방문할 때마다 2~4주간의 천식 증상과 임상 징후에 대한 평가와 질문을 한다. 증상 조절 상태를 한국어판 천식조절 검사(Asthma Control Test; ACT, www.asthmacontrol.com)를 이용하여 평가할 수 있다(III. 천식의 진단, 평가 및 감별진단, 표 3-6).

표 4-4. 비약물 치료요법

| 비약물치료 | 조언/제안 |
|--------------------|---|
| 금연과 담배연기 노출환경을 피함 | <ul style="list-style-type: none"> - 진료 시마다 강력하게 금연을 권고하고, 면담과 금연 프로그램을 제공한다. - 천식 소아를 돌보는 부모에게 금연을 권고하고, 소아의 생활 공간에서 담배를 피우지 않도록 한다. - 천식환자에게 담배노출을 피하도록 권고한다. |
| 육체적 활동 | <ul style="list-style-type: none"> - 규칙적인 운동을 권고한다. - 운동유발천식 예방과 관리에 대해 조언한다. - 젊은 천식환자에게 규칙적인 수영은 폐기능 및 증상 호전에 도움을 준다. |
| 직업적 노출 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 성인에서 시작된 모든 천식환자에게서 직업력이나 주위환경을 조사한다. - 직업성 천식 치료를 위해, 가능한 빨리 직업성 천식유발물질을 발견하여 제거하고, 직업성 천식 유발물질로부터 더 이상의 노출을 피한다. - 직업성 천식이 의심되거나 확진 된 환자는 전문가에게 평가 받고 조언을 구한다. |
| 천식을 유발하는 특정 약품의 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - NSAID를 처방하기 전에 천식 유무를 확인하고, 복용 후 천식이 악화되면 중단한다. - 동시에 투여되는 약제에 대해 문의한다. - 이전에 아스피린과 NSAID에 의한 증상 악화가 없었다면, 이런 약제를 사용할 수 있다. - 경구 또는 점안용 베타차단제의 처방을 결정하고, 처음 시작할 때는 전문가의 감독이 필요하다. - 급성 관상동맥 질환으로 심장선택적베타차단제가 필요한 경우 천식은 사용금지 사유가 되지 않으나, 상대적인 위험과 이득에 대해 고려해야 한다. |
| 실내 향원 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 향원 회피요법은 일반적으로 권장되지 않는다. - 감작된 하나 또는 여러 향원을 회피하는 것은 임상적 이득의 근거가 없다. - 향원 회피는 보통 복잡하고 비싸며, 대상자 선별에 대한 명확한 근거가 없다. |
| 호흡법 교육 | <ul style="list-style-type: none"> - 약물 요법에 추가할 때 유용하다. |
| 식이요법 | <ul style="list-style-type: none"> - 과일과 채소 섭취를 권장한다. |
| 체중감량 | <ul style="list-style-type: none"> - 비만환자에게 체중 감량을 권장한다. |
| 실내 공기 오염 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 실내 공기 오염을 발생시키지 않는 난방과 요리기구 사용, 그리고 환기시설을 잘 갖추도록 권고 한다. |
| 예방접종 | <ul style="list-style-type: none"> - 천식환자 (특히, 소아와 노인)는 폐렴구균 감염에 고위험군이지만, 천식환자에서 통상적인 폐렴 구균 예방접종에 대한 근거는 부족하다. - 중등증과 중증 천식환자에게 매년 인플루엔자 예방접종을 권고한다. |
| 기관지 열성형술 | <ul style="list-style-type: none"> - 권장되는 약제 치료와 전문센터에서의 치료에도 불구하고 조절되지 않는 매우 제한된 성인 천식환자에서 시행하는 치료 방법이다. - 아직까지 연구 보고가 적고, 만성부비동 질환, 빈번한 호흡기 감염, FEV₁이 60% 미만인 환자는 제외 대상으로 환자 선택에 주의가 필요하다. |
| 감정적 스트레스 조절 | <ul style="list-style-type: none"> - 스트레스가 천식을 더 악화시킨다면 이를 조절하는 전략을 세우고 환자를 격려한다. - 매번 스트레스를 해소하는 것에 대한 근거는 충분하지 않지만, 긴장완화요법과 호흡요법은 도움이 될 수 있다. - 불안감과 우울감이 있는 환자는 정신건강 상태를 평가한다. |
| 향원 면역요법 | <ul style="list-style-type: none"> - 약물요법이나 회피요법과 비교하여 향원 면역요법(SCIT 혹은 SLIT)은 부작용, 치료의 불편함, 오랜 치료 기간에 따른 비용 문제를 고려해야 한다. |
| 실외 향원 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 꽃가루와 곰팡이의 농도가 높을 때 창과 문을 닫고, 실내에서 공기 청정기를 사용하여 실외 향원으로부터 노출을 피한다. |
| 실외 공기오염 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 천식이 잘 조절되면 실외 공기 오염 회피는 필요하지 않다. - 실외 환경 온도가 매우 낮거나, 습도가 낮거나, 공기오염이 심할 때 야외 운동을 피하고 실내에서 지내는 것은 도움이 될 수 있다. 바이러스에 감염이 되어 있는 동안 오염된 환경을 피하는 것도 도움이 될 수 있다. |
| 음식, 식품화학물질 회피 | <ul style="list-style-type: none"> - 음식물 유발검사로 증명된 천식이 확실하지 않다면 음식물 회피는 권장하지 않는다. - 음식 알레르기가 있는 경우, 회피를 통해 천식 급성악화를 줄일 수 있다. - 식품화학물질에 대한 민감성이 있어도 철저한 회피는 필요하지 않으며, 민감성은 천식이 호전됨에 따라 감소한다. |

표 4-5. 전문가 의뢰가 필요한 시점

| | |
|---------------------------|---|
| 천식 확진에 어려움이 있을 때 | - 만성 감염 및 심장 또는 비호흡기 원인으로 인한 증상이 있을 때(즉시 의뢰한다) - 흡입스테로이드 또는 전신스테로이드 치료 시도에도 진단이 불확실 할 때 - 천식과 COPD의 특성을 가지고 있으며, 치료의 우선순위 판단이 서지 않을 때 |
| 직업성 천식이 의심될 때 | - 확진 검사와 원인물질을 발견, 원인물질로부터 회피 및 약물치료의 조언이 필요할 때 |
| 조절되지 않는 천식과 급성악화가 빈번할 때 | - 4단계 치료(중간용량 또는 고용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제)에도 환자 증상이 조절되지 않거나 계속되는 급성악화 또는 낮은 폐기능을 보일 때(임상적으로 교정이 가능한 위험인자와 동반질환을 찾아보고 치료한다.) - 천식으로 인해 빈번히 의료기관을 이용할 때(빈번한 응급실 방문 등) |
| 천식관련 사망과 관련된 위험인자가 있을 때 | - 과거에 치명적인 천식 발작(중환자실 입원, 또는 천식에 대한 기계환기)이 있었을 때 - 천식환자에서 아나필락시스가 확인된 음식 알레르기가 있을 때 |
| 중대한 치료 부작용이 있거나 위험성이 있을 때 | - 치료로 인한 심각한 부작용이 있을 때 - 오랜 기간의 경구스테로이드 사용이 필요할 때 - 빈번한 경구스테로이드가 필요할 때(예, 2번 이상/년) |
| 특수 상황에서의 천식과 관련된 증상일 때 | - 예. 아스페르길라 연관된 호흡기 질환 악화, 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증(Allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA) |

(2) 폐기능 모니터링

주기적으로 폐기능을 평가하는 것이 중요하고, 폐활량측정과 최대호기유량측정이 있다.

① 폐활량측정

폐활량측정은 ① 첫 평가 시, ② 치료 시작 3~6 개월 후 증상과 최대호기유량이 안정화되어 기도 기능을 회복했을 때(개인 최고 FEV₁을 평가), ③ 조절되지 않는 증상이 진행하거나 지속될 때, ④ 기도 기능 유지의 평가를 위해 최소 1~2년에 한 번씩 시행하도록 권고한다. 시간이 지남에 따라 폐기능이 감소될 가능성 또는 감소되는 속도를 밝히기 위해 환자의 일생 동안 시행되어야 한다.

폐활량측정은 다음 상황들에도 유용하다:

- 최대호기유량을 모니터링하는 환자들에서, 최대호기유량측정기의 정확성 확인을 위한 경우¹⁰²
- 더 정확한 폐기능 측정이 요구되는 경우(기관지확장제에 대한 반응이나 비특이적 기도 반응성에 대한 평가를 할 경우/약물치료 시 “단계 내림”에 대한 반응을 볼 경우).
- 최대호기유량 검사결과를 신뢰할 수 없는 경우(매우 나이가 적거나 많은 환자; 신경과 또는 정형외과적인 문제가 있는 경우; 기술적 인공물이 의심될 경우)와 의사가 폐활량측정으로만 가능한 질병 평가가 필요하다고 판단한 경우

② 최대호기유량측정

천식이 진단되면, 행동지침에 대한 기본 자료를 만들 뿐 아니라, 치료에 대한 반응을 평가하고, 증상의 악화 유발 인자를 알아내기 위하여 장기간 최대호기유량을 모니터링할 수 있다. 흡입스테로이드를 시작하고 환자 개인의 최고 최대호기유량은 (하루에 두 번 측정했을 때) 보통 2주 안에 도달한다¹⁰³. 일반적으로 3개월 동안, 평균 최대호기유량은 증가하고, 일중 최대호기유량의 변화는 감소한다^{103,104}. 최대호기유량의 변화 폭이 크면 천식 조절이 잘 되지 않은 것을 의미하고 천식 악화의 위험을 증가시킨다¹⁰⁵.

중증천식 환자, 기류제한과 악화증상을 인지하지 못하는 환자, 이러한 모니터링 방식을 선호하는 환자는 최대호기유량을 장기간 모니터링하도록 한다. 기준으로 환자 자신의 최대호기유량의 최고치를 사용해야 하고, 임상적으로 최대호기유량을 표준화된 차트에 그래프로 그리는 것이 해석의 정확도를 높일 수 있다¹⁰⁶.

(3) 삶의 질 모니터링

삶의 질과 육체적 기능저하와 관련된 핵심적인 부분에 대해 주기적 접근이 필요하다.

- 천식으로 인해 학교나 직장에 빠진 경우
- 일상적인 활동(가정, 직장, 학교 혹은 여가, 운동 등)에서의 불편함을 느낀 경우
- 천식으로 인해 수면에 방해를 받는 경우

(4) 천식 악화 모니터링

환자의 악화 병력을 물어보아야 하고, 이는 천식 악화로 인하여 본인이 자가 치료하였거나 다른 의료제공자에게 치료받았던 병력까지 포함된다.

(5) 약물치료에 대한 순응도와 잠재적인 부작용의 위험에 대한 모니터링

매 방문 때마다 약물 치료법에 대한 순응도, 흡입기 사용법, 약물의 부작용에 대한 점검이 필요하다²¹(VII. 환자 교육 및 행동지침 참고).

(6) 환자-의사 간 소통과 환자의 만족도에 대한 모니터링

원활한 환자-의사간의 소통을 정기적으로 확인해야 한다. 이에 대한 항목과 의료진을 위한 전략은 VII. 환자 교육 및 행동지침에 소개되어 있다.

참고문헌

1. Juniper EF, Kline PA, Vanzielegem MA, Ramsdale EH, O'byrne PM, Hargreave FE. Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid (budesonide) on airway hyperresponsiveness and clinical asthma in nonsteroid-dependent asthmatics. *American Review of Respiratory Disease* 1990;142:832-6.
2. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *The New England journal of medicine* 2000;343:1054-63.
3. Jeffery P, Godfrey R, Ädelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson S-A. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma: a quantitative light and electron microscopic study. *American Review of Respiratory Disease* 1992;145:890-9.
4. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *The New England journal of medicine* 1997;337:1405-11.
5. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *New England Journal of Medicine* 2000;343:332-6.
6. Waalkens HJ, Van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, et al. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1252-7.
7. Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
8. Powell H, Gibson PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178:223-5.
9. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2002;109:410-8.
10. Lazarus SC, Chinchilli VM, Rollings NJ, et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:783-90.
11. Brown PH, Greening AP, Crompton GK. Large volume spacer devices and the influence of high dose beclomethasone dipropionate on hypothalamo-pituitary-adrenal axis function. *Thorax* 1993;48:233-8.
12. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;94:465-72.
13. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
14. Mak VH, Melchor R, Spiro SG. Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 1992;5:1068-74.
15. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine* 2000;343:1902-9.
16. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. *Belgian Multicenter Study Group. Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:827-32.
17. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *The New England journal of medicine* 1997;337:8-14.
18. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *Jama* 1997;277:722-7.
19. Toogood JH, Markov A, Baskerville J, Dyson C. Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *Journal of allergy and clinical immunology* 1993;91:571-9.
20. Lee CH, Kim K, Hyun MK, Jang EJ, Lee NR, Yim JJ. Use of inhaled corticosteroids and the risk of tuberculosis. *Thorax* 2013;68:1105-13.
21. Bahceciler NN, Nuhoglu Y, Nursoy MA, Kodalli N, Barlan IB, Basaran MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.
22. Lemanske RF, Jr., Sorkness CA, Mauger EA, et al. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *Jama* 2001;285:2594-603.
23. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al. A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *The New England journal of medicine* 1992;327:1420-5.
24. Lalloo UG, Malolepszy J, Kozma D, et al. Budesonide and formoterol in a single inhaler improves asthma control

- compared with increasing the dose of corticosteroid in adults with mild-to-moderate asthma. *Chest* 2003;123:1480-7.
25. Rabe KF, Pizzichini E, Stallberg B, et al. Budesonide/formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: a randomized, double-blind trial. *Chest* 2006;129:246-56.
 26. Cates CJ, Jaeschke R, Schmidt S, Ferrer M. Regular treatment with salmeterol and inhaled steroids for chronic asthma: serious adverse events. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;3:Cd006922.
 27. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *The New England journal of medicine* 1999;340:197-206.
 28. Bleecker ER, Welch MJ, Weinstein SF, et al. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;105:1123-9.
 29. Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;5:Cd002314.
 30. Philip G, Williams-Herman D, Patel P, et al. Efficacy of montelukast for treating perennial allergic rhinitis. *Allergy and asthma proceedings : the official journal of regional and state allergy societies* 2007;28:296-304.
 31. Nelson HS, Busse WW, Kerwin E, et al. Fluticasone propionate/salmeterol combination provides more effective asthma control than low-dose inhaled corticosteroid plus montelukast. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2000;106:1088-95.
 32. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001:Cd002160.
 33. Toogood JH, Baskerville J, Jennings B, Lefcoe NM, Johansson SA. Bioequivalent doses of budesonide and prednisone in moderate and severe asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1989;84:688-700.
 34. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
 35. Richeldi L, Ferrara G, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2005:Cd002997.
 36. Welsh EJ, Cates CJ. Formoterol versus short-acting beta-agonists as relief medication for adults and children with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2010:Cd008418.
 37. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
 38. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *The American journal of medicine* 1999;107:363-70.
 39. Stoodley RG, Aaron SD, Dales RE. The role of ipratropium bromide in the emergency management of acute asthma exacerbation: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Annals of emergency medicine* 1999;34:8-18.
 40. Tamaoki J, Chiyotani A, Tagaya E, Sakai N, Konno K. Effect of long term treatment with oxitropium bromide on airway secretion in chronic bronchitis and diffuse panbronchiolitis. *Thorax* 1994;49:545-8.
 41. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:308-14.
 42. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-207.
 43. Rivington RN, Boulet LP, Cote J, et al. Efficacy of Uniphyll, salbutamol, and their combination in asthmatic patients on high-dose inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:325-32.
 44. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *The New England journal of medicine* 2009;360:973-84.
 45. Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *The New England journal of medicine* 2011;365:1088-98.
 46. Piper E, Brightling C, Niven R, et al. A phase II placebo-controlled study of tralokinumab in moderate-to-severe asthma. *Eur Respir J* 2013;41:330-8.
 47. Busse WW, Israel E, Nelson HS, et al. Daclizumab improves asthma control in patients with moderate to severe persistent asthma: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:1002-8.
 48. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003:Cd001186.
 49. Calamita Z, Saconato H, Pela AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of

- randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
50. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of allergy, asthma & immunology: official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1998;81:401-5.
 51. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121:1167-74.
 52. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
 53. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
 54. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
 55. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *Eur Respir J* 2012;39:529-45.
 56. Using beta 2-stimulants in asthma. *Drug Ther Bull* 1997;35:1-4.
 57. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Roisin R, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
 58. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
 59. Zeiger RS, Baker JW, Kaplan MS, et al. Variability of symptoms in mild persistent asthma: baseline data from the MIAMI study. *Respir Med* 2004;98:898-905.
 60. Adams NP, Bestall JB, Malouf R, Lasserson TJ, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;Cd002738.
 61. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
 62. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.
 63. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
 64. Dahl R, Larsen BB, Venge P. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide or theophylline on lung function, airway reactivity and asthma symptoms. *Respir Med* 2002;96:432-8.
 65. Foley SC, Prefontaine D, Hamid Q. Images in allergy and immunology: role of eosinophils in airway remodeling. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:1563-6.
 66. Tsiu SJ, Self TH, Burns R. Theophylline toxicity: update. *Ann Allergy* 1990;64:241-57.
 67. Guevara JP, Ducharme FM, Keren R, Nihtianova S, Zorc J. Inhaled corticosteroids versus sodium cromoglycate in children and adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd003558.
 68. Sridhar AV, McKean M. Nedocromil sodium for chronic asthma in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;Cd004108.
 69. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;Cd005535.
 70. Cates CJ, Karner C. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus current best practice (including inhaled steroid maintenance), for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:Cd007313.
 71. Papi A, Corradi M, Pigeon-Francisco C, 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.
 72. Patel M, Pilcher J, Pritchard A, 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.
 73. Bateman ED, Harrison TW, Quirce S, et al. Overall asthma control achieved with budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy for patients on different treatment steps. *Respir Res* 2011;12:38.
 74. Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev*

- 2010: Cd005533.
75. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011: Cd003137.
 76. Evans DJ, Taylor DA, Zetterstrom O, Chung KF, O'Connor BJ, Barnes PJ. A comparison of low-dose inhaled budesonide plus theophylline and high-dose inhaled budesonide for moderate asthma. *N Engl J Med* 1997;337:1412-8.
 77. O'Byrne PM, Naya IP, Kallen A, Postma DS, Barnes PJ. Increasing doses of inhaled corticosteroids compared to adding long-acting inhaled beta2-agonists in achieving asthma control. *Chest* 2008;134:1192-9.
 78. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170:836-44.
 79. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:578-85.
 80. Lofdahl CG, Reiss TF, Leff JA, et al. Randomised, placebo controlled trial of effect of a leukotriene receptor antagonist, montelukast, on tapering inhaled corticosteroids in asthmatic patients. *Bmj* 1999;319:87-90.
 81. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003;58:211-6.
 82. Vaquerizo MJ, Casan P, Castillo J, et al. Effect of montelukast added to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma. *Thorax* 2003;58:204-10.
 83. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1235-40.
 84. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
 85. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
 86. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
 87. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J, et al. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001;56:279-84.
 88. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:1515-26.
 89. Bateman ED, Bousquet J, Keech ML, Busse WW, Clark TJ, Pedersen SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *The European respiratory journal* 2007;29:56-62.
 90. Sont JK. How do we monitor asthma control? *Allergy* 1999;54 Suppl 49:68-73.
 91. Mintz M, Gilensan AW, Bui CL, et al. Assessment of asthma control in primary care. *Current medical research and opinion* 2009;25:2523-31.
 92. Schatz M, Rachelefsky G, Krishnan JA. Follow-up after acute asthma episodes: what improves future outcomes? *The Journal of emergency medicine* 2009;37:S42-50.
 93. Boulet LP. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids among asthmatic patients. *Chest* 1998;113:587-92.
 94. FitzGerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
 95. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406-12.
 96. Brozek JL, Kraft M, Krishnan JA, et al. Long-acting beta2-agonist step-off in patients with controlled asthma. *Arch Intern Med* 2012;172:1365-75.
 97. Hawkins G, McMahon AD, Twaddle S, Wood SF, Ford I, Thomson NC. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *Bmj* 2003;326:1115.
 98. Boulet LP, Drollmann A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100:785-94.
 99. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9:528-34.

100. Rank MA, Hagan JB, Park MA, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
101. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
102. Miles JF, Bright P, Ayres JG, Cayton RM, Miller MR. The performance of Mini Wright peak flow meters after prolonged use. *Respiratory medicine* 1995;89:603-5.
103. Reddel HK, Marks GB, Jenkins CR. When can personal best peak flow be determined for asthma action plans? *Thorax* 2004;59:922-4.
104. Kerstjens HA, Brand PL, de Jong PM, Koeter GH, Postma DS. Influence of treatment on peak expiratory flow and its relation to airway hyperresponsiveness and symptoms. The Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1994;49:1109-15.
105. Frey U, Brodbeck T, Majumdar A, et al. Risk of severe asthma episodes predicted from fluctuation analysis of airway function. *Nature* 2005;438:667-70.
106. Jansen J, McCaffery KJ, Hayen A, Ma D, Reddel HK. Impact of graphic format on perception of change in biological data: implications for health monitoring in conditions such as asthma. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2012;21:94-100.

단원 V

급성악화의 평가 및 치료

1. 급성악화의 중증도 평가
2. 급성악화의 치료

요점

중증도 평가

- 천식의 급성악화는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 증상이 지속적으로 증가하고, 폐기능이 지속적으로 감소되며, 환자의 상태가 변하여 치료의 변경이 필요한 경우이다.
- 급성악화의 중증도 평가를 위해서 치료 시작과 동시에 병력 청취 및 신체검진이 이루어져야 한다.
- 환자가 중증 급성악화의 징후를 보일 때는 흡입속효성베타작용제 흡입, 산소 치료, 전신스테로이드 투여를 시작하고, 환자를 응급실로 이송해야 한다.

급성악화의 치료(1차 의료기관에서의 치료)

- 20% 미만의 최대호기유량 감소, 야간 기상, 또는 기관지확장제 사용의 증가와 같은 경한 천식의 급성악화는 가정이나 1차 의료기관에서 치료할 수 있다.
- 천식 급성악화 행동지침은 환자 자신의 천식조절 정도를 평가하여 치료 약물을 바꿀 수 있게 하되, 환자의 수행 능력을 고려하여 시행할 수 있다.

급성악화의 치료(병원에서의 치료)

- 급성악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다 (근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 12).
- 중증 급성악화는 생명을 위협하는 상황이며 즉각적이고 효과적인 치료가 이루어져야 한다.
- 병원에서의 천식 급성악화는 흡입속효성베타작용제의 반복 흡입, 산소 치료, 전신 스테로이드를 조기에 사용하며, 치료 후에는 증상, 산소포화도, 폐기능을 재평가해야 한다.

천식의 급성악화는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침과 같은 증상이 지속적으로 증가하고, 폐기능이 지속적으로 감소되는 것을 특징으로 한다. 즉, 환자의 일상적인 상태가 변하여 치료의 변화가 필요하게 되는 상황이다¹. 표 5-1에 나열한 천식 악화의 위험 인자들 이외에 천식 관련 사망을 높이는 인자들이 알려져 있고(표 5-2), 이런 위험 인자들이 하나 이상 있는 경우에는 천식 악화 초기부터 신속한 치료를 받을 수 있도록 환자들을 교육해야 한다². 천식 악화의 중증도 평가에는 최대호기유량이나 폐활량검사가 신뢰성이 높고, 천식 악화의 발생 여부를 평가하는 데는 증상의 빈도가 더 민감한 척도가 된다.

표 5-1. 천식악화의 위험인자

- 조절되지 않는 천식증상
- 과도한 흡입속효성베타작용제 사용(한달에 한통 이상 사용하는 경우)
- 부적절한 흡입스테로이드(CS) 사용: 흡입스테로이드 처방을 하지 않은 경우, 약제 순응도가 나쁜 경우, 흡입기 사용이 부정확한 경우
- 폐기능이 나쁜 경우(특히, FEV₁ <60%)
- 흡연, 감작된 알레르겐에 노출된 경우
- 동반질환: 비만, 비염, 부비동염, 확인된 음식 알레르기
- 객담 또는 혈액의 호산구증가증
- 임신
- 기관사관 또는 중환자실에서 치료받은 천식악화가 있었던 경우
- 최근 12개월 이내에 1회 이상의 중증 악화를 경험한 경우

표 5-2. 천식 관련 사망을 높이는 인자

- 기관사관과 인공호흡기 치료가 필요한 치명적인 천식악화 병력이 있는 경우
- 지난 1년 동안 천식 때문에 입원 또는 응급실 방문을 한 경우
- 전신스테로이드 현재 사용 중이거나 최근에 중단한 경우
- 흡입스테로이드를 사용하지 않는 경우
- 과도한 흡입속효성베타작용제 사용(한 달에 흡입속효성베타작용제 한 통 이상을 사용하는 경우)
- 정신과 질환이나 심리 사회적 문제가 있는 경우
- 천식 약물과 문서화된 천식 행동지침에 순응도가 떨어지는 경우
- 음식 알레르기가 동반된 경우

1 급성악화의 중증도 평가

1) 1차 의료기관에서 중증도 평가

천식 악화가 되었을 때 신속한 치료를 시작하면서 간단한 병력청취와 신체검진이 병행되어야 한다. 환자가 중증 천식 악화의 징후를 보일 때는 흡입속효성베타2작용제, 산소투여, 전신스테로이드를 시작하고 환자를 이송할 수 있도록 준비해야 한다.

병력청취에는 다음과 같은 사항이 포함되어야 한다.

- 악화가 시작된 시점과 원인
- 운동 능력의 제한이나 수면 장애를 포함한 천식 증상의 중증도 평가
- 아나필락시스를 의심할 만한 증상 여부
- 천식 관련 사망인자(표 5-2)의 존재 여부
- 현재 사용 중인 증상완화제와 조절제(용량, 흡입기 종류, 순응도, 최근 용량 변경 여부, 치료 반응 등 포함)

신체검진 때에는 다음과 같은 항목이 포함되어야 한다(표 5-3).

- 중증 발작의 징후와 활력 징후(의식, 체온, 맥박수, 호흡 수, 혈압, 문장을 말할 수 있는 능력, 호흡 보조근 사용, 천명음 등)
- 악화인자(아나필락시스, 폐렴, 기흉 등)
- 급성 호흡곤란을 일으킬 수 있는 다른 질환의 징후(심부전, 상기도 폐쇄, 이물질 흡입, 폐색전증 등)

그 외에 산소포화도와 최대호기유량 검사도 필요하다.

2) 응급실에서의 중증도 평가

중증의 천식 악화는 생명의 위협을 초래할 수 있는 응급 상황으로 대개의 경우 응급실에서 안전하게 치료가 된다. 1차 의료기관에서의 중증도 평가와 마찬가지로 치료 시작과 동시에 병력청취와 신체검진이 이뤄져야 한다. 병력청취와 신체검진의 내용은 1차 의료기관에서 시행하는 것과 다르지 않다. 신체검진만으로 급성악화의 중증도를 파악할 수 없을 때는 아래와 같은 기능검사를 시행한다^{3,4}.

- 폐기능검사: 폐기능검사는 강력히 추천된다. 치료의 지체를 초래하지 않는다면 치료 시작 전에 최대호기유량이나 FEV₁을 측정한다. 치료에 대해 뚜렷한 반응이 있거나 더 이상 반응이 없을 때까지 시간 간격을 두고 측정한다.
- 산소포화도: 산소포화도 측정기를 이용하여 지속적으로 측정한다. 산소포화도가 90% 미만인 경우에는 보다 적극적인 치료가 필요하다. 산소포화도는 산소가 투여되기 전에 측정하고 환자가 안정이 되면 산소 투여 중단 5분 후에 측정한다.

표 5-3. 천식 급성악화 환자 평가

| 경증 또는 중등증 | 중증 | 치명적 발작 |
|------------------------------|------------------------------|--------|
| 문장으로 말할 수 있음 | 단어로 말함 | |
| 높는 것 보다는 앉는 것을 선호 | 앞으로 구부리고 앉아 있음 | |
| 불안해 하지 않음 | 불안해 함 | |
| 호흡수 증가 | 호흡수 >30회/분 | 의식 장애 |
| 호흡보조근 사용하지 않음 | 호흡보조근 사용함 | 호흡음 소실 |
| 맥박수 100~120회/분 | 맥박수 >120회/분 | |
| 산소포화도(실내공기) 90~95% | 산소포화도(실내공기): <90% | |
| 최대호기유량: >50% (예측치 또는 개인 최고치) | 최대호기유량: ≤50% (예측치 또는 개인 최고치) | |

- 동맥혈가스 분석: 동맥혈가스 검사 또한 모든 환자에서 필요하지는 않으나⁵ 초기 치료에도 불구하고 최대호기유량이나 FEV₁이 예측치의 50% 미만이거나 초기 치료에 반응을 하지 않거나 환자 상태가 악화가 될 때 시행한다. 동맥혈가스검사에서 산소분압(PaO₂)이 60 mmHg 미만이고 이산화탄소분압(PaCO₂)이 정상 또는 증가된 경우(특히 > 45 mmHg)에는 호흡부전을 시사한다.
- 흉부X선 검사는 합병증이 의심되거나 입원이 필요한 환자, 초기 치료에 반응이 없는 경우(예를 들어 임상적으로 발견이 어려운 기흉)에 유용하다⁶.

3) 응급실 퇴원 기준 및 입원 기준

급성악화 환자를 응급실에서 귀가를 시킬지 아니면 입원을 시킬지를 결정하는 기준은 다음과 같다⁷.

- 응급실 내원 당시 폐기능이 자신의 최고치(혹은 예측치)의 25% 미만이거나 치료 후에도 40% 미만인 환자들은 대부분 입원이 필요하다.
- 치료 후 폐기능이 최고치나 예측치의 40~60% 정도이고 환자의 순응도가 좋고 적절한 진료가 가능한 경우에는 귀가를 시킬 수 있다.
- 치료 후 폐기능이 60% 이상이면 귀가시킬 수 있다.

응급실에서 환자를 귀가시킬 때 다음의 사항을 고려한다.

- 최소한 5~7일간 복용할 수 있는 경구스테로이드를 처방하고, 기관지확장제는 계속 사용하도록 한다.
- 기관지확장제는 환자의 증상과 검사결과의 호전 여부에 따라서 급성악화 이전의 사용 빈도가 될 때까지 필요에 따라 사용하게 할 수 있다.
- Ipratropium은 급성 발작이 없다면 계속 사용할 필요는 없다.
- 흡입스테로이드를 계속 사용하도록 한다.
- 환자의 흡입기 사용 방법과 최대호기유량 측정기 사용법을 확인한다. 응급실에서 귀가 시 최대호기유량 측정기와 급성악화 시 천식 행동지침을 가지고 갈 수 있도록 한다⁸.
- 천식의 급성악화를 일으킨 원인을 규명하고 이를 피하도록 교육한다.
- 천식의 급성악화 때 환자의 반응을 다시 평가하고 올바른 행동지침을 재교육한다.
- 천식의 급성악화 때 조절제의 올바른 사용을 재평가한다. 평소에 사용하는 치료 약제가 적절한지 평가하고 가능하면 여분의 경구스테로이드를 처방하여 비상시에 사용할 수 있도록 한다.
- 퇴원 후 수일 내에 폐기능을 비롯한 기본적인 여러 변수가 정상화될 때까지 주치의나 천식 전문의를 꾸준히 정기적으로 방문하도록 한다.

입원할 정도로 심한 천식의 급성악화가 있었다는 사실은 환자의 자가 치료 계획의 실패를 의미한다. 대개 입원한 환자는 천식 관리에 대한 조언을 듣고 싶어하므로 천식을 올바르게 관리할 수 있도록 교육하는 데 있어 대단히 적절한 시점이다. 환자에게 천식이 악화된 이유, 천식 치료 약제의 종류와 효능, 악화 시의 대처 요령 등을 퇴원 전에 교육하여 향후 천식을 적절히 치료받을 수 있도록 한다⁹.

또한 입원할 정도의 환자들은 천식 전문의에게 의뢰함이 바람직하다. 환자가 최상의 폐기능으로 회복될 때까지 규칙적인 경과 관찰 및 치료가 필수적이다.

2 급성악화의 치료

1) 1차 의료기관에서의 치료(그림 5-1)

중증 급성악화는 반드시 병원 응급실과 같이 기류 폐쇄와 산소포화도 및 심기능을 객관적으로 모니터링할 수 있는 곳에서 치료를 받아야 한다. 그러나, 20% 미만의 최고호기유량 감소나 야간 기상이나 기관지확장제 사용의 증가와 같은 좀 더 경한 급성악화는 가정이나 1차 의료기관 등 지역사회에서 치료할 수 있다. 그러나 반복적으로 기관지확장제가 필요한 경우 적어도 전신적인 스테로이드를 주사할 수 있는 정도의 의료기관에서 치료를 받아야 한다¹⁰⁻¹².

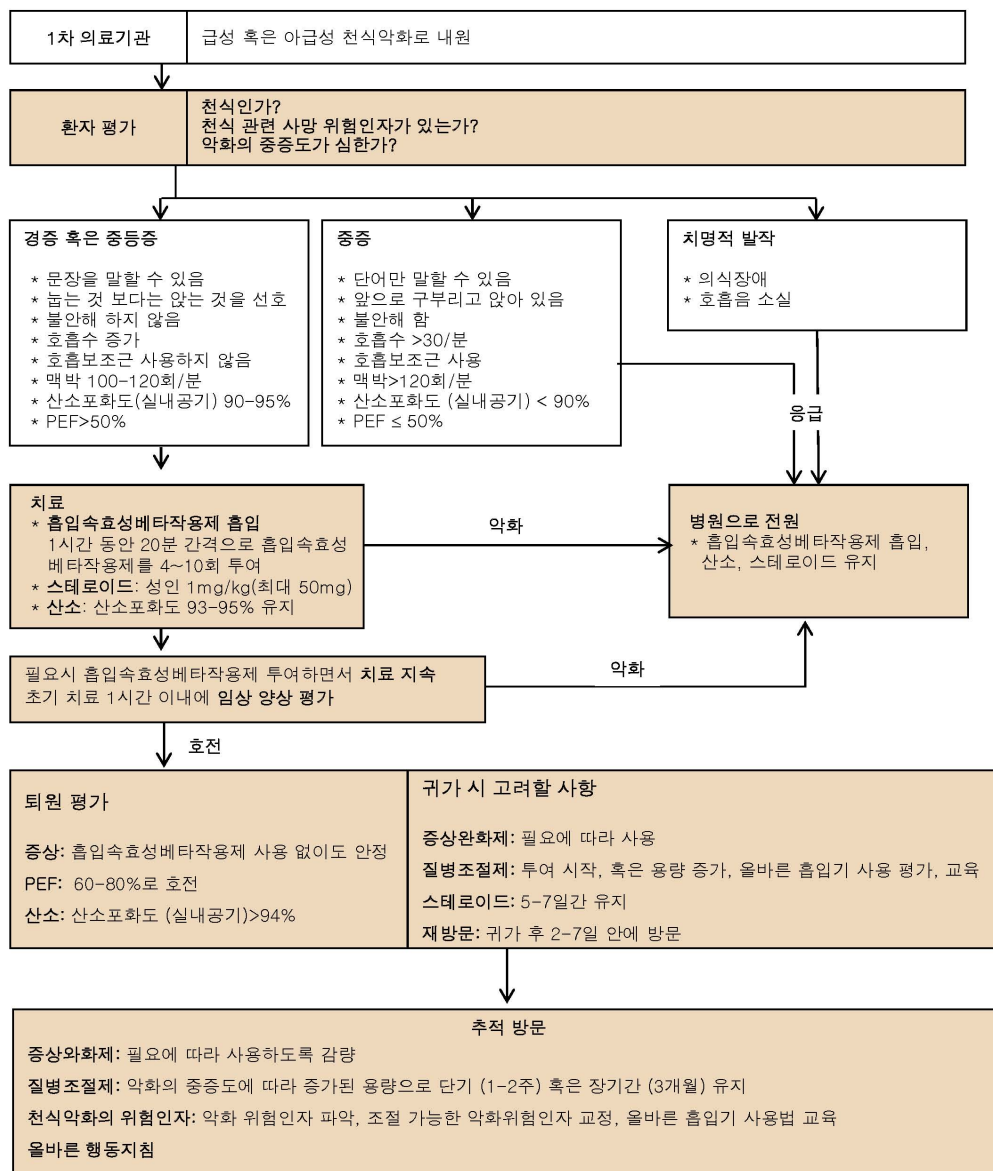


그림 5-1. 천식 급성악화에 대한 치료(1차 의료기관에서의 치료)

(1) 천식 급성악화 행동지침의 교육

급성악화 시 치료 시간의 지연을 막고, 천식이 악화되는 것을 막기 위해 병원 전 단계에서 환자가 시행해야 할 행동지침을 교육하는 것은 매우 중요하다^{10,13}.

- ① 모든 천식 환자에게 초기 천식 악화, 자가 치료 방법, 치료 반응을 모니터링 할 수 있는 천식 행동지침을 교육한다¹².
- ② 천식 행동지침은 중등증, 중증 지속성 천식 환자에게 특히 필요하다. 최대호기유량측정은 특히, 기류 제한이 있거나 천식 악화가 있는 환자에게 매우 필요하다^{14,15}.
- ③ 악화의 정도와 치료 반응을 파악하기 위해서 기도 폐쇄가 심하거나 심한 천식악화의 기왕력이 있던 환자는 천식악화 초기에 정확한 최대호기유량을 사용하여 폐기능을 모니터링할 수 있도록 교육한다^{16,17}.

(2) 약물 치료

① 기관지확장제

흡입속효성베타작용제의 횟수를 늘린다. 경증 및 중등증 발작에는 1시간 동안 20분 간격으로 흡입속효성베타작용제를 4~10회 반복 흡입하는 것이 가장 효과적이다. 이후로는 급성악화의 중증도에 따라 경증이라면 매 3~4시간마다 4~10회 흡입하고 중등증이라면 매 1~2시간마다 6~10회 정도를 흡입해야 하는 경우도 있다. 치료 효과는 환자 개인 별로 평가해야 하며 치료 반응이 부족하거나 치료 반응평가에 어려움이 있다면 응급실을 방문하도록 해야 한다^{18,19}. 대부분의 환자들은 기관지확장제를 투여한 후 최대호기유량을 모니터링할 수 있다. 흡입보조기와 함께 정량흡입기를 사용하면 네불라이저와 비슷한 정도의 폐기능 향상을 가져온다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 14)²⁰. 폐기능이 개인 최대치의 80% 이상으로 회복되고 3~4시간 동안 이런 효과가 지속된다면 더 이상의 치료는 필요하지 않다.

② 전신스테로이드

급성악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 12). 만일 행동지침에 경구스테로이드 투약에 대해 언급되어 있지 않다면, 환자 개인적으로 의사와 상의할 것을 권한다. 경구스테로이드(prednisolone 1 mg/kg, 최대 50 mg 혹은 동량스테로이드/24시간)가 급성악화를 완화하는데 효과적이며, 속효성베타작용제를 흡입하고 1시간이 지나도 폐기능이 개인 최대치의 80% 이상으로 회복되지 않으면 사용한다.

③ 흡입스테로이드

조절제로 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 환자는 2,000 µg까지 증량할 수도 있지만, 흡입스테로이드를 이미 중간 용량 이상 사용하고 있는 경우에는 흡입스테로이드를 증량하기 보다는 경구스테로이드를 복용하도록 한다. 흡입스테로이드 투여를 하고 있지 않았던 환자에서는 흡입스테로이드의 투여를 시작한다.

④ 천식 악화 시에는 며칠 동안의 지속적인 집중 치료가 필요하다.

중등도의 악화의 경우 1~2일, 중증 악화의 경우 3일 정도의 시간이 필요하다. 증상이 호전되었으나 기도 염종의 증거가 남아있다면 치료는 2~3주 동안 지속한다. 집에서 천식 악화를 치료하는 경우에는 특히 증상과 최대호기유량이 호전될 때까지 속효성베타작용제의 사용을 유지한다. 24시간 이상 12 puff 이상의 용량이 필요한 경우 병원을 방문해야 한다¹⁶⁻¹⁷.

⑤ 기타

다량의 물을 마시거나 따뜻한 물로 샤워하는 것, 항히스타민이나 감기약을 투여하는 것은 권고하지 않는다¹⁸.

2) 병원에서의 치료

중증 천식 급성악화는 생명을 위협하는 상황이며 즉각적이고 효과적인 치료가 이루어져야 한다. 일차 치료는 주로 응급실에서 이루어진다. 그림 5-2는 급성악화 치료 지침이다.

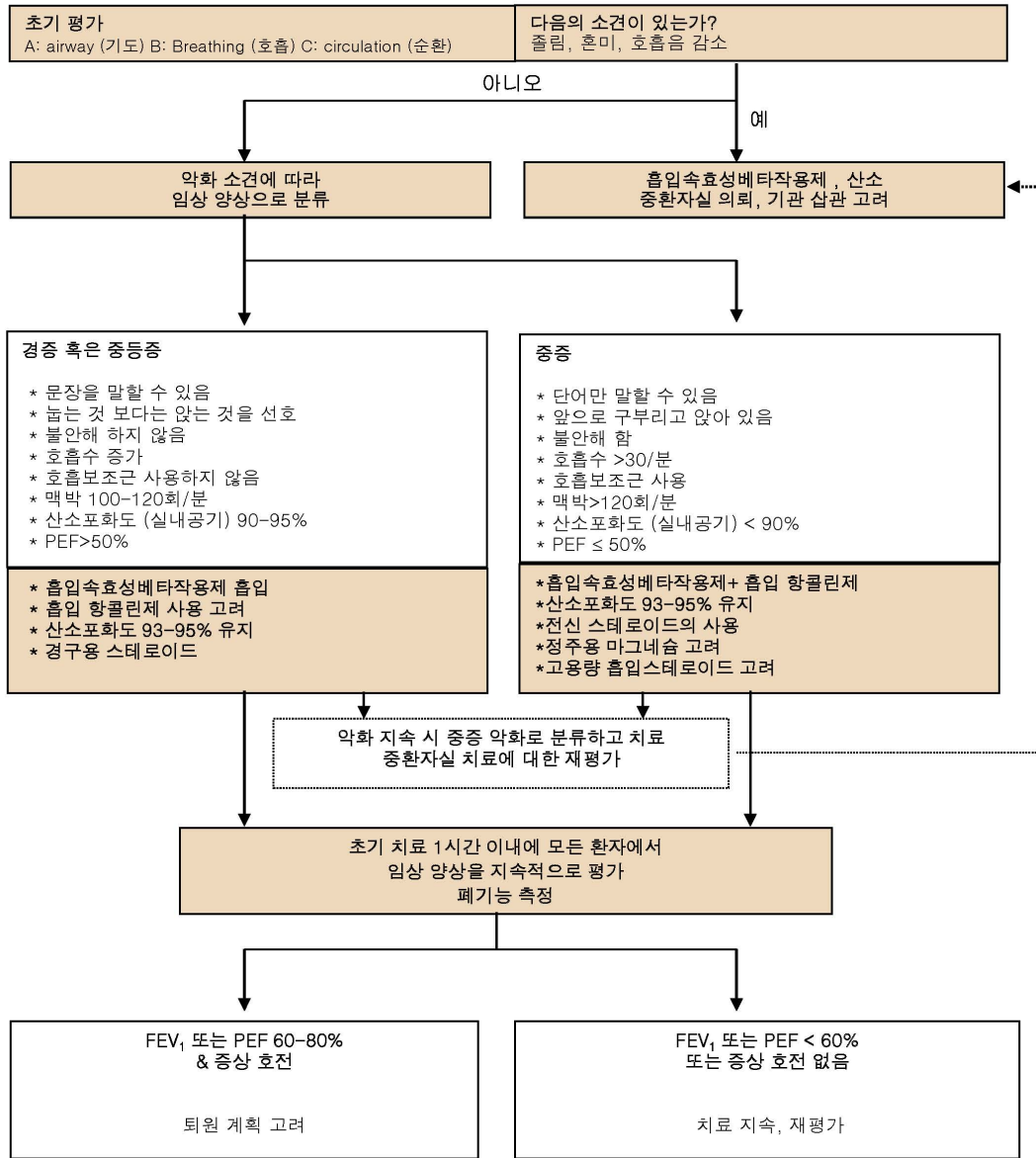


그림 5-2. 천식의 급성악화에 대한 치료(병원에서의 치료)

다음의 치료는 악화의 빠른 해소를 위해 동시에 이루어져야 한다²¹.

(1) 산소

동맥혈 산소포화도가 93~95% 이상으로 유지되도록 비관이나 마스크로 산소를 투여한다. 심한 급성악화의 경우, 저유량 산소치료를 하면서 산소포화도 측정기를 사용하여 산소포화도를 93~95%로 유지하는 것이 고유량 100% 산소치료에 비해 더 좋은 경과를 보인다²². 산소의 농도는 산소포화도 측정기에 따라 조절한다²³.

(2) 흡입속효성베타작용제

흡입속효성베타작용제를 일정한 시간 간격으로 반복적으로 흡입한다^{24,25}. 응급실을 내원한 급성악화 환자에서 흡입속효성베타작용제와 속효성항콜린제(ipratropium bromide)를 함께 분무치료하는 경우 기관지확장 효과가 더 크며, 회복이 빠르고 입원기간이 단축되어 병용치료를 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 13). 정량흡입기와 흡입보조기를 사용하여 효과적으로 투여할 수 있다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 14)²¹. 지속성베타작용제인 formoterol은 비용 증가는 있으나 작용 시간이 속효성과 같이 빨리 나타나고 부작용은 증가하지 않아 흡입스테로이드(budesonide, beclomethasone)와 formoterol의 혼합제제를 급성 천식 악화의 초기에 증상 완화 효과를 위해 사용할 수 있다²⁶. 천식의 급성악화에서 간헐적인 흡입치료와 지속적인 흡입치료를 비교한 6개의 연구를 분석하였을 때¹⁹, 기관지확장 효과나 입원 기간에 대해 두 가지 치료간에 유의한 차이는 없었다. 따라서 흡입속효성베타작용제는 급성악화의 치료 초기에는 지속적으로 흡입하다가 상태가 호전되면 필요할 때만 간헐적으로 흡입하게 한다. 정맥주사로 베타작용제를 사용하는 것이 급성악화에 도움이 된다는 증거는 없다²⁷.

(3) 에피네프린

피하 또는 근육 투여한 에피네프린은 아나필락시스나 혈관부종의 치료에 효과적이거나, 천식의 급성악화에서는 일반적으로 사용하지 않는다.

(4) 기타 기관지확장제

- Ipratropium: 항콜린제로 흡입속효성베타작용제와 동시에 투여하면 각각의 약제를 단독 투여하는 경우보다 기관지 확장효과가 증가되고²⁸, 입원율이 감소한다^{29,30}. 따라서, 흡입속효성베타작용제를 사용해도 충분한 기관지확장 효과를 얻을 수 없는 경우에 속효성 항콜린제를 같이 투여한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 13).
- 테오필린: 효과와 안정성을 고려할 때, 천식의 급성악화에서의 역할은 흡입속효성베타작용제에 비하여 미미하다³¹. 중증 천식의 급성악화에서 테오필린의 부가적인 치료 효과는 증명되지 못했다. 따라서, 천식 급성악화 환자에서 정주 아미노필린 사용은 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 15)³².

(5) 전신스테로이드

전신스테로이드는 천식의 급성악화를 신속히 치료할 수 있는 약제이므로 다음의 상황에서는 초기에 사용할 것을 권장한다^{33,34}.

- 초기에 흡입속효성베타작용제를 흡입해도 효과가 불충분한 환자
- 평소 경구스테로이드를 복용하던 환자에서 천식의 급성악화가 발생하였을 때
- 이전 천식의 급성악화 시 전신스테로이드를 사용했던 환자

스테로이드의 경구 투여는 정맥 주사보다 덜 침습적이고 경제적이면서도 비슷한 치료 효과를 얻을 수 있는 장점이 있다^{35,36}. 그러나, 구토, 소화기 흡수 장애 등으로 복용이 불가능하면 정맥으로 투여한다. 전신스테로이드의 효과가 나타나는 데는 최소한 4시간이 필요하며, 입원 환자의 효과적인 치료 용량은 하루 prednisolone으로 50 mg 1회 투여 혹은, hydrocortisone으로 200 mg/일 분할 주사를 권장하고 있다³⁴. 성인에서는 5~7일간의 사용이 10~14일간 사용한

것과 비슷한 효과를 보였다³⁷. 이 정도의 용량에서 환자가 흡입스테로이드를 지속하고 있으면 전신 스테로이드를 굳이 서서히 감량할 필요는 없다³⁸.

(6) 흡입스테로이드

흡입스테로이드는 천식의 급성악화에서 치료의 중요한 부분을 담당한다. 천식의 급성악화에서 흡입속효성베타작용제 단독 투여보다 흡입스테로이드제와의 병용투여가 더 큰 기관지확장 효과를 나타낸다³⁹. 또한, 흡입스테로이드는 경구스테로이드와 비슷한 정도로 재발을 방지하는데 효과적이다⁴⁰. 응급실에서 퇴원한 환자 중 전신스테로이드 단독 투여군보다 흡입스테로이드를 병용 투여한 군에서 재발률이 낮다는 보고가 있다³³. 천식의 급성악화 후에 흡입스테로이드를 규칙적으로 사용하면 경구스테로이드 복용과 비슷한 정도로 추후의 악화를 최소한으로 억제할 수 있으며, 고용량의 흡입스테로이드(하루 2.4 mg의 budesonide)는 하루 40 mg의 prednisolone과 비슷한 천식악화 예방효과를 가진다⁴¹.

(7) 마그네슘

마그네슘 정맥주사(20분에 걸쳐 2 g을 1회 투여)는 천식의 급성악화에 권장되는 치료는 아니다. 그러나, 일부 환자 즉, FEV₁이 25~30%로 낮거나, 초기 치료에 반응을 보이지 않는 경우, 처음 1시간 응급 치료 후에도 FEV₁이 60%가 넘지 않는 환자들에서 입원율을 낮추는데 도움이 될 수 있다⁴². 흡입속효성베타작용제에 마그네슘 흡입치료를 추가하는 것은 입원율 감소 및 증상 개선에 도움이 되지 못하므로, 급성악화 환자에서 마그네슘 흡입치료를 하지 않을 것을 권고한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 강함, 근거표 16)^{43,44}.

(8) 헬륨산소치료

헬륨과 산소의 병합투여와 산소 단독투여의 효과를 비교한 연구에서 특별한 효과를 입증하지 못하여 정기적인 사용은 추천되지 않는다. 다른 표준적인 치료에 반응이 없을 때 고려해 볼 수 있다⁴⁵.

(9) 항류코트리엔제

급성 천식 악화에서 항류코트리엔제의 효과를 입증할 만한 정보는 거의 없다⁴⁶.

(10) 진정제

수면제나 항불안제에 호흡을 억제시키는 효과가 있으므로 진정 효과가 있는 약은 천식의 급성악화 시에는 엄격하게 제한해야 한다. 진정제 사용이 천식 사망과 관련이 있다는 보고도 있다⁴⁷.

(11) 비침습적양압환기

중증 천식악화에서 비침습적양압환기의 적용을 추천할 만한 근거는 아직까지 부족하다(근거표 17)⁴⁸. 비침습적양압환기를 환자에게 적용할 때는 주의 깊게 환자를 살펴야 한다. 안절부절 못하는 환자에게는 적용하지 말아야 하며, 비침습적양압환기를 계획하고 있을 때는 진정제를 사용하지 말아야 한다. 현재까지 중증 천식악화로 인한 호흡부전환자에서 비침습적양압환기요법의 효과가 확립되지 않았으므로 적용여부를 신중하게 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 17).

참고문헌

1. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Asthma Control and Exacerbations Standardizing Endpoints for Clinical Asthma Trials and Clinical Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
2. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014.
3. Shim C, Williams MJ. Evaluatin of the severity of asthma: patients versus physicians. *Am J Med* 1980;68:11-3.
4. Atta J, Nunes M, Fonseca-Guedes C, et al. Patient and physician evaluation of the severity of acute asthma exacerbation. *Brz J Med Biol Res* 2004;37:1321-30.
5. Nowak R, Tomlanovich M, Sarkar D, Kvale P, Anderson J. Arterial blood gases and pulmonary function testing in acute bronchial asthma. *JAMA* 1983;249:2043-6.
6. Findley L, Sahn S. The value of chest roentgenograms in acute asthma in adults. *Chest* 1981;80:535-6.
7. Grunfeld A, Fitzgerald J. Discharge considerations in acute asthma. *Can Respir J* 1996;3.
8. Cowie R, Revitt S, Underwood M, Field S. The effect of a peak-flow based action plan in the prevention of exacerbations of asthma. *Chest* 1997;112:1534-8.
9. Gibson P, Coughlan J, Wilson A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001117.
10. Bailey WC, Richards JM, Jr., Brooks CM, Soong SJ, Windsor RA, Manzella BA. A randomized trial to improve self-management practices of adults with asthma. *Archives of internal medicine* 1990;150:1664-8.
11. Lahdensuo A, Haahtela T, Herrala J, et al. Randomised comparison of guided self management and traditional treatment of asthma over one year. *BMJ (Clinical research ed)* 1996;312:748-52.
12. Powell H, Gibson PG. Options for self-management education for adults with asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2003;CD004107.
13. Cote J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1509-14.
14. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996;154:889-93.
15. Jones KP, Mullee MA, Middleton M, Chapman E, Holgate ST. Peak flow based asthma self-management: a randomised controlled study in general practice. *British Thoracic Society Research Committee. Thorax* 1995;50:851-7.
16. Turner MO, Taylor D, Bennett R, Fitzgerald JM. A randomized trial comparing peak expiratory flow and symptom self-management plans for patients with asthma attending a primary care clinic. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:540-6.
17. Ignacio-Garcia JM, Gonzalez-Santos P. Asthma self-management education program by home monitoring of peak expiratory flow. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:353-9.
18. Bradding P, Rushby I, Scullion J, Morgan MD. As-required versus regular nebulized salbutamol for the treatment of acute severe asthma. *The European respiratory journal* 1999;13:290-4.
19. Rodrigo GJ, Rodrigo C. Continuous vs intermittent beta-agonists in the treatment of acute adult asthma: a systematic review with meta-analysis. *Chest* 2002;122:160-5.
20. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2013;9:CD000052.
21. Cates C, FitzGerald JM. Asthma. *Clinical evidence* 2002:1506-29.
22. Chien JW, Ciuffo R, Novak R, et al. Uncontrolled oxygen administration and respiratory failure in acute asthma. *Chest* 2000;117:728-33.
23. Rodrigo GJ, Rodriguez Verde M, Peregalli V, Rodrigo C. Effects of short-term 28% and 100% oxygen on PaCO₂ and peak expiratory flow rate in acute asthma: a randomized trial. *Chest* 2003;124:1312-7.
24. Rudnitsky GS, Eberlein RS, Schoffstall JM, Mazur JE, Spivey WH. Comparison of intermittent and continuously nebulized albuterol for treatment of asthma in an urban emergency department. *Annals of emergency medicine* 1993;22:1842-6.
25. Reisner C, Kotch A, Dworkin G. Continuous versus frequent intermittent nebulization of albuterol in acute asthma: a randomized, prospective study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 1995;75:41-7.

26. Rodrigo GJ, Neffen H, Colodenco FD, Castro-Rodriguez JA. Formoterol for acute asthma in the emergency department: a systematic review with meta-analysis. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2010;104:247-52.
27. Travers A, Jones AP, Kelly K, Barker SJ, Camargo CA, Rowe BH. Intravenous beta2-agonists for acute asthma in the emergency department. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001;Cd002988.
28. Rodrigo G, Rodrigo C, Burschtin O. A meta-analysis of the effects of ipratropium bromide in adults with acute asthma. *Am J Med* 1999;107:363-70.
29. Lanes SF, Garrett JE, Wentworth CE, 3rd, Fitzgerald JM, Karpel JP. The effect of adding ipratropium bromide to salbutamol in the treatment of acute asthma: a pooled analysis of three trials. *Chest* 1998;114:365-72.
30. Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1862-8.
31. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;12:Cd002742.
32. Ream RS, Loftis LL, Albers GM, Becker BA, Lynch RE, Mink RB. Efficacy of IV theophylline in children with severe status asthmaticus. *Chest* 2001;119:1480-8.
33. Rowe BH, Bota GW, Fabris L, Therrien SA, Milner RA, Jacono J. Inhaled budesonide in addition to oral corticosteroids to prevent asthma relapse following discharge from the emergency department: a randomized controlled trial. *Jama* 1999;281:2119-26.
34. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *The Cochrane database of systematic reviews* 2001;Cd001740.
35. Ratto D, Alfaro C, Sipse J, Glovsky MM, Sharma OP. Are intravenous corticosteroids required in status asthmaticus? *Jama* 1988;260:527-9.
36. Harrison BD, Stokes TC, Hart GJ, Vaughan DA, Ali NJ, Robinson AA. Need for intravenous hydrocortisone in addition to oral prednisolone in patients admitted to hospital with severe asthma without ventilatory failure. *Lancet* 1986;1:181-4.
37. Hasegawa T, Ishihara K, Takakura S, et al. Duration of systemic corticosteroids in the treatment of asthma exacerbation: a randomized study. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 2000;39:794-7.
38. Lederle FA, Pluhar RE, Joseph AM, Niewoehner DE. Tapering of corticosteroid therapy following exacerbation of asthma. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1987;147:2201-3.
39. Rodrigo G, Rodrigo C. Inhaled flunisolide for acute severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:698-703.
40. Nana A, Youngchaiyud P, Charoenratanakul S, et al. High-dose inhaled budesonide may substitute for oral therapy after an acute asthma attack. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 1998;35:647-55.
41. FitzGerald JM, Shragge D, Haddon J, et al. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Canadian respiratory journal : journal of the Canadian Thoracic Society* 2000;7:61-7.
42. FitzGerald JM. Magnesium sulfate is effective for severe acute asthma treated in the emergency department. *The Western journal of medicine* 2000;172:96.
43. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
44. Rowe BH, Bretzlaff JA, Bourdon C, Bota GW, Camargo CA, Jr. Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000;Cd001490.
45. Colebourn CL, Barber V, Young JD. Use of helium-oxygen mixture in adult patients presenting with exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Anaesthesia* 2007;62:34-42.
46. Silverman RA, Nowak RM, Korenblat PE, et al. Zafirlukast treatment for acute asthma: evaluation in a randomized, double-blind, multicenter trial. *Chest* 2004;126:1480-9.
47. FitzGerald JM, Macklem P. Fatal asthma. *Annual review of medicine* 1996;47:161-8.
48. Lim WJ, Mohammed Akram R, Carson KV, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2012;12:Cd004360.

1. 중증천식
2. 노인천식
3. 기침형천식
4. 운동유발 기관지수축
5. 직업성천식
6. 아스피린과민성천식
7. 수술 전후 천식 조절
8. 임신 중 천식
9. 동반질환의 조절

1 중증천식

정의

- 고용량 흡입스테로이드 외에 한 가지 이상의 조절제를 쓰고도 조절이 되지 않는 천식이다.
- 중증천식의 진단은 천식 전문가가 최소 6개월 이상의 경과를 보며 정확한 진단 및 약제 사용에 대해 확인한 뒤 이루어져야 한다.

항콜린제

- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium 추가요법을 권고한다 (근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 9).

항 IgE 치료(Omalizumab)

- 항 IgE 치료는 알레르기성 중증천식 환자에서 급성악화의 감소와 스테로이드 감량, 삶의 질을 개선하기 위해 추가 약제로 고려해 볼 수 있다.

기관지열성형술

- 기관지열성형술은 투약 가능한 최대의 약물 치료에도 증상 및 악화가 지속되는 중증증 혹은 중증천식 환자에게 삶의 질 개선 및 악화의 감소 목적으로 고려할 수 있다(근거수준:낮음, 권고강도:약함, 근거표 10).

Macrolide 치료

- 중증천식 환자 중 비호산구성 천식 아형 환자에게 macrolide계 항생제 추가 요법이 급성악화 빈도 감소 효과가 보고되었으나, 일반적으로 천식조절과 급성악화 예방을 위해 macrolide 유지요법을 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 약함, 근거표 11).

항류코트리엔제

- 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법으로도 잘 조절되지 않는 중증천식 환자에게 항류코트리엔제 추가를 고려할 수 있다.

고용량 흡입스테로이드 및 전신스테로이드

- 스테로이드에 낮은 반응을 보이는 중증천식의 치료를 위해 고용량의 흡입스테로이드 및 전신스테로이드를 사용할 수 있다.
- 전신스테로이드는 최소한의 용량으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 7).

1) 정의 및 개요

중증천식의 정의에 대해 명확한 동의는 없으나, 고용량 흡입스테로이드 및 그 이상의 조절제를 쓰고도 잘 조절이 되지 않는 천식으로 정의된다.

영문 표기는 다양해서 “difficult-to-treat asthma, difficult-to-control asthma, therapy-resistant asthma, steroid-dependent resistant asthma, brittle asthma, refractory asthma, severe asthma” 등의 다양한 이름으로 불렸다.

최근 각 지침에서의 중증천식의 정의는 다음과 같다(표 6-1).

중증천식이라고 하려면, 천식 전문가가 최소 6개월 이상을 관찰하면서 흡입제를 포함한 약을 잘 쓰고 있는지 순응도를 확인하고, 천식과 유사한 다른 질환들에 대해 감별한 뒤에 이루어지는 것이 타당하다. 특히, 중증천식으로 진단하기 전에 약물을 잘 쓰고 있는지 사전에 충분히 확인할 필요가 있다^{2,3}.

표 6-1. 지침에 따른 중증 천식의 정의

| 지침 | 사용 용어 | 정의 |
|---------------------------|---------------------------------------|--|
| ERS/ATS 2013 ¹ | Severe asthma | 고용량의 흡입스테로이드와 2차 조절제 혹은 전신스테로이드를 써야 조절되거나 사용함에도 불구하고 조절 되지 않는 천식 |
| GINA 2014 | Difficult-to-treat asthma | 동반질환, 낮은 순응도, 알레르기항원에 의한 노출 등의 여러 인자로 인해 조절이 어려운 천식환자 |
| | Treatment-resistant/refractory asthma | 1) 천식이 진단이 명확하고, 2) 고용량의 흡입스테로이드 및 지속성베타작용제와 같은 2차 조절제 (전신스테로이드)의 사용에도 불구하고 증상 및 악화가 있고, 3) 치료 단계 내림을 할 경우 동반 증상이나 천식의 조절이 악화되는 경우 |
| | Severe asthma | Refractory asthma를 포함하며, 동반질환에 대한 반응이 불안정한 경우 |

실제 여러 연구에서 많은 비율의 천식환자들이 현재 지침에 입각한 조절에 도달하지 못하고 있다. 최근 유럽 연구에 의하면, 25~45%의 환자들이 천식조절에 도달하지 못하고 있었으며⁴, 환자 순응도를 철저히 관리한 임상연구에서도 실제 20% 정도의 환자는 천식의 조절에 이르지 못하고 있다⁵.

2) 중증천식의 치료

(1) 항콜린제

COPD에서는 기관지 확장제로 지속성베타작용제(LABA)뿐 아니라 지속성항콜린제(LAMA)를 오랜 기간 동안 사용해 왔으나 아직까지 GINA을 포함한 대부분의 천식치료지침들은 지속성베타작용제의 대체 치료제로서 지속성항콜린제의 사용을 권고하고 있지 않다. 그러나, 기존 연구에서 천식의 발생 및 악화에 있어 콜린성 신경계가 역할을 하는 것으로 알려져 있어 항콜린제가 조절제로서의 역할이 있을 것으로 보고 꾸준히 연구가 있어 왔으며, 최근 연구에서 중증천식 환자의 최대호기유량 증가와 증상개선에 효과가 있음이 확인되었다^{6,8}. 고용량의 ICS/LABA 복합제 치료에도 잘 조절되지 않는 중증천식 환자들을 대상으로 tiotropium의 병합치료제로서의 유용성을 평가한 연구에서 tiotropium의 사용으로 FEV₁ 및 최대호기유량이 향상되었으며 증상완화제의 사용빈도가 줄었으나 천식증상 변화에는 영향을 주지 못했고, 구강건조가 tiotropium 사용군에서 더 많이 발생하였다⁹. 중증천식 환자를 대상으로 한 후속연구에서 이들은 peak/trough FEV₁의 향상, 급성악화 발생까지의 기간이 늘어남을 확인하였다(282일 vs. 226일)¹⁰. 이상의 연구들을 메타 분석해보면, tiotropium의 사용은 폐기능 지표에 유의한 향상이 있으며, 평균 peak FEV₁ 102.6 mL, peak FVC 111.8 mL, 최대호기유량 19.3 L/min의 향상을 보였다.

요약하면, tiotropium이 천식 환자에서 일관되게 폐기능을 향상시켰고, 특히 한 연구에서 급성악화까지의 시간을 연장시켰다는 점에서 중증천식 치료에서 새로운 가능성을 보였다. 그러나 삶의 질 개선 등에 대해서는 일관된 결과를 보여주지 못하였고, 장기 연구결과가 부족하여 장기투여에 따른 안전성 검증이 필요하다.

현재까지 근거를 바탕으로 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 폐기능 호전을 목적으로 tiotropium 추가요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 9).

(2) 항 IgE 치료

항 IgE 치료는 알레르기항원으로 인해 유리된 IgE 와 비만세포, 호염기구 등 염증 세포와의 결합을 차단하여 알레르기 염증반응을 줄이는 치료이다¹¹⁻¹⁴. 현재 승인된 약제로는 omalizumab이 있고, 몸무게와 IgE 수치를 고려하여 용량과 투여 간격을 결정하며, 보통 2주 또는 4주에 한번 피하로 주사한다¹¹. Omalizumab 치료는 급성 악화를 줄이고, 스테로이드 감량에 도움이 되며, 삶의 질을 높이는 데 효과적이다. 또한 병원 방문이나 응급실 방문 횟수 측면에서도 효과가 있어 4단계 치료에도 효과가 없는 중증천식 환자에서 추가 약물로 권고된다¹¹⁻¹⁸.

경제적인 측면이나 기도개형을 감소시키는 데 효과가 있다는 일부 보고가 있으나, 아직 근거가 충분하지 않다¹⁹⁻²². Omalizumab은 운동유발성 천식과 내인성 천식에도 효과적이라는 보고가 있어 반드시 알레르기천식 환자에만 유용하다고 할 수 없으며, FeNO, 말초 호산구수, 혈청 periostin 등이 약제 반응을 예측하는 데에 유용하다는 보고가 있다^{15,23-25}. 부작용으로는 주사한 부위의 통증이 가장 흔하고, 그 외 코인두염, 두통, 부비동염 등이 있을 수 있다^{11,18,26}. Omalizumab에 의한 아나필락시스 발생 빈도는 0.09~0.2% 정도이고, 대조군과 비교했을 때 차이는 없었다²⁷. 다만 간기능과 신장기능이 떨어진 환자에 대한 연구는 아직까지는 없어서 이런 환자에게 투여는 주의를 요한다.

지금까지 보고된 연구들을 토대로 효과와 안정성을 고려했을 때, omalizumab은 알레르기성 중증 천식 환자에서 추가 약제로 고려해 볼 수 있다.

(3) 기관지열성형술

기관지열성형술(bronchial thermoplasty)은 기도의 평활근 부피를 줄여 천식환자에서 기도저항 감소 및 악화를 줄이는 것이 목적이다. 시술 방법은, 기관지내시경을 통하여 카테터를 삽입하여 65°C 정도의 열을 전체 기관지에 3회 정도에

나누어 가하여 시행한다.

기관지열성형술과 관련된 주요한 3개의 연구 중, AIR 연구는 경증 급성악화의 유의한 감소 및 최대호기유량, 삶의 질, 증상 없는 날의 유의한 향상을 보였고²⁸, RISA 연구는 증상완화제의 사용감소와 삶의 질 지표의 향상을 보였다²⁹. 이상의 두 연구는 대조군이 기관지내시경을 시행하지 않아, 기관지내시경에 의한 위약 효과에 대한 비판이 있어, AIR2를 수행하였다. AIR2는 기관지열성형술 치료군과 위 기관지내시경(sham bronchoscopy) 대조군으로 수행되었으며, 치료군에서 삶의 질 지표의 유의한 상승, 중증 악화 및 응급실 방문에서 유의한 감소를 보였다. 단, 초기 합병증으로 천식악화가 치료군에서 유의하게 많았다³⁰. 이후 AIR와 AIR2에서 5년을 추적하여 안전성 검증을 수행하였고, 기관지 수축에 따른 폐기능 감소가 없고, 악화의 감소도 3년 이상 비교적 오랜 기간 지속됨을 확인하였다³¹⁻³³. 이상의 세 연구의 포함 기준을 보면, 평상 시에는 비교적 폐기능이 좋으나, 기도과민성이 매우 심하여서, 잦은 악화를 보이는 환자에게 효과가 있을 것으로 예상된다.

현재까지의 연구 결과를 토대로, 고용량 흡입스테로이드를 포함한 충분한 약물치료에도 불구하고 증상 및 악화가 지속되는 중등증 혹은 중증 천식 환자를 대상으로 제한적으로 기관지열성형술이 고려될 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 10).

(4) Macrolide 치료

Macrolide계 항생제는 미만성 범세기관지염, 낭포성섬유증, 기관지확장증, COPD 등 만성 호흡기 질환에서 악화를 감소시키는 효과가 보고되어 왔으며, 이는 macrolide계 항생제의 항균작용 뿐만 아니라 항염증 효과와 면역조절 작용에 기인한다³⁴. 기관지천식 또한 만성 염증성 질환이므로 이런 효과에 대한 연구가 있어 왔으나 소규모 연구가 대부분이고 결과도 일관되지 않았다³⁵. 최근 clarithromycin을 8주간 추가요법으로 사용한 한 연구에서 clarithromycin군의 객담 내 IL-8 농도와 호중구 수가 감소하고, 삶의 질 지표가 향상되었다. 특히, 비호산구성 천식 아형 환자에서 효과가 두드러졌다³⁶. AZISAST 연구에서도 고용량 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법으로도 잘 조절되지 않고, 지난 1년간 중증의 천식악화를 2회 이상 경험한 환자를 대상으로 위약군과 azithromycin군으로 나누어 6개월간 추가요법으로 치료 후 중증 급성악화 횟수를 비교하였다. 모든 환자를 대상으로 하였을 때는 악화 횟수가 양 군에서 차이가 없었으나, 비호산구성 중증천식 아형 환자만 분석하였을 때, azithromycin군의 급성악화 횟수가 의미 있게 감소하고 삶의 질 지표도 향상되었다³⁷. 그러나 휴먼하는 천식 환자를 대상으로 azithromycin을 12주간 투여한 연구에서는 폐기능, 기도과민성 그리고 삶의 질 등 모든 측면에서 효과를 증명하지 못했다³⁸. 또한 장기간의 macrolide계 항생제 투여 후 청력 감소³⁹, 간 손상⁴⁰, QT 간격 연장 및 심혈관계 사망⁴¹ 등 심각한 합병증이 보고된 바 있고, 항생제 내성 발현의 우려가 있다.

요약하면 고용량 흡입스테로이드/지속성베타작용제 복합제 치료에도 조절되지 않는 중증천식 환자 중 비 호산구성 천식 환자에게 macrolide계 항생제 추가요법은 급성악화를 감소시킬 수 있다는 보고가 있으나, 연구 결과가 일관되지 않아 아직 일반화하기에는 이르다.

현재까지의 근거를 바탕으로 중증천식 환자에서 천식조절과 급성악화 예방을 위해 macrolide 유지요법을 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 약함, 근거표 11).

(5) 항류코트리엔제

흡입스테로이드만으로 조절이 잘 되지 않는 지속성 천식환자에서 항류코트리엔제(Leukotriene antagonist, LTRA)의 추가는 임상증상의 호전 및 급성악화 예방에 있어서 지속성베타작용제를 추가한 것만큼 효과적이지 못하다⁴²⁻⁴⁴. 지속성 베타작용제를 복용하고 있지 않은, 중증천식 환자를 대상으로 한 연구에서 흡입스테로이드에 항류코트리엔제를 추가했을 경우 폐기능이 향상되었는데^{43,45,46} 이 중 2개의 연구는 아스피린 과민성 천식환자에서 시행된 연구였다^{45,46}. 치료반응이 아스피린 과민성이 있는 환자와 없는 환자 사이에 차이가 있을지는 명확하지 않다. 현재까지 흡입스테로이드와 지속성베타작용제 병합요법으로 잘 조절되지 않는 천식환자들을 대상으로 항류코트리엔제를 추가했을 때의 효과를 본 연구는 많지 않다. 지속성베타작용제와 흡입스테로이드 병합치료 중이고, 일부 환자는 전신스테로이드를 복용하고

있는 72명의 환자를 대상으로 한 단기연구에서는 montelukast 추가가 증상 호전에 도움이 되지 못했다⁴⁷. 이에 반해, 6개월 간의 한 연구에서는 montelukast 추가가 폐기능의 향상과 함께 증상을 개선시켰고⁴⁸, 60세 이상의 노인중증천식 환자를 대상으로 한 연구에서는 montelukast 추가가 급성악화의 빈도를 줄였다⁴⁹. 결국 중증천식의 정의가 문헌마다 상이하고 각 연구마다 한계점을 가지고 있어 중증천식에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 현실이다.

(6) 고용량 흡입스테로이드 및 전신스테로이드

중증천식은 근본적으로 스테로이드에 대한 낮은 반응을 보인다. 이는 다양한 기전에 의해 발생하며, 비만⁵⁰, 흡연⁵¹, 비타민 D 결핍^{52,53} 및 비호산구성 염증⁵⁴과도 관련이 있다. 따라서 이와 같은 스테로이드에 대한 낮은 반응을 향상시키거나 극복하기 위한 방법으로 중증천식에서 고용량 흡입스테로이드 및 전신스테로이드 사용을 고려해 볼 수 있다. 스테로이드 사용량을 줄이기 위해서 methotrexate, cyclosporine A, gold salts 및 IgG 등이 연구되었지만, 그 효과는 확실하지 않았다⁵⁵⁻⁵⁸.

고용량 흡입스테로이드 대한 정의는 표 4-1 (IV. 천식의 치료 및 예방편)과 같다⁵⁹. 일반적으로 흡입스테로이드를 중등도 용량에서 고용량으로 올렸을 때 그 효과는 크지 않다⁶⁰. 그러나, 흡입스테로이드의 용량에 따른 반응이 개인에 따라 차이가 있고, 중증천식 환자에서 고용량 흡입스테로이드 사용이 전신스테로이드의 투여량을 줄일 수 있다^{5,60}. 그러나 장기간의 고용량 흡입스테로이드는 부신기능저하증⁶¹, 골밀도 감소⁶² 등의 부작용을 일으킬 수 있다. 따라서, 주기적으로 평가하여 천식조절에 필요한 흡입스테로이드의 용량을 가급적 낮게 유지하기 위한 노력이 필요하다. 고용량 흡입스테로이드 사용이 필요한 중증천식 환자에서 객담 호산구 수에 바탕을 둔 치료 전략은 천식조절에 필요한 흡입스테로이드의 양과 급성악화의 빈도를 줄일 수 있다⁶³.

흡입스테로이드와 지속성베타작용제 등을 잘 사용하였고 천식악화에 영향을 미치는 다른 요인들을 완전히 배제하였음에도 불구하고 천식증상이 조절되지 않거나 빈번히 급성악화가 발생하는 환자에게 경구용 저용량 전신스테로이드(≤ 7.5 mg/일, prednisone)를 사용할 수 있다⁶⁴. 급성악화를 예방하기 위해 저용량 전신스테로이드를 지속적으로 사용하는 것과 고용량 전신스테로이드를 간헐적으로 사용하는 것 중에 어느 것이 더 효과적인지는 알려져 있지 않다. 중증천식에서 전신스테로이드 사용 및 유지를 위한 객담 호산구 및 호기 산화질소 측정에 대한 근거는 충분하지 않다.

투여 방법으로는 근육 또는 정맥주사보다는 경구로 투여해야 한다. 그 이유는 광물코르티코이드(mineralcorticoids) 효과가 적고 반감기가 비교적 짧으며 횡문근에 대한 부작용이 적고 용량 조절이 용이하기 때문이다. 장기간에 걸친 전신스테로이드의 사용으로 인한 부작용으로는 골다공증, 고혈압, 비만, 백내장, 근력약화, 시상하부-뇌하수체-부신 축의 억제 및 성장장애 등이 있다. 전신스테로이드 사용으로 인한 체중증가는 천식조절에 악영향을 미칠 수 있다⁶⁵. 따라서, 3개월 이상 전신스테로이드를 사용할 경우 부작용을 최소화하기 위한 노력으로 골다공증에 대한 예방요법과⁶⁶⁻⁶⁸ 결핵, 기생충 감염, 골다공증, 당뇨병, 백내장, 중증우울증 및 위십이지장 궤양에 대한 감시가 필요하다.

2 노인천식

- 노인천식의 진단은 쉽게 간과되거나 다른 동반 질환에 의해 어렵기 때문에 진단에 주의를 기울여야 한다.
- 노인천식의 진단과 치료 원칙은 일반적인 천식의 진단과 치료와 같다.

65세 이상의 노인천식진단은 일반적인 천식의 진단과 다르지 않다. 다만, 노인에서의 천식은 기류제한에 대한 인지 부족, 고령에서 나타나는 일반적인 호흡곤란으로 인식되거나 체력 저하 및 활동력 감소에 의해서 간과된다⁶⁹. 동반질환의 여부 역시 노인천식의 진단을 어렵게 하는데, 노인에서 흔히 발생하는 심혈관질환에 의해서도 운동에 의한 혹은 밤에 악화되는 천명, 숨참, 기침이 발생할 수 있다⁷⁰⁻⁷². 노인천식에서는 천식의 이환 기간의 증가와 연령의 증가에 따라 흉벽의 경직, 호흡근 기능 저하, 탄성 반동의 소실, 기도개형에 의해 폐기능이 감소하게 된다. 따라서 자세한 병력청취와 신체검진, 심전도와 흉부X선이 진단에 도움이 될 수 있다⁷³. 혈장 뇌나트륨이노펩티드(brain natriuretic peptide, BNP) 측정과 심초음파를 통한 심장기능의 평가 역시 도움이 될 수 있다⁷⁴. 흡연력 혹은 생체연료의 노출력이 있는 노인에서는 천식 진단에 있어 COPD와 천식/COPD 중복증후군을 반드시 고려해야 한다.

노인천식의 치료원칙 역시 일반적인 천식의 치료와 다르지 않다. 하지만 노인천식 환자의 천식관리에 대한 의사 결정에 있어서 증상조절과 위험 극소화의 일반적인 목표와 함께 동반질환에 의한 영향, 동시에 투여되는 약제, 그리고 자가관리기술의 부족을 항상 염두에 두어야 한다^{70,71}. 노인천식환자에서 심장독성과 같은 베타작용제의 부작용과, 멍, 골다공증, 백내장과 같은 스테로이드의 부작용이 젊은 천식환자에서 보다 더 많이 발생한다⁷⁰. 노인천식환자에서는 테오필린(theophylline)의 청소를 역시 감소되어 있다⁷⁰. 노인천식 환자의 진료에 있어 다른 약제의 투약 여부에 대해서도 철저히 청취해야 하며 약제간 상호 작용에 대해서도 반드시 고려해야 한다. 노인천식환자가 사용할 흡입기의 선택에 있어 관절염, 근육쇠약, 시력 장애, 흡입 유량 등의 요인을 고려해야 하며^{71,75}, 매 방문 시 흡입기 사용법에 대해서 확인해야 한다. 노인천식환자는 복잡한 약물요법에 어려움을 겪을 수 있기 때문에 다수의 흡입기 처방은 가능한 피해야 한다.

3 기침형천식

- 기침형천식은 만성 기침을 주증상으로 하는 천식의 아형으로 기도과민증을 확인하여 진단하며, 치료는 일반 천식과 동일하게 흡입스테로이드를 기본으로 한다.

기침형천식(cough variant asthma)은 천명이나 호흡곤란의 전형적인 증상 동반 없이 만성적인 기침을 주증상으로 하는 기관지천식의 아형으로, 특히 어린이에서 흔하다⁷⁶. 기침수용체의 민감도 증가가 주요 병인기전이며⁷⁷⁻⁷⁹, 병리학적으로는 전형적인 천식환자와 유사한 형태를 보인다. 흔히 마른 기침이 야간에 발작적으로 발생하고 주간에는 호전되는 경우가 많으며, 상기도 감염, 알레르기항원, 담배연기, 자극적인 냄새, 운동, 찬 공기에 노출 시 증상이 악화될 수 있다. 여성에서 빈도가 높으며, 약 30%의 환자는 전형적인 천식으로 이행되기도 한다^{79,80}. 진단은 최대호기유량의 일중 변화를 입증하거나 기관지유발검사로 기도과민증을 평가하여 확인할 수 있다⁷⁶. 주된 치료제는 천식과 동일하게 흡입스테로이드 및 흡입기관지확장제이다. 또한 항류코트리엔제가 흡입스테로이드에 반응하지 않는 기침형천식 환자에서 흡입스테로이드에 병합요법으로 사용하였을 때 증상을 호전시켰다는 보고가 있다^{81,82}.

4 운동유발 기관지수축

- 운동유발 기관지수축은 특징적으로 운동 직후에 발생하며 30분 이내 호전된다.
- 운동유발성 기관지수축에서 운동하기 전 흡입속효성베타작용제를 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 19).

일반적으로 운동은 대부분의 천식 환자들에서 증상을 유발할 수 있으나, 운동유발 기관지수축(exercise-induced bronchoconstriction)은 특징적으로 운동을 마친 후 기침, 호흡곤란, 또는 천명과 같은 증상이 발생하게 된다. 운동을 마친 후 5~10분에 가장 심하고 20~30분 후에는 대부분 호전된다. 일단 운동유발 기관지수축이 발생하면, 이후 3~4시간 동안은 다시 운동해도 기관지수축이 일어나지 않는다. 일부 천식 환자에서는 운동이 유일한 급성악화의 원인인 경우도 있다.

운동유발 기관지수축은 FEV₁을 운동 후 5분, 10분, 15분, 30분에 측정하여 운동 전에 비해 10% 이상 감소한 경우 진단할 수 있다⁸³. 운동 중 호흡곤란, 천명은 비만, 운동 부족 혹은 성대 기능 장애에 의해서도 발생할 수 있다.

환자가 평소에는 특별한 증상이 없고 악화의 위험인자가 따로 없을 때에는 운동 15분 전에 흡입속효성베타작용제를 투여하는 것을 추천한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 19)⁸³. 그러나, 흡입속효성베타작용제를 하루 한 번 이상 지속적으로 사용하는 경우에는 흡입스테로이드 또는 항류코트리엔제와 같은 조절제를 매일 투여하는 것을 추천한다⁸³.

항류코트리엔제와 크로몰린제는 운동 전 흡입속효성베타작용제의 대체 요법으로 사용할 수 있다⁸³. 훈련 및 충분한 준비 운동으로 운동유발 기관지수축의 발생 빈도 및 강도를 줄일 수 있다. 운동과 관련 없이 평소에 천식 증상이 있거나 악화 가능한 다른 위험 인자들이 있는 환자는 흡입스테로이드나 항류코트리엔제를 유지요법으로 사용하는 것이 운동유발 기관지수축의 발생을 줄일 수 있다⁸³.

돌발적으로 발생하는 운동유발 기관지수축은 천식 조절이 잘 안 되는 것을 의미하며 이 경우에는 조절제를 증량하게 되면 대개 운동 이후 유발되는 증상을 완화시킬 수 있다. 천식 조절이 잘 되는 상황에서 운동 시 증상 악화가 지속된다면 운동 전이나 운동 후 속효성베타작용제, 항류코트리엔제를 투여한다.

5 직업성천식

- 새로 진단된 천식 환자는 반드시 직업력을 확인해야 한다.
- 조기 진단하여 원인 물질에 대한 노출을 차단하는 것이 중요하다.

직업성천식(occupational asthma)이 발병하기 이전 비염이 대부분 선행한다⁸⁴. 원인 물질에 일단 감작이 되고 나면 매우 낮은 농도에만 노출되어도 증상이 유발될 수 있으며, 반복적으로 노출되는 경우 증상이 지속적으로 악화되고 비가역적인 기류제한이 발생할 수도 있다.

성인에서 진단된 천식환자의 5~20%가 직업성 원인물질 노출에 의해 발생하므로, 성인이 되어 발생한 모든 천식환자들에서는 직업력을 확인해야 한다⁸⁵. 초기에 직업적으로 감작된 물질을 확인하고 추가 노출되는 것을 방지하는 것이 치료에서 가장 중요하다^{86,87}. 직업성천식의 진단은 경제적, 법적 문제가 걸려 있기 때문에, 의심되는 경우에는 전문가에게 의뢰하는 것을 추천한다.

6 아스피린과민성천식

- 아스피린과민성천식은 처음에는 비염 증상으로 시작하여, 비용종을 동반한 만성 부비동염으로 진행하게 되며, 수년 후 아스피린에 대한 과민반응과 천식 증상이 발생하는 특징적인 경과를 보인다.
- 아스피린 유발검사로 진단할 수 있으며 아스피린이나 비스테로이드계 소염제의 투여는 금기이다.
- 흡입스테로이드가 주요 치료 약제이고, 아스피린 탈감작 치료는 환자들의 삶의 질 및 증상을 유의하게 호전시키며, 특히 비용종의 재발과 경구스테로이드 투여를 줄일 수 있다.

아스피린과민성천식(aspirin-induced asthma)은 천식환자의 약 10% 정도에서 발생하며, 특징적인 진행 경과를 보인다. 대부분 처음에는 비염 증상으로 시작하여 점차 비용종을 동반한 만성 비염, 부비동으로 진행하게 된다. 비용종은 수술 이후에도 빠르게 재발하는 특성을 보인다. 이후 천식 증상 및 아스피린에 대한 과민반응이 발생하게 된다⁸⁸.

아스피린 또는 비스테로이드계 소염제(NSAIDs)를 복용하면 수분에서 1~2시간 이내 천식발작이 발생하게 된다. 대부분 콧물, 코막힘, 결막 자극 및 두경부 두드러기 및 혈관부종이 발생하며 심한 경우에는 기관지수축, 쇼크, 의식소실 및 호흡부전이 나타날 수 있다⁸⁹. 중증천식 환자에서 흔히 관찰되며⁹⁰, 아스피린이나 NSAIDs를 복용한 후 천식발작이 있었던 경우 의심할 수 있으며, 아스피린 유발검사로 확진할 수 있다^{91,92}. 아스피린 유발검사는 심각한 위험성을 초래할 수 있어 심폐 소생 장비가 갖추어진 전문 센터에서만 시행해야 한다^{91,92}. 라이신 아스피린(lysine aspirin)을 기관지 또는 비강 내로 흡입하는 유발검사법이 경구 유발 검사에 비해 안전하다⁹¹. 유발검사를 시행하였을 때, 임상 증상과 함께 FEV₁이 20% 이상 감소한 경우 양성으로 판단한다⁹³.

아스피린천식환자들은 아스피린이나 NSAIDs와 같은 cyclooxygenase-1 (COX-1)을 저해하는 성분이 포함된 약제를 금해야 한다. NSAIDs를 투여해야 하는 경우에는 COX-2 억제제(celecoxib, etoricoxib) 또는 paracetamol (acetaminophen) 제제를 적어도 2시간 이상 의료진 관찰 하에 투여해 볼 수 있다^{46,94}. 흡입스테로이드가 주 치료 약제이나, 종종 경구스테로이드가 투여가 필요하며 항류코트리엔제가 도움이 될 수 있다^{95,96}. 경우에 따라 탈감작을 시도해 볼 수 있다. 탈감작 치료는 삶의 질 및 전반적인 증상 개선을 보이며, 특히 비용종의 재발을 감소시키고 경구스테로이드 투여를 줄이는 데 도움이 된다^{96,97}.

7 수술 전후 천식 조절

- 천식과 관련된 수술 합병증의 발생을 예방하기 위해서는 수술 전 천식조절상태를 정확히 평가해야 한다.
- 수술 전 예방치료에 의해 천식과 관련된 수술 합병증을 줄일 수 있다.

국내 천식 유병률과 한 해에 시행되는 전신 마취 건수를 고려하면 일년에 약 16만 명 정도의 천식환자가 수술을 받을 것으로 추정되기 때문에 많은 천식환자에서 수술과 관련된 합병증이 발생할 가능성이 높다. 천식환자를 수술하게 되면 발생할 수 있는 합병증은 기도과민성으로 인한 수술 중 기관지수축, 후두경련이 있으며, 기도폐쇄와 점액 과다 분비 등으로 인한 무기폐, 폐렴과 같은 수술 후 폐 합병증이 있다. 이 중에서 드물지만 치명적이기 때문에 가장 문제가 되는 것은 수술 중 기관지수축이다⁹⁸.

천식에 의한 수술 합병증을 증가시키는 요인에는 수술 당시 천식 중증도와 고령, 나쁜 전신상태, 흉부 또는 상복부 수술, 기관삽관을 통한 마취법 등이 있다. 천식 환자는 적어도 수술하기 일주일전 수술과 마취 종류, 현재의 천식 조절상

때, 폐기능 등을 평가받아야 하며, 천식조절 상태가 가장 중요하기 때문에 수술 전 자세한 병력청취와 신체검진을 통하여 조절상태를 정확히 평가해야 한다⁹⁹.

수술 전 예방치료가 천식에 의한 수술 후 합병증을 줄일 수 있다는 증거가 보고되고 있으며, 수술 전 기관지확장제와 전신스테로이드를 사용하면 특별한 부작용 없이 수술 후 합병증을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁰. 장기간 고용량 흡입스테로이드를 사용한 환자나 6개월 내 2주 이상 전신스테로이드를 사용한 환자는 수술 전후 기간 동안 hydrocortisone을 투여하고 천식조절제를 수술 기간 중 계속 사용할 것을 권고한다. 약물 치료 없이도 급성악화 없이 장기간 잘 조절되고 있는 천식환자는 수술 전 스테로이드의 사용이 필요 없으며, 약물치료 중인 천식환자는 수술 기간 동안 전신스테로이드의 사용을 고려할 수 있다. 응급수술인 경우 수술 기간 동안 안정될 때까지 전신스테로이드를 사용할 수 있다. 가능한 전신 마취보다는 부분 마취를 하는 것이 안전하며 마취의사와의 긴밀한 협조를 통한 천식환자에게 특화된 마취기법과 수술 시 배려가 필요하다.

8 임신 중 천식

- 잘 조절되지 않는 천식이 태아에 미치는 위험이 약물로 인한 영향보다 더 크고, 현재 사용 중인 천식치료제는 대부분 안전하다.
- 임신한 천식환자에서 흡입용 스테로이드제를 지속적으로 사용한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 20).

임신 중에는 천식의 중증도가 자주 변하므로 환자들을 보다 세밀하게 추적관찰하고, 약제를 조절하려는 노력이 필요하다. 대개 임신부의 1/3은 천식이 악화되고, 1/3은 완화되며, 나머지 1/3에서는 변화가 없다. 천식의 악화는 임신 2~3기, 특히 6개월 경에 경험할 확률이 제일 높다¹⁰¹.

잘 조절되지 않는 천식은 전자간증과 저체중아 출산위험을 높여 임신 성적에 나쁜 영향을 미칠 수 있다^{102,103}. 임신 중 천식이 잘 조절된 경우는 천식이 없는 산모에 비해서 주산기 예후에 별 차이가 없다고 알려져 있다^{102,104}. 적절한 천식 조절을 위해 천식약제를 사용하는 것은 비록 임신 중 약제 사용에 대한 안정성이 명백히 입증되지 않았을지라도 정당화될 수 있다. 천식치료에 사용되는 대부분의 약물들은 태아에게 해롭다고 입증된 경우는 거의 없다. 실제 적절하게 사용된 흡입스테로이드제, 테오필린, 흡입베타작용제와 같은 천식치료 약제들은 임신 성적 및 태아에 나쁜 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있으며¹⁰⁵⁻¹⁰⁸, 흡입스테로이드제는 임신 중 급성악화를 겪은 임신부에서 이후에 발생하는 급성악화를 예방하는 데 도움이 된다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 20)¹⁰⁹. 임신 중 급성악화는 태아 저산소증을 방지하기 위해 적극적으로 치료해야 하며, 흡입속효성베타작용제뿐만 아니라 적절히 산소를 공급해 산소포화도를 94~98%로 유지해야 한다. 또한 필요에 따라 전신 스테로이드 치료까지도 고려해야 한다. 임신 중에는 천식치료단계를 낮추는 것은 피하는 것이 바람직하다.

임신 중 혈중 산소분압은 프로게스테론의 영향으로 다소 높게, 그리고 혈중 이산화탄소분압은 상대적으로 낮게 측정될 수 있으나 산소포화도는 영향이 없다고 알려져 있다¹¹⁰⁻¹¹². 천식이 잘 조절되지 않거나 심할 경우 태아 감시도 적절히 시행해야 한다. 임신부, 특히 전자간증이 있는 경우는 기관삽관이 어려울 수 있으므로 주의가 필요하다. 분만 시에 마취가 필요한 경우 전신마취보다 국소마취가 권장되며, prednisolone 기준 하루 7.5 mg 이상의 경구용 스테로이드제를 투여하고 있던 환자에게는 분만 6~8시간 전에 hydrocortisone 100 mg을 투여하는 것을 권장한다. Prostaglandin F2 α 는 기관수축을 유발할 수 있어 아주 주의해야 한다.

임산부 천식환자를 치료할 때는 잘 조절되지 않는 천식이 태아에게 미치는 위험이 약물로 인한 영향보다 더 크고, 현재 사용 중인 천식치료제가 대부분 안전하다는 점을 잘 설명해야 한다.

9 동반질환의 조절

- 비만환자에서 체중을 줄이면 천식조절에 도움이 된다.
- 비만한 천식환자의 주된 치료는 흡입스테로이드이며, 치료에 체중 감소를 포함시켜야 한다.
- 비염은 흔히 천식에 선행하고, 천식발생의 위험인자이며, 비염을 치료하면 천식증상이 호전된다.

1) 비만

천식은 ‘표현형’에 따른 다양한 특징을 보이는데, 일부 비만한 천식환자는 호흡기 증상이 심하고, 기도 내 호산구 염증 및 기도과민성이 적다^{113,114}. 체질량지수가 높을수록 천식의 유병률도 증가한다¹¹⁵⁻¹¹⁷. 비만한 남녀의 천식 발생 위험도는 비슷하게 높다¹¹⁸. 천식 관련 사망에 대한 자료에서 비만은 위험요인 중 하나이자, 천식증상을 악화시키는 독립적인 동반질환이다¹¹⁹. 비만인 경우 천식조절이 더 어렵다^{120,121}. 비만환자에서 체중을 줄이면 폐기능, 증상, 이환율, 건강 상태가 개선된다^{122,123}. 모든 천식환자에서 체질량지수를 기록한다¹²⁴. 비만인 환자에서 천식이 더 흔하지만¹²⁵, 비만 관련 호흡곤란, 천명이 천식 증상으로 오인될 수 있어 과잉 진단되거나 간과하여 과소 평가될 수 있기 때문에^{126,127}, 기류 제한을 측정하는 객관적인 검사로 확진해야 한다. 비만한 경우 스테로이드에 대한 반응이 떨어지지만³⁰ 흡입용 스테로이드제가 주된 치료이다. 비만 환자에서 체중을 줄이면 천식 조절에 도움이 되므로, 치료에 체중감소를 포함시켜야 한다¹²⁴. 운동만으로는 부족하며, 식이조절과 운동을 병행하는 것이 좋다.

2) 비염, 부비동염, 비용종

(1) 비염

천식환자의 대부분은 비염의 병력이 있고, 지속성 비염환자의 30% 이상이 천식을 가지고 있거나 천식이 발생한다^{128,129}. 비염은 흔히 천식에 선행하며, 천식 발생의 위험인자이다¹³⁰. 또한 천식의 중증도를 높이고 천식으로 인한 치료 빈도를 높인다¹³¹. 비염과 천식은 공통된 위험인자를 가지고 있다. 집먼지진드기, 동물비듬과 같은 실내 외 알레르기항원이 흔하며 꽃가루, 직업성 감작물질¹³²도 흔한 편이며, 그 밖에도 아스피린 같은 비특이적 인자들도 있다. 따라서, 모든 비염환자에서 천식의 동반 여부를 확인하고 치료 계획을 세울 때 비염과 천식을 함께 치료하도록 한다¹³³.

천식과 비염은 모두 기도의 염증 질환이나 작용기전, 임상양상, 치료방법에 있어서 두 질환 사이에 몇 가지 차이점이 있다. 비점막과 기관지점막에서의 염증은 비슷하지만 비염에서의 비폐색은 주로 충혈 때문이며, 천식에서는 기도평활근의 수축이 중요한 역할을 한다¹³⁴.

비염의 치료는 천식증상을 개선시킨다^{135,136}. 스테로이드와 크로몰린제 그리고 항류코트리엔제, 항콜린제 등과 같은 항염증약물들은 비염과 천식 모두에 효과적일 수 있다. 그러나, 항히스타민제는 비염에만 효과적이고, 흡입베타작용제는 천식에만 효과적이다¹³⁷. 비염에 동반된 천식증상의 개선과 천식 이환율을 낮추는 데 있어서 비강분무 스테로이드제의 효과는 제한적이다^{138,139}. 항류코트리엔제^{140,141}, 알레르기항원 특이 면역요법^{133,142}, 항 IgE 요법은^{143,144} 양쪽 질환 모두에 효과적이다.

(2) 부비동염

부비동염은 상기도감염, 알레르기 비염, 비용종 그리고 비폐색을 일으키는 다른 질환들의 합병증 중 하나이다. 급성 및 만성 부비동염 모두 천식을 악화시킬 수 있다. 임상 양상만으로 부비동염을 정확히 진단하기는 어렵다¹⁴⁵. 필요한 경우 부비동X선을 확인할 수 있다. 치료에는 국소적 비충혈제거제, 국소적 비강분무 스테로이드제나 전신스테로이드와 같은 비충혈을 완화시키는 약물을 포함해야 한다.

(3) 비용종

비용종은 천식과 비염 또는 아스피린 과민성과 관련이 있으며¹⁴⁶, 주로 40세 이상의 환자에게 나타난다. 아스피린과민성천식 환자 중 36~96%에서 비용종을 가지고 있고, 비용종 환자의 29~70%가 천식을 가지고 있다^{146,147}. 비용종은 흡입스테로이드에 반응이 좋으나¹³⁷ 스테로이드에 내성을 보이는 환자들은 수술로 효과를 볼 수 있다.

참고문헌

1. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *The European respiratory journal* 2014;43:343-73.
2. Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect compliance with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respiratory medicine* 1989;83:15-8.
3. Rand CS, Wise RA, Nides M, et al. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *The American review of respiratory disease* 1992;146:1559-64.
4. Demoly P, Gueron B, Annunziata K, Adamek L, Walters RD. Update on asthma control in five European countries: results of a 2008 survey. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2010;19:150-7.
5. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;170:836-44.
6. Fardon T, Haggart K, Lee DK, Lipworth BJ. A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma. *Respiratory medicine* 2007;101:1218-28.
7. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *The New England journal of medicine* 2010;363:1715-26.
8. Bateman ED, Kornmann O, Schmidt P, Pivovarova A, Engel M, Fabbri LM. Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:315-22.
9. Kerstjens HA, Disse B, Schroder-Babo W, et al. Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: a randomized controlled trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2011;128:308-14.
10. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-207.
11. McKeage K. Omalizumab: a review of its use in patients with severe persistent allergic asthma. *Drugs* 2013;73:1197-212.
12. G DA, Stanziola A, Sanduzzi A, et al. Treating severe allergic asthma with anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab): a review. *Multidisciplinary respiratory medicine* 2014;9:23.
13. Bice JB, Leechawengwongs E, Montanaro A. Biologic targeted therapy in allergic asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2014;112:108-15.
14. Hambly N, Nair P. Monoclonal antibodies for the treatment of refractory asthma. *Current opinion in pulmonary medicine* 2014;20:87-94.
15. Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al. Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2011;154:573-82.
16. Braunstahl GJ, Chen CW, Maykut R, Georgiou P, Peachey G, Bruce J. The eXpeRIence registry: the 'real-world' effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respiratory medicine* 2013;107:1141-51.
17. Humbert M, Beasley R, Ayres J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.
18. Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. Omalizumab for asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;1:CD003559.
19. van Nooten F, Stern S, Braunstahl GJ, Thompson C, Groot M, Brown RE. Cost-effectiveness of omalizumab for uncontrolled allergic asthma in the Netherlands. *Journal of medical economics* 2013;16:342-8.
20. Norman G, Faria R, Paton F, et al. Omalizumab for the treatment of severe persistent allergic asthma: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013;17:1-342.
21. Hoshino M, Ohtawa J. Effects of adding omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody, on airway wall thickening in asthma. *Respiration; international review of thoracic diseases* 2012;83:520-8.
22. Riccio AM, Dal Negro RW, Micheletto C, et al. Omalizumab modulates bronchial reticular basement membrane thickness and eosinophil infiltration in severe persistent allergic asthma patients. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2012;25:475-84.
23. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:804-11.

24. Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014;69:94-6.
25. Lavaud F, Bonniaud P, Dalphin JC, et al. Usefulness of omalizumab in ten patients with severe occupational asthma. *Allergy* 2013;68:813-5.
26. Rodrigo GJ, Neffen H, Castro-Rodriguez JA. Efficacy and safety of subcutaneous omalizumab vs placebo as add-on therapy to corticosteroids for children and adults with asthma: a systematic review. *Chest* 2011;139:28-35.
27. Kim HL, Leigh R, Becker A. Omalizumab: Practical considerations regarding the risk of anaphylaxis. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2010;6:32.
28. Cox G, Thomson NC, Rubin AS, et al. Asthma control during the year after bronchial thermoplasty. *The New England journal of medicine* 2007;356:1327-37.
29. Pavord ID, Cox G, Thomson NC, et al. Safety and efficacy of bronchial thermoplasty in symptomatic, severe asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;176:1185-91.
30. 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. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010;181:116-24.
31. Thomson NC, Rubin AS, Niven RM, et al. Long-term (5 year) safety of bronchial thermoplasty: Asthma Intervention Research (AIR) trial. *BMC pulmonary medicine* 2011;11:8.
32. Castro M, Rubin A, Laviolette M, et al. Persistence of effectiveness of bronchial thermoplasty in patients with severe asthma. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2011;107:65-70.
33. Wechsler ME, Laviolette M, Rubin AS, et al. Bronchial thermoplasty: Long-term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2013;132:1295-302.
34. Brusselle GG, Joos G. Is there a role for macrolides in severe asthma? *Current opinion in pulmonary medicine* 2014;20:95-102.
35. Richeldi L FG, Fabbri LM, Lasserson TJ, Gibson PG. Macrolides for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD002997.
36. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2008;177:148-55.
37. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. *Thorax* 2013;68:322-9.
38. Cameron EJ CR, Mair F, McSharry C, Greenlaw N, Weir CJ, Jolly L, Donnelly I, Gallacher K, Morrison D, Spears M, Evans TJ, Anderson K, Thomson NC. Randomised controlled trial of azithromycin in smokers with asthma *Eur Respir J* 2013;42:1412-5.
39. Richard K, Albert MD, John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casaburi, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper J, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Mark T. Dransfield, M.D., MeiLan K. Han MD, Stephen C. Lazarus, M.D., Barry Make, M.D., Nathaniel Marchetti, M.D., et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;365:689-98.
40. Clay KD HJ, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP 3rd, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med* 2006;144:415-20.
41. Shaffer DSS, Korvick J, Honig P. Concomitant risk factors in reports of torsades de pointes associated with macrolide use: review of the United States Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *Clin Infect Dis* 2002;35:197-200.
42. Chauhan BF, Ducharme FM. Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;1:CD003137.
43. Virchow JC, Jr., Prasse A, Naya I, Summerton L, Harris A. Zafirlukast improves asthma control in patients receiving high-dose inhaled corticosteroids. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;162:578-85.
44. Tamaoki J, Kondo M, Sakai N, et al. Leukotriene antagonist prevents exacerbation of asthma during reduction of high-dose inhaled corticosteroid. The Tokyo Joshi-Idai Asthma Research Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1235-40.
45. Dahlen B, Nizankowska E, Szczeklik A, et al. Benefits from adding the 5-lipoxygenase inhibitor zileuton to conventional therapy in aspirin-intolerant asthmatics. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:1187-94.
46. Dahlen SE, Malmstrom K, Nizankowska E, et al. Improvement of aspirin-intolerant asthma by montelukast, a leukotriene antagonist: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medi-*

- cine 2002;165:9-14.
47. Robinson DS, Campbell D, Barnes PJ. Addition of leukotriene antagonists to therapy in chronic persistent asthma: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2001;357:2007-11.
 48. Virchow JC, Mehta A, Ljungblad L, Mitfessel H, group Ms. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONtelukast In Chronic Asthma (MONICA) study. *Respiratory medicine* 2010;104:644-51.
 49. Bozek A, Warkocka-Szoltysek B, Filipowska-Gronska A, Jarzab J. Montelukast as an add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of severe asthma in elderly patients. *The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma* 2012;49:530-4.
 50. Sutherland ER, Goleva E, Strand M, Beuther DA, Leung DY. Body mass and glucocorticoid response in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:682-7.
 51. Chalmers GW, Macleod KJ, Little SA, Thomson IJ, McSharry CP, Thomson NC. Influence of cigarette smoking on inhaled corticosteroid treatment in mild asthma. *Thorax* 2002;57:226-30.
 52. Xystrakis E, Kusumakar S, Boswell S, et al. Reversing the defective induction of IL-10-secreting regulatory T cells in glucocorticoid-resistant asthma patients. *The Journal of clinical investigation* 2006;116:146-55.
 53. Gupta A, Sjoukes A, Richards D, et al. Relationship between serum vitamin D, disease severity, and airway remodeling in children with asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2011;184:1342-9.
 54. Berry M, Morgan A, Shaw DE, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
 55. Davies H, Olson L, Gibson P. Methotrexate as a steroid sparing agent for asthma in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2000:CD000391.
 56. Lock SH, Kay AB, Barnes NC. Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:509-14.
 57. Salmun LM, Barlan I, Wolf HM, et al. Effect of intravenous immunoglobulin on steroid consumption in patients with severe asthma: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;103:810-5.
 58. Nierop G, Gijzel WP, Bel EH, Zwiderman AH, Dijkman JH. Auranofin in the treatment of steroid dependent asthma: a double blind study. *Thorax* 1992;47:349-54.
 59. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2014.
 60. Adams NP, Bestall JC, Jones P, Lasserson TJ, Griffiths B, Cates CJ. Fluticasone at different doses for chronic asthma in adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008:CD003534.
 61. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Archives of internal medicine* 1999;159:941-55.
 62. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:827-32.
 63. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
 64. Hashimoto S, Bel EH. Current treatment of severe asthma. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology* 2012;42:693-705.
 65. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax* 2008;63:1018-23.
 66. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. *Arthritis and rheumatism* 1996;39:1791-801.
 67. Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM, Research Committee of the British Thoracic S. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59:761-8.
 68. Eastell R, Reid DM, Compston J, et al. A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Journal of internal medicine* 1998;244:271-92.
 69. Adams RJ, Wilson DH, Appleton S, et al. Underdiagnosed asthma in South Australia. *Thorax* 2003;58:846-50.
 70. Reed CE. Asthma in the elderly: diagnosis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:681-7; quiz 8-9.
 71. Gibson PG, McDonald VM, Marks GB. Asthma in older adults. *Lancet* 2010;376:803-13.

72. Slavin RG, Haselkorn T, Lee JH, Zheng B, Deniz Y, Wenzel SE. Asthma in older adults: observations from the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006;96:406-14.
73. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2012;185:435-52.
74. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology* 2005;95:948-54.
75. Vincken W, Dekhuijzen PR, Barnes P. The ADMIT series - Issues in inhalation therapy. 4) How to choose inhaler devices for the treatment of COPD. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group* 2010;19:10-20.
76. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
77. Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1992;5:291-5.
78. Di Franco A, Dente FL, Giannini D, et al. Effects of inhaled corticosteroids on cough threshold in patients with bronchial asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:35-40.
79. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T. Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough: in view of effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 1994;31:463-72.
80. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? *Thorax* 2003;58:14-8.
81. Dicipingaitis PV, Dobkin JB, Reichel J. Antitussive effect of the leukotriene receptor antagonist zafirlukast in subjects with cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:291-7.
82. Spector SL, Tan RA. Effectiveness of montelukast in the treatment of cough variant asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:232-6.
83. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2013;187:1016-27.
84. Baur X, Sigsgaard T, Aasen TB, et al. Guidelines for the management of work-related asthma. *The European respiratory journal* 2012;39:529-45.
85. Tarlo SM, Malo JL, Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace P. An official ATS proceedings: asthma in the workplace: the Third Jack Pepys Workshop on Asthma in the Workplace: answered and unanswered questions. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2009;6:339-49.
86. Heederik D, Henneberger PK, Redlich CA, Asthma ERSTFoMoW-r. Primary prevention: exposure reduction, skin exposure and respiratory protection. *European respiratory review : an official journal of the European Respiratory Society* 2012;21:112-24.
87. Vandenplas O, Dressel H, Wilken D, et al. Management of occupational asthma: cessation or reduction of exposure? A systematic review of available evidence. *The European respiratory journal* 2011;38:804-11.
88. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. *AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. The European respiratory journal* 2000;16:432-6.
89. Stevenson DD. Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1984;74:617-22.
90. Mascia K, Haselkorn T, Deniz YM, et al. Aspirin sensitivity and severity of asthma: evidence for irreversible airway obstruction in patients with severe or difficult-to-treat asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2005;116:970-5.
91. Milewski M, Mastalerz L, Nizankowska E, Szczeklik A. Nasal provocation test with lysine-aspirin for diagnosis of aspirin-sensitive asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1998;101:581-6.
92. Nizankowska E, Bestynska-Krypel A, Cmiel A, Szczeklik A. Oral and bronchial provocation tests with aspirin for diagnosis of aspirin-induced asthma. *The European respiratory journal* 2000;15:863-9.
93. Szczeklik A, Nizankowska E. Clinical features and diagnosis of aspirin induced asthma. *Thorax* 2000;55 Suppl 2:S42-4.
94. El Miedany Y, Youssef S, Ahmed I, El Gaafary M. Safety of etoricoxib, a specific cyclooxygenase-2 inhibitor, in asthmatic patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2006;97:105-9.

95. Drazen JM. Asthma therapy with agents preventing leukotriene synthesis or action. *Proceedings of the Association of American Physicians* 1999;111:547-59.
96. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis and management. *The Journal of allergy and clinical immunology* 1999;104:5-13.
97. Varghese M, Lockey RF. Aspirin-exacerbated asthma. *Allergy, asthma, and clinical immunology : official journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology* 2008;4:75-83.
98. Cheney FW, Posner KL, Caplan RA. Adverse respiratory events infrequently leading to malpractice suits. A closed claims analysis. *Anesthesiology* 1991;75:932-9.
99. Warner DO, Warner MA, Barnes RD, et al. Perioperative respiratory complications in patients with asthma. *Anesthesiology* 1996;85:460-7.
100. Su FW, Beckman DB, Yarnold PA, Grammer LC. Low incidence of complications in asthmatic patients treated with preoperative corticosteroids. *Allergy Asthma Proc* 2004;25:327-33.
101. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunology and allergy clinics of North America* 2006;26:63-80.
102. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, et al. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011;118:1314-23.
103. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
104. Bakhireva LN, Schatz M, Jones KL, Chambers CD, Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research G. Asthma control during pregnancy and the risk of preterm delivery or impaired fetal growth. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2008;101:137-43.
105. Schatz M, Dombrowski MP, Wise R, et al. The relationship of asthma medication use to perinatal outcomes. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2004;113:1040-5.
106. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, et al. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax* 2008;63:981-7.
107. Silverman M, Sheffer A, Diaz PV, et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 2005;95:566-70.
108. Dombrowski MP, Schatz M, Wise R, et al. Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004;190:737-44.
109. Wendel PJ, Ramin SM, Barnett-Hamm C, Rowe TF, Cunningham FG. Asthma treatment in pregnancy: a randomized controlled study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996;175:150-4.
110. Campbell LA, Klocke RA. Implications for the pregnant patient. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:1051-4.
111. Templeton A, Kelman GR. Maternal blood-gases, PAo₂-Pao₂, physiological shunt and VD/VT in normal pregnancy. *British journal of anaesthesia* 1976;48:1001-4.
112. Van Hook JW, Harvey CJ, Anderson GD. Effect of pregnancy on maternal oxygen saturation values: use of reflectance pulse oximetry during pregnancy. *Southern medical journal* 1996;89:1188-92.
113. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
114. 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;181:315-23.
115. von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. *Thorax* 2001;56:835-8.
116. Arif AA, Delclos GL, Lee ES, Tortolero SR, Whitehead LW. Prevalence and risk factors of asthma and wheezing among US adults: an analysis of the NHANES III data. *Eur Respir J* 2003;21:827-33.
117. Young SY, Gunzenhauser JD, Malone KE, McTierman A. Body mass index and asthma in the military population of the northwestern United States. *Arch Intern Med* 2001;161:1605-11.
118. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
119. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.

120. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Rabe KF, Bel EH. Airway inflammation in obese and nonobese patients with difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2008;63:570-4.
121. Mosen DM, Schatz M, Magid DJ, Camargo CA, Jr. The relationship between obesity and asthma severity and control in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:507-11 e6.
122. Stenius-Aarniala B, Poussa T, Kvarnstrom J, Gronlund EL, Ylikahri M, Mustajoki P. Immediate and long term effects of weight reduction in obese people with asthma: randomised controlled study. *BMJ* 2000;320:827-32.
123. Adeniyi FB, Young T. Weight loss interventions for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;7:CD009339.
124. Fitzgerald J. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (revision)*. 2014.
125. Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy* 2013;43:8-21.
126. Aaron SD, Vandemheen KL, Boulet LP, et al. Overdiagnosis of asthma in obese and nonobese adults. *CMAJ* 2008;179:1121-31.
127. van Huisstede A, Castro Cabezas M, van de Geijn GJ, et al. Underdiagnosis and overdiagnosis of asthma in the morbidly obese. *Respir Med* 2013;107:1356-64.
128. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
129. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 1991;46:895-901.
130. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.
131. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
132. Malo JL, Lemiere C, Desjardins A, Cartier A. Prevalence and intensity of rhinoconjunctivitis in subjects with occupational asthma. *Eur Respir J* 1997;10:1513-5.
133. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltav N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
134. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:877-83.
135. Pauwels R. Influence of treatment on the nose and/or the lungs. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 2:37-40.
136. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
137. Dykewicz MS, Fineman S. Executive Summary of Joint Task Force Practice Parameters on Diagnosis and Management of Rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:463-8.
138. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
139. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68:569-79.
140. Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: Evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
141. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
142. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Cd001186.
143. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
144. Kopp MV, Brauburger J, Riedinger F, et al. The effect of anti-IgE treatment on in vitro leukotriene release in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:728-35.
145. Rossi OV, Pirila T, Laitinen J, Huhti E. Sinus aspirates and radiographic abnormalities in severe attacks of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1994;103:209-13.
146. Larsen K. The clinical relationship of nasal polyps to asthma. *Allergy Asthma Proc* 1996;17:243-9.
147. Lamblin C, Tillie-Leblond I, Darras J, et al. Sequential evaluation of pulmonary function and bronchial hyper-responsiveness in patients with nasal polyposis: a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:99-103.

1. 의사와 환자의 동반자 관계
2. 천식 자가관리교육
3. 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리의 필수 구성요소
4. 천식 환자 교육의 시기별 유용한 방법
5. 일반인을 위한 교육

요점

- 천식을 효과적으로 관리하기 위해서는 환자와 의사가 동반자 관계를 형성하여 공통의 치료 목표를 수립하고 개별화된 서면 행동지침이 포함된 맞춤형 자가관리교육이 필요하다.
- 의료진은 천식으로 처음 진단할 때, 천식 악화로 입원 및 응급실 방문한 경우 퇴원 전이나 퇴실할 때, 모두 개별화된 서면 행동지침을 제공해야 한다.

1 의사와 환자의 동반자 관계

천식을 효과적으로 치료하기 위해서 환자는 천식관리에서 중요한 요소들에 대한 지식과 함께 흡입기 사용기술을 알고 있어야 하는데, 이를 위해서는 의사와 환자가 동반자 관계를 형성하는 것이 중요하다(표 7-1). 의사와 환자간 동반자 관계 형성을 위해서는 의료진의 효과적인 의사 소통 기술과 환자들에게 천식에 대한 건강지식을 전달하는 기술이 필요한데 이를 위한 방법을 표 7-2에 기술하였다.

표 7-1. 천식 자가관리를 위한 환자 의사 관계 구축의 항목

- 천식 환자 교육
- 공동의 치료목표 설정
- 자기평가-주요 증상을 종합하여 천식조절을 평가하도록 교육
- 의료진의 정기적인 검토-천식 조절 정도, 치료, 흡입제 사용법
- 개별화된 서면 행동지침-정기적으로 사용하는 약물과 필요할 때 사용하는 약물, 급성악화 시 대처법
- 자기평가와 개별화된 서면 행동지침의 통합-장기 치료와 급성악화 치료

표 7-2. 의료진을 위한 전략

효과적인 의사소통을 위한 주요전략

- 마음에 맞는 태도(친근감, 유머, 귀 기울임)
- 환자에게 환자의 목표, 생각, 걱정을 표현하도록 함
- 걱정에 대해 공감해 주고 안심시키며 즉각적으로 처리해 줌
- 격려와 칭찬
- 적절한 개별적인 정보 제공
- 피드백과 검토

환자의 이해도를 높일 수 있는 전략

- 가장 중요한 정보부터 가장 중요하지 않은 정보의 순서를 정함
- 천천히 말하고 쉬운 단어 사용
- 숫자의 개념을 단순화 (퍼센트 대신 숫자 사용)
- 일화, 그림, 표, 그래프 등을 이용
- 교육받은 내용을 다시 가르치도록 함으로써 이해도를 확인
- 간호사나 가족 등에게 주요 내용을 반복하도록 함
- 환자의 눈맞춤과 같은 비언어적 의사표현에 주의를 기울임
- 질문을 하는 것에 편안함을 느끼도록 함

2 천식 자가관리교육

의료진은 환자와 동반자 관계 속에서 공통된 천식 조절의 목표를 세운 후 환자가 스스로 관리할 수 있는 개별화된 치료계획을 세우고 자가관리를 할 수 있도록 교육해야 한다. 천식 자가관리교육은 천식의 이환율을 감소시키므로¹, 천식의 모든 면에 대하여, 모든 장소와 모든 시기에 이루어져야 한다. 즉, 진단 및 초기 평가를 할 때, 치료약제를 변경할 때, 천식악화로 병원을 방문할 때, 그리고 매 외래 방문 때마다 교육을 해야 한다. 또한, 응급실, 병원, 약국, 집, 학교, 지역사회 등 모든 장소에서도 교육이 이루어져야 한다². 의료진은 질병에 관한 주요 정보를 알려주고, 천식 질병 교육, 치료 목표, 치료 약제, 행동, 정기 외래 방문 계획에 관하여 환자와 협의하여 천식 조절이라는 일치된 목표에 도달해야 한다. 의사와 환자가 동반자 관계 속에서 합의된 치료 목표를 세우면 환자가 더욱 치료에 협조하게 되고 더 좋은 치료결과를 얻을 수 있다^{3,5}. 자가관리를 위해서 모든 환자는 개별화된 서면 행동지침을 받아야 하는데 행동지침에는 정기적으로 사용하는 치료와 천식 악화를 인지하고 대처하는 방법이 포함되어 있어야 한다⁶. 의사는 환자를 정기적으로 만날 때마다 자가관리교육을 하면서 환자의 천식조절 정도, 흡입기 사용법, 자가 감시, 개별화된 서면 행동지침 사용 등을 평가하고 재검토하는 것이 중요하다. 이러한 교육 과정을 통해 환자는 자신의 천식 조절 정도를 정확하게 평가할 수 있고, 치료약물을 스스로 조절할 수 있게 된다. 이와 같이 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리(guided asthma self-management), 교육, 정기적 재검토, 자가평가, 개별화된 서면 행동지침 등은 환자의 입원, 응급실 방문, 응급 외래 방문, 결석, 결근, 활동의 제한을 줄이고 폐기능을 향상시킬 수 있다^{7,8}.

3 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리의 필수 구성요소

1) 흡입기 교육

흡입기를 제대로 사용하지 못하는 경우 천식 조절이 안 되며 급성악화의 위험성 및 부작용이 증가한다⁹. 대부분 환자(70~80%)는 제대로 흡입기를 사용하지 못하며, 의사들은 자신이 처방하는 흡입기의 사용법을 제대로 보여주지 못하는 경우가 많이 있다¹⁰. 환자가 자신이 흡입기를 잘못 사용한다는 것을 모르는 경우도 많다. 따라서 흡입기를 제대로 사용하는지를 확인하는 것이 필요하다(표 7-3). 이러한 흡입기 사용의 재검토와 수정은 2~3분 밖에 걸리지 않으면서 천식 치료 결과를 향상시킬 수 있다¹¹. 흡입기 사용법에 대해서는 부록을 참고한다.

표 7-3. 흡입기를 효과적으로 사용하는지를 확인하는 전략

선택

- 선택 가능한 약제, 기구, 환자의 능력, 가격을 고려하여 환자에게 가장 적당한 흡입기를 고른다.
- 여러 개를 선택할 수 있으면 환자가 참여하여 정하도록 한다.
- 정량흡입기(MDI)인 경우 약제 도달을 향상시키고 흡입스테로이드의 부작용(선 목소리, 구강 칸디다증)을 줄이기 위해 흡입보조기를 사용할 수 있다.
- 흡입기 사용을 제한하는 관절염 등의 신체적인 장애가 없는지 확인한다.
- 혼란을 피하기 위하여 여러 종류의 다른 흡입기를 사용하지 않는다.

검토

- 기회가 있을 때마다 흡입기 사용법을 재확인한다.
- 환자에게 흡입기를 사용하는 것을 보여달라고 한다.
- 흡입기별 점검표를 이용하여 잘못된 점을 확인한다.

수정

- 모형을 이용하여 환자에게 흡입기를 제대로 사용하는 방법을 보여준다.
- 문제 있는 단계를 중심으로 사용방법을 2~3번 다시 확인한다¹¹.
- 반복훈련에도 흡입기를 제대로 사용하지 못할 때만 다른 기구 사용을 고려한다.
- 흡입기 사용법을 자주 재검토한다. 처음 교육 후에 문제점이 4~6주 안에 주로 나타난다¹².

확인

- 의사는 본인이 처방하는 각각의 흡입기를 제대로 시연할 수 있어야 한다.
- 약사와 간호사도 최대한 효과적인 흡입기 사용법을 교육할 수 있다^{13,14}.

2) 약제 및 다른 처치에 대한 순응도

(1) 순응도 확인

환자와 의사가 합의하여 결정한 대로 치료가 시행되지 않는 경우를 순응도가 낮다고 정의한다. 장기적으로 치료하는 동안 약 50%에서 약제를 제대로 사용하지 못하는 시기가 있다¹⁵. 순응도가 낮을 수 있다는 것을 인식하고 여러 가지 질문을 통해 순응도를 확인해야 한다(표 7-4). 또한 마지막 처방의 날짜와 흡입기의 날짜를 확인하거나 약사가 조제 기록을 확인하는 것도 도움이 된다.

(2) 낮은 순응도의 원인

환자가 약을 사용하는 행동 방식에 대해 알기 위해서는 천식과 천식약에 대한 환자의 생각과 걱정을 이해하는 것이 중요하다. 순응도가 낮은 원인에는 약제 관련인자와 약제 외의 인자가 있고 의도적인 인자와 의도하지 않은 인자들도 있다(표 7-4). 건강지식에 대한 이해도와 산술 능력도 간과해서는 안 되는 낮은 순응도의 원인이다.

표 7-4. 낮은 순응도의 원인과 확인방법

| 낮은 순응도 관련 인자 | 낮은 순응도를 확인하는 방법 |
|---|---|
| <p>약물 관련 인자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 흡입기 사용의 어려움(관절염 등) · 번거로운 처방(1일 4회 사용 등) · 여러 개의 다른 흡입기 <p>의도하지 않은 인자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 이해 부족 · 잊어버림 · 매일 규칙적인 처방이 없음 · 비용 <p>의도적인 인자</p> <ul style="list-style-type: none"> · 치료가 필요 없다는 인식 · 천식과 천식치료에 대한 부정과 분노 · 부적절한 기대 · 부작용에 대한 걱정 · 의사에 대한 불만족 · 천식에 대한 수치심 · 문화적 종교적 원인 · 비용 | <p>공감하는 질문을 한다.</p> <ul style="list-style-type: none"> · 순응도가 완벽할 수 없음을 알려주고 비판하지 않고 편안하게 토론을 할 수 있도록 한다. - ‘많은 환자들이 처방받은 대로 흡입기를 사용하지 않습니다. 지난 4주 동안 일주일에 며칠 흡입기를 사용했습니까? 전혀 사용하지 않으셨는지 아니면 하루, 이틀, 사흘……’ - ‘아침에 사용하는 것과 저녁에 사용하는 것 중 언제가 흡입기 사용하는 것을 기억하기 쉽습니까?’ <p>약제 사용을 확인</p> <ul style="list-style-type: none"> · 마지막 조절제 처방 날짜 확인 · 날짜와 흡입기의 남은 용량 확인 · 처방과 조제빈도의 모니터링을 전산화 |

(3) 순응도를 높일 수 있는 방법

순응도를 높이기 위해서는 의사와 환자의 동반자 관계를 잘 형성하여 효과적으로 소통하는 것이 중요하다. 순응도를 높이기 위해 약제와 용량을 결정할 때 같이 의논하여 결정하는 것⁵, 사용하지 않은 용량에 대한 흡입기 표시¹⁶, 하루에 두 번 처방보다 하루에 한번 처방¹⁷, 전문 간호사의 방문¹⁸ 등의 방법을 시도해야 한다. 또한, 순응도 정보만 제공하는 것보다 환자의 약제 사용의 세부 내역을 의사가 직접 확인하는 것이 필요하다.

3) 천식 정보

천식 교육은 개별화되어야 하고, 여러 단계에서 이루어져야 한다. 천식 교육의 주요한 특징과 요소는 다음과 같다(표 7-5). 단순히 정보만 제공하는 것보다 사회적, 정신적 지원을 같이 할 때 더욱 효과적인 교육이 이루어진다¹⁹. 처음 방문 시에는 천식과 천식 치료에 대한 설명과 서면 안내를 같이 해야 한다²⁰. 환자와 가족이 질문을 자유롭게 할 수 있도록 하고, 다음 방문할 때에 궁금했던 것을 다시 질문하도록 한다. 이런 교육은 의사뿐 아니라 간호사¹⁴, 약사¹⁵, 양성된 일반인 교육자를 통해서도 제공할 수 있다²¹.

표 7-5. 천식 정보

목적: 의사와 동반자 관계를 형성하여 천식환자, 가족, 보호자에게 적절한 정보를 제공하고 천식을 관리할 수 있도록 훈련하는 것

| 접근방법 | 내용 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 동반자 관계 형성에 초점을 맞춘다. • 지속적인 과정이라는 것을 인정한다. • 정보를 공유한다. • 환자의 건강 지식의 수준에 맞춘다. • 기대와 두려움과 걱정에 대해 충분히 논의한다. • 공통된 목표를 개발한다. | <ul style="list-style-type: none"> • 천식 진단 • 치료에 대한 근거 및 조절제와 증상완화제의 차이 • 나타날 수 있는 부작용 • 증상의 예방과 악화 • 천식 악화를 인지하고 대처하는 방법, 의사를 언제 어떻게 찾아야 하는지 • 동반질환의 치료 |

4) 의사 지도 하에 이루어지는 자가관리에 대한 훈련

의사 지도하에 이루어지는 자가관리는 의존 정도에 따라 다양하고 환자 중심의 자가관리부터 의사 중심의 자가관리까지 넓은 영역을 포함한다. 환자 중심의 자가관리에서는 환자는 의사의 확인없이 주어진 서면 행동지침에 따라 치료를 조절할 수 있다. 의사 중심의 자가관리에서는 환자가 개별화된 서면 행동지침을 가지고 있지만, 의사가 대부분의 치료와 관련된 결정을 한다. 효과적인 의사 지도하에 이루어지는 자가관리의 핵심적인 구성요소는 증상과 최대호기유량으로 자가 모니터링, 급성악화를 인지하고 반응할 수 있는 개별화된 서면 행동지침, 천식 조절, 치료, 흡입기 사용법에 대한 의료진의 정기적 재검토이다.

(1) 증상과 최대호기유량으로 자가 모니터링

환자는 증상을 인식하고 필요한 경우 대처를 할 수 있도록 교육받아야 한다.

- 최대호기유량 단기간 모니터링
 - 천식 악화 후의 회복
 - 치료 변화 후의 반응 평가
 - 증상이 심할 경우 객관적인 폐기능 지표 확인
 - 직업적, 가내 유발인자 확인에 보조적으로 사용
- 최대호기유량 장기간 모니터링
 - 기류제한에 대해 인지가 어려운 환자에서 악화를 더 쉽게 확인

- 갑작스럽고 심한 악화를 경험한 환자
- 심한 천식이나 조절이 어려운 천식 환자

(2) 개별화된 서면 행동지침

개별화된 서면 행동지침에는 ① 천식의 조절실패와 악화에 대한 증상 기술과 최대호기유량값 및 ② 천식 악화에 대처 방안이 있어야 한다²². 최대호기유량은 개인 최대치에 대한 비율로 계산하는데 개인 최대치는 안정 시에 확인하고 최대 1~2년에 한번씩 재확인한다²³. 개별화된 서면 행동지침에 의해 환자가 치료 약제를 조절할 것과 의사에 의해 조절한 것이 비슷한 효과를 보였다²⁴. 증상 조절이 안되거나 최대호기유량이 개인 최대치의 60~80%인 경우 조절제를 지속하면서, 증상완화제를 2~4회 반복해서 흡입한다. 치료에도 증상의 호전이 없거나, 최대호기유량이나 FEV₁이 개인 최대치의 60~80% 이상으로 회복되지 않으면, 경구스테로이드(prednisolone 1 mg/kg, 최대 50 mg, 5~7일)를 사용한다. 이와 같은 치료로도 호전이 없고 숨이 많이 차서 말을 할 수 없거나 일상 활동을 할 수 없는 경우에는 증상완화제를 흡입하면서 즉시 응급실에 오도록 한다. 조절제로 하루 200 µg (beclomethasone 기준)의 저용량 흡입스테로이드를 사용하는 환자는 2000 µg까지 증량할 수도 있지만, 흡입스테로이드를 이미 일일 400 µg 이상 (beclomethasone 기준) 사용하고 있는 경우에는 흡입스테로이드를 증량하기 보다는 경구스테로이드를 복용하도록 한다. 약을 중단했던 환자는 흡입스테로이드를 다시 시작하도록 한다(표 7-6).

구체적인 개별화된 서면 행동지침에 대해서는 그림 7-1에 제시하였다.

표 7-6. 행동지침

| 치료약 | 악화 동안 1-2주 단기 변화 |
|--------------------------------------|--|
| 증상완화제 증량 | |
| SABA | SABA의 빈도를 증가 MDI인 경우 흡입보조기 사용 |
| 저용량 ICS/formoterol | 증상완화제의 사용을 증가(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일) |
| 조절제 증량 | |
| ICS/formoterol을 조절제와 증상완화제로 사용 | 조절제는 유지하고 증상완화제를 필요 시 증량(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일) |
| ICS를 조절제, SABA를 증상완화제로 사용 | 최소 ICS를 두 배로 올리고 최대 용량까지 올릴 것을 고려(beclomethasone 기준 최대 2,000 µg/일) |
| ICS/formoterol을 조절제, SABA를 증상완화제로 사용 | 조절제를 4배로 증량(formoterol 기준으로 최대 72 µg/일) |
| ICS/salmeterol을 조절제, SABA를 증상완화제로 사용 | 조절제를 더 높은 용량으로 높이거나 단독 ICS 흡입기 추가(beclomethasone 기준 최대 2,000 µg/일) |
| 경구스테로이드제를 추가하고 의사에게 연락 | |
| Prednisolone | 심한 악화 (최대호기유량이나 FEV ₁ < 개인 최대치의 60%) 또는 치료에도 호전되지 않으면 prednisolone 1 mg/kg/일(최대 50 mg, 5~7일 동안 사용, 2주 미만 사용은 바로 끊는다.) |

SABA: 속효성베타작용제 MDI: 정량흡입기 ICS: 흡입스테로이드.

(3) 의사에 의한 정기적 재검토

정기적인 외래 방문이 필요하며 다음의 내용을 포함해야 한다.

- 질문이나 걱정이 있는지 환자에게 물어본다.
문제점에 대해 토의하고 추가적인 교육을 한다.
- 천식 조절을 평가한다.
환자의 증상 조절의 정도와 위험 인자를 확인한다.

천식 악화의 유발 인자에 대해 질문하고 개별화된 서면 행동지침을 사용했는지, 적절하게 반응했는지 확인한다.
환자의 증상 일지나 최대호기유량 일지를 확인한다.

동반질환을 평가한다.

- 치료를 평가한다.

환자가 흡입기를 사용하는 것을 직접 보고 고쳐준다. 필요한 경우 다시 교육한다.

치료 순응도를 평가하고 순응도가 낮은 원인에 대해 질문한다.

금연 등의 다른 처치에 대한 순응도에 관하여 질문한다.

천식 조절 정도와 치료가 변했다면 서면 행동지침을 재검토하고 재조정한다.

4 천식환자 교육의 시기별 유용한 방법

1) 초기진단

천식의 정의 및 천식 조절의 정의, 유발인자 및 회피방법 등에 대해서 설명하고, 조절제와 증상완화제의 개념 등 천식치료의 개요 및 흡입기 사용방법을 교육한다. 환자의 기대 및 걱정, 환자의 치료목표, 삶의 질에 대해 환자와 상의하고 공통된 치료목표를 설정하며, 개별화된 치료방법 및 서면 행동지침을 제시한다.

2) 추적관찰

매번 방문할 때마다 환자의 자가관리 능력을 평가하고 보완해야 한다. 환자에게 천식의 치료 경과에 대해 묻고 환자의 요구를 확인한다. 사용하고 있는 흡입기 및 최대호기유량 측정기를 가져오게 해서 제대로 사용하는지를 확인하고 재교육한다. 서면 행동지침을 이용하여 천식 조절의 자가 평가 및 처치가 제대로 이루어져 있는지 알아본다. 필요한 경우 서면 행동지침을 수정한다. 상기도 감염과 악화 인자를 찾고 회피하는 방법을 교육하고 잘 지켜지는지 확인한다.

3) 입원 및 응급실 방문

입원은 환자의 자가관리 정도를 확인할 수 있는 좋은 기회로 모든 입원 환자는 개별화된 서면 행동지침을 받고 간단한 교육을 받아야 한다. 급성 악화 후 2주 안에 다시 내원하는 경우가 15% 정도에 달하므로²⁵ 퇴원 전이나 응급실 퇴실할 때 교육이 중요하다. 흡입기 사용법, 최대호기유량 기록법, 문서화된 최대호기유량, 증상기반 행동지침 등을 제공했을 때 악화 후 이환율을 줄이고 재발률을 줄일 수 있다. 상기도 감염과 악화 인자에 대한 교육을 하여 천식 악화 때 자가관리를 미리 연습할 수 있게 한다. 응급실 퇴실 후 1~4주 내에 외래 추적관찰을 할 수 있게 한다.

4) 기타 장소

천식 교육은 외래, 응급실, 병동 밖의 다양한 장소에서 제공될 수 있는데, 학교²⁶, 약국, 가정에서도 효과적인 교육이 이루어질 수 있다. 지역사회에서의 교육은 아직 그 효과가 확실히 입증되지는 않았지만 행동변화, 삶의 질 향상 등을 가져올 수 있다²⁷.

5 일반인을 위한 교육

일반 대중에게 천식 교육을 함으로써 아직 진단되지 않은 천식 환자들이 천식의 증상을 인지하여 의료진을 찾아 치료받을 수 있는 기회를 제공한다. 천식에 대해 더 잘 알게 되면 자신의 병에 대한 오해도 줄이고, 병을 앓고 있다는 수치심에서 벗어날 수 있다. 또한 교사와 체육관련 교사에게 천식에 대한 교육을 제공해야 하며, 교육을 통해 학교 책임자 및 고용주도 천식 환자를 위해 생활 환경을 개선하고 청결한 실내공기를 유지할 수 있도록 권고해야 한다. 천식 환자는 대부분의 직업에 종사할 수 있으나 천식의 위험인자가 있는 환경은 피하도록 해야 한다.

| 천식 행동지침 | |
|--|--|
| 양호 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 주야간 호흡곤란이 없다. 일상활동에 지장이 없다. 잠을 잘 잔다. 증상완화흡입제를 일주일에 2번 이하 사용한다. 최대호기유량이 개인최고치의 80%이상이다. | <ul style="list-style-type: none"> 기준에 처방 받은 치료제를 유지하세요. (흡입제) _____ ()번/회, 아침/저녁 _____ ()번/회, 아침/저녁 _____ ()번/회, 아침/저녁 (경구약) _____ ()회/일, _____ ()회/일 _____ ()회/일, _____ ()회/일 흡연과 원인 알레르겐 등 악화인자를 피하세요. 정기적인 의사의 진료를 받으세요 운동 후 악화소견이 있다면 운동 15분 전에 증상완화제 _____ 를 ()회 흡입하세요. |
| 주의 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> 기침, 쌉쌉거림, 가슴답답함, 호흡곤란이 있다. 밤에 천식증상으로 잠에서 깨다. 일상활동에 지장이 있다. 증상완화흡입제를 일주일에 3번 이상 사용한다. 최대호기유량이 개인최고치의 60%~80% 사이이다. | <ul style="list-style-type: none"> 기준에 처방 받은 치료제를 지속하면서 증상이 호전될 때 까지 증상완화제를 추가로 사용하세요 증상완화제 _____ 를 ()번/회를 2~4회 흡입하세요. 호전되면 ()동안 매()시간 마다 사용하세요 증상이 호전되지 않거나 양호로 돌아가지 않는다면 경구 스테로이드 ()를 시작하세요. -용량 ()알/회, 하루 () -기간 ()일 호전이 없거나 악화된다면 위험행동을 따라하세요. |
| 위험 | 행동지침 |
| <ul style="list-style-type: none"> 치료제가 도움이 되지 않는다. 숨쉬기가 너무 힘들다. 숨이 많이 차서 일상 활동을 할 수 없다. 숨이 많이 차서 잠을 잘 수 없다. 숨이 많이 차서 움직일 수 없다. 숨이 많이 차서 말을 할 수 없다 손톱과 입술이 파랗다. 최대호기유량이 개인최고치의 60% 이하이다. | <ul style="list-style-type: none"> 경구 스테로이드 ()를 시작하세요. 용량 ()알/회 119 혹은 타인에게 도움을 요청하여 즉시 응급실에 방문하세요. 동시에 병원에 도착할 때까지 증상완화제 _____ 를 20분마다 흡입하세요. |

주의 및 위험시 각 행동지침에 의한 자가 치료 후에는 1-2주 안에 의사를 방문한다.

그림 7-1. 천식 행동지침

참고문헌

1. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2003;CD001117.
2. Guevara JP, Wolf FM, Grum CM, Clark NM. Effects of educational interventions for self management of asthma in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2003;326:1308-9.
3. Cote J, Cartier A, Robichaud P, et al. Influence on asthma morbidity of asthma education programs based on self-management plans following treatment optimization. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:1509-14.
4. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 1995;152:1423-33.
5. Wilson SR, Strub P, Buist AS, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
6. Charlton I, Charlton G, Broomfield J, Mullee MA. Evaluation of peak flow and symptoms only self management plans for control of asthma in general practice. *Bmj* 1990;301:1355-9.
7. Osman LM, Calder C, Godden DJ, et al. A randomised trial of self-management planning for adult patients admitted to hospital with acute asthma. *Thorax* 2002;57:869-74.
8. Cote J, Bowie DM, Robichaud P, Parent JG, Battisti L, Boulet LP. Evaluation of two different educational interventions for adult patients consulting with an acute asthma exacerbation. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001;163:1415-9.
9. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
10. Fink JB, Rubin BK. Problems with inhaler use: a call for improved clinician and patient education. *Respir Care* 2005;50:1360-74; discussion 74-5.
11. Basheti IA, Reddel HK, Armour CL, Bosnic-Anticevich SZ. Improved asthma outcomes with a simple inhaler technique intervention by community pharmacists. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:1537-8.
12. Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med* 2006;100:1479-94.
13. Armour CL, Reddel HK, LeMay KS, et al. Feasibility and effectiveness of an evidence-based asthma service in Australian community pharmacies: a pragmatic cluster randomized trial. *J Asthma* 2013;50:302-9.
14. Kuethe MC, Vaessen-Verberne AA, Elbers RG, Van Aalderen WM. Nurse versus physician-led care for the management of asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2013;2:CD009296.
15. Boulet LP, Vervloet D, Magar Y, Foster JM. Adherence: the goal to control asthma. *Clin Chest Med* 2012;33:405-17.
16. Charles T, Quinn D, Weatherall M, Aldington S, Beasley R, Holt S. An audiovisual reminder function improves adherence with inhaled corticosteroid therapy in asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2007;119:811-6.
17. Price D, Robertson A, Bullen K, Rand C, Horne R, Staudinger H. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study. *BMC Pulm Med* 2010;10:1.
18. Otsuki M, Eakin MN, Rand CS, et al. Adherence feedback to improve asthma outcomes among inner-city children: a randomized trial. *Pediatrics* 2009;124:1513-21.
19. Gibson PG, Powell H, Coughlan J, et al. Limited (information only) patient education programs for adults with asthma. The Cochrane database of systematic reviews 2002;CD001005.
20. Houts PS, Bachrach R, Witmer JT, Tringali CA, Bucher JA, Localio RA. Using pictographs to enhance recall of spoken medical instructions. *Patient education and counseling* 1998;35:83-8.
21. Partridge MR, Caress AL, Brown C, et al. Can lay people deliver asthma self-management education as effectively as primary care based practice nurses? *Thorax* 2008;63:778-83.
22. Gibson PG, Powell H. Written action plans for asthma: an evidence-based review of the key components. *Thorax* 2004;59:94-9.
23. Tudoric N, Vrbica Z, Pavicic F, et al. [Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society]. *Lijec Vjesn* 2007;129:315-21.
24. Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. A cluster-randomized trial to provide clinicians inhaled corticosteroid adherence information for their patients with asthma. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2010;126:225-31, 31 e1-4.

25. Emerman CL, Woodruff PG, Cydulka RK, Gibbs MA, Pollack CV, Jr., Camargo CA, Jr. Prospective multicenter study of relapse following treatment for acute asthma among adults presenting to the emergency department. MARC investigators. Multicenter Asthma Research Collaboration. Chest 1999;115:919-27.
26. Clark NM, Brown R, Joseph CL, Anderson EW, Liu M, Valerio MA. Effects of a comprehensive school-based asthma program on symptoms, parent management, grades, and absenteeism. Chest 2004;125:1674-9.
27. Bryant-Stephens T, Li Y. Community asthma education program for parents of urban asthmatic children. Journal of the National Medical Association 2004;96:954-60.

1. 폐기능검사
2. 기관지 유발검사
3. 흡입형 제제의 종류와 사용법
4. 최대호기유량 측정기 사용법
5. 주요 천식 약제의 국내 보험 허가 기준

1 폐기능검사

1) 폐기능검사 시행법

(1) 폐기능검사 시행 시 일반적으로 고려해야 할 사항

① 금기증

폐기능검사는 일부 환자들에서 물리적으로 큰 노력이 필요하므로 1달 이내에 심근경색이 있었던 경우는 검사를 시행해서는 안된다. 그 이외에 다음과 같은 경우에도 정확한 검사 결과를 얻을 수 없기 때문에 금기증에 해당한다.

- 흉부 또는 복부 통증으로 협조가 안 되는 경우
- 마우스피스를 물면 구강 또는 얼굴에 통증이 생기는 경우
- 복압요실금이 있는 경우
- 치매나 의식의 저하로 협조가 안 되는 경우

② 폐기능검사 시행 전에 피해야 하는 것

정확한 검사 결과를 얻기 위해서 검사 시행 전 다음과 같은 사항을 시행하였는지 확인하거나 안내문을 작성하여 알려 주어야 한다.

- 적어도 검사 전 1시간 이내의 흡연을 하지 말아야 한다.
- 검사 전 4시간 이내에 음주를 하지 말아야 한다.
- 검사 전 30분 이내에는 격렬한 운동을 하지 말아야 한다.
- 가슴과 복부를 조이는 옷을 입지 말아야 한다.
- 검사 전 2시간 이내에 과식을 하지 말아야 한다.

③ 감염관리

i) 기사들에 대한 감염관리

오염된 검사기 표면에 노출되어 발생하는 감염의 전파를 예방하기 위해서 손을 씻거나 장갑을 착용해야 한다. 감염원에 노출되어 교차감염이 발생하는 것을 예방하기 위해서 마우스피스, 호흡관, 밸브 또는 폐기능측정기 표면을 직접적으로 만진 직후에는 바로 손을 씻어야 한다. 만약 검사자가 손을 베거나 상처가 있는 경우에는 오염된 장비를 조작할 때 장갑을 착용해야 한다. 한 환자의 검사가 끝나면 손을 씻어야 한다.

ii) 교차감염관리

피검자간의 교차감염을 막기 위해서 마우스피스, 호흡관, 밸브 등 많은 부분들을 정기적으로 소독하고 살균하여야 한다. 마우스피스, 코마개와 점막표면에 직접적으로 닿게 되는 장비도 소독, 살균해야 하고 만약 1회용이라면 사용 후 버리도록 한다. 이러한 소독과 멸균의 적절한 횟수에 관한 지침은 지금까지 제시된 것이 없지만, 장비 표면에 배출된 공기에서 응축된 물방울이 보이면 오염된 것으로 판단하여 다시 사용하기 전에 소독하거나 살균해야 한다.

a. 폐용적을 측정하는 폐활량계

폐쇄회로방법(closed circuit method)로 검사하는 경우에는 검사 전에 적어도 5회 이상 공기를 통과시켜 비말핵이 완전히 건조되게 한다. 개방회로방법(open circuit method)으로 검사하게 되는 경우에는 호기 시에만 공기가 통과하고, 들이 마시지 않기 때문에 마우스피스만 새것으로 교환하면 된다.

- 결핵 전파의 방지

공기 중 비말감염이 가능한 결핵이나 공기 감염 가능성이 높은 질환이 있는 환자를 검사할 경우에는 환기, 공기 여과 또는 공기의 자외선 조사 등의 방법을 시행해야 한다.

- 객혈을 하거나 구강에 병변이 있는 경우

객혈 환자 혹은 구강 점막에 상처가 있거나, 잇몸 출혈이 있는 환자들은 특히 조심해야 한다. 튜브나 밸브는 다시 사용하기 전에 소독해야 하며, 폐기능측정기 내부는 공인된 혈액감염 오염제거약제를 사용하여 소독해야 한다.

- 다른 감염성질환의 관리

그 이외 전염성 감염 질환을 가진 환자를 검사할 때는 전염 위험이 있는 환자를 검사하기 위한 단독의 장비를 확보하거나, 하루 중 마지막에 검사를 실시하고 끝나면 분해하여 소독한다. 검사자가 감염되는 것을 막기 위해 보호장구를 착용하고, 환자 자신의 방에서 검사를 시행하고 적절히 환기시키도록 한다.

- 일회용필터의 사용

일회용 필터를 이용하면 비교적 쉽게 감염을 막을 수 있으므로 검사 시 사용할 것을 권장한다.

(2) 표준화된 폐기능 측정법

폐기능 측정법은 피검자가 흡입하거나, 배출하는 공기의 양을 시간의 함수로 표시하는 것이다. 그러므로 용량과 유량을 주로 측정하게 된다.

① 폐기능 측정의 적응증

폐활량측정의 적응증은 다음과 같다(표 8-1).

표 8-1. 폐기능 측정의 적응증

| | |
|---------------|--|
| 진단 | <ul style="list-style-type: none"> • 호흡기계 관련 증상, 증후 및 비정상적인 검사 결과의 해석 • 질병이 폐기능에 미치는 영향의 평가 • 호흡기 질환의 위험성이 있는 사람의 선별검사 • 수술 전 위험성의 평가 • 예후 측정 • 운동 혹은 신체단련 프로그램을 시작하기 전 건강상태의 평가 |
| 장애와 손상 정도의 평가 | <ul style="list-style-type: none"> • 재활치료가 필요한 환자의 장애 평가 • 보험 가입자의 위험도 평가 • 법적 문제의 평가 |
| 감시 혹은 관찰 | <ul style="list-style-type: none"> • 치료 효과의 판정 • 질병의 진행에 따른 폐기능의 변화 측정 • 폐에 유해한 물질에 노출된 후 관찰 • 폐에 독성이 있다고 알려진 약물의 부작용 감시 |
| 공중보건분야 | <ul style="list-style-type: none"> • 역학조사 목적 • 정상 예측치를 구하기 위한 연구의 시행 |
| 임상연구 | |

② 폐활량계의 정도 관리

최소 하루 한번 정확한 용적의 시린지(3 L calibrated syringe)로 검사 결과의 정확성을 확인해야 하는데 이 과정을 보정(calibration)이라고 한다. 만약 정확성에 문제가 있을 것으로 생각되면 하루 중 어느 때라도 다시 보정을 한다.

하루에 많은 수의 피검자를 대상으로 폐활량 측정을 하는 경우와 대기 중의 온도가 바뀌는 경우에는 하루에도 여러 차례 보정을 시행해야 한다.

③ 폐기능 측정

- 폐활량계의 보정여부를 확인한다.
- 검사에 대해 설명한다.
- 환자에 대한 준비
 - 환자의 흡연력, 최근 병력 및 약물 복용 여부를 확인한다.
 - 정확한 체중과 신장을 측정한다.
- 손을 씻는다.
- 환자에게 폐기능 측정에 대해 설명하고 시범을 보인다.
 - 머리를 약간 올린 상태에서 바른 자세를 취하고
 - 숨을 빠르게 끝까지 들이쉬고
 - 마우스피스를 제대로 물고
 - 숨을 최대한 세게 내쉬어야 함을 설명해 준다.

폐기능 측정은 2가지 방법으로 시행할 수 있다. 마우스피스를 문 후 최대한 숨을 들이쉬 후 최대호기를 하는 것이 폐쇄회로방법이고, 최대한 숨을 들이쉬 후 마우스피스를 물고 최대호기를 하는 것이 개방회로방법이다. 만약 일회용 필터를 사용하지 않을 경우에는 감염 방지를 위해 개방회로방법으로 검사를 시행해야 한다.

a) 폐쇄회로방법을 이용한 폐기능 측정

- 바른 자세를 취하고
- 코마개를 착용한 후, 마우스피스를 새지 않게 문다.
- 숨을 빠르게 끝까지 들이쉬 후 총폐용적에서 약 1초간 숨을 멈춘 후
- 더 이상 공기가 나오지 않을 때까지 최대한 숨을 내 쉰다.
- 필요하면 자세하게 방법을 다시 설명해 준다.
- 같은 과정을 최소 3회 이상 반복해야 하는데, 8회 이상 할 필요는 없다.
- 검사 결과의 재현성을 평가하여 재현성의 기준을 충족할 때까지 더 시행한다.

b) 개방회로방법을 이용한 폐기능 측정

- 바른 자세를 취하고
- 코마개를 착용한다.
- 숨을 빠르게 끝까지 들이쉬 후 총폐용적에서 약 1초간 숨을 멈춘 후 마우스피스를 새지 않게 문다.
- 더 이상 공기가 나오지 않을 때까지 최대한 숨을 내 쉰다.
- 필요하면 자세하게 방법을 다시 설명해 준다.
- 같은 과정을 최소 3회 이상 반복해야 하는데, 8회 이상 할 필요는 없다.
- 검사 결과의 재현성을 평가하여 재현성의 기준을 충족할 때까지 더 시행한다.

2) 폐기능 측정의 정도관리

(1) 적합성의 평가(within-manoeuvre criteria)

검사 시작 적합성의 판정기준으로 외삽용적(volume of extrapolation)을 측정하는데 FVC의 5% 미만이거나, 절대값으로는

0.15 L 미만이어야 한다. 외삽용적은 그림 8-1과 같은 방법으로 측정한다. 그러나 그래프를 보고 계산을 하는 것이 불가능하기 때문에, 실제로는 폐활량계에서 자동으로 계산 되고, 그 값을 확인할 수 있게 되어있다. 검사 종료의 적합성 판정하기 위해 호기 시간을 측정하는데, 10세 미만의 어린이는 3초 이상이어야 하고, 10세 이상에서는 최소 6초 이상이어야 하며, 유량-시간 곡선에서 마지막 1초간 용량의 변화가 없어야 한다(0.025 L 이하). 유량-용적 곡선에는 그림 8-2~그림 8-4에서 제시하는 것과 같은 허상(artifact)이 없어야 한다. 호기 첫 1초 사이에 기침을 하면 FEV₁의 값은 신뢰할 수 없다.

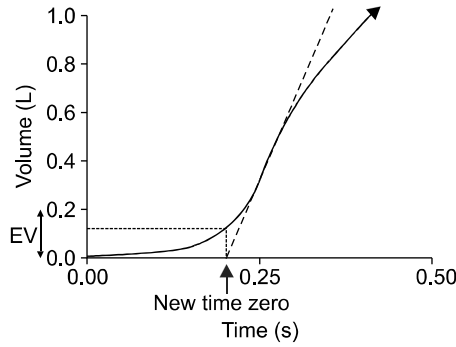
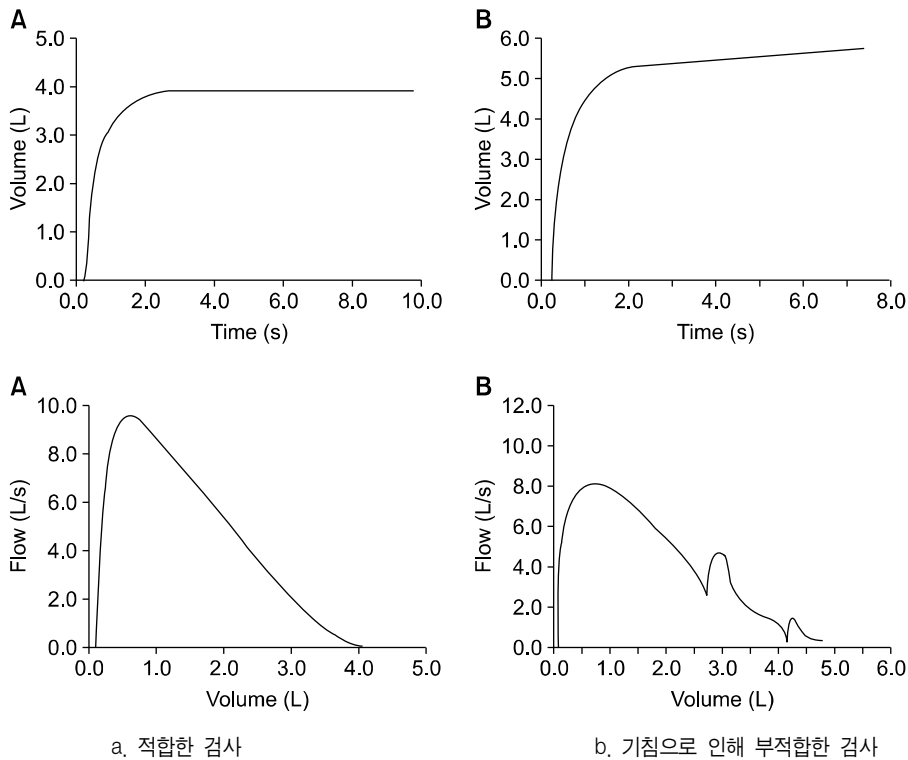


그림 8-1. 외삽용적(Volume of extrapolation: EV)의 측정법.



a. 적합한 검사

b. 기침으로 인해 부적합한 검사

그림 8-2. 적합한 검사 예와 부적합한 사례.

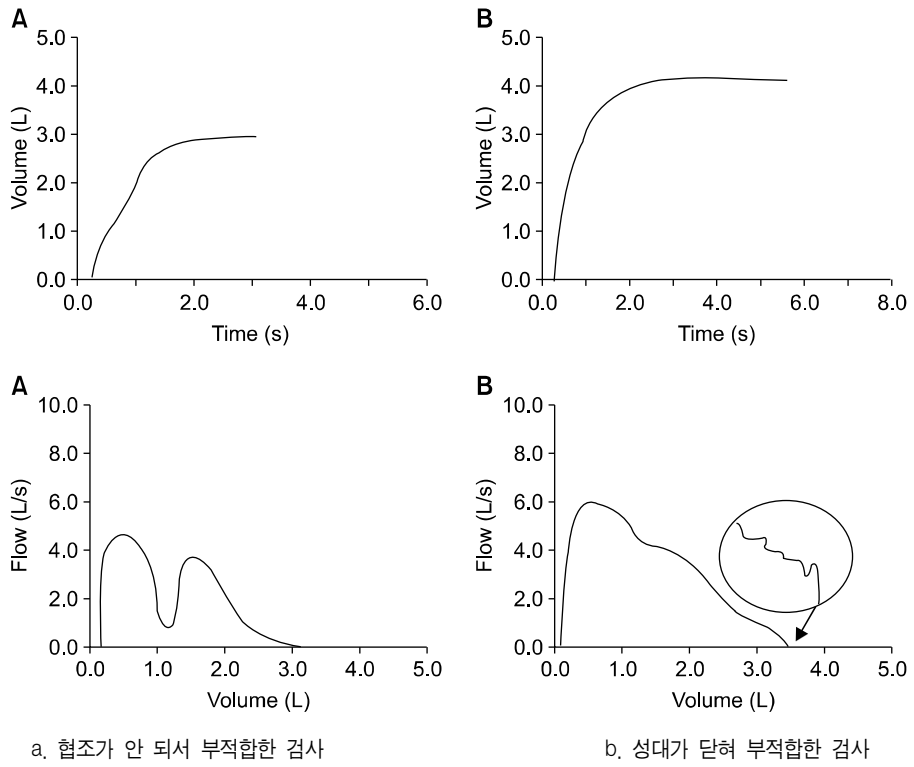


그림 8-3. 적합한 검사 예와 부적합한 사례.

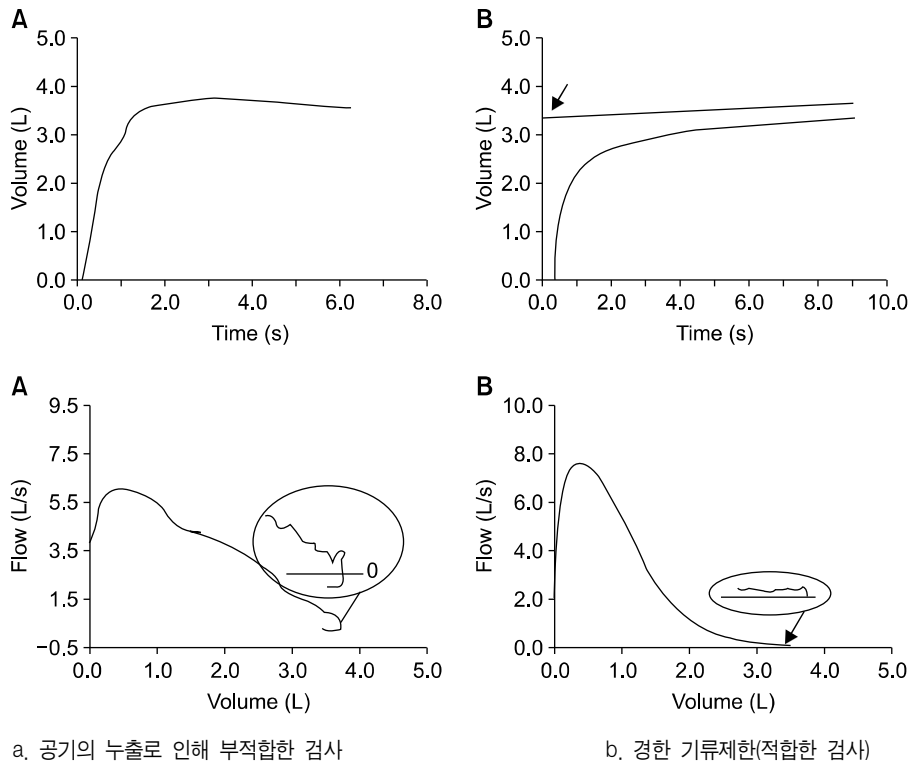


그림 8-4. 적합한 검사 예와 부적합한 사례.

(2) 재현성의 평가(Between manoeuvre criteria)

가장 큰 FVC와 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 L 이하이고, 가장 큰 FEV₁과 그 다음으로 큰 FEV₁ 값의 차이가 0.15 L 이하이어야 한다. 단 FVC가 1.0 L 이하인 경우에는 그 차이가 0.100 L 이하이어야 한다.

(3) 적합성과 재현성의 판정기준의 요약

① 적합성의 판정기준(Within-manoeuve criteria)

각 폐활량측정을 적합하게 시행하였다고 하기 위해서 다음과 같은 기준을 만족해야 한다.

- 외삽용적이 FVC의 5% 이상이거나 0.15 L 이상이어야 한다.
- 호기의 기간이 6초 이상이어야 하고(어린이의 경우는 3초), 용적-시간 곡선에서 편평부가 존재해야 한다.
- 다음과 같은 허상이 없어야 한다.
 - 호기 1초 이내에 기침을 하는 경우(그림 8-2b.)
 - 검사 시 흡기와 호기를 최대한도로 하지 않은 경우(그림 8-3a)
 - 측정결과 영향을 미칠 수 있는 성대의 폐쇄(그림 8-3b)
 - 호기 시 공기가 새는 경우(그림 8-4a)
 - 마우스피스가 막힌 경우

② 재현성의 판정 기준(Between-manoeuve criteria)

적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 구한 이후 다음과 같은 기준을 만족해야 한다.

- FVC의 최대값과 그 다음으로 큰 FVC 값의 차이가 0.15 L 이하이고
- FEV₁의 최대값과 그 다음으로 큰 FEV₁ 값의 차이가 0.15 L 이하이면
- 검사를 중단하게 되며, 이 두 기준을 만족하지 못하는 경우에는 만족할 때까지 추가 검사를 시행하는데, 최대 8회까지 검사를 시행한다. 단 피검자가 검사를 더 이상 진행하지 못하는 경우나 시행하면 안 되는 경우에는 8회 이전에도 중단할 수 있다.
 - 검사를 시행하여 수치가 이전 검사의 20% 이상 감소하는 경우에는 검사를 중단 시킨다. 적어도 적합한 3개의 폐활량 검사 수치를 저장해야 한다.

③ 결과 값의 저장

다음과 같은 방법(그림 8-5)으로 적합성과 재현성을 평가하고 결과값을 저장하게 된다.

④ 기관지확장제 투여 후 검사의 시행법

숨을 끝까지 내쉬 후 살부타몰(salbutamol) 100 µg을 흡입 시킨 후 끝까지 들이쉬게 한다. 이 상태에서 숨을 5-10초간 참고, 이후 숨을 내쉰다. 위 과정을 30초 간격으로 4번 시행하여 총 400 µg을 흡입시키는 것이다. (2번 시행하고 200 µg을 흡입 시행하기도 한다.) 이후 10분에서 15분 후에 다시 폐활량검사를 시행한다.

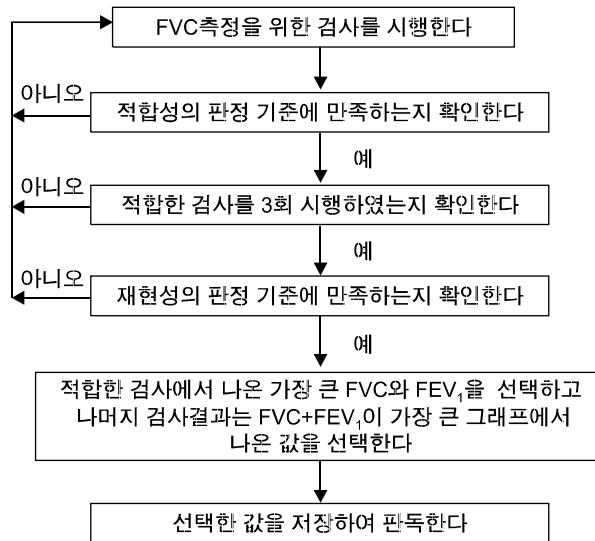


그림 8-5. 폐활량 검사의 시행 방법과 결과 저장.

2 기관지 유발검사

기관지가 외부의 유해인자에 노출되면 정상적인 방어기전으로 기관지 수축을 동반한 기침이 발생한다. 기관지 수축 반응이 정상인에 비해 비특이적인 자극에 대해서도 과도하게 나타나는 경우를 기도과민성이 있다고 한다¹.

기도 수축을 유발할 수 있는 자극 물질은 다양하며, 자극 기전에 따라서 두 가지로 나뉜다. 메타콜린(methacholine)과 히스타민(histamine)처럼 자극 물질이 평활근에 직접적으로 작용하여 기도 수축을 유발하는 직접유발검사와 외부 자극으로 염증세포와 신경세포에서 매개물질과 사이토카인의 분비가 발생하여 이차적으로 기도 수축이 유발되는 간접유발검사가 있으며, 운동이나 삼투성 자극과 같은 물리적인 자극, 아데노신(adenosine)과 같은 약물 자극 등이 대표적인 자극이다². 직접유발검사는 천식이 있을 것으로 의심되는 환자를 대상으로 기도과민성이 있는지 확인할 수 있는 방법이며, 거의 모든 천식 환자에서 기도과민성이 증가되어 있으며, 증상이 있을 경우 더욱 두드러지므로 현증 천식을 배제하는데 유용하다. 반면에, 간접유발검사는 진행 중인 기도 염증을 보다 직접적으로 반영하므로, 천식에 대하여 민감도는 비교적 낮으나 특이도는 높다는 특징이 있다². 직접유발검사인 메타콜린 유발검사와 간접유발검사인 만니톨(mannitol) 유발검사를 소개한다.

1) 메타콜린 유발검사

다음과 같은 경우에 메타콜린 유발검사가 유용하다.

첫째, 폐기능검사 및 기관지확장제 가역성검사서 정상반응을 보이지만 임상적으로 천식이 의심되는 경우, 둘째, 천명은 없으나 야간에 심해지는 만성기침, 셋째, 기침이나 호흡곤란이 동반되는 흉부압박감, 넷째, 원인이 규명되지 않은 호흡곤란, 다섯째, 설명할 수 없는 운동능력의 감소는 있으나 호흡곤란은 아니며 종종 찬 공기에 노출 시 심해지는 경우이다³.

검사의 절대적 금기증은 FEV₁%이 정상 예측치의 50% 미만 혹은 1 L 미만으로 심한 기류제한이 있는 경우, 급성 심근 병증이나 뇌경색이 최근 3개월 내에 발생한 경우, 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 200 mmHg 이상, 이완기 혈압 100 mmHg 이상), 대동맥류 등의 질환이 있는 경우이다³. 상대적 금기증에는 FEV₁%이 정상예측치의 60% 미만

혹은 1.5 L 미만으로 중등도 기류제한이 있는 경우, 폐기능검사를 수행할 수 없는 경우, 임신 및 중증 근무력증 환자와 같이 항콜린제를 사용하고 있는 경우이다.

메타콜린의 흡입은 기도 수축을 일으킬 수 있으므로, 피검자와 검사자 모두 이에 대한 고려가 필요하다. 검사실에는 심한 기도 수축 발생에 대비하여 에피네프린(epinephrine) 주사제와 속효성기관지확장제가 준비되어 있어야 하며, 산소투여가 가능해야 한다. 여러 연구에서 메타콜린 기관지유발검사에 대하여 심각한 부작용이 보고된 경우는 없었으나, 한 다기관 연구에서 메타콜린 기관지 유발검사 후에 기침(25%), 호흡곤란(21%), 천명(10%), 어지러움(6%), 두통(2%) 등을 보고하였다. 검사자가 메타콜린에 노출되는 것을 줄일 수 있도록 적절한 환기가 되는 공간에서 검사가 진행되도록 한다^{3,4}.

검사를 시행하기 전에 기도과민성을 감소 또는 증가시킬 수 있는 경우를 확인하도록 한다. 해당 사항이 있는 경우에는 충분한 기간 동안 중단한 후에 검사를 시행한다. 베타2작용제와 항콜린제의 흡입은 8~12시간, 속효성 메틸잔틴은 24시간, 지속성 메틸잔틴은 검사 48시간 전에 중지해야 한다. 항류코트리엔제는 24시간, 세티리진(cetirizine)과 같은 항히스타민은 3일 전에 중지해야 한다. 크로몰린(cromolyn)은 운동, 찬공기 및 과호흡을 이용한 유발 검사에 영향을 줄 수 있으므로 검사 8시간 전에 중단하여야 한다. 이외에도 커피, 차, 초콜렛 등과 같은 음식, 검사 시간, 공기오염, 최근 호흡기 감염 및 최근 알레르겐에 노출 등이 영향을 줄 수 있는 요소들에 대한 고려가 필요하다. 최근에 호흡기계 감염이 있었던 경우에는 6주까지도 위양성이 나타날 수 있다. 인플루엔자 백신이나 월경주기, 피임약 복용 등은 기도의 반응성에 의미 있는 영향을 주지는 않는다^{3,4}.

메타콜린은 히스타민보다 검사의 재현성이 좋으며, 히스타민의 경우는 전신적인 부작용으로 두통, 홍조, 목쉼 등이 발생할 수 있어서 메타콜린을 사용하는 기관지유발검사가 더 선호된다^{2,5}.

유발검사에 사용되는 메타콜린 용량에 대한 프로토콜은 다양하다. 메타콜린 에어로졸의 일반적인 흡입 방법은 2분 정상 호흡법과 선량계 (dosimeter)를 이용한 5회 폐활량 흡입법이다. 메타콜린의 희석 농도는 단계마다 2배가 되도록 하며, 검사의 안전을 위해 10단계의 농도를 준비하는 것이 추천된다. 심한 기도 수축과 같은 심한 부작용을 초래하지 않으면서 검사의 시간을 단축시키기 위한 절충안으로 5회 폐활량 흡입법으로, 용량을 단계마다 4배씩 증가시키는 프로토콜을 사용할 수도 있다. 메타콜린 용량은 캐나다 흉부학회에서 추천한 것(0.03→ 0.06→ 0.125→ 0.25→ 0.50→ 1→ 2→ 4→ 8→ 16 mg/mL)과 Chai 등이 제안한 것(0.075→ 0.15→ 0.31→ 0.62→ 1.25→ 2.5→ 5→ 10→ 25 mg/mL)이 있다^{3,4}. 메타콜린의 용량을 위와 같이 준비하여 냉장보관 하였다가 검사 30분 전에 실온에 준비해둔다. 폐기능검사를 시행하고 희석액인 생리식염수를 흡입한 후에 폐기능검사를 다시 시행하여 10% 이상 차이가 나지 않으면 그 때의 FEV₁을 기저수치로 정한다. 2분 정상호흡법인 경우에는 첫 용량을 분무기에 3 mL, 5회 폐활량 흡입법인 경우에는 2 mL를 넣는다. 분무기는 기울이지 않고 집게로 코를 집은 후에 마우스피스에 입을 대고 흡입을 한다. 2분 정상 호흡법인 경우에는 2분 동안 편안한 자세로 정상 호흡을 통해 흡입한다. 5회 폐활량 흡입법인 경우에는 선량계를 사용하여 20 psi 압력 하에 0.6초 동안 분무기를 통해 에어로졸을 발생시켜 흡입하게 된다. 5초 동안 천천히 깊이 총폐용적까지 흡입한 후 5초 동안 숨을 참는 방법으로 5회 흡입을 진행한다. 흡입을 마친 후에는 30초와 90초 후에 각각 폐기능검사를 시행하여 제대로 측정된 값을 취한다. 각 농도마다 3~4회 이상의 폐기능검사는 가급적 피하고 농도간 간격은 5분을 넘지 않도록 한다. FEV₁이 기저수치보다 20% 이상 감소하였거나 마지막 농도까지 메타콜린 흡입을 마친 경우는 검사를 중단한다. FEV₁이 20% 이상 감소를 보인 경우에는 증상을 확인하고, 알부테롤(albuterol)을 투여한 후 10분 후에 폐기능검사를 확인한다^{3,6}.

유발검사에 대한 기도 반응은 여러 방법으로 측정하고 평가하나, 가장 많이 사용되는 것은 FEV₁으로, 시행이 쉽고 재현성이 뛰어나다. 흡입 약제 농도와 FEV₁으로 용량-반응곡선을 구할 때는 X축에 흡입약제 농도를 로그(log) 단위로, Y축은 FEV₁의 감소 비율의 산술적 수치로 표현한다. 이와 같은 용량-반응 곡선에서 폐기능이 기저치의 20%가 저하되는 메타콜린이나 히스타민의 농도를 PC20이라 하며 이를 기관지 민감도의 지표로 삼는다. 유발검사 결과의 해석은 PC20 결과를 기준으로 판단하지만, 해석할 때에는 여러 가지 요소를 염두에 두어야 한다. 천식을 의심할 만한 증상들이 있었는지, 검사 전 기도폐쇄의 정도는 어느 정도였는지 등의 내용을 고려한다. PC20가 1.0 mg/mL 미만인 경우 특이도와

양성 예측도가 거의 100%에 가까우므로 천식을 확진할 수 있다. PC20가 8~16 mg/mL 미만인 경우에는 기도과민성이 있는 것으로 간주한다. PC20가 16 mg/mL 이상인 경우는 현증 천식을 없을 가능성이 매우 높다. 메타콜린 유발검사에서는 흡입 시작부터의 모든 양이 측정되어 효과가 나타나므로, 농도 대신에 측정 용량이 중요하며 PC20 대신에 PD20으로 표시하기도 한다. 히스타민과 메타콜린을 이용한 유발검사의 결과는 서로 좋은 상관 관계를 보인다. 기도 반응의 평가에서 FEV₁ 이외에도 특이적 기도전도 (specific airway conductance, SGaw)나 최대 혹은 부분 유량기량곡선에서 유속을 이용하기도 한다.

일반적으로 기도과민성의 정도는 천식의 중증도를 반영하지만, 기도과민성과 기도질환의 상관관계는 명확하지 않다. 천식의 증거가 없는 정상인에서도 기관지유발검사서 양성반응이 나타날 수 있으며, 드물게 일부의 명확한 천식환자에서도 음성반응이 나타날 수 있다. 특히 환자가 흡입스테로이드를 사용하고 있다면 위음성의 가능성이 더 높아진다. 그리고 기관지유발검사는 COPD를 비롯하여 알레르기비염, 유육종증, 낭성섬유증, 기관지확장증, 만성심부전환자에서도 양성으로 나오기도 한다.

2) 만니톨 유발검사

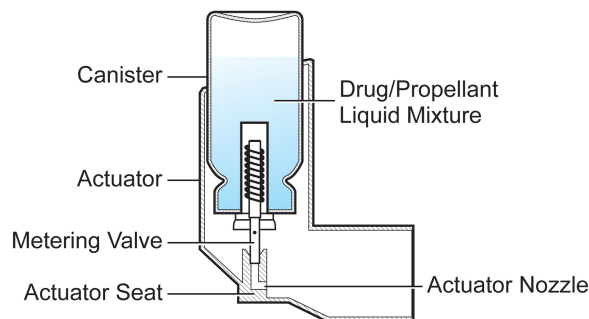
만니톨은 자연적으로 생성된 당분 알코올로, 만니톨 건조 분말이 기도 표면에 분사되면, 기도 삼투압이 증가되고 수분의 평형을 이루기 위해 세포 내에서 히스타민, 류코트리엔과 같은 염증물질을 배출하게 된다. 기도과민성이 있는 경우에는 위와 같은 매개 물질의 영향으로 기관지평활근이 수축하여 FEV₁의 감소로 나타나게 된다. 검사 방법은 0-5-10-20-40-80-160-160-160 mg의 용량으로 순차적으로 투여하여 1분 간격으로 총 635 mg 농도의 만니톨을 흡입하고, 각 농도에서 FEV₁을 측정한다. 기저치부터 FEV₁이 15% 이상 감소하면 양성으로 판독한다. 검사 시 만니톨을 지나치게 빠르게 흡입하면 기침이 유발되므로 천천히 깊이 들어 마셔야 한다. 또한 흡입 시 건조함을 호소할 수 있으며, 이때 소량의 물을 마시는 것은 허용한다. 기도 삼투압을 지속적으로 유지하는 것이 중요하므로 각 용량 사이 검사 간격이 지나치게 길면 안 된다⁷.

3 흡입형 제제의 종류와 사용법

흡입형 제제는 기본적으로 다음의 세 가지 전달방법 중 하나에 속한다.

1) 정량흡입기(metered dose inhaler, MDI)

약품 용기 안에 가스가 충전되어 있어 사용시 가스의 압력에 의해 일정량의 약물이 방출되도록 만들어져 있다.



사용방법

(1) 흡입구의 뚜껑을 열고 3-4회 흔든다. 마지막으로 사용한 지 여러 날이 경과한 경우 약제 방출 버튼을 눌러서 약물이 제대로 나오는지 확인해볼 수도 있다. 레스피맷의 경우 라벨의 투명 몸통을 “딱” 소리가 날 때까지 반바퀴 돌린다.

(2) 천천히 숨을 끝까지 내쉰다.

(3) 해당 약물을 수직으로 유지한 채, 약물의 흡입구를 입으로 물고 흡입기의 약제 방출 버튼을 누르면서 동시에 천천히 깊게 숨을 들이마신다.



(4) 흡입구를 입에서 떼고 후 입을 다물고 5-10초간 숨을 멈춘다.

(5) 천천히 숨을 다시 내쉰다.

(6) 한번 더 흡입을 해야 할 경우 약 30초 후 위의 동작을 반복한다.

* 흡입형 제제의 사용을 돕는 기구(흡입보조기, spacer)

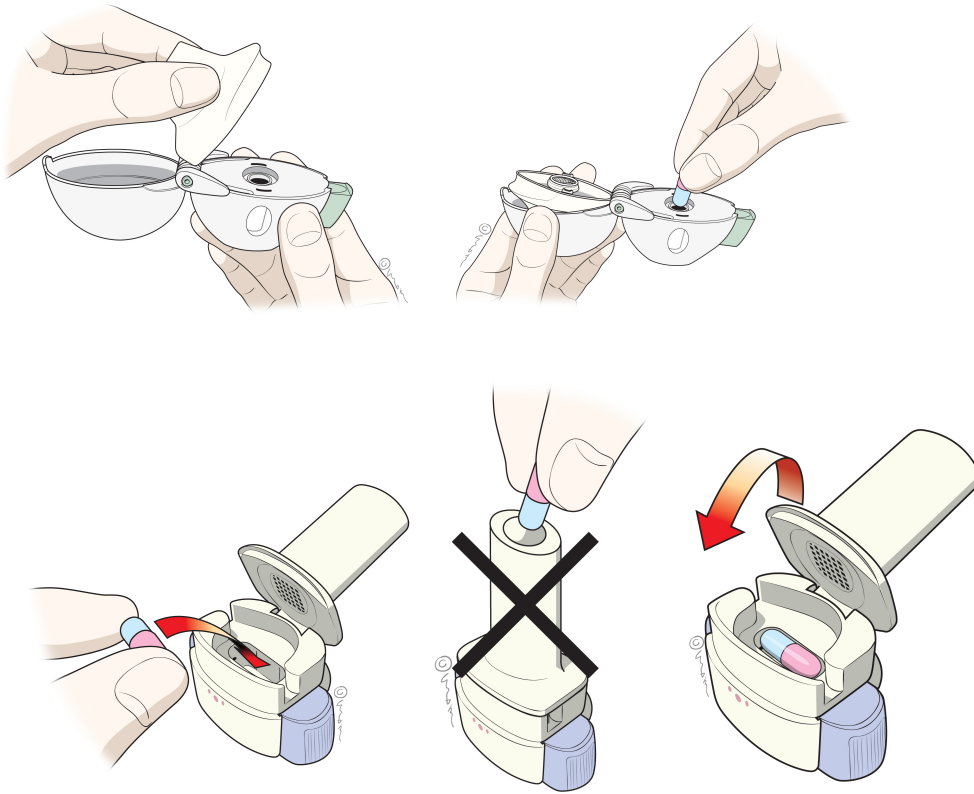
정량흡입기 제제와 같이 사용하며 흡입과 약물 방출의 시점을 일치시키는데 도움을 준다. 추가로 방출되는 약물입자 크기를 더 작게 만들어 하기도내로 투여를 더 용이하게 만드는 장점이 있다.

2) 분말흡입기(dry powder inhaler, DPI)

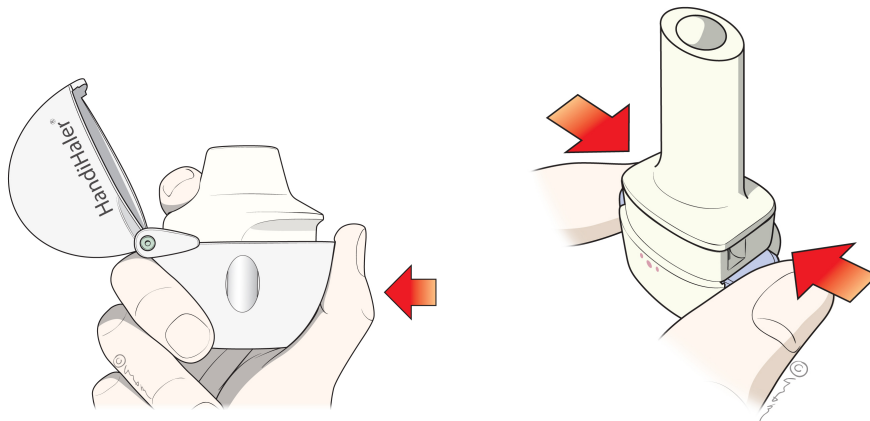
정량흡입기와 달리 약물 외에 다른 분사를 돕는 가스는 충전되어 있지 않고, 흡입자 스스로의 흡입력으로 약물을 흡입한다. 용기내에 별도의 가스를 포함하고 있지 않다는 장점이 있으나 더 강하게 흡입을 해야 하는 단점이 있다.

사용방법(약물과 흡입기가 분리되어 있는 경우)

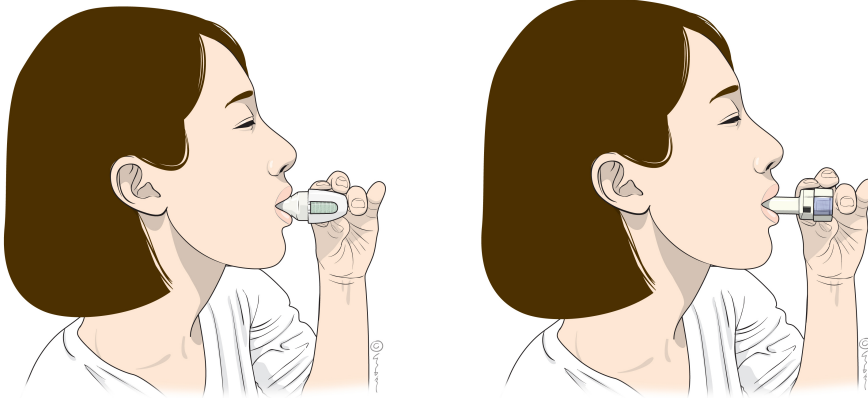
(1) 흡입기를 열고 약물캡슐을 흡입기에 넣는다.



- (2) 흡입기를 다시 닫는다.
- (3) 천공단추를 눌렀다가 다시 놓는다. 이 단계에서 “딱” 소리와 함께 약물캡슐에 구멍이 뚫린다.



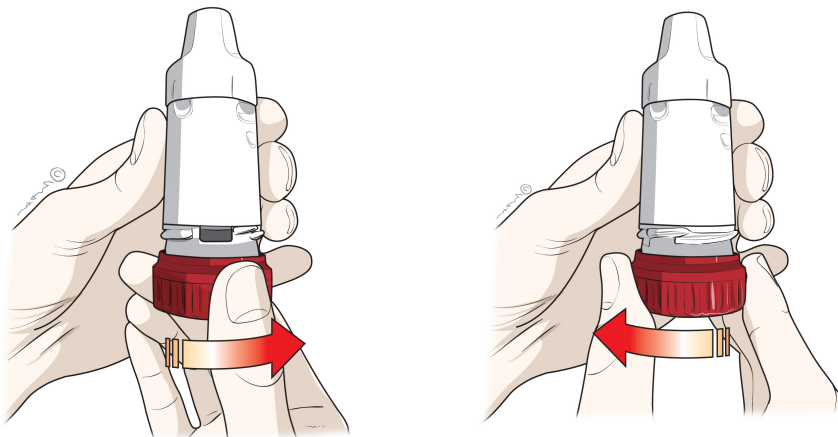
- (4) 천천히 숨을 끝까지 내쉰다.
- (5) 약물의 흡입구를 입으로 물고 천천히 깊게 숨을 들이마신다.

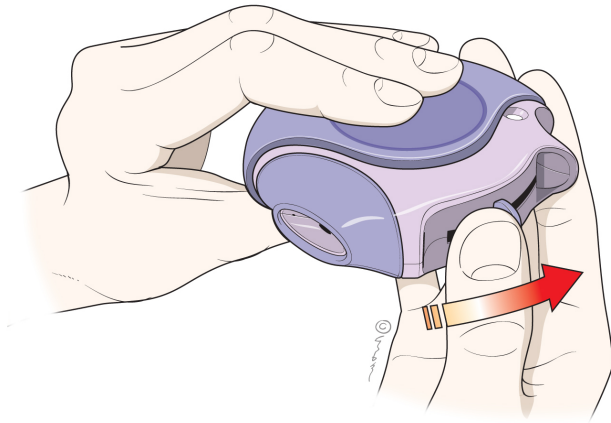


- (6) 흡입구를 입에서 떼고 후 입을 다물고 5~10초간 숨을 멈춘다.
- (7) 천천히 숨을 다시 내쉬는다.
- (8) 남은 약을 더 들이마시기 위해 다시 한번 5~7의 과정을 반복한다.
- (9) 흡입기를 열어 빈 약물 캡슐을 버린다.

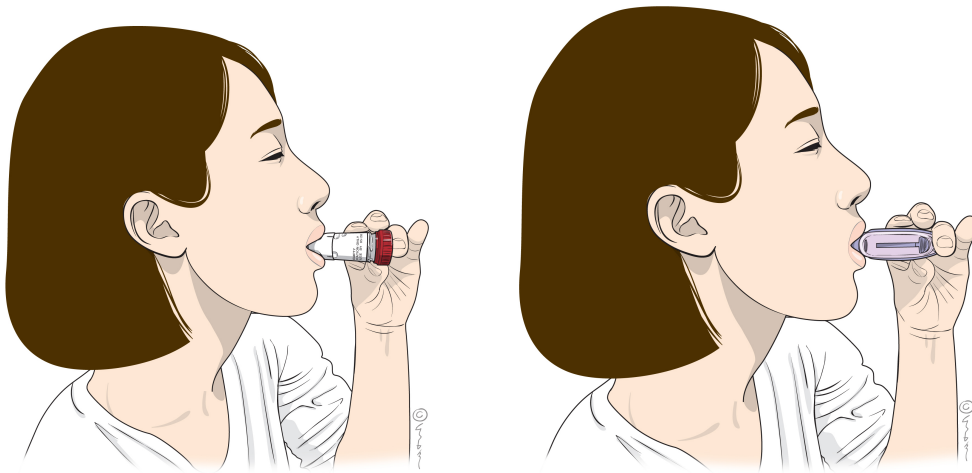
사용방법(약물과 흡입기가 일체형인 경우)

- (1) 흡입기의 손잡이 또는 몸통을 “딱” 소리가 날 때까지 돌린다.





- (2) 천천히 숨을 끝까지 내쉰다.
- (3) 약물의 흡입구를 입으로 물고 빠르고 깊게 숨을 들이마신다.



- (4) 흡입구를 입에서 뗀 후 입을 다물고 5~10초간 숨을 멈춘다.
- (5) 천천히 숨을 다시 내쉰다.
- (6) 남은 약을 더 들이마시기 위해 다시 한번 3~5의 과정을 반복한다.

3) 네블라이저

기계적 진동을 이용하여 약물을 분무 가능한 작은 액상 입자로 만든 후 공기압력을 이용하여 이용자에게 흡입튜브를 사용하여 전달한다. 약물의 투여를 위해 별도의 행위를 할 필요 없이 정상적인 호흡을 하는 중에 약물이 투여되는 장점이 있어 정량흡입기나 분말흡입기를 투여하기 위한 협조를 구하기 어려운 어린이나 고령자, 중증환자의 약물 투여에 유리하나 한번의 치료에 5~15분의 비교적 긴 시간이 소요되는 단점이 있다.

4 최대호기유량 측정기 사용법

최대호기유량(peak expiratory flow rate, PEFR)은 호흡을 최대로 흡입한 상태에서 노력성 호기를 통해 얻어진 최고유속을 말하며, 천식의 진단과 모니터링에 보조방법으로 사용된다. 최대호기유량을 측정하는 최대호기유량 측정기(peak flow meter)는 비용이 저렴하고 휴대가 가능한 장비로 환자가 일상에서 매일 기류의 제한을 객관적으로 측정하기에 적절하다.

1) 최대호기유량 측정의 역할

최대호기유량은 환자의 노력이나 시행 숙련도 등에 영향을 받고, 기류폐쇄의 정도를 과소평가할 수 있어 천식의 진단에는 제한적이다. 하지만 기관지확장제 사용 후 기도폐쇄의 가역성, 최대호기유량의 유의한 향상은 천식의 진단에 도움이 될 수 있다.

천식의 조절에 있어 환자의 증상뿐 아니라 최대호기유량 측정값에 기반한 천식치료 행동지침을 수행할 수 있다. 최대호기유량이나 증상에 기반한 행동지침은 성인에 있어 동일한 효과가 있는 것으로 고려된다. 최대호기유량에 따른 행동지침을 따를 시에는 환자는 본인의 최대호기유량의 최대값을 알아야 한다. 또한 최대호기유량 측정기 사용법을 잘 교육받고 행동지침을 적용하는 방법을 이해해야 하며, 천식치료에 최대호기유량 모니터링을 포함시키려는 의지가 있어야 한다.

최대호기유량을 매일 측정하는 것은 중등증, 또는 중증의 지속성 천식, 기도 폐쇄나 천식 증상의 악화에 대한 인지능력이 떨어지는 경우, 환경이나 직업적인 노출에 의한 시간적 연관성을 평가할 때 고려할 수 있다. 주기적으로 최대호기유량을 측정하는 것은 치료에 대한 반응을 평가하기에도 유용하다.

2) 최대호기유량에 영향을 미치는 요인

(1) 환자의 노력

최대호기유량 측정에서 흡기 시 최대 폐포압에 도달하도록 폐를 팽창시키고, 최고호기에 도달하도록 호기근육을 작동시키는 것은 환자의 노력에 영향을 받는다. 따라서 환자의 노력과 정확한 시행방법을 습득하는 것이 중요하다.

(2) 기도의 직경과 폐용적

흉곽내 기도의 길이와 직경은 성장하면서 폐용적과 함께 증가한다. 따라서 최대호기유량은 연령, 신장에 영향을 받을 수 있다. 또한 기도 직경과 탄성도는 목의 굽힘이나 폼에 따라 영향을 받으므로, 최대호기유량을 측정할 때 목을 굽히거나 펴지 않은 중립 상태에서 시행하여야 한다.

(3) 일중변동

최대호기유량 일중변동은 정상인에서는 10% 미만이고 천식 환자는 일중변동이 증가한다. 일반적으로 최대호기유량

은 밤에 감소하여 아침에 최저가 되고 오후부터 증가하여 저녁에 최대값을 보인다.

(4) 병태생리학적 인자

흉부 확장을 제한할 수 있는 기도의 폐쇄, 신경계 장애 등에 영향을 받을 수 있으며, 기질성 폐질환과 같은 제한성 폐기능을 보이는 질환의 경우에도 영향을 줄 수 있다.

3) 최대호기유량의 적용

(1) 최대호기유량의 측정 방법

최대호기유량은 서있거나 앉은 상태에서 총폐용적까지 호흡을 들이마신 후 강제호기를 하여 측정한다. 이때 세 번을 시행하여 그 중 가장 좋은 측정값으로 기록한다. 세 번의 측정치 중 가장 큰 2회의 최대호기유량은 40 L/min 이내로 차이가 있어야 하며 그렇지 않을 경우 두 번 추가 측정한다.

- ① 최대호기유량 측정기의 지표를 0점에 위치시킨다.
- ② 서있거나 앉은 상태로 목을 굽히지 않고 중립자세를 취한다. 코는 막을 필요 없다.
- ③ 완전히 폐가 가득 찰 때 (총폐용적)까지 호흡을 들이 마신다.
- ④ 마우스피스를 입에 문다.
- ⑤ 한번에 불 수 있는 만큼 빠르게 내뿜는다. 이때, 입과 마우스피스 사이에서 공기가 새어나가지 않도록 주의한다.
- ⑥ 시행한 숫자를 기록한다.
- ⑦ 이 과정을 두 번 더 시행하고 3번 중 가장 점수가 높은 것을 기록한다.



(2) 천식의 진단

최대호기유량은 아침에 약을 복용하기 전 시행하여 이 측정치를 최소값으로 하고, 저녁에 한번 더 시행하여 최대값을 측정한다. 최대호기유량의 변동성은 하루 동안의 최대값과 최소값의 차이를 하루 최대호기유량의 평균으로 나눈 백분율로 표현하여 일일 2회 측정 시 일중 변동치 >10%, 또는 기관지확장제를 흡입한 후 기관지확장제 흡입전의 최소호기유속에 비해 20% 이상 향상 또는 60 L/min 증가가 있을 때 천식을 진단할 수 있다.

$$\text{일중 최대호기유량(PEF) 변동값} = \frac{\text{최대PEF} - \text{최소PEF}}{\text{최대PEF} + \text{최소PEF}/2} \times 100$$

다른 방법은 1주에 걸쳐 기관지확장제 투여 전 아침 측정치 중에서 최저치를 최고치의 백분율로 표현할 수 있다. 이 방법은 하루 1회 측정으로 편하며, 기도 과민성을 잘 반영하여 임상에서 기도 불안정성의 좋은 지표로 제안된다.

(3) 천식의 모니터링

① 최대호기유량의 기준치

최대호기유량은 성별, 인종, 연령, 신장에 영향을 받는다. 여러 저자에 의해 보고된 성인에 대한 최대호기유량의 기준치는 평균값과 표준편차 모두 상당한 차이가 있음을 보여준다. 이는 정상인 기준의 차이와, 데이터를 분석하는 방법의 차이에 기인하는 것으로 생각된다. 따라서 최대호기유량은 환자의 최대값을 기준으로 비교되어야 한다. 기준치는 환자가 증상이 없고 적절한 치료 중으로 천식이 잘 조절된 상태에서 2주간 최대호기유량을 측정하여 그 중 최대값을 기준치로 설정하게 된다.

② 천식 조절 모니터링

최대호기유량은 천식의 첫 진단에 사용하기 보다는 천식이 진단된 환자의 모니터링에 더 유용하다. 천식의 증상 조절을 향상시키고, 증상에 대한 인지능이 떨어지는 환자에게 증상에 기반한, 또는 최대호기유량에 기반한 자기점검은 천식의 예후를 향상시킨다.

최대호기유량은 폐 밖으로 얼마나 빠른 속도로 호기할 수 있는지 측정하는 방법이다. 천식이 조절이 안되면 기도는 점점 좁아지기 시작한다. 증상이 나타나기 전에 기도가 좁아지고 있다는 것을 최대호기유량으로 미리 확인할 수 있어 조기에 투약하여 천식악화를 빠르게 멈출 수 있고 심각한 증상악화를 방지할 수 있다.

또한 최대호기유량은 천식을 악화시키는 인자가 무엇인지, 치료 계획이 잘 적용되고 있는지, 천식 약을 추가하거나 중단할지, 환자가 응급실을 방문해야 하는지를 결정하는 데 도움이 된다. 최대호기유량을 측정한 후 구역에 따른 지침을 수행할 수 있다.


표 8-2. 최대호기유량 구역체계


| 구역 | 측정치 | 천식상태 | 행동지침 |
|------|--|------|---|
| 녹색구역 | 측정치 \geq () L/min (최대호기유량 최대값의 80% 이상) | 좋음 | 평소 처방약을 유지한다. |
| 황색구역 | () L/min \leq 측정치 $<$ () L/min (최대호기유량 최대값의 50~80%) | 주의 | 속효성 기관지확장제를 흡입하고 재측정시에도 호전이 없으면 약제 변경을 위해 의사를 방문한다. |
| 적색구역 | 측정치 $<$ () L/min (최대호기유량 최대값의 50% 미만) | 경고 | 속효성 기관지확장제를 흡입하고 병원에 연락하여 어떻게 해야할지 문의하거나, 바로 응급실을 내원한다. |

5 주요 천식 약제의 국내 보험 허가 기준

흡입스테로이드/지속성베타2작용제(ICS/LABA) 복합제


Fluticasone propionate + Salmeterol xinafoate

| 종류 | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
|----|---|--------|------------------------------------|------------------------------|--|--|
| 증류 |  세레타이드 디스크스 | 분말 흡입제 | 100/50 μ g/dose 60 doses/ea | 1회 1 dose씩 1일 2회 흡입 | 쉰 목소리, 구강/인후 칸디다증, 진전, 불안, 두통, 수면장애, 기외수축, 심계항진, 빈맥, 구강인후 자극, 근육경련, 발진, 두드러기, 혈관부종, 부신억제, 성장 지연, 골밀도 감소, 녹내장, 백내장, 혈당변화, 저칼륨혈증, 구역, 구토, 설사, 복통 | 금기증: 본 약제 성분과 과민증, 빈맥, 4세 미만, 중등증 내지 중증의 기관지확장증, 유당 또는 우유에 IgE 매개 알레르기 반응 |
| | | | 250/50 μ g/dose 60 doses/ea | | | |
| | | | 500/50 μ g/dose 60 doses/ea | | | |
| | | | | | 신중투여: 심혈관 질환 (특히 관상동맥부전, 부정맥 및 고혈압), 교감신경흥분 | |

| | | | | | |
|---|---|--|--|--|---|
|  | 정량 흡입제 | 50/25 μg /dose 120 doses/ea | | | 제 특이반응, 당뇨병, 갑상선 중독, 경련성 장애, 폐결핵, 치료되지 않은 저칼륨혈증 |
| | | 125/25 μg /dose 120 doses/ea | | | |
| | | 250/25 μg /dose 120 doses/ea | | | |
| 보험 기준 | <p>각 약제의 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. (시행일: 2014년 4월 1일, 고시 제2014-46호)</p> <p>가. 부분 조절 이상 단계의 천식, 단, 3~6개월에 한번씩 평가를 실시하여 평가결과를 기재토록 함.</p> <p>나. 중증도 이상의 COPD (기관제 확장제 투여 후 FEV₁ 값이 예상 정상치의 60% 미만)</p> | | | | |

| 흡입스테로이드/지속성베타2작용제(ICS/LABA) 복합제 | | | | | | |
|----------------------------------|--|--------|--|---|---|--|
| Budesonide + Formoterol fumarate | | | | | | |
| | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
| 종류 |  | 분말 흡입제 | 80/4.5 μg /dose 60 doses/ea | 1회 1~2 doses 1일 2회 흡입 | 빈맥, 협심증, 심실기외 수축, 혈압변동, 근경련, 구강인두의 칸디다증, 인후의 경미한 자극, 기침, 쉼 목소리, 기관지 경련, 두드러기, 소양증, 피부염, 혈관부종, 저칼륨혈증, 혈당변화, 미각이상, 부신기능저하, 두통, 골밀도 감소, 성장지연, 녹내장, 백내장 | <p>금지증: Budesonide 또는 formoterol 또는 유당 과민증, 6세 미만</p> <p>신중투여: 이전의 전신스테로이드 요법으로부터 부신기능이 손상된 것으로 생각되는 경우에는 이 약으로 전환할 때 주의</p> |
| | | | 160/4.5 μg /dose 60 doses/ea 120 doses/ea | | | |
| | | | 320/9.0 μg /dose 60 doses/ea | 1회 1 dose 1일 2회 흡입 1일 최대 formoterol 용량 36 μg | | |
| 보험 규정 | <p>각 약제의 규격 별 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. (시행일: 2014년 4월 1일, 고시 제2013-210호)</p> <p>가. 부분 조절 이상 단계의 천식</p> <p>단, 3~6개월에 한번씩 평가를 실시하여 평가결과를 기재토록 함.</p> <p>나. 중증도 이상의 COPD(기관제 확장제 투여 후 FEV₁ 값이 예상 정상치의 50% 미만)에 투여 시</p> | | | | | |

| 흡입스테로이드/지속성베타2작용제(ICS/LABA) 복합제 | | | | | | |
|--|-----|--------|---|---|---|--|
| Beclomethasone dipropionate + Formoterol | | | | | | |
| | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
| 종류 | 포스터 | 정량 흡입제 | 100/6 μg /dose 120 doses/ea | 1회 1~2 dose, 1일 2회 흡입 (1일 최대 4 회) | 쉼 목소리, 발성장애, 구강/인후/식도 칸디다증, 부비동염, 과민반응, 저칼륨혈증, 혈당변화, 부종, 수면장애, 진전, 어지러움, 백내장, 녹내장, 심계항진, QTc 간격 연장, 빈맥, 부정빈맥, 흉조, 기 | <p>금지증: 이 약의 성분에 대해 과민증의 기왕력이 있는 환자</p> <p>신중투여: 18세 이하의 소아, 심혈관 질환, 갑상선 중독증, 부신기능 손상, 당뇨병, 크롬친화성세</p> |

| | | | | | |
|-------|--|--|--|------------------------------------|------------------------------|
| |  | | | 침, 입술 작열감, 구역, 미각이상, 구강건조, 소양증, 발진 | 포종 환자, 치료되지 않은 저칼륨혈증, 폐결핵 환자 |
| 보험 기준 | 허가사항 범위 내에서 부분 조절 이상 단계의 천식에 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 단, 3~6개월에 한번씩 평가를 실시하여 평가 결과를 기재토록 함. (시행일: 2014년 4월 1일, 고시 제2013-127호) | | | | |

흡입스테로이드/지속성베타2작용제(ICS/LABA) 복합제


Fluticasone propionate+ Formoterol

| | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
|-------|--|--------|--|----------------------------------|---|---|
| 종류 | 플루티폼  | 정량 흡입제 | 50/5 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 120 doses/ea | 12세 이상 1회 2 doses 1일 2회 흡입 | 구강 칸디다증, 발성장애, 혈당변화, 불안, 불면증, 두통, 진전, 미각이상, 어지럼증, 두근거림, 심실 기외수축, 협심증, 빈맥, 인후 자극, 기침, 구강건조, 설사, 소화불량, 발진, 근육경련, 부종, 역설적 기관지경련, 소양증, 두드러기, 백내장, 녹내장, 성장지연, 저칼륨혈증, 구역, QTc 간격연장, | 금지증: 본제 또는 본제 성분 과민증 기왕력자, 천식 지속상태 또는 급성 천식 삽화의 1차 치료, 중등도-중증 기관지확장증, COPD (투여경험이 없음) 신중투여: 12세 이만의 소아, 심혈관계 질환 또는 그 기왕력자, 갑상선 중독증, 당뇨병 또는 기왕력자, 치료되지 않은 저칼륨혈증, 폐결핵 또는 폐진균증, 본제 사용 관련 역설적 기관지연축 발생자, 간장애 전신스테로이드를 흡입스테로이드로 전환한 천식 환자 |
| 보험 기준 | 허가사항 범위 내에서 부분조절 이상 단계의 천식에 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. 단, 3~6개월에 한번씩 평가를 실시하여 평가 결과를 기재토록 함. (시행일: 2014년 3월 1일, 고시 제2014-34호) | | | | | |

흡입스테로이드

Ciclesonide

| | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
|----|------|--------|---|---|---|---|
| 종류 | 알베스코 | 정량 흡입제 | 80 $\mu\text{g}/\text{dose}$ 60 doses/ea | 12세 이상 소아 및 성인 1회 160-320 μg , 1일 1~2회 | 역설적 기관지 경련, 쉼목소리, 기침, 미각이상, 발진, 습진, 입술/혀, 인두부 부종, 혈관부종, 작 | 금지증: 이 약제에 과민증이 있는 환자 신중투여: 활동성 또는 |

| | | | |
|---|---|--|---|
|  | 60 doses/ea | 열감 적용부위 건조, 과민반응, 부신 억제, 성장 지연, 백내장, 녹내장, 골밀도 감소 | 잠재성 폐결핵 환자, 진균, 세균 또는 바이러스에 의한 호흡기 감염 환자. |
| 보험 기준 | 허가사항 범위(기관지 천식의 예방적 치료) 및 [일반원칙] 기관지천식 치료용 흡입제 “세부사항” 범위 내에서 요양급여를 인정함. (시행일: 2011년 5월 1일, 고시 제2011-222호) | | |

| 속호성베타2작용제 | | | | | | |
|------------------------|--|--------|-----------------------------|---|--|---|
| Salbutamol (Albuterol) | | | | | | |
| | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
| 종류 |  벤토린에보할러 | 정량 흡입제 | 100 µg/dose 200 doses/ea | 1회 1~2 doses 씩 1일 4회 흡입 (1일 최대 8 doses) | 두통, 진전, 신경과민, 불면, 불안, 과다행동, 빈맥, 혈압변동, 협심증, 심실기외수축, 구토, 구역, 식욕부진, 미각이상, 구강, 인후 자극감, 설사, 두드러기, 기관지 경련, 혈관부종, 발진, 저칼륨혈증, 근육경련, 기침, 구강인두 건조감, 후두염, 비출혈 | 금기증: 본 약제에 과민증의 병력이 있는 환자, 교감신경흥분성 아민류에 과민증의 병력이 있는 환자, 비후성 심근병증 환자 신중투여: 갑상선 중독증, 고혈압, 관상동맥부전, 부정맥, 심부전 등 심혈관계 질환자, 당뇨병, 경련성 질환 |
| 보험 기준 | 1. 허가사항 범위 내에서 환자의 증상 등에 따라 필요 적절하게 투여 시 요양급여함을 원칙으로 함. 2. 허가사항 범위(효능, 효과)를 초과하여 세기관지염 등 소아의 하기도 질환에 투여한 경우에도 요양급여를 인정함. (시행일: 2001년 6월 8일, 고시 제2001-28호) | | | | | |

| 항류코트리엔제 | | | | | | |
|-------------|---|----|-------------|-----------------------------------|---|---|
| 성분명 | 상품명 | 제형 | 용량/단위 | 용법 | 부작용 | 참고사항 |
| Montelukast | 싱글레어 | 정제 | 10 mg/정 | 15세 이상 청소년 및 성인, 1일 1회, 10mg/회 복용 | 과민반응, AST 및 ALT 증가, 심계항진, 졸음, 지각이상, 초조, 불안, 우울, 심계항진, 구토, 혈관부종, 출혈빈도 증가, 관절통, 피로, 전신성 호산구 증가증, Churg-Strauss 증후군과 동일한 임상 증상의 혈관염, 근육통, 지각감퇴 | 금기증: 상기 성분내 과민반응 환자, 갈락토오스 불내성, 유당분해효소 결핍증, 포도당-갈락토오스 흡수장애 |
| Pranlukast | 오논 | 캡셀 | 112.5 mg/캡셀 | 성인 1일 2회, 2캡셀/회 복용 | | |
| Zafirlukast | 아콜레이드 | 정제 | 20 mg/정 | 12세 이상 소아 및 성인, 1일 2회, 20mg/회 복용 | | |
| 보험기준 | <p>각 약제의 허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. (시행일: 2013년 10월 1일, 고시 제2013-151호)</p> <p>가. Montelukast 경구제, Pranlukast 경구제, Zafirlukast 경구제 A. 타 천식약제로 증상 조절이 되지 않는 2 단계 (경증 지속성) 이상의 천식에 투여시 인정하되, 아스피린 민감성 천식에는 1차 약제로 투여시도 인정함. 나. Montelukast 경구제, Pranlukast 경구제 (Pranlukast 경구제 중 슈어블정은 제외) A. 알레르기성 비염에 투여 시는 1차 항히스타민제 투여로 개선이 되지 않는 비폐색이 있는 경우에 한하여 인정</p> | | | | | |

참고문헌

1. Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA. Bronchial hyperreactivity. The American review of respiratory disease 1980;121:389-413.
2. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, et al. Indirect airway challenges. Eur Respir J 2003;21:1050-68.
3. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:309-29.
4. Popa V. ATS guidelines for methacholine and exercise challenge testing. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:292-3.
5. James A, Ryan G. Testing airway responsiveness using inhaled methacholine or histamine. Respirology 1997;2:97-105.
6. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. The Journal of allergy and clinical immunology 1975;56:323-7.
7. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010;138:25S-30S.

1. 이해 당사자의 참여
2. 지침범위와 목적
3. 개발의 엄격성
4. 지침 보급 계획
5. 지침 개정 작업
6. 진료지침의 갱신 절차
7. 편집의 독립성 및 재정지원

1 이해 당사자의 참여

1) 지침개정 참여자 및 역할

(1) 천식 진료지침 개정위원회

- 운영위원회

김관형(가톨릭대 의정부성모병원), 김덕겸(서울대 보라매병원), 김제형(고려대 안산병원), 김태형(한양대 구리병원), 민경훈(고려대 구로병원), 박용범(한림대 강동성심병원), 박인원(중앙대 병원), 정상규(대한개원내과의사회), 신승수(아주대병원), 심영수(건강보험심사평가원), 심재정(고려대 구로병원), 어수택(순천향대 서울병원), 오연목(울산대 서울아산병원), 용석중(연세원주의대 원주세브란스기독병원), 유광하(건국대병원), 유지홍(강동경희대병원), 유진목(대한개원내과의사회), 유철규(서울대병원), 윤희규(가톨릭대 여의도성모병원), 이관호(영남대 병원), 이상도(울산대 서울아산병원), 이상엽(고려대 안암병원), 이세원(울산대 서울아산병원), 임성용(성균관대 강북삼성병원), 임성철(전남대 병원), 정기석(한림대 성심병원), 최혜숙(동국대 경주병원)

- 학술위원회

구현경(인제대 일산 백병원), 김기욱(부산대 병원), 김덕겸(서울대 보라매병원), 김상하(연세원주의대 원주세브란스기독병원), 김세원(가톨릭대 여의도성모병원), 김소리(전북대 병원), 김영삼(연세대 세브란스병원), 김은경(차의과대 분당차병원), 김이형(경희대 병원), 김정현(차의과대 분당 차병원), 김태형(한양대 구리병원), 김휘정(원광대 병원), 김희규(고신대 병원), 나승원(울산대병원), 류연주(이화대병원), 리원연(연세대 원주세브란스기독병원), 문지용(한양대 구리병원), 민경훈(고려대 구로병원), 박소영(한림대 강동성심병원), 박승용(전북대 병원), 박진경(원광대 병원), 박혜경(인제대 일산 백병원), 박혜윤(성균관대 삼성서울병원), 변민광(연세대 강남세브란스병원), 신경철(영남대 병원), 신승수(아주대 병원), 심윤수(한림대 강남성심병원), 엄수정(부산 동아대 병원), 윤영순(동국대 일산병원), 윤희규(가톨릭대 여의도성모병원), 윤호일(분당서울대 병원), 이상엽(고려대 안암병원), 이세원(울산대 서울아산병원), 이영석(인제대 부산 백병원), 이재형(을지대 을지병원), 이지현(차의과대 분당 차병원), 이진국(가톨릭대 서울성모병원), 이창훈(서울대병원), 임성용(성균관대 강북삼성병원), 정지예(연세대 세브란스병원), 조은정(부산대 병원), 최은영(영남대 병원), 최혜숙(동국대 경주병원), 허은영(서울대 보라매병원), 황용일(한림대 성심병원)

(2) 초고 집필자

정의, 역학: 김세원, 리원연, 윤희규

원인기전 병태생리: 김상하, 김소리, 이상엽, 황용일

천식의 진단 평가 및 감별진단: 김이형, 김태형, 김휘정, 김희규, 나승원, 문지용, 박혜경, 윤영순, 이재형, 이진국, 임성용, 최은영

치료, 예방 및 모니터링: 김은경, 김정현, 류연주, 민경훈, 박진경, 박혜윤, 신경철, 이지현, 이진국, 정지예

급성악화의 평가 및 치료: 김덕겸, 김은경, 박소영, 심윤수, 황용일

특수상황의 천식: 구현경, 김이형, 민경훈, 박승용, 박혜경, 변민광, 엄수정, 윤희규, 이세원, 이영석, 이창훈, 허은영

환자교육 및 행동지침: 윤영순, 최혜숙

부록: 김기욱, 김영삼, 김이형, 신승수, 윤호일, 조은정

(3) 동료전문가 검토(Peer Review)

김덕겸, 김태형, 박용범, 박주현, 신경철, 유광하, 윤희규, 이상엽, 이지현, 이진화, 이창훈, 최혜숙, 황용일

(4) 방법론 전문가

김현정(고려의대 예방의학교실), 신승수(이주대병원)

(5) 삽화

장동수(메디컬 일러스트레이터)

(6) 사무국

온명숙(대한 결핵 및 호흡기학회), 임선희(대한 결핵 및 호흡기학회)

2 지침범위와 목적

1) 지침사용 대상자

지침 사용 대상자는 한국에서 천식환자를 진료하는 의사로 하였다.

2) 진료지침이 다루는 인구집단

성인 천식환자 전체(남녀모두, 동반질환 포함)

3 개발의 엄격성

1) 지침 개발 목적

천식환자를 진료하는 일선 진료 의사가 천식환자 또는 유소견자 진료 시 진단 및 치료, 그리고 추적 평가하는 데 도움을 주고자 하였다.

2) 지침 개정 방법

천식진료지침은 개작과 신규개발을 통해 개발되었다.

기존 지침의 개작가능성을 평가하기 위해 지침을 검색할 수 있는 3개의 검색원(NGC, GIN, TRIP)을 검색하여 천식과 관련된 모든 지침을 검색하였다. 검색된 지침은 2명의 독립적인 연구자에 의해 사전 개발된 포함기준에 의해 개별적으로 선택하였으며, 기존 지침의 포함기준은 다음과 같다.

- 1) 기후와 지역이 국내와 크게 차이가 존재하지 않은 국가에서 개발된 지침
- 2) 국가를 대표하거나 국제적인 그룹이 만든 지침
- 3) 최신성을 고려하여 2011년 이후에 만들어진 지침
- 4) 성인을 대상으로한 지침
- 5) 특정 약물, 치료 등에 국한되지 않은 천식의 전반적인 진단, 치료, 관리를 포함하는 지침

이들 조건에 부합되는 지침은 4개였으나, 미국의 경우 2011년 이후 국가를 대표하는 지침이 없어 2007 NAEPP 지침을 포함하여 총 5개의 지침이 일차선택에 포함되었다.

일차선택에 포함된 지침을 대상으로 독립적인 2명의 평가자가 AGREE II 방법으로 평가한 결과, 최종 4개(GINA 2014, NAEPP 2007, SIGN 2012, Canada 2012)의 지침이 선택되었다.

선택된 지침에서 핵심질문의 근거수준이 Evidence A 혹은 1++로 일치하는 경우 각 지침에서 제시한 근거를 그대로 수용하였으나, 본 지침의 근거수준과 권고수준을 일치하기 위해 근거수준을 재평가하였으며, 최신성이 부족한 경우 추가검색을 실시하였다.

선택된 지침에서 핵심질문의 근거수준이 낮거나, 본 위원회에서 제시한 핵심질문을 다루지 않은 경우 신규개발 핵심질문 목록으로 분류하여 새롭게 체계적 문헌고찰 방법을 이용하여 권고안을 개발하였다.

근거수준과 권고의 강도의 설정은 GRADE 방법을 이용하였으며, 개작과 신규개발 모두 동일한 방법을 적용하였다.

(1) 치료영역의 개발방법

① **문헌 검색:** PICO팀에서 새로 도출된 핵심질문에 대한 문헌검색은 3개의 검색원(Medline, EmBase, Cochrane library)을 대상으로 하였다. 검색용어는 각 실무위원에 의해 도출된 주제에 대해 최대한 문헌검색의 민감도를 높일 수 있는 검색전략을 적용하였다(210p 검색식 참조). 날짜와 용어의 제한은 하지 않았으며 연구설계를 무작위대조군 연구와 체계적 문헌고찰로 제한하였다.

AGREE II Domain-Standardized Scores for Clinical Guidelines on Asthma and Overall Guideline Assessment

| 가이드라인 | 범위와 목적 (%) | 이해당사자의 참여 (%) | 개발의 엄격성 (%) | 표현의 명확성 (%) | 적용성 (%) | 편집의 독립성 (%) | 평가 |
|---------------|------------|---------------|-------------|-------------|---------|-------------|-------------------------------|
| GINA 2014 | 79 | 40 | 51 | 81 | 55 | 50 | Recommended with modification |
| NAEPP 2007 | 71 | 71 | 77 | 67 | 64 | 74 | Recommended with modification |
| SIGN 2012 | 98 | 90 | 98 | 93 | 57 | 100 | Recommended with modification |
| Canada 2012 | 100 | 93 | 97 | 90 | 93 | 100 | Recommended with modification |
| Japanese 2011 | 54 | 14 | 14 | 62 | 20 | 14 | Not recommended |

문헌검색방법은 원칙적으로 약물치료와 비약물치료로 구분하였으며 약물치료의 경우 일차문헌과 체계적 고찰을 모두 검토대상으로 하였으며 약물 이외의 치료방법에 대한 경우는 체계적 문헌고찰을 검토대상 문헌으로 한정하였다. 잘 평가된 체계적 문헌고찰이 있는 경우, 이에 포함된 연구들의 근거표는 그대로 받아들이고 이후 출간된 동일한 주제의 일차연구만을 추가적으로 포함시켜 동일한 방식으로 분석하였다.

② **문헌선택:** 수집된 문헌은 각 핵심질문에 따라 2명의 전문가에 의해 개별적인 선택과정을 거쳤으며 소정의 선택 및 배제기준에 따라 문헌을 선택하였다. 각 전문가에 의한 문헌선택에 이견이 있는 경우 두 연구자의 합의과정을 거쳐 최종 대상 문헌을 선정하도록 하였다.

③ **문헌의 배제기준:** 연구설계상 무작위 대조군연구가 아닌 문헌은 고찰하지 않았다. 연구대상자 중 소아 환자, COPD 및 기관지 확장증, 결핵성 파괴폐 등 천식 이외에 기류 제한을 일으킬 수 있는 질환을 가진 환자가 포함된 연구는 배제하였으며 심장 질환, 말기 암 환자 등 연구 참여가 어려운 동반 질환 환자가 포함된 연구 또한 배제하였다. 추적 관찰 기간 및 연구대상수에 따른 별도의 배제는 시행하지 않았으며 언어와 출판년도 또한 배제하지 않았다.

④ 권고안 도출 방법: 약물 치료의 각 권고 사항에 대해서는 학술 위원회 중 약물팀의 일차 책임하에 1차 권고안을 만들었으며 이후 운영위원회의 검토와 대한결핵 및 호흡기학회 전식연구회 회원을 대상으로 검토를 받았다. 약물팀이 제안한 1차 권고안 중 권고 강도에 대해 이견이 있는 경우 전체 참여팀원의 합의를 통해 권고 강도를 확정하였다.

⑤ 근거의 질: 최종 선정된 개별 문헌을 대상으로 코크란의 바이어스 평가도구를 이용하여 평가하였으며, 각 핵심질문에 대해서는 GRADE 방법론에 근거하여 평가하였다. 구체적으로 각 핵심질문별로 개별연구수행의 질, 근거의 일관성, 직접성, 정확성, 출판편향의 다섯 가지 항목을 평가하여 4단계의 근거수준(높음, 보통, 낮음, 매우 낮음)을 결정하였다. 추가적으로 해당 핵심질문에 대해 평가가능한 근거가 없는 경우, 전문가 합의에 의해 근거가 있음을 가정할 수 있는 경우, 근거는 없으나 반드시 권고가 필요한 경우는 '전문가 의견' 이라는 근거수준을 생성하였다. 근거수준은 다음 표와 같다.

근거수준

| 근거수준 | 내용 |
|--------|---|
| 높음 | 추가적인 연구가 수행되어도 추정된 효과의 신뢰성이 변할 가능성은 매우 낮다. |
| 보통 | 추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 있다. |
| 낮음 | 추가적인 연구가 수행된다면 우리의 추정치가 변하거나 효과의 신뢰성의 중요한 영향을 미칠 가능성이 크다. |
| 매우 낮음 | 효과에 대한 추정치가 매우 불확실하다. |
| 전문가 의견 | 과학적 근거는 없으나 전문가 견해 혹은 경험으로 효과가 있다고 가정되거나 권고의 필요성이 있다. |

⑥ 권고의 강도: 권고의 강도는 바람직한 효과와 바람직하지 못한 효과의 균형, 근거의 질, 환자의 가치와 선호도에 대한 확신, 의료비용 및 자원배분을 고려하여 '강력히 권고함' 또는 '약하게 권고함'으로 평가하였다. 즉 대부분의 환자에게 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있음이 확실하다고 판단되는 경우 '강력히 권고함'으로 하였고, 권고를 따랐을 때 중요한 건강상의 이득 또는 손실이 있을 것으로 판단되나 환자의 가치와 선호도 혹은 환자의 개별적인 상태에 따라 차이가 존재할 수 있는 경우 '약하게 권고함'으로 하였다.

권고의 강도

| 권고의 강도 | 내용 |
|---------|--|
| 강하게 권고함 | 대부분 혹은 모든 개인은 권고사항에 의한 서비스를 제공받는 것이 최선이다. |
| 약하게 권고함 | 모든 개인에게 권고사항에 의한 서비스를 제공하는 것이 최선이 아닐 수 있으며 환자의 가치와 선호도, 상황 등을 고려하여 판단한다. |

(2) 유관기관 인준

인준 요청 기관: 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과학회의사회, 대한일반과개원의협의회, 대한가정의학회, 대한내과학회, 대한간호협회, 건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부

4 지침 보급 계획

1) 지침 보급 대상

(1) 유관학회

대한결핵 및 호흡기학회, 대한천식 및 알레르기학회, 대한의학회, 대한개원내과의사회, 대한가정의학과학회의사회, 대한일반개원의협회의, 대한가정의학회, 대한내과학회, 대한간호협회

(2) 유관기관

건강보험심사평가원, 국민건강보험공단, 보건복지부, 질병관리본부, 국회도서관

(3) 전공의 및 수련의

2) 지침 보급 방법

(1) 홈페이지 게재

- 대한결핵 및 호흡기학회
- 근거창출임상연구국가사업단
- 만성기도폐쇄성질환 임상연구센터
- Korean CPG Clearing House

(2) 출판

(3) 배포

- 학술대회
- 우편발송

5 지침 개정 작업

2014 천식 진료지침의 개발은 대한결핵 및 호흡기학회를 중심으로 대한개원내과의사회 등의 참여로 약 10개월의 과정을 통해서 완성되었다. 지침 개정을 위해서 대한결핵 및 호흡기학회를 중심으로 천식진료지침 개정위원회가 발족되었고, 개정위원회는 운영위원회, 학술위원회, 사무국을 구성하여, 진료 지침의 개정 작업을 진행하였다. 치료 영역에서는 최근 진료지침에서 널리 사용되고 있는 핵심질문을 설정하였고, 체계적인 문헌 검색을 통하여 근거를 평가하였고, 이를 근거로 권고안을 제시하였다. 본문에 기술된 내용은 NICE, GINA, Canada, NAEPP 진료 지침을 AGREE 방법을 통하여 평가한 후 주요 내용을 수용 개작하여 국내 실정에 맞게 작성하였다.

본 지침은 호흡기내과 전문의인 50여명의 학술 위원의 적극적인 참여로 진행되었으며, 단순한 외국 지침의 번역이 아니라, 국내 현황을 함께 반영하여, 실질적으로 천식 진단, 예방 및 치료에 도움을 주고자 하였으며, 최근 개정된 2014 GINA 진료지침의 내용을 함께 반영하여, 최신 지견을 포함하였다. 역학부분에서는 국내 역학 자료를 반영하여 기술하였으며, 치료측면에서는 최신 약제를 포함한 다양한 치료방법에 대해서 소개하였고, 감별진단 영역에서 새로운

천식/COPD 중복증후군(ACOS) 개념을 추가하고, 특수 상황의 천식 부분에서는 중증천식을 포함한 다양한 상황에서의 천식을 소개하여 다른 지침과의 차별화를 꾀하였다. 부록에서는 천식의 진단 및 추적에서 중요한 객관적인 검사 방법인 폐기능검사, 최대호기유량 측정법 및 기관지유발검사에 대한 내용이 포함되어 있으며, 대한결핵 및 호흡기학회에서 발행한 COPD 진료 지침이나 기침 진료 지침과의 통일성을 추구하였다. 이외에도 주요 사용 약물의 국내 보험 허가 기준 등을 삽입하여 실제 진료에 도움을 주고자 하였다. 본 지침은 운영위원회와 학술위원회가 개정 초안을 완성하였고, 공청회와 타 유관기관과의 의견교환을 통하여 이해 당사자간의 의견을 조율하였다.

지침 개정 진행 일지

- 2014-1-20 1차 학술위원회
천식 진료지침 개정위원회의 구성, 개정 방향 및 기술 범위에 대한 논의
- 2014-2-15 2차 학술위원회
천식 진료지침 목차 설정 및 집필진 1차 지원 및 배정, 지침 Template 소개
- 2014-3-3 3차 학술위원회
목차 내용 논의 및 추가 수정, 기술 방법/지침양식의 통일, 1차 기술 완료시점 설정
- 2014-3-5 참고 지침 선정 작업 진행
캐나다, 일본, 영국, GINA 등 외국 참고문헌을 검토하고, AGREE 방법을 통해 국내 천식지침에 반영할 지침 선정하기로 함.
AGREE 방법을 통하여, NICE, GINA, Canada, NAEP 천식 진료지침을 선택하여 수용개작하기로 함.
PICO 선정 회의 진행하여 최종 PICO 대상 선정함.
- 2014-4-7 4차 학술위원회
진행 사항 점검, 초고 검토자 선정 및 감수 일정, 편집위원회 구성 및 편집 회의 일정 결정
- 2014-4-11 운영위원회/학술위원회
개정 작업 중간 보고 및 향후 방향 논의
- 2014-5-13 2014 GINA revision version에 대해 각 부분별 검토 후 변경 사항 반영하되, 기존에 작업 중인 지침의 목차 및 방향은 유지하기로 함.
- 2014-5-31 5차 학술위원회
각 부분별 GINA 2014의 변경 사항 소개 및 국내 지침 적용 범위 논의하여 국내 지침의 목차 및 틀 안에서 GINA 2014 변경부분 반영하는 원칙을 재확인. 중복 집필 부분 일부 조정
- 2014-6-14 천식 진료 지침 원고 초고 마감
- 2014-6-22 1차 편집회의
기술 내용 검토, 목차 재정렬 및 수정, 중복 부분 삭제, 상대적 중요성에 따른 분량 조정 및 통일성 확보를 위한 작업 진행
- 2014-6-29 2차 편집회의
각 세부 내용별 검토 작업 수행, 기술의 통일성 완성도를 높임.
- 2014-7-14 운영위원회
지침 초안 검토 및 PICO 최종 완성
- 2014-9-22 천식지침 개정본 (공청회용) 완성
- 2014-9-27 천식지침 개정본 공청회
- 2014-10-24 최종본 출판 및 추계 대한결핵 및 호흡기 학회 보고

6 진료지침의 갱신 절차

약 3년 주기 갱신이 원칙이지만, 주요 외국 지침 중 국내 진료에 영향을 미칠 정도의 큰 개정이 있으면 국내 지침에 이를 반영한다.

7 편집의 독립성 및 재정지원

본 천식 진료지침은 대한결핵 및 호흡기학회의 지원에 의하여 이루어졌다.

지침개발그룹 구성원들의 상충되는 이해관계나 잠재적인 이해관계는 없다.

본 천식 진료지침의 개정 과정에서 제약회사의 어떤 재정 후원도 받지 않았다.

단원 X

핵심질문 및 근거표

1. 핵심질문
2. 근거표
3. 검색식

1. 흡입용 스테로이드는 성인과 소아에서 전반적인 천식 조절을 유지하는 데 가장 효과적인 약물인가?
2. 3단계 치료: 흡입스테로이드 치료에 조절되지 않는 환자에서 첫번째 병용 선택약물로 흡입지속성베타작용제를 추가하는 것이 가장 효과적인가?
3. 3단계 치료에서 다른 약물 선택은 저용량 흡입스테로이드에 항류코트리엔제를 병용 사용하는 것이 효과적인가?
4. 3단계 치료에서 흡입스테로이드로 충분히 천식 조절이 되지 않는 경우 중간 용량으로 흡입스테로이드를 증가시키는 것이 효과적인가?
5. 흡입스테로이드 단독용법으로 조절되지 않는 천식환자에서 흡입지속성베타작용제 병합요법이 항류코트리엔제를 추가하는 것보다 효과적인가?
6. Formoterol과 budesonide 복합제는 유지요법 및 응급요법으로 사용이 가능하며 상대적으로 적은 약물 용량으로 급성악화 감소와 증상 호전을 유도할 수 있는가?
7. 5단계 치료: 경구용 스테로이드를 다른 조절제와 병용하는 것이 효과가 있는가?
8. 65세 이상의 천식 환자에게 항류코트리엔제가 흡입스테로이드 단독제에 비해 천식 조절에 효과가 있는가?
9. 흡입스테로이드/지속성베타작용제 병합 사용에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium 추가요법이 임상적 효과가 있는가?
10. 중등증 중증 천식환자에서 기관지열성형술(thermoplasty)이 효과가 있는가?
11. 중증천식 환자에서 macrolide 사용이 천식조절과 급성악화예방에 도움이 되는가?
12. 급성악화 환자에서 스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주는가?
13. 흡입속효성베타작용제와 ipratropium bromide를 함께 네블라이저를 이용하여 흡입하는 경우 흡입속효성베타작용제 단독사용보다 효과가 있는가?
14. 경증 및 중등증 급성악화 성인 환자의 경우 pMDI+spacer가 네블라이저를 이용한 경우와 비교하여 차이가 있는가?
15. 급성악화 환자에서 정주 아미노필린은 흡입기관지 확장제와 스테로이드와 같은 기본 치료에 추가 사용할 때 임상적 효과가 있는가?
16. 천식악화에서 마그네슘 흡입치료가 효과가 있는가?
17. 중증 천식악화로 인한 호흡부전에서 비침습적기계환기요법이 효과가 있는가?
18. 알레르기항원 추출물의 농도를 점차 증가시키면서 피하 주사를 통한 알레르기항원 특이 면역치료는 알레르기 천식을 조절하는데 위약군과 비교하여 임상적 효과가 있는가?
19. 운동유발성 천식에서 운동하기 직전 흡입속효성베타작용제를 사용하는 것이 가장 좋은가?
20. 임신한 천식환자에서 흡입용 스테로이드제가 효과가 있는가?

2 근거표

1. 흡입스테로이드는 전반적인 천식 조절에 가장 효과적인 약물로 가능한 모든 천식환자에서 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 1).

ICS vs. Placebo

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Adams N, 2000 |
| Title | Inhaled fluticasone propionate for chronic asthma (Review) |
| Methods | We searched the Cochrane Airways Group Trial Register (1999), reference lists of articles, contacted trialists and searched abstracts of major respiratory society meetings (1997-1999). Randomised trials in children and adults comparing FP to placebo in the treatment of chronic asthma. Two reviewers independently assessed articles for inclusion and methodological quality. Studies including children and/or adults with a clinical diagnosis of chronic asthma were reviewed. The patients needed to be at least two years of age or older. |
| Participants | A diagnosis of chronic asthma; diagnosis based on the physician opinion alone was acceptable, as well as asthma diagnosed using objective criteria related to asthma symptoms airway reversibility, and all bronchial hyper-responsiveness. Treatment in the setting of primary care, hospital outpatient clinic, or institutional care was considered. Fluticasone propionate versus placebo. Treatment periods had to be for at least one week. |
| Interventions | Delivery by metered dose inhalers (MDI), with or without a spacer/chamber, or dry powder (DPI) was acceptable. Studies using nebulisers were specifically excluded. The nominal daily dose of fluticasone had to be stated. |
| Outcomes | Any concurrent therapy was acceptable, including the use of oral corticosteroids (OCS). 1. Measures of airway calibre: FEV ₁ , diary card and clinic PEFr, diurnal PEFr variability 2. Symptoms 3. Rescue bronchodilator use 4. Health status/health related quality of life (HRQOL) 5. Rates of asthma exacerbation leading to primary care physician visits, emergency room visits, hospital admission and days loss from work or school 6. Safety assessment: hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function, as assessed by plasma and urinary cortisol measures 7. Oropharyngeal side-effects and skin bruising |

Result

Comparison 01 FP versus placebo: Parallel group studies, no oral steroids: 100 mcg/d or less (all ages)

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 7 | 1056 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.31 [-0.36, -0.27] |
| 02 Change in FVC compared to baseline (litres) | 1 | 158 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.29 [-0.49, -0.09] |
| 03 Change in FEF25-75 compared to baseline (L/second) | 1 | 158 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.38 [-0.61, -0.15] |
| 04 Change in morning PEF compared to baseline (L/min) | 8 | 1233 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -28.91 [-33.50, -24.32] |
| 05 Change in evening PEF compared to baseline (L/min) | 5 | 718 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -17.75 [-22.98, -12.52] |
| 06 Change in clinic PEF compared to baseline (L/min) | 1 | 176 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -29.00 [-44.31, -13.69] |
| 07 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 7 | 1075 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.59 [-0.71, -0.47] |
| 08 Change in number night-time awakenings per week | 4 | 648 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.11 [-0.17, -0.05] |
| 09 Change in night-time waking score | 6 | 895 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.25 [-0.38, -0.12] |
| 10 Change in daily use of beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 7 | 1072 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.14 [-1.40, -0.88] |
| 11 HRQOL: Functional Status IIR questionnaire (short version) | 1 | 200 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -4.20 [-6.94, -1.46] |
| 12 HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, burden dimension | 1 | 200 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.23 [-0.38, -0.08] |
| 13 HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, subjective norms dimension | 1 | 200 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.01 [-0.20, 0.18] |

단원 X

핵심질문 및 근거표

| | | | | |
|--|---|------|---|------------------------|
| 14 HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, social dimension | 1 | 200 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.06 [-0.23, 0.11] |
| 15 HRQOL: Sleep Scale Children questionnaire | 1 | 199 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -10.20 [-15.39, -5.01] |
| 16 Physician-rated efficacy: effective or very effective (% of patients) | 4 | 800 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.22 [0.16, 0.29] |
| 17 Withdrawal due to clinical asthma exacerbation (No. of patients) | 1 | 217 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.14 [0.06, 0.32] |
| 18 Withdrawal due to lack of treatment efficacy (No. of patients) | 6 | 1003 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.22 [0.17, 0.29] |
| 19 Morning plasma cortisol (mcg/dL) | 1 | 159 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.70 [-2.24, 0.84] |
| 20 Total urinary free cortisol excretion (mcg/24 hours) | 1 | 96 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.30 [-4.48, 1.88] |
| 21 Sore throat or pharyngitis (No. of patients) | 4 | 694 | Peto Odds Ratio 95% CI | 3.22 [0.92, 11.21] |
| 22 Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 7 | 1215 | Peto Odds Ratio 95% CI | 5.00 [1.53, 16.37] |
| 23 Oral Candidiasis (No. of patients) | 7 | 1298 | Peto Odds Ratio 95% CI | 3.45 [1.29, 9.26] |

Comparison 05 FP versus placebo: Parallel group studies, no oral steroids: 200 mcg/d (all ages)

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1(% predicted) | 1 | 34 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -11.00 [-19.14, -2.86] |
| 02 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 10 | 1553 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.35 [-0.39, -0.31] |
| 03 Change in FVC compared to baseline (litres) | 1 | 160 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.39 [-0.58, -0.20] |
| 04 Change in FEF25-75 compared to baseline (L/second) | 1 | 160 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.46 [-0.69, -0.23] |
| 06 Change in morning PEFR compared to baseline (L/min) | 10 | 1576 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -35.59 [-39.58, -31.59] |
| 08 Change in evening PEFR compared to baseline (L/min) | 6 | 942 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -27.02 [-32.37, -21.68] |
| 10 Change in clinic PEFR compared to baseline (L/min) | 1 | 173 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -26.00 [-41.42, -10.58] |
| 11 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 8 | 1192 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.64 [-0.75, -0.52] |
| 12 Change in number night-time awakenings per week | 4 | 641 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.17 [-0.23, -0.12] |
| 13 Change in night-time waking score | 6 | 884 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.45 [-0.59, -0.32] |
| 14 Change in daily use of beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 8 | 1189 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.42 [-1.67, -1.17] |

| | | | | | |
|----|---|---|------|---|------------------------|
| 15 | Histamine BHR (log base 2 PC20 FEV1 mg/ml) | 1 | 34 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.23 [-2.16, -0.30] |
| 16 | HRQOL: Functional Status IIR questionnaire (short version) | 1 | 197 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.80 [-7.08, -0.52] |
| 17 | HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, burden dimension | 1 | 197 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.21 [-0.36, -0.06] |
| 18 | HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, subjective norms dimension | 1 | 197 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 0.05 [-0.13, 0.23] |
| 19 | 0HRQOL: Quality of Life of Parents of Asthmatic Children questionnaire, social dimension | 1 | 197 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.16 [-0.31, -0.01] |
| 20 | HRQOL: Sleep Scale Children questionnaire | 1 | 196 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -11.40 [-16.61, -6.19] |
| 21 | Physician-rated efficacy: effective or very effective (No. of patients) | 2 | 400 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.11 [0.08, 0.17] |
| 22 | Morning plasma cortisol (mcg/dL) | 1 | 154 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.30 [-1.83, 1.23] |
| 23 | Change in morning plasma cortisol compared to baseline (mcg/dL) | 1 | 127 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 0.20 [-1.87, 2.27] |
| 24 | Total urinary free cortisol excretion (mcg/24 hours) | 1 | 92 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.50 [-5.51, 2.51] |
| 25 | Withdrawal due to clinical asthma exacerbation (No. of patients) | 2 | 248 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.18 [0.09, 0.38] |
| 26 | Withdrawal due to lack of treatment efficacy (No. of patients) | 8 | 1280 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.17 [0.14, 0.21] |
| 27 | Sore throat or pharyngitis (No. of patients) | 6 | 970 | Peto Odds Ratio 95% CI | 2.96 [0.80, 10.99] |
| 28 | Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 8 | 1364 | Peto Odds Ratio 95% CI | 6.23 [2.63, 14.76] |
| 29 | Oral Candidiasis (No. of patients) | 7 | 1138 | Peto Odds Ratio 95% CI | 4.13 [1.74, 9.79] |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Comparison 09 FP versus placebo: Parallel group studies, no oral steroids: 500 mcg/d (all ages)

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 3 | 515 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.43 [-0.50, -0.35] |
| 02 Change in morning PEF compared to baseline (L/min) | 3 | 515 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -44.34 [-51.34, -37.35] |
| 03 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 2 | 354 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.85 [-1.07, -0.63] |
| 04 Change in number night-time awakenings per week | 1 | 161 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.24 [-0.35, -0.13] |
| 05 Change in night-time waking score | 2 | 351 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.74 [-0.96, -0.52] |
| 06 Change in daily use of beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 2 | 351 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.70 [-3.29, -2.11] |
| 07 Change in percentage of symptom free days compared to baseline | 1 | 190 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -19.00 [-30.45, -7.55] |
| 08 Change in percentage of rescue beta2 agonist free days compared to baseline | 1 | 190 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -25.00 [-36.09, -13.91] |
| 09 Physician rated global efficacy: effective or very effective (No. of patients) | 3 | 600 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.20 [0.14, 0.27] |
| 10 Withdrawal due to clinical asthma exacerbation (No. of patients) | 1 | 20 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.14 [0.00, 6.82] |
| 11 Withdrawal due to lack of treatment efficacy (No. of patients) | 3 | 506 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.12 [0.09, 0.18] |
| 12 Sore throat or pharyngitis (No. of patients) | 4 | 670 | Peto Odds Ratio 95% CI | 4.49 [1.11, 18.13] |
| 13 Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 4 | 670 | Peto Odds Ratio 95% CI | 7.36 [2.65, 20.46] |
| 14 Oral Candidiasis (No. of patients) | 4 | 670 | Peto Odds Ratio 95% CI | 6.17 [2.42, 15.76] |

Comparison 13 FP versus placebo: Parallel group studies, no oral steroids: 1000 mcg/d (all ages)

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1 (litres) | 1 | 31 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.66 [-1.28, -0.04] |
| 02 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 3 | 414 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.53 [-0.63, -0.43] |
| 03 Change in FVC compared to baseline (litres) | 1 | 169 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.52 [-0.69, -0.35] |
| 04 Change in FEF25-75 compared to baseline (L/second) | 1 | 169 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.56 [-0.78, -0.34] |
| 05 Change in morning PEFR compared to baseline (L/min) | 3 | 422 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -49.38 [-57.93, -40.83] |
| 06 Change in evening PEFR compared to baseline (L/min) | 2 | 278 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -41.12 [-50.87, -31.36] |
| 07 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 3 | 412 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.65 [-0.85, -0.46] |
| 08 Change in number of night-time awakenings per week compared to baseline | 2 | 277 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.18 [-0.25, -0.11] |
| 09 Change in daily use of beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 3 | 409 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.37 [-1.79, -0.96] |
| 10 Methacholine BHR (log base 2 PC20 FEV1 mg/ml) | 1 | 31 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.51 [-5.18, -1.84] |
| 11 Physician-rated efficacy: effective or very effective (No. of patients) | 2 | 400 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.10 [0.07, 0.15] |
| 12 Morning plasma cortisol (mcg/dL) | 1 | 37 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.60 [-3.92, 2.72] |
| 13 Change in morning plasma cortisol compared to baseline (mcg/dL) | 1 | 133 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 3.10 [0.37, 5.83] |
| 14 8 hour area under curve (AUC) plasma cortisol during 6 hour 250 mcg co-syntropin infusion (mcg hour/dL) | 1 | 37 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 35.50 [2.01, 68.99] |
| 15 Peak plasma cortisol during during 6 hour 250 mcg co-syntropin infusion (mcg/dL) | 1 | 37 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 5.70 [0.27, 11.13] |
| 16 Withdrawal due to clinical asthma exacerbation (No. of patients) | 1 | 33 | Peto Odds Ratio 95% CI | 1.06 [0.06, 17.82] |
| 17 Withdrawal due to lack of treatment efficacy (No. of patients) | 4 | 566 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.11 [0.07, 0.15] |
| 18 Sore throat or pharyngitis (No. of patients) | 3 | 419 | Peto Odds Ratio 95% CI | 5.65 [1.70, 18.79] |
| 19 Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 4 | 583 | Peto Odds Ratio 95% CI | 7.95 [3.02, 20.89] |
| 20 Oral Candidiasis (No. of patients) | 4 | 583 | Peto Odds Ratio 95% CI | 3.61 [1.51, 8.68] |

Comparison 17 FP versus placebo: Parallel group studies, oral steroid dependent: 1000-1500 mcg/d

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 Number of patients able to discontinue OCS completely | 2 | 139 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.07 [0.04, 0.14] |
| 02 Change in daily dose of oral prednisolone compared to baseline (mg) | 2 | 139 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -7.59 [-9.92, -5.25] |
| 03 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 2 | 139 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.26 [-0.43, -0.09] |
| 04 Change in morning PEFR compared to baseline (L/min) | 2 | 139 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -50.85 [-70.74, -30.96] |
| 05 Change in evening PEFR compared to baseline (L/min) | 2 | 139 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -26.52 [-46.65, -6.40] |
| 06 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 2 | 139 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.76 [-1.10, -0.41] |
| 07 Change in daily use of rescue beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 2 | 139 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.60 [-5.04, -2.16] |
| 08 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in overall score compared to baseline | 1 | 66 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.22 [-1.77, -0.67] |
| 09 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in activity limitation domain compared to baseline | 1 | 55 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.94 [-1.53, -0.35] |
| 10 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in asthma symptoms domain compared to baseline | 1 | 68 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.30 [-1.94, -0.66] |
| 11 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in emotional function domain compared to baseline | 1 | 68 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.50 [-2.17, -0.83] |
| 12 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in environmental exposure domain compared to baseline | 1 | 67 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.95 [-1.60, -0.30] |
| 14 Sore throat (No. of patients) | 2 | 139 | Peto Odds Ratio 95% CI | 2.42 [0.33, 17.64] |
| 15 Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 2 | 139 | Peto Odds Ratio 95% CI | 7.19 [1.41, 36.63] |
| 17 Oral Candidiasis (No. of patients) | 2 | 139 | Peto Odds Ratio 95% CI | 5.71 [1.98, 16.47] |

Comparison 18 FP versus placebo: Parallel group studies, oral steroid dependent: 2000 mcg/d

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|--------------------------|
| 01 Number of patients able to discontinue OCS completely | 2 | 134 | Peto Odds Ratio 95% CI | 0.04 [0.02, 0.08] |
| 02 Change in daily dose of oral prednisolone compared to baseline (mg) | 2 | 134 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -9.72 [-12.10, -7.35] |
| 03 Change in FEV1 compared to baseline (litres) | 2 | 134 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.58 [-0.76, -0.40] |
| 04 Change in morning PEF compared to baseline (L/min) | 2 | 134 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -94.35 [-116.19, -72.51] |
| 05 Change in evening PEF compared to baseline (L/min) | 2 | 134 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -66.14 [-89.24, -43.04] |
| 06 Change in daily asthma symptom score compared to baseline | 2 | 134 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.03 [-1.39, -0.67] |
| 07 Change in daily use of rescue beta2 agonist compared to baseline (puffs/d) | 2 | 134 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -4.63 [-6.10, -3.15] |
| 08 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in overall score compared to baseline | 1 | 64 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.67 [-2.21, -1.13] |
| 09 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in activity limitation domain compared to baseline | 1 | 54 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.08 [-1.64, -0.52] |
| 10 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in asthma symptoms domain compared to baseline | 1 | 66 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.04 [-2.68, -1.40] |
| 11 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in emotional function domain compared to baseline | 1 | 66 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.92 [-2.57, -1.27] |
| 12 Asthma Quality of Life Questionnaire: change in environmental exposure domain compared to baseline | 1 | 64 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.15 [-1.78, -0.52] |
| 14 Sore throat (No. of patients) | 2 | 134 | Peto Odds Ratio 95% CI | 3.60 [0.59, 22.04] |
| 15 Hoarseness or dysphonia (No. of patients) | 2 | 134 | Peto Odds Ratio 95% CI | 7.63 [1.50, 38.92] |
| 16 Oral Candidiasis (No. of patients) | 2 | 134 | Peto Odds Ratio 95% CI | 4.62 [1.70, 12.51] |

단원 X

핵심질문 및 근거표

| | |
|---------------|---|
| Author/yr | Adams N,1999 |
| Title | Inhaled beclomethasone versus placebo for chronic asthma (Review) |
| Methods | We searched the Cochrane AirwaysGroup Trial Register (1999) and reference lists of articles. We contacted trialists and GlaxoWellcome for additional studies and searched abstracts of major respiratory society meetings (1997 to 1999). Randomised trials in children and adults comparing BDP to placebo in the treatment of chronic asthma. Two reviewers independently assessed articles for inclusion and methodological quality. |
| Participants | We included studies recruiting children and adults. To be eligible participants had to have a clinical diagnosis of chronic asthma. We included trials in which the diagnosis was based upon physician opinion only, as well as those in which further clinical, physiological and/or immunological features in keeping with asthma were stated as inclusion criteria. Only patients over the age of two years were included. We included studies involving patients with both asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) provided that the data for asthmatic patients was available separately. We considered studies conducted in both a primary care, hospital outpatient and institutional care setting. BDP delivered by mouth inhalation versus placebo. Any dose of beclomethasone was considered, but nominal daily dose had to be stated. Nominal daily dose is calculated as valve dose (UK, Europe) or the actuator dose (USA) multiplied by the number of actuations per day. |
| Interventions | Treatment needed to be for at least one week. Delivery could be by pressurised metered dose inhaler (MDI) with or without holding chamber/spacer, breath-actuated MDI or dry powder inhaler (DPI). Any co-intervention was acceptable, including the use of oral corticosteroids. We excluded studies concerned with treatment delivered by nebuliser. |
| Outcomes | (1) Outcomes reflecting airway calibre: forced expiratory volume in one second (FEV ₁), morning and evening diary card peak expiratory flow rate (PEFR), diurnal variability in diary card PEFR, clinic PEFR (2) Symptoms: daytime and night-time symptom score, percentage of symptom free days and nights (3) Rescue bronchodilator use: puffs beta2 agonist/day, puffs beta2 agonist/night (4) Bronchial hyper-responsiveness (BHR): methacholine challenge (PC20 FEV ₁ , PD20 FEV ₁); histamine challenge (PC20 FEV ₁ , PD20 FEV ₁) (5) Health-related quality of life (6) Asthma exacerbations: hospital admission rates, days off work or school, unscheduled doctor visits due to exacerbation. (7) Safety outcomes: hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis function reflected in serum and urinary cortisol measures (8) Oropharyngeal side-effects: hoarseness, sore throat, oropharyngeal Candidiasis |

Comparison 01. BDP versus Placebo: Parallel studies, not on oral steroids : 400 mcg/d or less

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1 (L) and FEV1 (% predicted) combined | 6 | 286 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.41 [-0.64, -0.17] |
| 02 Change in FEV1 compared to baseline (L) | 1 | 256 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.20 [-0.34, -0.06] |
| 03 % change in FEV1 compared to baseline | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -12.40 [-32.20, 7.40] |
| 04 FVC (L) | 1 | 28 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.28 [-1.03, 0.47] |
| 05 % change in VC compared to baseline | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.90 [-7.93, 0.13] |
| 06 Morning PEFr (L/min) | 2 | 36 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -52.23 [-125.61, 21.14] |
| 07 Evening PEFr (L/min) | 1 | 12 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -56.80 [-144.93, 31.33] |
| 08 % change in PEFr compared to baseline | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -16.30 [-39.59, 6.99] |
| 09 FEF 25 to 75 (L/second) | 1 | 24 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -4.60 [-5.60, -3.60] |
| 10 % of nights without sleep disturbance due to asthma symptoms | 1 | 256 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -30.00 [-44.14, -15.86] |
| 11 Change in morning PEFr compared to baseline (L/min) | 1 | 256 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -30.00 [-44.14, -15.86] |
| 12 Daily use of Beta-2 Agonists (puffs/day) | 3 | 284 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.85 [-1.28, -0.42] |
| 13 Daily asthma symptom score | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.30 [-4.46, -0.14] |
| 14 Weekly asthma symptom score | 1 | 24 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.00 [-13.66, 9.66] |
| 15 Methacholine bronchial responsiveness (log10 PC20 FEV1) | 4 | 61 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.59 [-1.12, -0.07] |
| 16 Withdrawals due to asthma exacerbations (No. of patients) | 9 | 830 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.33 [0.18, 0.60] |
| 17 Oropharyngeal side effects (No. of patients) | 3 | 489 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 1.33 [0.62, 2.84] |
| 18 % change in 8 am plasma cortisol | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 36.00 [1.91, 70.09] |
| 19 % change in blood eosinophil count compared to baseline | 1 | 16 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -21.00 [-90.36, 48.36] |

Comparison 02. BDP versus Placebo: Crossover studies, not on oral steroids: 400 mcg/d or less

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1 (L) | 3 | 68 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.04 [-0.23, 0.14] |
| 02 FVC (L) | 1 | 30 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.08 [-0.29, 0.13] |
| 03 Daily PEFr (L/min) | 1 | 30 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.00 [-29.95, 25.95] |
| 04 Daily asthma symptom score | 1 | 30 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.42 [-1.51, 0.67] |
| 05 Methacholine bronchial responsiveness (log10 PD20 FEV1) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.15 [-0.56, 0.26] |
| 06 Histamine bronchial responsiveness (log10 PC20 FEV1) | 2 | 50 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 0.00 [-0.29, 0.28] |
| 07 8am serum cortisol (mmol/L) | 1 | 44 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 8.27 [-45.26, 61.80] |
| 08 4pm serum cortisol (mmol/L) | 1 | 44 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 27.59 [-32.44, 87.62] |
| 09 Serum cortisol 30 mins post 0.25mg cosyntropin (mmol/L) | 1 | 44 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -68.97 [-155.90, 17.96] |

Comparison 03. BDP versus Placebo: Parallel studies, not on oral steroids: 500 to 800 mcg/d

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1 (L) and FEV1 (% Predicted) combined | 3 | 177 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.62 [-0.93, -0.31] |
| 02 FVC (L) | 1 | 86 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.20 [-0.63, 0.23] |
| 03 FEF 25 to 75 (L/second) | 1 | 86 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.42 [-0.79, -0.05] |
| 04 Morning PEFr (L/min) | 1 | 54 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -51.90 [-124.85, 21.05] |
| 05 Evening PEFr (L/min) | 1 | 54 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -25.21 [-94.78, 44.36] |
| 06 Daily PEFr (L/min) | 1 | 24 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -68.30 [-137.79, 1.19] |
| 07 Diurnal variation in PEFr (%) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -11.50 [-18.45, -4.55] |
| 08 Daily use of beta2 agonists (puffs/day) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.40 [-4.79, -2.01] |
| 09 Daily asthma symptom score | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -5.70 [-7.65, -3.75] |
| 10 Change in daily asthma symptom score | 1 | 103 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.84 [-1.44, -0.24] |
| 11 Histamine bronchial responsiveness (log10 PC20 FEV1) | 1 | 68 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.89 [-1.23, -0.55] |
| 12 Withdrawal due to asthma exacerbation (No. of patients) | 2 | 117 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.34 [0.09, 1.30] |
| 13 Oropharyngeal side-effects (No. of patients) | 1 | 93 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.11 [0.01, 2.05] |
| 14 Methacholine bronchial responsiveness (Dmin) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.60 [-2.03, 0.83] |

Comparison 05. BDP versus Placebo: Parallel studies, not on oral steroids: 1000 mcg/d or greater

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|---------------------------|
| 01 FEV1 (L) and FEV1 (% predicted) combined | 6 | 163 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.33 [-0.64, -0.02] |
| 02 FVC (% predicted) | 1 | 32 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | 0.33 [-0.37, 1.03] |
| 03 FEV1/FVC ratio (%) | 1 | 32 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.20 [-5.81, 5.41] |
| 04 Change in FEV1 compared to baseline (L) | 1 | 25 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.01 [-0.43, 0.41] |
| 05 Morning PEFR (L/min) | 1 | 21 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -47.00 [-118.51, 24.51] |
| 06 Clinic PEFR (L/min) | 1 | 43 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -103.00 [-178.63, -27.37] |
| 07 PEFR (% predicted) | 1 | 20 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 15.00 [6.24, 23.76] |
| 08 Diurnal Variation in PEFR (%) | 1 | 21 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -3.40 [-9.14, 2.34] |
| 09 Daily use of Beta-2 agonists (puffs/day) | 2 | 41 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -2.94 [-3.49, -2.40] |
| 10 Daily asthma symptom score | 2 | 41 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -1.28 [-2.02, -0.54] |
| 11 Methacholine bronchial responsiveness (log values) | 3 | 63 | Standardised Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.55 [-1.05, -0.04] |
| 12 Histamine bronchial responsiveness (log 10 PC100 SRaw) | 1 | 25 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.53 [-1.02, -0.04] |
| 13 Isocapnic hyperventilation bronchial responsiveness PV75SRaw (L/min) | 1 | 25 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -9.90 [-17.18, -2.62] |
| 14 Isocapnic SO2 hyperventilation bronchial responsiveness PVSRaw (L/min) | 1 | 25 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -9.50 [-17.97, -1.03] |
| 15 FEV1 (L) following inhaled cold air challenge | 1 | 36 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.58 [-1.17, 0.01] |
| 16 Inspiratory Vital Capacity (L) following inhaled cold air challenge | 1 | 36 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.30 [-0.94, 0.34] |
| 17 Withdrawal due to asthma exacerbation (No. of patients) | 5 | 159 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.08 [0.02, 0.41] |
| 18 Oropharyngeal side-effects (No. of patients) | 2 | 254 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 1.71 [0.88, 3.35] |
| 19 Oropharyngeal Candidiasis (No. of patients) | 1 | 40 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 3.00 [0.13, 69.52] |
| 20 8am plasma cortisol (mmol/L) | 1 | 11 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -42.00 [-134.31, 50.31] |
| 21 Plasma cortisol (mmol/L) 120 min after 0.1IU/kg body weight insulin | 1 | 11 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 116.00 [-37.72, 269.72] |
| 22 Serum eosinophil count (x10 ⁶ /L) | 1 | 20 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -190.00 [-287.81, -92.19] |
| 23 Serum eosinophil cationic protein (ECP) (mcg/L) | 2 | 41 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -11.69 [-17.98, -5.40] |
| 24 Blood eosinophil count (%) | 1 | 21 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -5.20 [-7.33, -3.07] |
| 25 Sputum eosinophil count (%) | 1 | 21 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -9.40 [-14.40, -4.40] |

단원 X

핵심질문맞고거표

Comparison 06. BDP versus Placebo: Crossover studies, not on oral steroids: 1000 mcg/d or greater

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|---------------------|
| 01 FEV1 (L) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.02 [-0.52, 0.48] |
| 02 Methacholine bronchial responsiveness (log10 PD20 FEV1) | 1 | 18 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.08 [-0.54, 0.38] |

Comparison 07. BDP versus Placebo: Parallel studies, on oral steroids: 400 mcg/d or less

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|-------------------------|
| 01 FEV1 (% predicted) | 1 | 33 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | 2.00 [-16.08, 20.08] |
| 02 Daily dose of oral prednisolone (mg) | 2 | 63 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -6.31 [-8.68, -3.94] |
| 03 Reduction in daily dose of oral prednisolone (mg) | 2 | 45 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -4.91 [-5.88, -3.94] |
| 04 Discontinuation of oral steroids (No. of patients) | 4 | 152 | Relative Risk (Random) 95% CI | 0.38 [0.14, 1.04] |
| 05 Daytime asthma symptom score | 1 | 33 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -4.00 [-9.54, 1.54] |
| 06 Night-time asthma symptom score | 1 | 33 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -6.00 [-10.38, -1.62] |
| 07 Oropharyngeal side-effects (No. of patients) | 1 | 97 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.85 [0.24, 2.98] |
| 08 Oropharyngeal Candidiasis (No. of patients) | 1 | 68 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 4.71 [1.50, 14.81] |
| 09 Plasma cortisol (mmol/L) | 1 | 33 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -27.59 [-104.04, 48.86] |

Comparison 08. BDP versus Placebo: Crossover studies, on oral steroids, 400 mcg/d or less

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|------------------------------|-------------------|
| 01 Patient preference for BDP rather than placebo | 1 | 78 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.43 [0.27, 0.70] |
| 02 Physician preference for BDP rather than placebo | 1 | 78 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.48 [0.32, 0.74] |

Comparison 09. BDP versus Placebo: Parallel studies, on oral steroids: 500-800 mcg/d

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|------------------------------|--------------------|
| 01 Discontinuation of oral steroids (No. of patients) | 1 | 66 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.69 [0.54, 0.88] |
| 02 Oropharyngeal Candidiasis (No. of patients) | 1 | 66 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 8.00 [2.67, 24.01] |
| 03 Oropharyngeal side-effects (No. of patients) | 1 | 93 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.93 [0.27, 3.25] |

Comparison 10. BDP versus Placebo: Parallel studies, on oral steroids: 1000 mcg/d or greater

| Outcome title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---|------------------------|
| 01 % Change in FEV1 compared to baseline | 1 | 96 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -13.00 [-21.29, -4.71] |
| 02 PEFr (% predicted) | 1 | 96 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -8.00 [-14.26, -1.74] |
| 03 Daily asthma symptom score | 1 | 96 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -0.70 [-1.14, -0.26] |
| 04 Daily dose of oral prednisolone (mg) | 1 | 96 | Weighted Mean Difference (Fixed) 95% CI | -6.00 [-9.50, -2.50] |
| 05 Discontinuation of oral prednisolone (No. of patients) | 1 | 124 | Relative Risk (Fixed) 95% CI | 0.36 [0.23, 0.59] |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Author/year | O'Byrne P, et al/ 2001 |
| Title | Low Dose Inhaled Budesonide and Formoterol in Mild Persistent Asthma |
| Methods | Randomized, double-blind, Parallel-group 12 month treatment period 198 sites worldwide |
| Participants | Inclusion criteria; Patients were ≥ 12 yr of age with mild asthma patients (corticosteroid-free) had used no inhaled corticosteroid for ≥ 3 mo, had a FEV ₁ $\geq 80\%$ predicted normal after inhaling 1 mg terbutaline Exclusion criteria; - they experienced three severe exacerbations during the initial 6 mo or five exacerbations in total - poorly controlled asthma days, defined as days with morning PEF values $\geq 20\%$ below baseline - the use of rescue medication was ≥ 2 above baseline, or with asthma awakening. |
| Interventions | Intervention ; Budesonide 100 μ g bd (n=228) Controls ; Placebo (n=239) |
| Results | Budesonide vs. Placebo |
| Time to first severe exacerbation | 60% reduction, RR= 0.40 95% CI=0.27 to 0.59 |
| rate of poorly controlled asthma days | 48% reduction, RR= 0.52 95% CI= 0.40 to 0.67 |
| FEV ₁ Change (%pred) | 1.79 vs 4.04, P= 0.0045 |
| am PEF Change (L/min) | 8.66 vs 15.12, P= 0.12 |
| Days with symptoms (%) | 29.4 vs 23.1, P= 0.0074 |
| Number of rescue inhalations per day | 0.75 vs 0.51, P= 0.0008 |
| Nights with awakenings (%) | 7.0 vs 2.5, P= 0.0001 |
| Rate per year of severe exacerbations | 0.77 vs 0.29, P= 0.0001 |
| Adverse events | All treatments were well tolerated throughout the study. The frequency |

of reported adverse events, including those described as serious or causing patients to discontinue, was similar in Groups A and B and between the different treatments.

| | | |
|--------------------------------------|---------|----------------------------------|
| Risk of Bias | | |
| Random sequence generation | unclear | randomly assigned to treatment |
| Allocation concealment | unclear | Allocation concealment에 대한 언급 없음 |
| Blinding All outcomes | Low | |
| Incomplete outcome data | Low | |
| Selective reporting (reporting bias) | Low | |

ICS vs. Leukotriene

Malmstrom K, et al. Ann Intern Med.1999 Mar 16;130(6):487-95. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group.

| | | |
|-----|--|---|
| 방법 | Randomised, double-blind, double dummy. Parallel group 12 week treatment period | |
| 참여자 | 입적기준 | Healthy, nonsmoking, male and female patients 15 years of age and older were eligible to participate if they had had asthma for at least 1 year before the initial study evaluation. 1) an FEV ₁ between 50% and 85% of predicted value, 2) an increase of at least 15% in absolute FEV ₁ after the use of inhaled b-agonist on at least two of three visits during period 1 (see below), 3) a daytime asthma symptom score of at least 64 (of a possible 336), 4) average daily use of at least one puff of as-needed, short-acting, inhaled b-agonist (salbutamol). |
| | 배제기준 | 1) History of therapy with inhaled and oral corticosteroids, cromolyn, or nedocromil within 4 weeks before the initial evaluation; 2) used long-acting b-agonists, antimuscarinics, and newly instituted theophylline within 2 weeks before the initial evaluation; 3) or used long-acting antihistamines (for example, they could not have used astemizole within 3 months of the initial evaluation, and they could not have used terfenadine or loratadine within 2 weeks of the initial evaluation). |
| 처치 | 장소 | 36 sites worldwide |
| | 처치군 | Montelukast, 10mg once daily at bedtime (n=387) |
| | 대조군 | Inhaled beclomethasone 200ug twice daily (n= 251) Placebo (n=257) |
| 결과 | | Beclomethasone vs. Montelukast |
| | Percentage change in FEV ₁ | 13,1% vs. 7,4% $P < 0,05$ |
| | Change of symptom score | -0,62 vs. -0,41 $P < 0,05$ |
| | Change in Am PEF | 39,1 vs. 23,8 $P < 0,05$ |
| | Change in Pm PEF | 32,1 vs. 20,8 $P < 0,05$ |
| | Change in nocturnal awaknings | -2,4 vs. -1,7 $P < 0,05$ |
| | Change in beta-agonist use | -40,0 vs. -23,9 $P < 0,05$ |
| | Astham attacks | 10,1 vs. 15,6 $P < 0,05$ |

Adverse events

Incidence of the Most Common Clinical Adverse Effects and Alanine or Aspartate Aminotransferase Levels Greater Than the Upper Limit of Normal*

| Variable | Placebo Group (n = 257) | Montelukast Group (n = 387) | Beclomethasone Group (n = 251) |
|--|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| | ←————— n (%) —————→ | | |
| Worsening asthma | 99 (39) | 98 (25) [†] | 48 (19) [†] |
| Headache | 40 (16) | 68 (18) | 47 (19) |
| Upper respiratory tract infection | 28 (11) | 48 (12) | 33 (13) |
| Influenza | 10 (4) | 25 (7) | 17 (7) |
| Pharyngitis | 11 (4) | 25 (7) | 16 (6) |
| ALT level > upper limit of normal [‡] | 38 (15.0) [§] | 53 (13.9) [§] | 29 (11.6) [§] |
| ALT level > 3 times the upper limit of normal [‡] | 2 (0.8) | 3 (0.8) | 3 (1.2) |
| AST level > upper limit of normal [‡] | 14 (5.5) [§] | 28 (7.3) [§] | 15 (6.0) [§] |
| AST level > 3 times the upper limit of normal [‡] | 2 (0.8) | 1 (0.3) | 4 (1.6) |

* All clinical adverse effects with an incidence of 6% or more are shown. ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase.

[†] P < 0.05 for comparison with placebo by the Fisher exact test.

[‡] Percentages in this row are based on a total of 254 patients in the placebo group, 382 patients in the montelukast group, and 251 patients in the beclomethasone group.

[§] Patients with the highest level measured during periods 2 and 3.

| | | |
|---------|-----|---|
| 비뚤림위험평가 | | |
| 무작위배정 | low | The ratio of montelukast recipients to beclomethasone recipients or placebo recipients was 3:2:2, with a blocking factor of 7, according to a single, computer-generated allocation schedule. |
| 배정은폐 | low | |
| 눈가림 | low | Patients, investigators, and coordinating center staff were blinded to the treatment schedule until all corrections to the database were completed. |
| 불완전결과 | low | |
| 선택적결과보고 | low | |

단원 X

핵심질문
맞근거표

Bleecker E, et al, J Allergy Clin Immunol 2000;105(6 Pt1):1123-9. Low-dose inhaled fluticasone propionate versus oral zafirlukast in the treatment of persistent asthma

방법 Randomised, double-blind, double dummy, parallel group
12 week treatment period

참여자

입적기준

Patients 12 years of age and older with a diagnosis of persistent asthma for at least 6 months before screening were eligible for the study
1) they demonstrated a predose FEV₁ of 50% to 80% of predicted normal and an increase in FEV₁ of 12% or greater from baseline after inhalation of 180 µg of albuterol

배제기준

1) Patients who had a history of life-threatening asthma or who had received more than 3bursts of oral or parenteral corticosteroids within 1 year.
2) use of tobacco products within the previous year or a smoking history of greater than 10 pack-years,
3) a respiratory infection within 2 weeks of screening, current evidence of significant respiratory disorders other than asthma, or other significant uncontrolled disease states.

처치

장소

41 centres

처치군

Fluticasone 88ug twice daily (n=231)

대조군

zafirlukast 20mg twice daily (n=220)

결과

Mean change from baseline (SE) at end point for efficacy variables

| Variable | FP 88 µg BID (n = 231) | | Zafirlukast 20 mg BID (n = 220) | |
|---|------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | Baseline (SE) | Change at end point (SE) | Baseline (SE) | Change at end point (SE) |
| Morning FEV ₁ (L) | 2.47 (0.04) | +0.42 (0.03)* | 2.46 (0.04) | +0.20 (0.03) |
| Forced expiratory flow at 25%-75% of vital capacity (L) | 1.77 (0.04) | +0.54 (0.05)* | 1.74 (0.04) | +0.27 (0.04) |
| Forced vital capacity (L) | 3.63 (0.06) | +0.36 (0.03)* | 3.61 (0.06) | +0.15 (0.03) |
| Morning PEF (L/min) | 357.3 (6.71) | +49.94 (5.28)* | 366.5 (6.48) | +11.68 (4.37) |
| Evening PEF (L/min) | 393.0 (6.81) | +38.91 (4.95)* | 398.9 (6.96) | +10.50 (4.10) |
| Combined symptom score | 1.17 (0.05) | -0.46 (0.05)* | 1.12 (0.05) | -0.19 (0.05) |
| Symptom-free days (%) | 7.4 (1.1) | +28.5 (2.6)* | 5.1 (0.9) | +15.6 (2.3) |
| Albuterol use (puffs/d) | 4.55 (0.18) | -2.39 (0.19)* | 4.80 (0.20) | -1.45 (0.19) |
| Rescue-free days (%) | 7.2 (1.1) | +40.4 (2.5)* | 7.4 (1.2) | +24.2 (2.3) |
| Nights with no awakenings (%) | 67.0 (2.3) | +21.2 (2.3) | 66.5 (2.3) | +8.0 (2.1) |
| Nighttime awakenings (No.) | 0.44 (0.04) | -0.28 (0.04)* | 0.49 (0.05) | -0.15 (0.04) |

End point was defined as the last postbaseline observation for FEV₁ and as the last postbaseline week of diary measurements.

*P < .001, FP versus zafirlukast.

Adverse events

The overall incidence of adverse events was similar between groups. Headache 3% in FP, 1% with zafirlukast

비뿔림위험평가

무작위배정

low

Treatment assignments were generated in blocks of 4 by a computer-based random code system,

배정은폐

unclear

눈가림

low

double-blind

불완전결과

unclear

선택적결과보고

low

ICS vs. Theophylline

Galant P, et al. Ann Allergy Asthma Immunol, 1996 Aug;77(2):112-8. Fluticasone propionate compared with theophylline for mild-to-moderate asthma

방법 Randomised, double-blind, placebo, parallel group 12 week treatment period
 참여자

| | | | | | |
|-------------------------|--|---|--------------|-----------------------|--|
| | 입적기준 | <ul style="list-style-type: none"> - they were at least 12 years old, required daily drug treatment for their asthma, had a serum theophylline trough concentration of <3.5 mg/L (19.25 μmol/L) - FEV₁ between 45% to 75% of the predicted value and 15% increase in FEV₁ 15 minutes after two to four puffs (180 to 360 μg) of inhaled albuterol. - Female patients had negative pregnancy tests and were either surgically sterile, post-menopausal for at least 1 year, or using birth control for at least 3 months prior to participation. | | | |
| | 배제기준 | <ul style="list-style-type: none"> - history of life-threatening asthma; - hypersensitivity reaction to sympathomimetic drugs or corticosteroids; - smoking within the previous year or a history of ≥10 pack-years; - use of inhaled or intranasal corticosteroids within the previous month, oral or injectable corticosteroids within the previous 3 months, or alternate-day oral steroids for longer than 2 months within the previous 2 years. | | | |
| 처치 | 장소 | 19 centres | | | |
| | 처치군 | <ul style="list-style-type: none"> - Inhaled fluticasone propionate, 50 μg, twice daily (two puffs 25 μg BID) plus two placebo capsules twice daily; (n=91) - Inhaled fluticasone propionate, 100 μg, twice daily (two puffs 50 μg BID) plus two placebo capsules twice daily; (n=86) - placebo inhaler (two puffs) twice daily plus two theophylline, 100mg, (SloBid) capsules twice daily (n=89) | | | |
| | 대조군 | placebo inhaler (two puffs) twice daily plus two placebo capsules twice daily. (n=87) | | | |
| 결과 | Placebo | FP (50 μg) | FP (100 μg) | Theophylline | |
| Change FEV ₁ | 0.19L | 0.66L | 0.65L* | 0.37L* (p<0.004) | |
| Change FVC | 0.19L | 0.63L | 0.57L* | 0.30L* (p<0.003) | |
| amPEF (L/min) | 19 | 54 | 49 | 21 (p<0.001) | |
| Salbutamol use | -0.3 (0.27) | -1.7 (0.30)* | -2.5 (0.33)* | -0.9 (0.26)*(NS) | |
| Symptoms | -0.2 (0.06) | -0.6 (0.06) | -0.5 (0.06)* | -0.3 (0.05) (p<0.001) | |
| Night awakenings | -0.2 (0.05) | -0.2 (0.04) | -0.2 (0.04) | -0.1 (0.04) (NS) | |
| Adverse events | There was no difference between the fluticasone propionate and theophylline groups in the number of patients reporting potentially drug-related adverse events | | | | |

Number (%) of Patients Reporting Potentially Drug-Related Adverse Events*

| | Placebo | Fluticasone Propionate, 50 μg | Fluticasone Propionate, 100 μg | Theophylline |
|-------------|---------|-------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Headache | 3 (3) | 5 (5) | 8 (9) | 5 (6) |
| Nervousness | 3 (3) | 0 | 1 (1) | 4 (4) |
| Tremor | 1 (1) | 1 (1) | 1 (1) | 4 (4) |
| Dysphonia | 1 (1) | 2 (2) | 4 (5) | 0 |
| Any event | 10 (11) | 16 (18) | 19 (22) | 22 (25)† |

* Events judged to be possibly, probably, or almost certainly related to treatment and reported by >2% of patients in any treatment group.

† P < .05, versus placebo.

단원 X

핵심질문
맞근거표

| | | |
|---------|---------|---|
| 비뿔림위험평가 | | |
| 무작위배정 | unclear | Randomly assigned to receive one of the following for 12 weeks. |
| 배정은폐 | unclear | |
| 눈가림 | low | double-blind |
| 불완전결과 | Unclear | |
| 선택적결과보고 | low | |

Matthys H, et al. Respiration, 1994; 61(5):241-8. Theophylline vs. budesonide in the treatment of mild-to-moderate bronchial asthma. Randomised, double-blind, cross-over 6 week treatment+

| | | |
|----------------|---------------------|--|
| 방법 | | |
| 참여자 | 입적기준 | - previous history of mild extrinsic (allergic) bronchial asthma diagnosed by lung function and intracutaneous test, as well as elevated IgE, specific IgE (RAST) levels and transient eosinophilia levels |
| | 배제기준 | None |
| 처치 | 장소 | Single center |
| | 처치군 | /- Budesonide 400 µg bid (n=8) |
| | 대조군 | - Theophylline 800mg od (n=8) |
| | 결과 | Budesonide vs Theophylline |
| | PEF | 460 vs 439mL: NS |
| | FEV ₁ | 3,27 vs 3,32L : NS |
| | Carbachol challenge | 0,92 vs 0,74 kPa/ls: NS |
| | BAL | No difference in cell counts : NS |
| | Beta-agonist use | 1,16 vs. 1,97 : NS |
| Adverse events | NS | |
| 비뿔림위험평가 | | |
| 무작위배정 | Unclear | |
| 배정은폐 | Unclear | |
| 눈가림 | Low | double-blind |
| 불완전결과 | Unclear | |
| 선택적결과보고 | Low | |

Reed et al. J Allergy Clin Immunol. 1998 Jan;101(1 Pt 1):14-23. Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group.

| | | |
|-----|--|--|
| 방법 | | |
| | Randomised, double-blind, double dummy, parallel group | |
| | 12 month treatment period | |
| 참여자 | 입적기준 | The study subjects included both children and adults (6 to 65 years of age) with asthma who experienced dyspnea, cough, and wheezing and who required frequent bronchodilator treatment despite avoidance of allergens. These subjects were considered by their physicians to be candidates for continuous treatment. Within the month before randomization, patients were required to have an FEV ₁ greater than 50% of predicted value before bronchodilator use and to demonstrate reversibility of airflow obstruction by at least 15%. |
| | 배제기준 | - Cigarettes, cigars, pipe, or marijuana regularly smoked in the past 6 months or formerly smoked cigarettes for more than five pack-years (average packs [20 cigarettes/pack] per day times years smoked was ,five) - Acute respiratory infection within 3 weeks |

- Systemic glucocorticoid treatment within the previous month or for more than 30 days in the previous two years
- Theophylline and aerosol glucocorticoid treatment together for more than 1 month in the previous year
- Regular aerosol cromolyn treatment within the previous 60 days
- Topical nasal glucocorticoid treatment in the past 30 days
- No maintenance dose with immunotherapy
- Serious adverse reactions to theophylline or glucocorticoids
- Other illnesses that would be a contraindication to theophylline or glucocorticoid treatment
- Attention deficit disorder, behavioral disorder, legal or mental incapacity, mental retardation, a history of alcohol or drug abuse, or other psychologic or emotional disorders that had required treatment
- History of any other illness or other required medications that could increase the risk of adverse reaction to the study drugs
- Pregnancy, lactation, or not using a reliable method of birth control.

| | | | | | |
|----|------------------|---|----|--------------|---------------------|
| 처치 | 장소 | 30 centres | | | |
| | 처치군 | - Beclomethasone 84 μ g qid (n=384) | | | |
| 결과 | 대조군 | - Theophylline bid (n=363) | | | |
| | PEF change | BDP | vs | Theophylline | NS |
| | Symptom score | 1,3-3,0% | vs | 1,3-1,9% | P=0,002 |
| | Severe symptom | 20 | vs | 31% | P=0,002 |
| | Beta-agonist use | | | | P=0,038 at 6 months |
| | Steroid use | 20% | vs | 29% | P = 0,009 |
| | Doctor visits | 19,2% | vs | 19,8% | NS |
| | Days off | 24% | vs | 23% | NS |
| | Adverse events | Adverse experience profile | | | |

| Symptoms | Overall % with finding | | | Study-drug related % with finding | | |
|--------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------|-----------------------------------|------------------------------|---------|
| | Beclomethasone group (N = 394) | Theophylline group (N = 377) | p Value | Beclomethasone group (N = 394) | Theophylline group (N = 377) | p Value |
| Headache | 42.4% | 54.9% | 0.001 | 25.9% | 36.6% | 0.001 |
| CNS, not headache | 6.6 | 20.7 | <0.001 | 6.3 | 19.6 | <0.001 |
| Sleep disturbance | 3.8 | 9.3 | 0.002 | 3.6 | 9.0 | 0.002 |
| Abnormal involuntary movements | 0.5 | 7.2 | <0.001 | 0.5 | 6.4 | <0.001 |
| Nervousness | 2.0 | 8.0 | <0.001 | 2.0 | 8.0 | <0.001 |
| Gastric | 22.6 | 37.9 | <0.001 | 11.7 | 29.4 | <0.001 |
| Irritation/dyspepsia/nausea/vomiting | | | | | | |
| Gastric irritation/dyspepsia | 11.2 | 17.0 | 0.020 | 6.3 | 13.0 | 0.002 |
| Dyspepsia/stomach disorder | 9.4 | 11.7 | NS | 4.8 | 8.8 | 0.030 |
| Nausea/vomiting | 15.2 | 28.9 | <0.001 | 6.3 | 21.2 | <0.001 |
| Dizziness/vertigo/light-headed | 2.3 | 5.6 | 0.018 | 1.0 | 3.4 | 0.021 |
| Disorders of the ear | 0.8 | 3.2 | 0.015 | 0.0 | 0.5 | NS |
| Oral candidiasis | 8.9 | 2.4 | <0.001 | 5.3 | 0.5 | <0.001 |
| Voice disturbances | 5.3 | 1.1 | 0.001 | 4.6 | 0.3 | <0.001 |
| Acute pharyngitis | 26.4 | 24.1 | NS | 8.4 | 4.0 | 0.012 |
| Sore throat | 26.1 | 23.6 | NS | 8.1 | 4.0 | 0.016 |
| Kidney/urinary system | 7.1 | 3.7 | 0.038 | 0.8 | 0.5 | NS |
| Difficulty breathing | 4.6 | 1.6 | 0.017 | 2.0 | 0.0 | 0.008* |
| Diseases of teeth and gums | 2.8 | 0.5 | 0.015 | 0.0 | 0.0 | NS |

Entries are percentages of patients in the respective groups with one or more episodes of the finding over the entire course of the study. In the study-drug related column are findings considered by the physician to be possibly, probably, and almost certainly study-drug related. These judgments were made before randomization was revealed and without rigorous proof of drug causation.

NS, Not significant; CNS, central nervous system.

*Fisher's exact test. The remainder of the p values were obtained from the chi-square test of association for a 2 x 2 table.

| | | |
|---------|---------|---|
| 비뿔림위험평가 | Low | Treatment assignments were generated in blocks of 4 by a computer-based random code system. |
| 무작위배정 | Unclear | |
| 배정은폐 | Low | double-blind |
| 눈가림 | Low | |
| 불완전결과 | Low | |
| 선택적결과보고 | Low | |

2. 3단계 치료에서 저용량 흡입스테로이드 치료로 조절되지 않는 환자는 흡입지속성베타작용제를 우선 추가할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 2).

| | | |
|---|--|--|
| Brambilla C, et al. Allergy 1994; 49: 421-426 Salmeterol compared with slow-release terbutaline in nocturnal asthma | | |
| 방법 | Multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group clinical trial | |
| 참여자 | 입적기준 | FEV ₁ between 50 and 90% of predicted value, reversibility >15% after 200 ug inhaled salbutamol, and at least two nights a week (run-in period) with awakenings caused by asthma symptoms (coughing, wheezing, or breathlessness) |
| | 배제기준 | respiratory tract infection hospitalized for an exacerbation of asthma in the preceding month serious noncontrolled systemic disorders clinically significant laboratory abnormalities pregnant and breast-feeding women Patients who received oral steroids at a dose >20 mg/d of prednisone |
| 처치 | 장소 | France |
| | 처치군 | for 14 d either salmeterol (50ug twice daily by MDI) and tablets of fake SR-terbutaline as placebo (n=84) |
| | 대조군 | placebo of fake salmeterol MDI and SR-terbutaline (5 mg tablets twice daily), which is the officially recommended |
| 결과 | The number of awakening-free nights | higher in the salmeterol group: 5,3+2,4 vs 4,6+2,3 (P=0,006) |
| | Number of patients without any awakening during the last week of treatment | 50% vs 21%, P=0,003 |
| | Mean morning PEF | 351±109 l/min vs 332±105 l/min P=0,04 |
| | PEF diurnal variation | 6±10% vs. 11±12%, P=0,01), |
| Adverse events | salmeterol 16% vs. 29%, P=0,04 | |
| 비뿔림위험평가 | 무작위배정 | 낮음 |
| 배정은폐 | 모름 | The randomization procedure used the French computer network, Minitel, and was stratified by the investigators. |
| 눈가림 | 모름 | |
| 불완전결과 | 낮음 | |
| 선택적결과보고 | 모름 | |

단원 X

핵심질문 및 근거표

GRAHAM K, et al. Comparison of Oral Bambuterol and Inhaled Salmeterol in Patients with Symptomatic Asthma and Using Inhaled Corticosteroids

| | | |
|-----|---|--|
| 방법 | a double-blind, double-dummy, randomized, multi-center, parallel group design | |
| 참여자 | 입적기준 | at least one nocturnal awakening or early morning awakening caused by asthmatic symptoms and requiring rescue inhaled therapy |
| | 배제기준 | a >15% overnight decrease in peak expiratory flow (PEF) on 3 of the 7 d preceding the last entry on the diary card. use of parenteral depot corticosteroids within 3 months before the study, an exacerbation of asthma or respiratory infection requiring treatment within 4 wk of the study, and a dose of inhaled corticosteroid in excess of 2,000 ug/d. |
| | 장소 | Twenty-three centers in the United Kingdom, Italy, and Norway took part in the study |
| 처치 | 대조군 | inhaled salmeterol in a dose of 50mg twice daily by pressurized metered dose inhaler (pMDI) (Serevent; Glaxo Wellcome, Middlesex, UK) plus placebo tablets |
| | 처치군 | bambuterol in tablet form in a dose of 10 mg (Bambec; Astra, Lund, Sweden) daily, in the evening, for 1 wk, and 20 mg daily in the evening for 5 wk, plus placebo delivered by pMDI |
| 결과 | Morning PEF expressed as change from baseline | no significant difference between the two groups Bambuterol: baseline (n=60) MeanMedian±SD 276±270 Range±SD (70,496) ±88 treatment period (n=59) 310 ±326, (70,730)±116 change from baseline (n=59) 50±54 (-90,275)±64 salmeterol: baseline (n=66) 272±273 (100,497)±87 treatment period (n=66) 327±337 (151,703)±115 change from baseline: (n=66) 55±64 (-21,362)±65 p value 0,53 (95% -24,12) (EDM -6 l /min) |
| | Evening PEF, L/min | bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 338 (103,606) Median Change (Range)12 (290, 190) salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 336 (140, 601)Median Change (Range)3 (-79,192) p value: 0,82 (95% CI) (213, 18) |
| | Percent overnight fall in PEF | bambuterol: (n=57) baseline: median (range) 18 (-7, 79) Median Change (Range)-11 (-32, 17) salmeterol: (n=66) baseline: median (range)18 (-9, 67)Median Change (Range) -14 (-70,10) p value: 0,17 (95% CI) (-1, 6) 3% |
| | No. awakenings in night, including early awakenings | bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 1,43 (0,4,6)Median Change (Range)-0,67 (-4,07, 2,29) salmeterol: (n=66) baseline: median (range)1,23 (0,6)Median Change (Range) -0,69 (-5,44,0,27) p value: 0,65 (95% CI) (-0,24, 0,43) |
| | Percent of nights with an awakening | bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 71 (0,100)Median Change (Range)-21 (-95, 67) |

| | | | |
|---|----|--|---|
| | | | <p>salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 57 (0,100)Median Change (Range) -29 (-100,21) p value: 0.22 (95% CI) (-4, 19)</p> <p>bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 3.71 (0,14.60)Median Change (Range)-0.33 (-6.17, 2.90)</p> <p>salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 2.79 (0,19.14)Median Change (Range) -0.57 (-4.86,2.44) p value: 0.24 (95% CI) (-0.17, 0.59)</p> <p>bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 1.29 (0, 5.17)Median Change (Range)-0.28 (-2.61, 8)</p> <p>salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 0.86 (0, 5.50)Median Change (Range) -0.26 (-5.06, 1.65) p value: 0.88 (95% CI) (-0.26, 0.29)</p> <p>bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 1.33 (0,3)Median Change (Range)-0.17 (-1.83, 0.83)</p> <p>salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 1.33 (0, 2.57)Median Change (Range) -0.11 (-1.4, 0.56) p value: 0.48 (95% CI) (-0.20, 0.11)</p> <p>bambuterol: (n=59) baseline: median (range) 1.43 (0,14.3)Median Change (Range)-0.32 (-2.39, 0.86)</p> <p>salmeterol: (n=66) baseline: median (range) 1.38 (0, 3)Median Change (Range) -0.32 (-3, 0.60) p value: 0.57 (95% CI) (-0.24, 0.14)</p> |
| No. puffs of rescue medication during day | | | |
| No. puffs of rescue medication during night | | | |
| Asthma symptoms, day | | | |
| Asthma symptoms, night | | | |
| 비흡입위험평가 | 낮음 | | EDCs were programmed to calculate whether or not patients met the randomization criteria during the run-in period. |
| 무작위배정 | 모름 | | |
| 배정은폐 | 모름 | | |
| 눈가림 | 모름 | | |
| 불완전결과 | 낮음 | | 17 patients were withdrawn from the study, seven because of worsening of asthma (bambuterol: five patients; salmeterol: two patients), five because of adverse events (bambuterol: two patients; salmeterol: three patients), four because they were found to be ineligible after randomization, and one patient, taking salmeterol, who failed to attend at Visit 4. |
| 선택적결과보고 | 모름 | | |

S. D. Gunn et al. Comparison of the efficacy, tolerability and patient acceptability of once-daily bambuterol tablets against twice-daily controlled release salbutamol in nocturnal asthma

| | | | | |
|--|---|---|-------------------------|----------------------------|
| 방법 | randomised, cross over sequence | | | |
| 참여자 | 입적기준 | | | |
| | 배제기준 | received oral steroids, had increased their inhaled steroid dose or had had a respiratory tract infection in the four weeks prior to the study. | | |
| 장소 | | | | |
| 처치군 | 3 weeks of salbutamol CR 8 mg b, i, d., | | | |
| 결과 | Change from baseline in clinic visit lung function after 3 weeks of bambuterol or salbutamol CR: between treatment comparison | | | |
| | n | Bambuterol Mean (SD) | n | Salbutamol CR Mean (SD) |
| Δ PEF (l/min) | 75 | 42 (53) P<0,0001" | 71 | 53 (54) P<0,0001" |
| Δ FEV ₁ (l) | 74 | 0,10 (0,32) P<0,01" | 70 | 0,14 (0,38) P<0,01" |
| Δ FVC (l) | 73 | 0,10 (0,44) NS | 70 | 0,16 (0,42) P<0,01" |
| Assessment | n | Bambuterol Mean (SD) | Salbutamol Mean (SD) | P-value |
| Morning PEF (l/min) | 126 | 325 (99) | 328 (100) | NS |
| Evening PEF (l/min) | 126 | 335 (101) | 338 (102) | NS |
| Night time bronchodilator use (no puffs/sucks) | 126 | 0,9 (1,0) | 0,9 (1,0) | NS |
| Daytime bronchodilator use (no puffs/sucks) | 126 | 3,3 (2,9) | 3,3 (2,7) | NS |
| No. times woke up during night | 125 | 0,7 (0,7) | 0,7 (0,9) | NS |
| Severity of sleep disturbance (0-3) | 126 | 0,7 (0,7) | 0,7 (0,7) | NS |
| Cough (proportion of nights) | 125 | 0,4 (0,4) | 0,5 (0,4) | NS |
| Wheeze (proportion of nights) | 125 | 0,4 (0,4) | 0,4 (0,4) | NS |
| Shortness of breath (proportion of nights) | | 0,5 (0,4) (n=66) | 0,4 (0,3) (n=59) | P<0,01 |
| Cough (proportion of days) | 126 | 0,5 (0,4) | 0,6 (0,4) | NS |
| Wheeze (proportion of days) | 126 | 0,4 (0,4) | 0,5 (0,4) | P<0,05 |
| Shortness of breath (proportion of days) | 126 | 0,6 (0,4) | 0,6 (0,4) | NS |
| | • Significant carry over effect; only period 1 data used | | | |
| 비뮐림위험평가 | | | | |
| 무작위배정 | 낮음 | EDCs were programmed to calculate whether or not patients met the randomization criteria during the run-in period. | | |
| 배정은폐 | 모름 | | | |
| 눈가림 | 모름 | | | |
| 불완전결과 | 낮음 | 17 patients were withdrawn from the study, seven because of worsening of asthma (bambuterol: five patients; salmeterol: two patients), five because of adverse events (bambuterol: two patients; salmeterol: three patients), four because they were found to be ineligible after randomization, and one patient, taking salmeterol, who failed to attend at Visit 4. | | |
| 선택적결과보고 | 모름 | | | |

단원 X

핵심질문
맞근거표

B. WALLAERT, et al. RESPIRATORY MEDICINE (1999) 93, 33-38 A comparison of two long-acting P-agonists, oral bambuterol and inhaled salmeterol, in the treatment of moderate to severe asthmatic patients with nocturnal symptoms
 방법 double-blind, randomized, multicentre study with two parallel treatment groups
 참여자

- 입적기준**
1. Men and women aged 18-70 years being treated with a constant daily dose of inhaled and/or oral corticosteroids (800-2000pg day⁻¹ of budesonide, flunisolide, or beclomethasone via MDI or 400-2000pg day⁻¹ budesonide via Turbuhaler® (Astro Draco, Lund, Sweden) and/or oral prednisolone up to 20 mg day⁻¹ or equivalent), during the month prior to study.
 2. Nocturnal awakening or early awakening due to asthma symptoms which required rescue medication at least once during a 2-week run-in period.
 3. ≥ 15% fall in overnight PEF during 3 out of the last 7 days of run-in.
 4. FEV₁ to be 40-85% of predicted normal value at visit 1.
- 배제기준**
- Patients who had received parenteral depot corticosteroid during the 3 months prior to study or who had an exacerbation of their asthma during the 4 weeks prior to entry requiring additional oral/parenteral steroids or nebulised β₂ agonists were excluded from the study, as were patients with intercurrent respiratory infection, significant seasonal allergy, or any significant disease other than asthma

장소
처치
처치군 active bambuterol tablets, 10 mg (one-half 20 mg tablet) once daily at bedtime for 7 days increasing to 20 mg (one tablet) at bedtime for the remaining 5 weeks, plus placebo salmeterol p-MDI, 2 puffs morning and evening (12 h apart) for 6 weeks

대조군 active salmeterol p-MDI 50, ~g (2 puffs) morning and evening (12 h apart) for 6 weeks, plus placebo bambuterol at bedtime, half a tablet for 1 week and one tablet for the remaining 5 weeks

결과

Reasons for premature discontinuation of study

| Reason | Bambuterol (n= 10) | Salmeterol (n=11) | |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------|---|
| Adverse events* | 7 | 2 | |
| Asthma deterioration | 2 | 5 | |
| Lost to follow-up | 1 | 3 | |
| Patient request | 0 | 1 | |
| | Bambuterol (n=48) | Salmeterol (n=57) | Comparison between two groups (P-value) |
| Morning PEF in 1 min -l: mean (SD) | | | |
| Run-in | 280 (73) | 304 (84) | 0.12 |
| Active treatment | 307 (80) | 333 (101) | 0.15 |
| Change from run- to active | 28 (51) | 29 (52) | 0.86 |
| Evening PEF in 1 min - r: mean (SD) | | | |
| Run-in | 305 (71) | 325 (90) | 0.21 |
| Active treatment | 324 (80) | 348 (106) | 0.21 |
| Change from run- to active | 20 (53) | 23 (53) | 0.73 |
| Daytime symptom score: mean (SD) | | | |
| Run-in | 1.09 (0.59) | 1.07 (0.69) | 0.96 |
| Active treatment | 0.71 (0.63) | 0.81 (0.63) | 0.47 |
| Change from run- to active | -0.38 (0.59) | -0.27 (0.55) | 0.44 |

| | | | |
|---|-----------------------------|--|-----------|
| Symptom-free days in %: mean (SD) | | | |
| Run-in | 22 (28) | 27 (37) | 0,76 |
| Active treatment | 45 (41) | 41 (38) | 0,62 |
| Change from run- to active | 23 (40) | 14 (30) | 0,55 |
| Rescue & agonist: mean puffs (SD) day/night | | | |
| Run-in | 3,18 (2,50)/1,62 (1,52) | 3,21 (2,31)/1,64 (1,46) | 0~74/0~9 |
| Active treatment | 2,56 (2,27)/1,15 (1,958) | 2,39 (2,74)/1,06 (1,64) | 0,34/0,69 |
| Change from run- to active | -0,65 (1,90)/ - 0,46 (1,49) | -0,80 (2,05)/ -0,59 (1,11) | 0,23/0,36 |
| 비뿔림위험평가 무작위배정 | 낮음 | They were then randomized (in blocks of four at each centre) to receive double-dummy treatment with either | |
| 배정은폐 | 모름 | | |
| 눈가림 | 모름 | | |
| 불완전결과 선택적결과보고 | 낮음 모름 | | |

3. 3단계 치료에서 저용량 흡입스테로이드 치료로 조절되지 않는 환자는 항류코트리엔제를 추가할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거 표 3).

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Joos S, 2008 |
| Title | Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review |
| Methods | Systematic review of randomized controlled trials (duration >12 weeks) in adolescents and adults comparing montelukast/ICS versus ICS monotherapy or montelukast/ICS versus active control/ICS. Metaanalyses were conducted where feasible. |
| Participants | Inclusion criteria Investigation of montelukast as add-on therapy to ICS in adults and adolescents (>12 years) with mild to moderate asthma. Exclusion criteria The proportion of patients with severe asthma (defined as forced expiratory volume in 1 s (FEV ₁) per cent predicted (60% at baseline) was estimated from available FEV ₁ % predicted data, and subsequently studies with more than 20% of patients with severe asthma were excluded from the review. short term trials (<12 weeks) |
| Interventions | montelukast/ICS versus ICS. montelukast/ICS versus active control/ICS |
| Outcomes | The main focus was on clinical outcomes (eg, exacerbations). Adverse events were also assessed. |

단원 X

핵심질문 및 근거 표

Results

| Effects of montelukast as add-on therapy to ICS versus ICS monotherapy | | | | | | |
|--|---------------------------------|---|--|----------------------------------|---|---------|
| Outcome measure | Study, effect of ML | Effect | | | Difference between groups: Δ (SE) or [95% CI]; p value | Comment |
| | | ML+ICS effect measure: (SE) or [95% CI] | PI (or no PI)-ICS effect measure: (SE) or [95% CI] | | | |
| Symptom score (various scales) | Lavolette 1999 ²¹ ↑↑ | -0.13 [-0.22, -0.05] | -0.02 [-0.10, 0.06] | p = 0.041 | Change from baseline, LS mean | |
| | Vaquero 2003 ²² ↑ | -0.34 [-0.46, -0.22] | -0.24 [-0.37, -0.12] | Δ = -0.09 [-0.19, 0.01] p = 0.07 | | |
| Asthma-free days | Kamniess 2002 ²³ ↑ | -0.18 (0.11) | 0.18 (0.15) | na | % of all study days, median | |
| | Vaquero 2003 ²² ↑↑ | 66% (57-74) | 42% (33-51) | Δ = 24% [11, 41] p = 0.001 | | |
| Nocturnal awakenings | Lavolette 1999 ²¹ ↑↑ | -1.04 [-1.42, -0.67] | -0.45 [-0.85, -0.05] | p = 0.010 | Nights per week, change from baseline, LS mean | |
| | Vaquero 2003 ²² ↑↑ | 26% [19, 32] | 32% [26, 39] | Δ = 7% [2, 14] p = 0.01 | | |
| Exacerbations (exacerbation events) | Lavolette 1999 ²¹ ↑↑ | 13% [10, 17] | 18% [15, 21] | p = 0.041 | Days (%) with exacerbation, LS mean | |
| | Vaquero 2003 ²² ↑↑ | 3% [2, 4] | 5% [4, 6] | Δ = 2% [1, 6] p = 0.03 | | |
| Exacerbations | Lavolette 1999 ²¹ ↑ | 6% [na] | 12% [na] | p = 0.055 | No of patients (%) with ≥1 exacerbation | |
| Quality of life | Vaquero 2003 ²² ↔ | 0.60 (0.05) | 0.52 (0.05) | Δ = -0.08 (0.07) p = 0.34 | AQLQ score (7 point scale), change from baseline, mean | |
| Treatment satisfaction (assessment by patients) | Lavolette 1999 ²¹ ↔ | 1.59 [1.35, 1.83] | 1.86 [1.63, 2.10] | p = 0.085 | Change of asthma status on a 7 point scale (0 = very much better, 6 = very much worse), LS mean | |
| | Vaquero 2003 ²² ↔ | 83-84% in both groups | | na | | |
| All adverse events | Lavolette 1999 ²¹ ↔ | na | na | na | Patients (%) improved on a 3 point scale (better/unchanged/worse) | |
| | Vaquero 2003 ²² ↔ | 140 (44%) | 125 (41%) | p = 0.37 | | |
| | Riccioni 2002 ²⁴ ↔ | 2 (10%) | 2 (10%) | na | | |
| | Tohda 2002 ²⁵ ↔ | 6 (17%) | 6 (17%) | p = 1.0 | | |
| Withdrawal due to adverse events | Lavolette 1999 ²¹ ↔ | 6 (3%) | 9 (5%) | na | No of patients (%) withdrawn due to adverse events | |
| | Vaquero 2003 ²² ↔ | 6 (2%) | 8 (3%) | na | | |
| | Kamniess 2002 ²³ ↔ | 3 (12%) | 2 (8%) | na | | |
| | Lötkahl 1999 ²² ↔ | 4 (4%) | 9 (8%) | na | | |

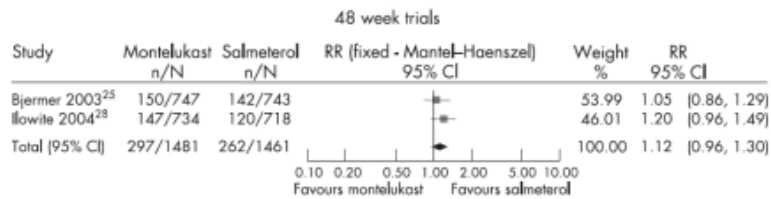
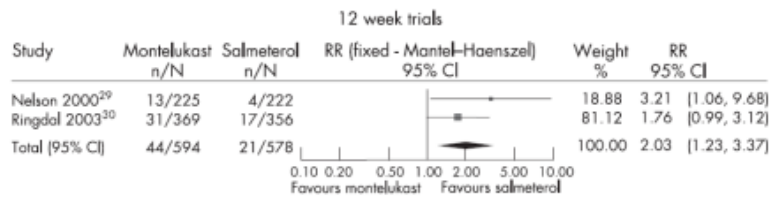
| Effects of montelukast versus salmeterol as add-on therapy to ICS | | | | | | |
|---|----------------------------------|---|---|--------------------------------------|---|---------|
| Outcome measure | Study, montelukast effect | Effect | | | Difference between groups: Δ (SE) or [95% CI]; p value | Comment |
| | | ML+ICS effect measure: (SE) or [95% CI] | Sa+ICS effect measure: (SE) or [95% CI] | | | |
| Symptom score (various scales) | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | -0.48 (0.03*) | -0.66 (0.03*) | Δ = 0.18 [0.10, 0.26] p = 0.199 | Change from baseline (improvement = negative changes), mean | |
| | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↔ | -0.41 (0.03*) | -0.49 (0.04*) | | | |
| Symptom-free days | Grosclaude 2003 ²⁷ ↓↓ | 73% | 82% | DR = 1.66 p = 0.005 | Symptom-free days (% of all study days) | |
| | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | 1.15 (0.08*) | 1.69 (0.08*) | Δ = -0.54 [-0.76, -0.32] p = 0.759 | | |
| Symptom-free days/week | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↓ | 17% | 21% | | % symptom-free days; change from baseline (week 0 to 12), mean | |
| | Ringdal 2003 ²⁸ ↔ ↓↓ | 39% | 50% | DR = 1.32 [1.05, 1.65] p = 0.017 | | |
| | SAM40030 2003 ³¹ ↓↓ | 19% | 33% | Δ = 13 [-2, 33] p = 0.064 | | |
| | Grosclaude 2003 ²⁷ ↓↓ | 87% | 93% | DR = 1.96 p = 0.001 | | |
| Symptom-free nights | Ringdal 2003 ²⁸ ↔ ↓↓ | 71% | 79% | DR = 1.28 [1.02, 1.61] p = 0.033 | % symptom-free nights; change from baseline (week 0 to 12), median; DR: symptom-free nights during study period | |
| | SAM40030 2003 ³¹ ↓↓ | 6% | 13% | Δ = 13 [-2, 35] p = 0.055 | | |
| Nocturnal awakenings | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ | -1.68 (0.06) | -1.74 (0.06) | Δ = 0.06 [-0.07, 0.20] | Nights with awakenings/week, change from baseline, LS mean | |
| | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | -0.79 (0.05) | -1.02 (0.05) | Δ = 0.23 [0.10, 0.36] | | |
| Exacerbations | Grosclaude 2003 ²⁷ ↓↓ | 1.54 | 0.86 | Reduction (Sa + ICS) = 38% p = 0.001 | No of exacerbations during 12 week treatment phase, mean | |
| | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ ↔ | 150 (20%) | 142 (19%) | RR = 1.02 [0.82, 1.26] p = 0.031 | | |
| Hospitalisation | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | 147 (20%) | 120 (17%) | RR = 1.20 [0.96, 1.49] p < 0.05 | No of patients (%) with ≥1 exacerbation | |
| | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↓↓ | 13 (6%) | 4 (2%) | | | |
| | Ringdal 2003 ²⁸ ↔ ↓↓ | 54 (15%) | 34 (10%) | | | |
| | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ | 5 (<1%) | 7 (<1%) | RR = 0.71 [0.21, 2.22] | | |
| Emergency treatment | Grosclaude 2003 ²⁷ ↔ | 0 | 0 | | Hospitalisation was documented as a component of an exacerbation (Bjerner, Grosclaude, Ilowite, Nelson) or defined as a serious adverse event (Ringdal) | |
| | Ilowite 2004 ²⁶ ↔ | 3 (<1%) | 5 (<1%) | RR = 0.59 [0.14, 2.45] | | |
| | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↔ | 0 | 0 | | | |
| | Ringdal 2003 ²⁸ ↔ ↔ | 2 (<1%) | 1 (<1%) | na | | |
| Additional visits to physician | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ | 21 (3%) | 21 (3%) | RR = 0.99 [0.55, 1.81] | No of patients (%) | |
| | Ilowite 2004 ²⁶ ↔ | 15 (2%) | 16 (2%) | RR = 0.92 [0.46, 1.84] | | |
| | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↔ | 1 (<1%) | 0 | na | | |
| | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ | 82 (11%) | 80 (11%) | RR = 1.02 [0.76, 1.36] | | |
| Quality of life | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | 107 (15%) | 74 (10%) | RR = 1.41 [1.07, 1.87] | No of patients (%) | |
| | Nelson 2000 ²⁷ ↔ ↓ | 9 (4%) | 2 (<1%) | na | | |
| Satisfaction with treatment | Bjerner 2003 ²⁹ ↔ ↔ | 0.71 (0.04) | 0.76 (0.04) | Δ = -0.05 [-0.15, 0.06] p = 0.381 | AQLQ score (7 point scale), change from baseline, mean | |
| | Ilowite 2004 ²⁶ ↓↓ | 0.78 (0.03) | 0.90 (0.03) | Δ = -0.12 [-0.22, -0.02] p = 0.011 | | |
| Satisfaction with treatment | Ringdal 2003 ²⁸ ↔ ↓↓ | 84% | 93% | p < 0.05 | % patients being (very) satisfied (assessed on a 5 point scale) | |

단원 X

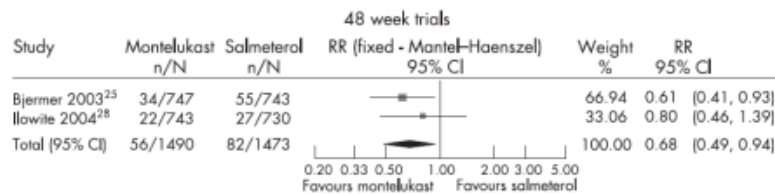
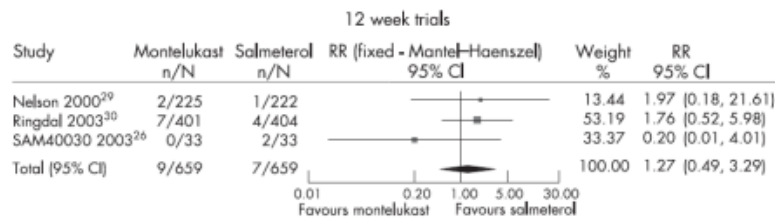
핵심질문 및 근거 요약

| All adverse events | | Bjerner 2003 ²⁵ ↗ | 530 (71%) | 538 (72%) | na | No of patients (%) with >1 adverse event |
|-----------------------------------|--|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|--|
| | | Grosclaude 2003 ²⁷ ↗ | 45 (35%) | 43 (35%) | na | |
| | | Ilowite 2004 ²⁸ ↗ | 576 (78%) | 588 (81%) | na | |
| | | Nelson 2000 ²⁹ ↗ | 119 (53%) | 117 (53%) | na | |
| | | Ringdal 2003 ³⁰ ↗ | 170 (42%) | 176 (44%) | na | |
| | | SAM40030 2003 ³¹ ↗ | 21 (64%) | 19 (58%) | na | |
| Serious adverse events | | Bjerner 2003 ²⁵ ↑↑ | 34 (5%) | 55 (7%) | p = 0.022 | No of patients (%) with >1 serious adverse event |
| | | Ilowite 2004 ²⁸ ↗ | 22 (3%) | 27 (4%) | na | |
| | | Nelson 2000 ²⁹ ↗ | 2 (<1%) | 1 (<1%) | na | |
| | | Ringdal 2003 ³⁰ ↗ | 7 (2%) | 4 (1%) | na | |
| | | SAM40030 2003 ³¹ ↗ | 0 | 2 (6%) | na | |
| | | | | | | |
| Withdrawals due to adverse events | | Bjerner 2003 ²⁵ ↗ | 38 (5%) | 35 (5%) | na | No of patients (%) withdrawn due to adverse events |
| | | Grosclaude 2003 ²⁷ ↓ | 5 (4%) | 1 (<1%) | na | |
| | | Ilowite 2004 ²⁸ ↑ | 18 (2%) | 31 (4%) | p = 0.06 | |
| | | Nelson 2000 ²⁹ ↗ | 4 (2%) | 6 (3%) | na | |
| | | Ringdal 2003 ³⁰ ↗ | 19 (5%) | 13 (4%) | na | |
| | | SAM40030 2003 ³¹ ↗ | 4 (12%) | 2 (6%) | na | |

Effect of montelukast/ICS versus salmeterol/ICS on the proportion of patients with at least one asthma exacerbation in 12 and 48 week trials.



Serious adverse events with montelukast/ICS versus salmeterol/ICS in 12 and 48 week trials.



4. 3단계 치료에서 저용량 흡입스테로이드로 조절되지 않는 환자는 중간 용량으로 흡입스테로이드를 증량할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 4).

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Ducharme FM, 2010 |
| Title | Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma |
| Methods | We identified randomised controlled trials (RCTs) through electronic database searches (MEDLINE, EMBASE and CINAHL), bibliographies of RCTs, clinical trial registries and correspondence with manufacturers until May 2008. RCTs that compared the combination of inhaled LABA and ICS to a higher dose of inhaled corticosteroids, in children and adults with asthma. |
| Participants | Children aged two years and above, adolescents or adults with recurrent or chronic asthma. We did not include studies where pre-treatment excluded inhaled corticosteroids. The comparison of combination therapy with higher dose steroids in steroid naïve patients is covered in Ni Chroinin 2009a. |
| Interventions | Long-acting β 2 agonist administered twice a day (e.g. salmeterol or formoterol) combined with inhaled corticosteroids compared to a higher dose of inhaled corticosteroids with or without placebo. Delivery of therapy could be either via one or two inhaler devices. Other co-interventions such as xanthines, anticholinergics and non-steroidal anti-inflammatory medications were accepted, provided that the dose remained unchanged throughout the study. The intervention must have been administered for at least 28 days at fixed doses. Inhaled short-acting β 2 agonists and short courses of oral corticosteroids were permitted rescue interventions. |
| Outcomes | Primary outcomes The primary outcome was the proportion of participants with asthma exacerbations requiring a short course of systemic corticosteroids. Secondary outcomes 1. Proportion of participants in each group requiring hospital admission for asthma. 2. Withdrawals. 3. Serious adverse events. 4. Pulmonary function tests. 5. Symptoms (including days and nights without symptoms, and symptom scores). 6. Quality of life measured with validated scales. 7. Rescue use of short-acting β 2 agonists. 8. Measures of inflammation, such as serum eosinophils, serum eosinophil cationic protein and sputum eosinophils. 9. Clinical and biochemical adverse effects related to treatment were examined for all those that were systematically sought and documented. |

Comparison 1. LABA + ICS versus higher dose ICS

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|
| 1 # patients with exacerbations requiring oral steroids | 25 | 9833 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.88 [0.78, 0.98] |
| 1.1 Baseline FEV1 >= 80 % predicted | 11 | 4755 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.97 [0.83, 1.13] |
| 1.2 Baseline FEV1 61-79 % predicted | 12 | 4106 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.81 [0.68, 0.95] |
| 1.3 Baseline FEV1 <60% predicted | 1 | 489 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.62 [0.36, 1.05] |
| 1.4 Baseline FEV1 unclear | 1 | 483 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.33 [0.30, 5.87] |
| 2 # patients with exacerbations requiring hospitalisation | 33 | 12573 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.02 [0.67, 1.56] |
| 2.1 Baseline FEV1 >= 80 % predicted | 8 | 2721 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 3.04 [0.48, 19.15] |
| 2.2 Baseline FEV1 61-79 % predicted | 20 | 8266 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.00 [0.63, 1.57] |
| 2.3 Baseline FEV1 <= 60 % predicted | 1 | 488 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.98 [0.06, 15.64] |
| 2.4 Baseline FEV1 unclear | 4 | 1098 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.33 [0.03, 3.18] |
| 3 # withdrawals due to poor asthma control or exacerbation | 29 | 10923 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.71 [0.56, 0.91] |
| 3.1 Baseline FEV1 >= 80 % predicted | 9 | 2443 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.65 [0.45, 0.93] |
| 3.2 Baseline FEV1 61-79 % predicted | 17 | 7111 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.81 [0.58, 1.12] |
| 3.3 Baseline FEV1 <= 60 % predicted | 1 | 488 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.14 [0.01, 2.71] |
| 3.4 Baseline FEV1 predicted not reported | 2 | 881 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.33 [0.01, 8.11] |

Comparison 2. LABA + ICS versus higher dose ICS (subgroup and sensitivity analyses)

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|---------------------------------|-------------------|
| 1 # patients with exacerbations requiring oral steroids: children versus adults | 25 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 1.1 Children | 3 | 480 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.24 [0.58, 2.66] |
| 1.2 Adults | 23 | 9349 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.87 [0.78, 0.97] |
| 2 # patients with exacerbations requiring oral steroids: ICS dose associated with LABA | 25 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 2.1 ICS dose <=400 mcg/day or equivalent in LABA group | 22 | 9388 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.86 [0.77, 0.97] |
| 2.2 ICS dose 400-1000 mcg/day of BDP-equivalent in LABA group | 3 | 445 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.21 [0.69, 2.12] |
| 3 # patients with exacerbations requiring oral steroids: ICS dose difference between LABA and higher ICS groups | 25 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 3.1 ICS dose difference of <= 400 mcg/day of BDP-equivalent | 10 | 3081 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.84 [0.69, 1.03] |
| 3.2 ICS dose difference of >= 500 mcg/day of BDP-equivalent | 15 | 6752 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.89 [0.78, 1.02] |

5. 흡입스테로이드 단독 치료로 조절되지 않는 천식환자에서 흡입지속성베타 작용제 병합요법이 항류코트리엔제를 추가하는 것보다 효과적이다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 5).

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Chauhan BF, 2014 |
| Title | Addition to inhaled corticosteroids of long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes for chronic asthma |
| Methods | We included randomised controlled trials (RCTs) conducted in adults or children for whom a LABA or an LTRA was added, as a fixed-dose combination, to ICS treatment. |
| Participants | Children or adults with recurrent or persistent asthma treated with ICS as the only asthma control medication before study entry. |
| Interventions | Interventions included LABA (e.g. salmeterol, formoterol) or LTRA (e.g. montelukast, pranlukast, zafirlukast, zileuton). Participants were required to be taking a stable dose of ICS throughout the treatment period. The intervention must have been administered for a minimum of four weeks. Inhaled short-acting beta2-agonists and short courses of oral corticosteroids were permitted as rescue interventions. |
| Outcomes | <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of participants with asthma exacerbations requiring a rescue short course of systemic corticosteroids. <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Other measures of severity of exacerbations, such as hospital admissions. • Measures reflecting long-term asthma control, such as pulmonary function tests, symptom scores, days or nights or both without symptoms, quality of life, use of rescue fast-acting beta2-agonists and participant satisfaction. • Measures of inflammation, such as eosinophilia, serum eosinophil cationic protein and sputum eosinophils. • Adverse events including rates of clinical and biochemical adverse events. • Withdrawals. |

단원 X

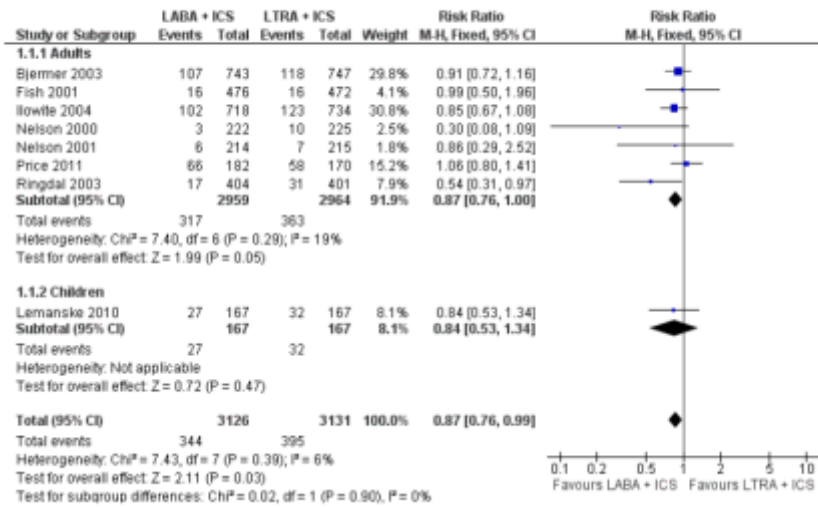
핵심질문 및 근거표

Comparison 1. Long-acting β_2 -agonists + ICS versus leukotriene receptor antagonists + ICS

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|----------------------|
| 1 Participants with one or more exacerbations requiring systemic corticosteroids | 8 | 6257 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.87 [0.76, 0.99] |
| 1.1 Adults | 7 | 5923 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.87 [0.76, 1.00] |
| 1.2 Children | 1 | 334 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.84 [0.53, 1.34] |
| 2 Morning PEF: L/min change from baseline | 11 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 15.36 [11.35, 19.37] |
| 2.1 Adults | 11 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 15.36 [11.35, 19.37] |
| 3 Evening PEF: L/min change from baseline | 10 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 12.64 [10.11, 15.17] |
| 3.1 Adults | 10 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 12.64 [10.11, 15.17] |
| 4 FEV ₁ : L, % change from baseline | 10 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 0.08 [0.05, 0.10] |
| 4.1 Adults | 10 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 0.08 [0.05, 0.10] |
| 5 % fall in FEV ₁ postexercise | 2 | 358 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 3.07 [0.68, 5.47] |
| 5.1 Adults | 1 | 70 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 2.8 [-1.48, 7.08] |
| 5.2 Children | 1 | 288 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 3.20 [0.31, 6.09] |
| 6 FEV ₁ : L, % change from baseline | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 6.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 7 FEV ₁ : % of predicted end of treatment | 1 | | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Totals not selected |
| 7.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 8 Rescue-free days: % change from baseline | 5 | 2612 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 9.18 [5.39, 12.98] |
| 8.1 Adults | 5 | 2612 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 9.18 [5.39, 12.98] |
| 9 Rescue medication use: puffs/d change from baseline | 7 | 4055 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.49 [-0.75, -0.24] |
| 9.1 Adults | 7 | 4055 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.49 [-0.75, -0.24] |
| 10 Global asthma QoL AQLQ score (higher is better): change from baseline | 4 | 3243 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.12 [0.05, 0.19] |
| 10.1 Adults | 4 | 3243 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.12 [0.05, 0.19] |
| 11 Symptom-free days: % change from baseline | 6 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 7.09 [3.66, 10.52] |
| 11.1 Adults | 6 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | 7.09 [3.66, 10.52] |
| 12 Daytime symptom scores (high is worse): change from baseline | 5 | 3823 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.18 [-0.25, -0.12] |
| 12.1 Adults | 5 | 3823 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.18 [-0.25, -0.12] |
| 13 Morning symptoms: change from baseline | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 13.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |

| | | | | |
|---|----|------|-------------------------------------|----------------------|
| 14 Night-time symptom score (five-point scale, higher score is worse): change from baseline | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 14.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 15 Change in number of night awakenings per week: change from baseline | 4 | 4214 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.12 [-0.19, -0.06] |
| 15.1 Adults | 4 | 4214 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.12 [-0.19, -0.06] |
| 16 Change in % of nights with no awakenings per week: change from baseline | 2 | 673 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 6.89 [2.87, 10.91] |
| 16.1 Adults | 2 | 673 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 6.89 [2.87, 10.91] |
| 17 Rescue-free nights (%): change from baseline | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 17.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 18 Withdrawals for any reason | 13 | 6960 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.84 [0.74, 0.96] |
| 18.1 Adults | 12 | 6652 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.84 [0.74, 0.95] |
| 18.2 Children | 1 | 308 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.25 [0.34, 4.57] |
| 19 Withdrawals due to adverse events | 12 | 6591 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.01 [0.79, 1.29] |
| 19.1 Adults | 11 | 6291 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.01 [0.79, 1.29] |
| 19.2 Children | 1 | 300 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 20 Withdrawals due to poor asthma control/asthma exacerbation | 8 | 5354 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.87 [0.49, 1.56] |
| 20.1 Adults | 8 | 5354 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.87 [0.49, 1.56] |
| 21 Participants with one or more exacerbations requiring hospital admission | 6 | 4675 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.34 [0.68, 2.67] |
| 21.1 Adults | 5 | 4345 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.37 [0.67, 2.79] |
| 21.2 Children | 1 | 330 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.0 [0.06, 15.85] |
| 22 Serious adverse events | 9 | 6288 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.33 [0.99, 1.79] |
| 22.1 Adults | 7 | 5658 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.35 [1.00, 1.82] |
| 22.2 Children | 2 | 630 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.0 [0.20, 4.91] |
| 23 Death | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 23.1 Adults | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 24 Headache | 10 | 6187 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.07 [0.90, 1.26] |
| 24.1 Adults | 10 | 6187 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.07 [0.90, 1.26] |
| 25 Cardiovascular events | 5 | 5163 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.09 [0.77, 1.53] |
| 25.1 Adults | 5 | 5163 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.09 [0.77, 1.53] |
| 26 Oral moniliasis | 6 | 5203 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.86 [1.00, 3.44] |
| 26.1 Adults | 6 | 5203 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.86 [1.00, 3.44] |
| 27 Osteopenia/osteoporosis | 2 | 2963 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.56 [0.12, 2.63] |
| 27.1 Adults | 2 | 2963 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.56 [0.12, 2.63] |
| 28 Elevated liver enzymes | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 28.1 Adults | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 29 Overall adverse events | 10 | 6277 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.02 [0.99, 1.06] |
| 29.1 Adults | 9 | 5977 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.03 [0.99, 1.07] |
| 29.2 Children | 1 | 300 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.79 [0.47, 1.31] |
| 30 Participants' treatment satisfaction | 3 | 2020 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.12 [1.04, 1.20] |
| 30.1 Adults | 3 | 2020 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.12 [1.04, 1.20] |
| 31 Participants switched/received additional treatment | 1 | 342 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.01 [6.35, 0.16] |
| 31.1 Adults | 1 | 342 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.01 [6.35, 0.16] |
| 32 Change from baseline in serum eosinophils ($\times 10^9/L$) | 2 | 2787 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.04 [0.02, 0.05] |
| 32.1 Adults | 2 | 2787 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.04 [0.02, 0.05] |

Figure 3. Forest plot of comparison: 1 Leukotriene receptor antagonists + ICS versus Long-acting β 2-agonists + ICS, outcome: 1.1 Participants with one or more exacerbations requiring systemic corticosteroids.



6. Formoterol과 budesonide 복합제는 급성악화 감소와 증상 호전을 유도할 수 있어 유지요법 및 증상완화제로 사용이 가능하다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 6).

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Kew KM/2013 |
| Title | Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children |
| Methods | We searched the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials, online trial registries and drug company websites. The most recent search was conducted in November 2013. We included randomised trials of parallel-group design of at least 12 weeks' duration. |
| Participants | Adults and children with a diagnosis of chronic asthma. We accepted study-defined asthma and recorded the definition of asthma used in the studies. We did not include studies conducted in an ER setting. |
| Interventions | Eligible treatment group intervention Any dose of combined budesonide and formoterol delivered through a single inhaler for maintenance and reliever therapy (SiT). Eligible control group treatment Combination ICS/LABA inhalers (fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol) at a higher maintenance steroid dose than the maintenance dose in the SiT group, with additional fast-acting beta2-agonist inhaler for symptom relief. |
| Outcomes | Primary outcomes 1. Exacerbations requiring hospitalisation. 2. Exacerbations requiring oral corticosteroids. 3. Serious adverse events (including mortality and life threatening events). Secondary outcomes 1. Severe exacerbations (composite outcome of hospitalisation/ER visit). 2. Diary card morning and evening peak expiratory flow (PEF, L/min). 3. Clinic spirometry (FEV ₁ , mL). 4. Number of rescue medication puffs required per day. |

5. Days with symptoms/symptom-free days (%)
6. Nocturnal awakenings (%)
7. Quality of life.

Result

Comparison 1. SiT versus higher-dose ICS/LABA + SABA

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|----------------------------------|----------------------|
| 1 Participants with exacerbations requiring oral steroids | 4 | 9096 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.75 [0.65, 0.87] |
| 1.1 SiT versus higher flut/salm | 3 | 6110 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.77 [0.65, 0.92] |
| 1.2 SiT versus higher bud/form | 2 | 2986 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.68 [0.51, 0.91] |
| 2 Participants with serious adverse events | 4 | 9130 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.92 [0.74, 1.13] |
| 2.1 SiT versus higher flut/salm | 3 | 6128 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.92 [0.73, 1.17] |
| 2.2 SiT versus higher bud/form | 2 | 3002 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.89 [0.58, 1.37] |
| 3 Participants with severe exacerbations (hospitalisation or ER visit) | 3 | 7768 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.72 [0.57, 0.90] |
| 3.1 SiT versus higher flut/salm | 3 | 6118 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.67 [0.51, 0.86] |
| 3.2 SiT versus higher bud/form | 1 | 1650 | Odds Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.96 [0.58, 1.57] |
| 4 Morning PEF (L/min) | 2 | 5624 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.46 [-3.85, 0.94] |
| 4.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 3965 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.74 [-4.55, 1.06] |
| 4.2 SiT versus higher bud/form | 1 | 1659 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -0.7 [-5.29, 3.89] |
| 5 Evening PEF (L/min) | 2 | 5624 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | 0.11 [-2.24, 2.46] |
| 5.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 3965 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | 0.38 [-2.39, 3.15] |
| 5.2 SiT versus higher bud/form | 1 | 1659 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -0.6 [-5.06, 3.86] |
| 6 FEV ₁ predose (mL) | 3 | 7566 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | 19.35 [2.72, 35.98] |
| 6.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 3819 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | 20.06 [-4.42, 44.54] |
| 6.2 SiT versus higher bud/form | 2 | 3747 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | 18.75 [-3.91, 41.41] |
| 7 Rescue medication puffs required per day | 3 | 7725 | Mean Difference (Random, 95% CI) | -0.09 [-0.27, 0.09] |
| 7.1 SiT versus higher flut/salm | 3 | 6066 | Mean Difference (Random, 95% CI) | -0.11 [-0.35, 0.13] |
| 7.2 SiT versus higher bud/form | 1 | 1659 | Mean Difference (Random, 95% CI) | -0.03 [-0.15, 0.09] |
| 8 Symptoms (ACQ-5) | 2 | 4432 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -0.04 [-0.07, 0.00] |
| 8.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 4432 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -0.04 [-0.07, 0.00] |
| 9 Symptom-free days (%) | 2 | 5644 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.16 [-2.99, 0.68] |
| 9.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 3985 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.30 [-3.47, 0.87] |
| 9.2 SiT versus higher bud/form | 1 | 1659 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -0.80 [-4.23, 2.63] |
| 10 Nocturnal awakenings (%) | 2 | 5624 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.08 [-2.13, -0.03] |
| 10.1 SiT versus higher flut/salm | 2 | 3965 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -1.11 [-2.34, 0.11] |

단원 X

핵심결과만 뒷면 표

7. 5단계 치료에서 경구스테로이드는 최소한의 용량으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 7)

| | |
|---------------|---|
| Author/yr | Mash BRJ, 2009 |
| Title | Inhaled versus oral steroids for adults with chronic asthma |
| Methods | The Cochrane Airways Group trials register was searched and experts in the field were contacted. Searches were current as of August 2008. Randomised controlled trials of at least 4 weeks duration. |
| Participants | Trials included persons over the age of 15 years with chronic asthma. |
| Interventions | Trials comparing inhaled steroids and oral prednisolone or prednisone were included. Only studies with adequately controlled prospective comparisons of the two regimens in the same participants were chosen. Studies that evaluated the steroid sparing effect of adding inhaled to oral were not included. |
| Outcomes | Measures of nocturnal and daytime symptom frequency, peak expiratory flow (PEF) (L/min), forced expiratory volume at one second (FEV ₁) (L), Vital Capacity (VC) (L), number of acute attacks requiring medical attention and quality of life assessments were used to compare therapeutically equivalent doses of inhaled and oral steroids. |

Results

| Comparison 1. Budesonide 400mcg vs Prednisolone 5mg | | | | |
|---|----------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
| 1 PEF-AM | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 14.00 [-27.16, 55.16] |
| 2 PEF-PM | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.0 [-40.24, 36.24] |
| 3 Total symptom score | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Not estimable |
| 4 Total (24hr) inhaler usage | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.9 [-2.03, 0.23] |
| 5 PEF Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 1.0 [-7.65, 9.65] |
| 6 FEV1 Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Not estimable |
| 7 FVC Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.0 [-7.55, 5.55] |

| Comparison 2. Budesonide 800 mcg vs Prednisolone 10mg | | | | |
|---|----------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------|
| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
| 1 PEF-AM | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.0 [-42.18, 38.18] |
| 2 PEF-PM | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -9.0 [-47.61, 29.61] |
| 3 Total symptom score | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.30 [-0.46, 1.06] |
| 4 Total (24hr) inhaler usage | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.45 [-0.41, 1.31] |
| 5 PEF Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.0 [-10.65, 6.65] |
| 6 FEV1 Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 1.0 [-6.60, 8.60] |
| 7 FVC Clinic (% predicted) | 1 | 56 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.0 [-7.55, 5.55] |

Comparison 3. Beclomethasone 1200 mcg vs Prednisolone 12.5mg

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|-------------------------------------|-----------------------|
| 1 AFM - AM pre-bronchodilator | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.70 [-31.70, 30.30] |
| 2 AFM - AM post bronchodilator | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.40 [-36.16, 33.36] |
| 3 AFM - PM pre bronchodilator | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.90 [-34.31, 30.51] |
| 4 AFM-PM post bronchodilator | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -3.70 [-40.82, 33.42] |
| 5 Diurnal variation | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.02 [-0.11, 0.07] |
| 6 FEV1 | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.20 [-0.32, 0.72] |
| 7 Mean AM post-bronchodilator % change | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.30 [-16.30, 13.70] |
| 8 Mean PM post bronchodilator % change | 1 | 36 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.0 [-12.19, 8.19] |

Comparison 4. Beclomethasone 2000 mcg vs Prednisolone 10mg

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------|
| 1 FEV1 (% predicted) | 1 | 34 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 2.0 [-9.14, 13.14] |
| 2 SVC | 1 | 34 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Not estimable |
| 3 PEF (% predicted) | 1 | 34 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 6.0 [-2.84, 14.84] |

Side-effect data were reported too variably to permit comparisons. A 30% incidence was reported in one study in patients receiving prednisolone 5 mg/day, none were reported in patients on inhaled steroids.

8. 65세 이상의 천식 환자에게 흡입스테로이드대신 항류코트리엔제를 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 8).

| | |
|--------------------------|--|
| Author, year publication | Horiguchi T et al. |
| Title | Comparative Evaluation of the Leukotriene Receptor Antagonist Pranlukast versus the Steroid Inhalant Fluticasone in the Therapy of Aged Patients with Mild Bronchial Asthma |
| Method | randomised, non-blind, non-placebo, parallel-group, 8-week study, single center study in patients with mild asthma (GINA 2003 step 1 or 2) |
| Participants | Mild asthma (GINA 2003 step 1 or 2) Inclusion - aged ≥65 years - at least 20 % reversible with the use of β2 stimulants Exclusion Patients who exhibiting evident low attenuation areas on computer tomographs were excluded. |
| Interventions | Pranlukast 450mg/day vs. Fluticasone 200 μg/day |
| Outcomes | Symptom score Morning PEF Frequency of the use of β2 agonist Peripheral blood eosinophil Serum ECP FEV ₁ |

| | | |
|---|--------------------|--|
| Risk of Bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation | Unclear | No specific description regarding method of randomization. |
| Allocation concealment | High risk | Non blind study, no placebo study |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | High risk | Non blind study, no placebo study |
| All outcomes | | |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | High risk | Non blind study, no placebo study |
| All outcomes | | |
| Incomplete outcome data | Low risk | 21/21 Pranlukast group, 19/20 Fluticasone group |
| Selective reporting (reporting bias) | High risk | This study is not registered with ClinicalTrials.gov. |

9. 흡입스테로이드와 흡입지속성베타작용제 병합요법에도 잘 조절이 되지 않는 천식 환자에서 tiotropium 추가요법을 권고한다(근거수준: 높음, 권고 강도: 강함, 근거표 9).

| | |
|--------------------------|---|
| Author, year publication | Fardon, 2008 |
| Title | A proof of concept study to evaluate stepping down the dose of fluticasone in combination with salmeterol and tiotropium in severe persistent asthma |
| Method | Single center, Randomized placebo-controlled, crossover study (N=18) |
| Participants | Inclusion criteria - FEV ₁ ≤ 65% predicted, FVC < 80% predicted - ≥ 18 years old - positive reversibility: at least 15% improvement to ipratropium bromide and salbutamol Exclusion criteria - upper respiratory tract infection- the use of oral corticosteroids in the 3 months preceding screening day |
| Interventions | Fluticasone/salmeterol vs. Fluticasone/salmeterol/tiotropium for 4 weeks |
| Outcomes | 1. pulmonary function: FEV ₁ , FVC, FEF ₂₅₋₇₅ 2. Quality of life: mini-AQLQ 3. Inflammation marker: FeNO, ECP |
| Results | 1. Mean lung function |

| | FP/SM/PL | FP/SM/TIO |
|--------------------------|-------------|-------------|
| FEV ₁ (L) | 1,73 (0,12) | 1,79 (0,12) |
| FEV ₁ (%) | 60 (3,1) | 62 (2,9) |
| FVC (L) | 2,57 (0,19) | 2,68 (0,19) |
| FVC (%) | 72 (3,1) | 75 (2,8) |
| FEF ₂₅₋₇₅ (L) | 1,24 (0,1) | 1,21 (0,09) |
| FEF ₂₅₋₇₅ (%) | 36 (2,5) | 36 (2,4) |

2. Mean mini-AQLQ scores for each domain and for overall score

| | FP/SM/PL | FP/SM/TIO |
|-------------|------------|------------|
| Overall | 5,3 (0,35) | 5,3 (0,35) |
| Activity | 5,6 (0,4) | 5,6 (0,4) |
| Symptoms | 5,4 (0,3) | 5,4 (0,31) |
| Emotions | 5,0 (0,49) | 5,1 (0,44) |
| Environment | 5,0 (0,4) | 5,0 (0,4) |

Risk of Bias

| Bias | Authors' judgement |
|---|--------------------|
| Random sequence generation | High risk |
| Allocation concealment | High risk |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | High risk |
| Detection bias | High risk |
| Incomplete outcome data | High risk |
| Selective reporting | Low risk |
| Others | High risk |

Author, year publication Peters, 2010

| | |
|---------------|--|
| Title | Tiotropium Bromide Step-Up Therapy for Adults with Uncontrolled Asthma |
| Method | Multi-centers, double-blind, triple-dummy, crossover RCT, 14 weeks |
| Participants | Grants from the National Heart, Lung, and Blood Institute (N=210) Inclusion criteria - uncontrolled asthma in spite of inhaled corticosteroid (night awakening \geq 2/week, rescue inhaler use \geq 6 times/week) - \geq 18 years old - non-smoker or ex-smoker (<10 pack-year) - positive reversibility (+) Exclusion criteria use of any prohibited drug including other asthma medications or medications contraindicated in the study insert of study drugs, significant medical illnesses or lung diseases other than asthma, vocal cord dysfunction, respiratory tract infection or significant asthma exacerbation in the previous 4 weeks, history of life-threatening asthma in the past 5 years, pregnant or not using acceptable birth control methods if of childbearing potential, hyposensitization therapy other than an established maintenance regimen, and inability to effectively use drug delivery devices used in the study |
| Interventions | Tiotropium (18 μ g/day) + beclomethasone (80 μ g/day) Vs. Salmeterol (100 μ g/day) + beclomethasone or double-dose beclomethasone |
| Outcomes | 1. Primary end-point : morning PEF 2. Secondary end-points - asthma-control days - rescue-bronchodilator use - asthma exacerbations- use of health care services - biomarkers of airway inflammation - Asthma Control Questionnaire (ACQ) - Asthma Symptom Utility Index, - Asthma Quality-of-Life Questionnaire (AQLQ) |

Results

Outcome variables

| Variable | Mean Difference in Change from Baseline | | | | | |
|--|---|---------|---------------------------|---------|--------------------------------------|---------|
| | Tiotropium vs. Double-Glucocorticoid | P Value | Tiotropium vs. Salmeterol | P Value | Salmeterol vs. Double-Glucocorticoid | P Value |
| Morning PEF — liters/min | 25.8 (14.4 to 37.1) | <0.001 | 6.4 (-4.8 to 17.5) | 0.26 | 19.4 (9.4 to 29.4) | <0.001 |
| Evening PEF — liters/min | 35.3 (24.6 to 46.0) | <0.001 | 10.6 (-0.1 to 21.3) | 0.05 | 24.7 (15.2 to 34.3) | <0.001 |
| Albuterol rescue use — puffs/day | -0.05 (-0.24 to 0.14) | 0.63 | 0.04 (-0.13 to 0.22) | 0.63 | -0.09 (-0.27 to 0.09) | 0.33 |
| Mean daily-symptom score | -0.11 (-0.16 to -0.06) | <0.001 | -0.04 (-0.09 to 0.01) | 0.10 | -0.07 (-0.12 to -0.02) | 0.005 |
| Proportion of asthma-control days | 0.079 (0.019 to 0.140) | 0.01 | -0.009 (-0.070 to 0.053) | 0.78 | 0.088 (0.028 to 0.148) | 0.004 |
| Prebronchodilator FEV ₁ — liters | 0.10 (0.03 to 0.17) | 0.004 | 0.11 (0.04 to 0.18) | 0.003 | 0.00 (-0.08 to 0.07) | 0.89 |
| Asthma Symptom Utility Index score | 0.03 (0.00 to 0.06) | 0.09 | -0.01 (-0.04 to 0.02) | 0.38 | 0.04 (0.01 to 0.07) | 0.005 |
| Asthma Control Questionnaire score | -0.18 (-0.34 to -0.03) | 0.02 | 0.09 (-0.04 to 0.23) | 0.18 | -0.28 (-0.41 to -0.15) | <0.001 |
| Asthma Quality-of-Life Questionnaire score | 0.10 (-0.07 to 0.27) | 0.24 | -0.13 (-0.28 to 0.02) | 0.09 | 0.23 (0.09 to 0.37) | 0.002 |
| FEV ₁ after 4 puffs of albuterol — liters | 0.04 (0.01 to 0.08) | 0.01 | 0.07 (0.05 to 0.10) | <0.001 | -0.03 (-0.06 to 0.00) | 0.06 |

Asthma exacerbation

| | Tio/beclomethasone | Sal/beclomethasone |
|--|--------------------|--------------------|
| | 9/189 | 16/195 |

Risk of Bias

| Bias | Authors' judgement |
|---|--------------------|
| Random sequence generation | low risk |
| Allocation concealment | low risk |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | low risk |
| Detection bias | low risk |
| Incomplete outcome data | low risk |
| Selective reporting | Low risk |
| Others | unclear risk |

| | |
|--------------------------|--|
| Author, year publication | Kerstjen, 2011 |
| Title | Tiotropium improves lung function in patients with severe uncontrolled asthma: A randomized controlled trial |
| Method | Multi-centers, double-blind crossover RCT, 8 weeks, (n=107) Supported by Boehringer Ingelheim and Pfizer. |
| Participants | Inclusion criteria - 18-75 years old- ACQ >1,5 - 15% of PEF or FEV ₁ or a PEF variability 15 - Smoking Hx < 10 pack-year - asthma duration > 5 years Exclusion criteria - Myocardial infarction < 6 months - Heart failure (NYHA III or IV) - unstable arrhythmias - active tuberculosis - persistent alcohol abuser - pulmonary rehabilitation program (+) - allergy to anticholinergics |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Interventions - use of beta-blocker
 - use of omalizumab or prednisolone (>5 mg/day)
 ICS/LABA/Tiotropium (5 ug/d) vs. ICS/LABA/Tiotropium (10ug/d) vs. ICS/LABA/Placebo for 8 weeks

Outcomes Primary end-point : peak FEV₁
 Secondary end-point: trough FEV₁ and peak and trough FVC, The area under the curve (AUC) of the first 3 hours of FEV₁ (FEV₁ AUC_{0-3h}) and FVC (FVC AUC_{0-3h}), weekly means of predose morning and evening PEF and FEV₁, asthma symptoms (5-point rating scale), use of rescue medication in the last 5 weeks of treatment, asthma symptom-free days, and Mini-Asthma Quality of Life Questionnaire (Mini-AQLQ)

Results
 Efficacy analysis

| Analysis of efficacy at week 8 | | | |
|--|------------|--------------|---------|
| Comparison | Difference | 95% CI | P value |
| Peak FEV₁ response (mL; primary end point) | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 139 | 96 to 181 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 170 | 128 to 213 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 32 | –11 to 75 | .40* |
| Trough FEV₁ response (mL) | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 86 | 41 to 132 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 113 | 67 to 159 | <.002 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 26 | –20 to 72 | .31* |
| AUC_{0-3h} FEV₁ response (mL) | | | |
| 5 µg Tiotropium–Placebo | 126 | 87 to 165 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 148 | 109 to 188 | <.0011 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 22 | –17 to 62 | .17* |
| FVC peak response (mL) | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 121 | 67 to 175 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 107 | 53 to 162 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | –14 | –68 to 41 | <.001* |
| Trough FVC response (mL) | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 127 | 67 to 187 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 119 | 60 to 179 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | –7 | –67 to 52 | .004* |
| AUC_{0-3h} FVC response (mL) | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 116 | 69 to 163 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 97 | 51 to 144 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | –19 | –65 to 28 | <.001* |
| AUC_{0-24h} FEV₁ [mL]† | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 86 | 35 to 138 | .001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 90 | 38 to 142 | .001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 4 | –48 to 55 | .08* |
| Morning PEF (L/min), average for weeks 4-8 | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 7.9 | 1.2 to 14.7 | .02 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 15.3 | 8.6 to 22.0 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 7.4 | 0.7 to 14.1 | .03 |
| Evening PEF (L/min), average for weeks 4-8 | | | |
| 5 µg Tiotropium–placebo | 14.7 | 6.8 to 22.5 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–placebo | 23.3 | 15.4 to 31.1 | <.001 |
| 10 µg Tiotropium–5 µg tiotropium | 8.6 | 0.8 to 16.5 | .03 |

| Risk of Bias | |
|---|--------------------|
| Bias | Authors' judgement |
| Random sequence generation | low risk |
| Allocation concealment | low risk |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | unclear risk |
| Detection bias | Unclear risk |
| Incomplete outcome data | low risk |
| Selective reporting | low risk |
| Others | unclear risk |

| | |
|--------------------------|---|
| Author, year publication | Bateman, 2011 |
| Title | Tiotropium is noninferior to salmeterol in maintaining improved lung function in B16-Arg/Arg patients with asthma |
| Method | Multi-centers, double-blind, double-dummy, parallel RCT, 16 weeks |
| Participants | Inclusion criteria - 18-67 years old - B16-Arg/Arg genotype (+) - 400 to 1000 mcg budesonide user - improvement in FEV ₁ of at least 12% and 200 mL after sequential inhalation of 80 mg of ipratropium bromide and 400 mg of salbutamol) - prebronchodilator FEV ₁ ≤ 90% Exclusion criteria - smoking history (>10packs/y) - COPD - serious concomitant illnesses - concomitant respiratory medications) |
| Interventions | ICS (budesonide)/Tiotropium Respimat (5 μg/day) vs. ICS(budesonide)/salmeterol (100 μg/day) or ICS(budesonide)/placebo |
| Outcomes | Primary end-point : - mean weekly morning predose PEF change Secondary end-point: - morning and evening predose PEF, - morning and evening predose FEV ₁ , - asthma symptoms - use of rescue medication - asthma symptom-free days, - level of asthma control - Adverse events - mini-Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ) |

Results

The Primary analysis of efficacy

| The primary analysis of efficacy | | | | | | | | |
|---------------------------------------|--|-------------------------|-------------------------|-----------------------|--------------------|------------------|------------------------------|---------------------------|
| | Mean weekly morning predose PEF (L/min)* | | | Treatment differences | | | | |
| | Placebo (n = 125) | Tiotropium (n = 128) | Salmeterol (n = 134) | Comparison | Difference (SE) | 95% CI | Noninferiority: [§] | Superiority: [§] |
| End of trial | 333.3 (4.84) | 354.0 (4.87) | 354.8 (4.64) | Placebo-tiotropium | -20.70 (6.375) | -33.241 to -8.16 | - | 0.001 |
| Change from baseline to end of trial† | -24.6 (4.84) | -3.9 (4.87) | -3.2 (4.64) | Placebo-salmeterol | -21.48 (6.319) | -33.912 to -9.06 | - | 0.001 |
| | | | | Tiotropium-salmeterol | -0.78 (6.261) | -13.096 to 11.53 | 0.002 | - |

The secondary efficacy

| Secondary efficacy end points (change from baseline to week 16) | | | | | | | |
|---|----------------|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| | Baseline* | Change from baseline to week 16* | | | Estimated treatment difference (95% CI), P value | | |
| | | Placebo (n = 125) | Tiotropium (n = 128) | Salmeterol (n = 134) | Superiority | | Noninferiority† |
| | | | | | Placebo vs tiotropium | Placebo vs salmeterol | Tiotropium vs salmeterol |
| Mean weekly evening predose PEF (L/min)‡ | 369.75 (0.000) | -29.65 (5.198) | -6.09 (5.242) | -9.44 (4.990) | -23.559 (-37.043 to -10.1), .001 | -20.206 (-33.567 to -6.84), .001 | 3.353 (-9.882 to 16.59), .001 |
| Mean weekly predose FEV ₁ (L)‡ | | | | | | | |
| Morning | 2.291 (0.000) | -0.10 (0.029) | 0.01 (0.030) | -0.01 (0.028) | -0.113 (-0.189 to -0.036), .004 | -0.091 (-0.166 to -0.015), .019 | 0.022 (-0.053 to 0.097), .069 |
| Evening | 2.332 (0.000) | -0.12 (0.031) | 0.01 (0.031) | -0.04 (0.029) | -0.128 (-0.207 to -0.048), .002 | -0.076 (-0.155 to 0.003), .059 | 0.052 (-0.027 to 0.130), .011 |
| Limited activities‡ | 1.541 (0.000) | 0.066 (0.049) | -0.080 (0.049) | -0.111 (0.047) | 0.146 (0.019 to 0.274), .025 | 0.178 (0.051 to 0.304), .006 | 0.031 (-0.093 to 0.156), NA |
| Rescue medication use (puffs/d [24-h period])‡ | 1.547 (0.000) | 0.294 (0.191) | -0.074 (0.193) | -0.273 (0.184) | 0.368 (-0.129 to 0.864), .146 | 0.567 (0.075 to 1.060), .024 | 0.200 (-0.288 to 0.687), NA |
| Asthma symptoms, day time‡ | 1.701 (0.000) | 0.015 (0.054) | -0.088 (0.054) | -0.221 (0.053) | 0.102 (-0.039 to 0.244), .155 | 0.235 (0.095 to 0.376), .001 | 0.133 (-0.005 to 0.271), NA |
| Nighttime waking‡ | 1.217 (0.000) | -0.035 (0.034) | -0.024 (0.034) | -0.085 (0.033) | -0.012 (-0.100 to 0.077), .797 | 0.049 (-0.039 to 0.138), .272 | 0.061 (-0.026 to 0.148), NA |
| Shortness of breath‡ | 1.682 (0.000) | 0.013 (0.057) | -0.055 (0.057) | -0.196 (0.055) | 0.068 (-0.081 to 0.216), .370 | 0.209 (0.062 to 0.356), .005 | 0.142 (-0.003 to 0.286), NA |
| Asthma symptom-free days per week‡ | 1.403 (0.000) | -0.175 (0.174) | -0.067 (0.175) | 0.445 (0.167) | -0.108 (-0.559 to 0.344), .639 | -0.620 (-1.068 to -0.172), .007 | -0.512 (-0.955 to -0.069), NA |
| Mini-AQLQ overall score | 5.175 (0.000) | 0.039 (0.067) | 0.131 (0.068) | 0.280 (0.064) | -0.091 (-0.265 to 0.082), .302 | -0.240 (-0.413 to -0.068), .006 | -0.149 (-0.320 to 0.022), NA |
| Morning predose spirometric measurements (L)§ | | | | | | | |
| FEV ₁ | 2.395 (0.000) | -0.105 (0.030) | 0.044 (0.030) | 0.062 (0.029) | -0.149 (-0.227 to -0.071), <.001 | -0.167 (-0.244 to -0.090), <.001 | 0.018 (-0.094 to 0.059), .409 |
| FVC | 3.453 (0.000) | -0.100 (0.034) | 0.035 (0.034) | 0.021 (0.033) | -0.135 (-0.223 to -0.047), .003 | -0.121 (-0.209 to -0.034), .007 | 0.013 (-0.073 to 0.100), .035 |

Risk of Bias

| | |
|---|--------------------|
| Bias | Authors' judgement |
| Random sequence generation | low risk |
| Allocation concealment | low risk |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | unclear risk |
| Detection bias | Unclear risk |
| Incomplete outcome data | low risk |
| Selective reporting | low risk |
| Others | unclear risk |

Author, year publication Kerstjen, 2012

Title Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy
 Method Two replicate, multi-centers, double-blind, parallel RCT, 48 weeks
 Supported by Boehringer Ingelheim and Pfizer.
 Participants
 Inclusion criteria
 - 18-75 years old
 - ACQ > 1.5
 - 15% of PEF or FEV₁ or a PEF variability 15
 - Smoking Hx < 10 pack-year
 - asthma duration > 5 years
 - past exacerbation within 1 year ≥ 1
 - post-bronchodilator FEV₁ ≤ 80%, FEV₁/FVC ≤ 70%
 Exclusion criteria
 - Myocardial infarction < 6 months
 - Heart failure (NYHA III or IV)
 - unstable arrhythmias

Interventions
Outcomes

- active tuberculosis
- persistent alcohol abuser
- pulmonary rehabilitation program (+)
- allergy to anticholinergics
- use of beta-blocker
- use of omalizumab or prednisolone (> 5mg/day)

ICS/LABA/Tiotropium (5 ug/d) vs. ICS/LABA/Placebo for 48 weeks

Co-primary end-points:

- 1) the peak and trough FEV₁ response at week 24
- 2) time to the first severe asthma exacerbation

Secondary end-point: the peak and trough FEV₁ and FVC at each treatment visit, first worsening of asthma, morning and evening PEF, Quality of Life-5 Dimensions questionnaire, ACQ-7, AQLQ

Results

| Mean Difference between Tiotropium and Placebo in the Change from Baseline to Week 24 and Week 48 in the Two Trials.* | | | | |
|---|-----------------|---------------------------------------|-----------------|---------------------------------------|
| Measure and Week | Trial 1 | | Trial 2 | |
| | No. of Patients | Difference in Change mean (95% CI) | No. of Patients | Difference in Change mean (95% CI) |
| Forced expiratory volume in 1 sec | | | | |
| Peak at 0–3 hr (ml) | | | | |
| 24 wk† | 428 | 86 (20 to 152)‡ | 423 | 154 (91 to 217)§ |
| 48 wk | 417 | 73 (5 to 140)‡ | 403 | 152 (87 to 217)§ |
| Trough (ml) | | | | |
| 24 wk† | 428 | 88 (27 to 149)¶ | 422 | 111 (53 to 169)§ |
| 48 wk | 417 | 42 (-21 to 104) | 402 | 92 (32 to 151)¶ |
| Forced vital capacity | | | | |
| Peak (ml) | | | | |
| 24 wk | 428 | 89 (6 to 173)‡ | 423 | 94 (10 to 177)‡ |
| 48 wk | 417 | 125 (40 to 210)¶ | 403 | 114 (29 to 200)¶ |
| Trough (ml) | | | | |
| 24 wk | 428 | 136 (58 to 214)§ | 422 | 106 (25 to 186)¶ |
| 48 wk | 417 | 111 (31 to 190)¶ | 402 | 71 (-12 to 153) |
| Peak expiratory flow | | | | |
| Morning (liters/min) | | | | |
| 24 wk | 414 | 21.5 (12.7 to 30.4)§ | 407 | 23.3 (14.5 to 32.1)§ |
| 48 wk | 369 | 20.3 (11.3 to 29.4)§ | 378 | 14.0 (5.1 to 22.9)¶ |
| Evening (liters/min) | | | | |
| 24 wk | 413 | 22.0 (13.0 to 30.9)§ | 405 | 29.9 (20.7 to 39.1)§ |
| 48 wk | 369 | 22.6 (13.5 to 31.7)§ | 377 | 24.5 (15.1 to 33.8)§ |

Asthma exacerbation

| ICS/LABA/Tiotropium | ICS/LABA/placebo |
|---------------------|------------------|
| 122/453 | 149/454 |

Risk of Bias

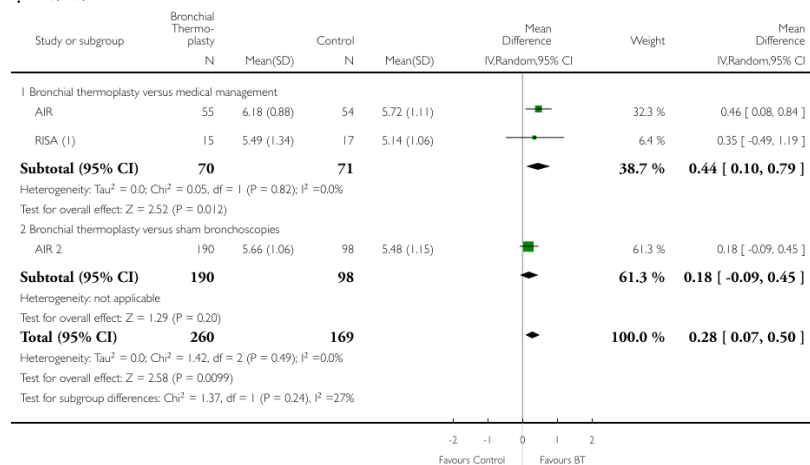
| Bias | Authors' judgement |
|---|--------------------|
| Random sequence generation | low risk |
| Allocation concealment | low risk |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | low risk |
| Detection bias | low risk |
| Incomplete outcome data | low risk |
| Selective reporting | Low risk |
| Others | unclear risk |

10. 중등증 혹은 중증 천식환자에서 기관지열성혈술(thermoplasty)를 고려할 수 있다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 10).

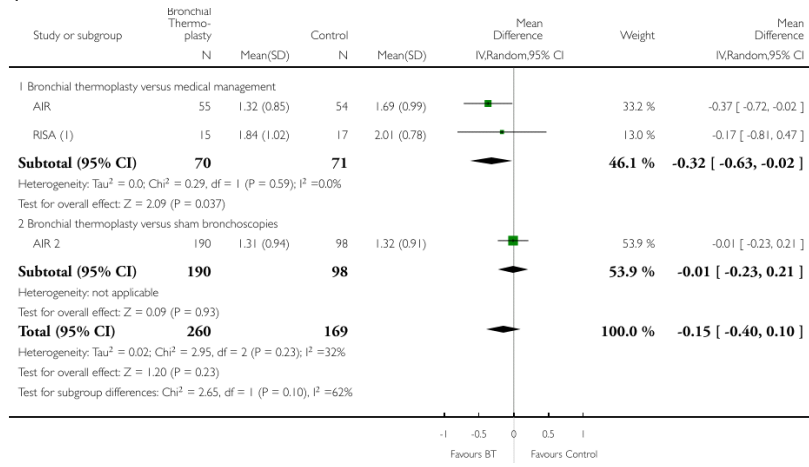
Torrego (2014)

| | |
|-----|--|
| 방법 | Systematic Review for Randomized controlled clinical trials that compared bronchial thermoplasty versus any active control 3RCTs 최종 선정 |
| 참여자 | Participants with moderate or severe persistent asthma according to the Global Initiative for Asthma (GINA) criteria 1. AIR trial: 112 participants (56 BT vs. 56 control) 2. RISA trial: 34 participants (17 BT vs. 17 control) 3. AIR2 trial: 288 participants (196 BT vs. 101 control) |
| 처치 | 중재시술: Thermoplasty 비교시술: usual care (AIR, RISA), Sham bronchoscopy (AIR2) |
| 결과 | 1. Health-related quality of life (HRQOL) evaluated through asthma-specific or generic questionnaires. i) Asthma-specific (e.g. Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ; Juniper 1994)); considering a change in the score of 0.5 points the threshold of clinical relevance). ii) Respiratory-specific (e.g. St. George's Respiratory Questionnaire; considering a change in the score of four points the threshold of clinical relevance (Jones 2002)). iii) Generic (e.g. Short Form (SF)-36 Questionnaire on health status; Nottingham Health Profile (NHP); World Health Organization (WHO) instrument on health-related quality of life (WHOQOL-100)). 2. Asthma control evaluated through validated questionnaires (e.g. Asthma Control Questionnaire (ACQ; Juniper 1999)); considering a change in the score of 0.5 points the threshold of clinical relevance. 3. Number of exacerbations, defined as any of the following. i) Exacerbations requiring hospital or intensive care unit admissions. ii) Exacerbations requiring emergency department visits or unscheduled healthcare visits. iii) Exacerbations resulting in a course of oral or systemic corticosteroids, or an increase in the regular required doses. 4. Serious adverse events, defined as any of the following. i) Fatal events, ii) Hospital admission, iii) Risk of death at the time of event, iv) A permanent or significant disability. |

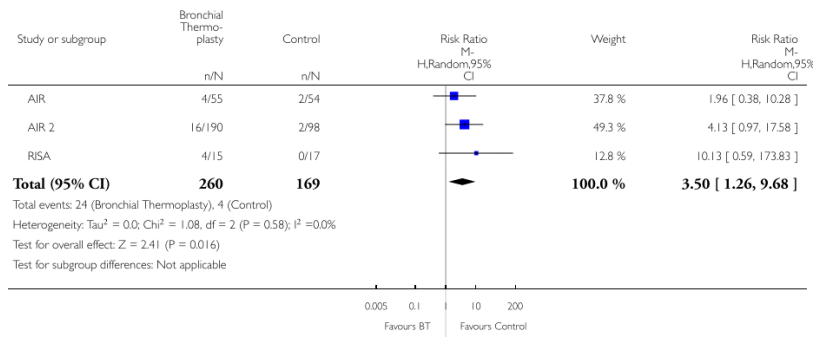
1. AQLQ



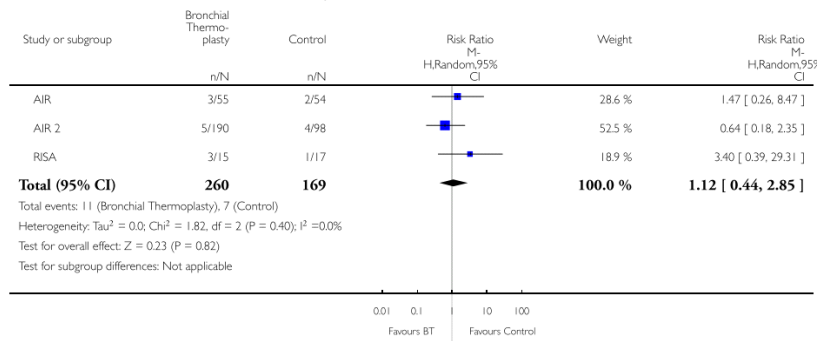
2. ACQ



3. Adverse Events during treatment period



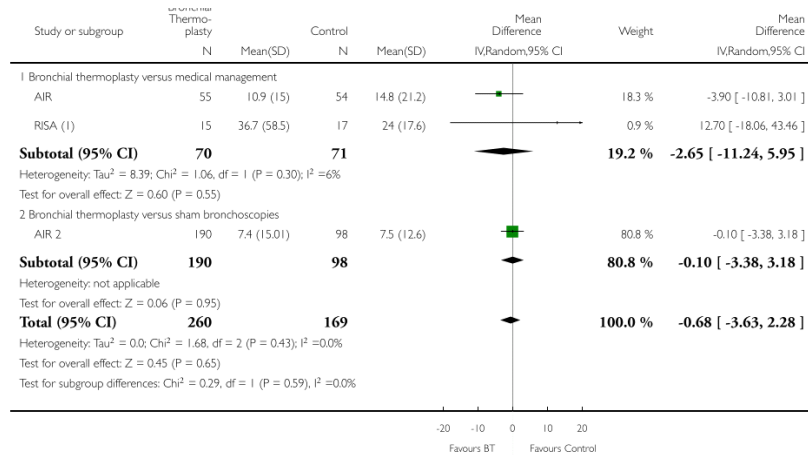
4. Adverse events after treatment period



단원 X

핵심질문
맞근거표

5. Rescue medication



비고 Published in Cochrane Review (2014)

11. 중증천식 환자에서 천식조절과 급성악화 예방을 위해 macrolide 유지요법을 권고하지 않는다(근거수준: 높음, 권고강도: 약함, 근거표 11).

단원 X

핵심질문 및 근거표

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Richeldi L, et al./2007 |
| Title | Macrolides for chronic asthma |
| Methods | <p>Trials were identified using the Cochrane Airways Group Specialised Register of trials which is derived from systematic searching of electronic databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, EMBASE and CINAHL, and handsearching of respiratory journals and meeting abstracts.</p> <p>The review was restricted to randomised controlled trials (RCT), which provide the strongest evidence for the efficacy of any medical treatment. Double blinded trials were preferred, but single blind and open studies were also reviewed for possible inclusion. Studies published in languages other than English were considered if the translated abstract indicated that the study was an RCT of macrolide therapy for asthma and a translator was sought.</p> |
| Participants | Children and adult patients with chronic asthma |
| Interventions | <p>Macrolides, administered for more than 4 weeks, versus placebo.</p> <p>Pooled data from studies comparing different macrolide therapy.</p> |
| Outcomes | <p>At least one of these primary outcomes were evaluated:</p> <ul style="list-style-type: none"> - asthmatic symptoms (including symptom scores) - asthma medication requirements - lung function (including peak expiratory flow, FEV₁ and thoracic gas volume) - nonspecific bronchial hyperreactivity (to histamine or methacholine) - lowest corticosteroid dose in steroid-requiring asthmatic patients <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - number and type of side-effects - number of study withdrawals - eosinophil count in peripheral blood samples and/or in sputum samples - eosinophilic cationic protein (ECP) measurements in serum and in sputum. |

Result

Comparison 1. Macrolide versus placebo - crossover studies

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------------------|----------------|---------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 1 FEV1 (L/min) | 2 | | Litres (Fixed, 95% CI) | 0.11 [-0.47, 0.69] |
| 2 FVC | 2 | | Litres (Fixed, 95% CI) | -0.05 [-0.31, 0.21] |
| 3 Symptoms (standardised scale) | 2 | 62 | SD units (Fixed, 95% CI) | -1.25 [-1.80, -0.70] |
| 4 Sputum ECP | 2 | 62 | mg/L (Fixed, 95% CI) | -1.45 [-1.78, -1.11] |
| 5 Serum ECP | 2 | 62 | mg/L (Fixed, 95% CI) | -12.84 [-15.67, -10.00] |
| 6 Blood eosinophils | 2 | 62 | 10(4)/mL (Fixed, 95% CI) | -33.50 [-36.11, -30.90] |
| 7 Blood neutrophils | 2 | 62 | 10(4)/mL (Fixed, 95% CI) | -42.94 [-75.70, -10.19] |
| 8 Sputum eosinophils | 2 | 62 | 10(4)/mL (Fixed, 95% CI) | -78.48 [-90.83, -66.14] |
| 9 Sputum neutrophils | 2 | 62 | 10(4)/mL (Fixed, 95% CI) | -70.08 [-108.25, -31.91] |
| 10 PC20 (methacholine) | 1 | | Number of doses (Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 11 PC20 (sulpyrine) | 1 | | Number of doses (Fixed, 95% CI) | Totals not selected |

Comparison 2. Macrolide versus placebo - parallel group studies

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|------------------------------------|----------------|---------------------|--|---------------------|
| 1 FEV1 (L/min) | 1 | | Litres (Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 2 FEV1 (standardised scale) | 2 | 115 | SD units (Fixed, 95% CI) | -0.22 [-0.60, 0.16] |
| 3 FEV1% predicted | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 4 Change in pm PEF | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 5 Change in am PEF | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 6 Day symptoms | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 7 Steroid reduction (continuous) | 2 | 67 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.32 [-0.81, 0.18] |
| 8 Steroid reduction (dichotomous) | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 9 Exacerbations | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 10 Study withdrawals | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 11 Nausea | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 12 Diarrhoea | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 13 Changes in liver function tests | 2 | 250 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 4.66 [0.88, 24.60] |

12. 급성악화 환자에서 전신스테로이드 사용은 환자의 사망, 재발, 입원 및 증상완화제 사용을 줄여주므로 조기 사용을 권고한다(근거수준: 높음, 권고 강도: 강함, 근거표 12).

Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids

| | |
|--------------|---|
| Authors | Rowe 2001 |
| Title | Early emergency department treatment of acute asthma with systemic corticosteroids |
| Method | Studies had to be randomised controlled trials (RCT) or quasi RCTs (allocation on days of the week, or some other method). |
| Participants | Studies including patients of any age (adults, children > 2 years or combined) presenting to an ED were considered for inclusion. If a trial also recruited patients from other settings who could be removed easily from the study (for example if stratified randomization was employed) the data would be included. |
| Intervention | The target intervention was the administration of IV, IM, or oral corticosteroids early (< 1 hour) in the ED treatment. Studies in which patients were admitted to the hospital and later given corticosteroids were excluded. The control intervention was the administration of placebo. Comparison of doses, delivery systems, or agents were included only if a placebo arm was incorporated. Details of co-interventions were recorded |

| | |
|----------|---|
| Outcomes | Primary outcomes The primary outcome was admission to hospital. Secondary outcomes Lung function Symptoms Adverse events |
|----------|---|

Comparison 1. Any steroid (po, IM, IV, inhaled) vs placebo

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|----------------------------------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| Admitted to hospital (all times) | 12 | 844 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.50 [0.31, 0.81] |
| Admitted to hospital (1-2 hours) | 2 | 126 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.38 [0.41, 4.67] |
| Admitted to hospital (3-4 hours) | 6 | 366 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.47 [0.24, 0.91] |
| Admitted to hospital (5-6 hours) | 7 | 606 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.31 [0.15, 0.64] |

Comparison 2. Route of administration (Admission)

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|-----------------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| IV vs placebo | 7 | 529 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.68 [0.39, 1.21] |
| Oral vs Placebo | 4 | 291 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.24 [0.11, 0.53] |

Comparison 6. Population

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|-------------------------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| Asthmatic Adults Only | 6 | 441 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.58 [0.32, 1.07] |
| Asthmatic Children Only | 6 | 409 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.40 [0.17, 0.94] |

Comparison 7. PEFr

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|------------------|----------------|---------------------|---|----------------------|
| 2 PEFr @ 60 min | 6 | 132 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.22 [-0.41, 0.86] |
| 4 PEFr @ 120 min | 1 | 56 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.36 [-0.89, 0.16] |
| 5 Final PEFr | 8 | 479 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -7.91 [-15.98, 0.17] |

Comparison 9. Symptoms scores

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|---------------|----------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
| Initial score | 3 | 257 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.06 [-0.32, 0.20] |
| Final Score | 2 | 179 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.27 [-0.59, 0.06] |

Comparison 8. Adverse effects

| Outcome | No. of Studies | No. of Participants | Statistical method | Effect size |
|----------|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------|
| Nausea | 3 | 168 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.48 [0.10, 2.38] |
| Tremor | 5 | 269 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.82 [0.45, 1.48] |
| Headache | 2 | 134 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.04 [0.26, 4.23] |

Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients

| | |
|--------------|--|
| Authors | Manser 2001 |
| Title | Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients |
| Method | Studies that were described as randomised controlled trials (RCT) were considered for inclusion in the review. |
| Participants | Adults (age 16 to 65) with acute severe asthma defined by history, doctor's diagnosis, response to initial treatment, spirometry or peak flow were considered. Only studies where patients were treated in an emergency or outpatient department and required hospital admission (but not mechanical ventilation) were included. Studies that included patients on pre-existing oral or inhaled corticosteroids were included and sub-group comparisons based on prior corticosteroid use were planned. |
| Intervention | <p>Studies reporting results of patients randomised to receive oral, intravenous or intramuscular corticosteroids (including methylprednisolone, hydrocortisone, dexamethasone, prednisone, prednisolone, betamethasone or triamcinolone) at different doses were included.</p> <p>To standardise the comparisons, all corticosteroid doses were converted to methylprednisolone equivalents based on known potencies (Zimet, 1986). Comparisons were made between the following groups defined in methylprednisolone (MP) equivalent doses (total daily dose). Hydrocortisone (HC) equivalent doses and prednisolone (P) equivalent doses are also provided (total daily dose) respectively below:</p> <p>Low dose: less than or equal to 80 mg(MP) or 400 mg(HC) or 100 mg (P).</p> <p>Medium dose: more than 80 mg(MP) or 400 mg(HC) or 100 mg (P) and less than or equal to 360 mg(MP) or 1800 mg(HC) or 450 mg (P).</p> <p>High dose: more than 360 mg(MP) or 1800 mg(HC) or 450 mg (P).</p> <p>These cut-points were chosen following review of the literature and reflect what previous researchers and authors had classified as low, medium or high dose. The reviewers also felt that these definitions were clinically appropriate. Nonetheless the terms low, medium and high are applied as descriptive labels only and do not represent a value judgement about the specific quantitative levels.</p> <p>There were 3 main comparison categories, as follows: Low versus medium dose (L vs M); medium versus high dose (M vs H) and low versus high dose (L vs H).</p> <p>Data on co-interventions was collected including information regarding additional therapy such as beta-agonists, anticholinergics, theophylline compounds, antibiotics, oxygen, etc.</p> |
| Outcomes | <p>Primary outcomes</p> <p>The primary outcome was continuous data from pulmonary function testing (peak expiratory flow rates (PEFR), forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC) and % predicted PEFR, FEV₁ and FVC). To be included studies were required to have a minimum period of follow up of 24 hours.</p> <p>Secondary outcomes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Clinical outcomes such as length of stay, need for intubation, non-invasive ventilation or death. 2. Symptom scores e.g. dyspnoea 3. Physiological measures such as vital signs, oxygen saturation or arterial blood gases. 4. Side effects of corticosteroid treatment (e.g. acute psychoses, myopathy, fluid retention, hyperglycaemia.) |

단원 X

핵심질문
맞근거표

Comparison 1. Low versus medium dose

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---------------------|----------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|
| PEF | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 1 | 47 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 7.0 [-6.49, 20.49] |
| 48 hours | 1 | 42 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 4.0 [-15.02, 23.02] |
| 72 hours | 1 | 42 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.0 [-20.39, 18.39] |
| FEV ₁ | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 2 | 58 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.14 [-11.44, 11.72] |
| 48 hours | 2 | 58 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -3.32 [-12.44, 5.79] |
| 72 hours | 1 | 16 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -9.5 [-28.35, 9.35] |
| Dyspnoea (VAS) | 1 | 42 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -8.0 [-20.24, 4.24] |
| Respiratory failure | 2 | 59 | Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI) | 7.75 [0.15, 390.96] |

Comparison 2. Medium versus high dose

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---------------------------------------|-----------------------|
| PEF | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 1 | 70 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 6.0 [-9.80, 21.80] |
| 48 hours | 2 | 114 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.94 [-16.20, 10.32] |
| 72 hours | 2 | 114 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 2.70 [-16.32, 21.73] |
| FEV ₁ | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 3 | 130 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.88 [-8.44, 6.68] |
| 48 hours | 3 | 130 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.91 [-8.11, 4.29] |
| 72 hours | 2 | 86 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -3.83 [-14.67, 7.02] |
| Dyspnoea (VAS) | 1 | 44 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 4.0 [-5.23, 13.23] |
| High quality studies (FEV ₁) | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | |
| 24 hours | 2 | 60 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -6.59 [-18.48, 5.29] |
| 48 hours | 2 | 60 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -3.76 [-12.45, 4.93] |
| 72 hours | 1 | 14 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.5 [-13.98, 10.98] |
| Respiratory failure | 3 | 13159 | Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI) | 0.93 [0.18, 4.80] |

Comparison 3. Low versus high dose

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---------------------------------------|----------------------|
| PEF | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 1 | 18 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 1.0 [-17.08, 19.08] |
| 48 hours | 1 | 46 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.0 [-23.17, 21.17] |
| 72 hours | 1 | 46 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 8.0 [-12.83, 28.83] |
| FEV ₁ | 4 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 24 hours | 4 | 127 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 5.92 [-1.38, 13.22] |
| 48 hours | 3 | 109 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.52 [-7.77, 8.82] |
| 72 hours | 1 | 16 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -11.0 [-29.85, 7.85] |
| Dyspnoea (VAS) | 1 | 46 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -4.0 [-15.69, 7.69] |
| High quality studies (FEV ₁) | 3 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | |
| 24 hours | 3 | 109 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.52 [-7.77, 8.82] |
| 48 hours | 3 | 109 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Not estimable |
| Respiratory failure | 3 | 109 | Peto Odds Ratio (Peto, Fixed, 95% CI) | |

Comparison 4. Low or medium versus high dose

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|----------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|--------------------|
| Length of stay | 2 | 117 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.36 [-0.17, 0.89] |

Comparison 5. Oral versus intravenous (any dose)

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|------------------------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
| FEV ₁ at 24 hours | 2 | 88 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 7.49 [-0.26, 15.24] |

Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma

| | |
|--------------|--|
| Authors | Rower 2007 |
| Title | Corticosteroids for preventing relapse following acute exacerbations of asthma |
| Method | Studies had to be randomized controlled trials. |
| Participants | Studies including patients presenting to an ED or other acute care setting were considered for inclusion in the overview. Studies recruiting pediatric or adult participants or both were reviewed, and this designation formed one of the proposed subgroup analyses. |
| Intervention | Patients randomized to receive either corticosteroids (oral, IM, or inhaled) or placebo following discharge from the acute care setting. Studies comparing two types of corticosteroids were also included. Finally, those patients who were randomized to receive an intramuscular corticosteroid injection prior to discharge or IMplus oral steroids were included. Obviously, asthmatic patients received additional regimens, such as beta2-agonists, anti-cholinergics, theophylline compounds, anti-histamines, etc. Data for these co-interventions were recorded from studies or requested from authors. |
| Outcomes | <p>Primary outcomes</p> <p>All patient outcomes were considered, however the primary dichotomous outcome was relapse to additional care. "Relapse" definitions varied but in general described a patient's perceived need for further assessment and treatment within the follow-up period. Two follow-up periods for relapse were considered for subgroups: 7 to 10 days and 21 days. However, all follow-up intervals were accepted.</p> <p>Secondary outcomes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Relapse requiring hospitalization; 2. Presence of adverse outcomes (including side effects, death, etc); 3. Continuous data from pulmonary function testing (peak expiratory flow rates (PEFR), forced expiratory volume in one second (FEV-1), forced vital capacity (FVC), % predicted PEFR, FEV₁, FVC); 4. Symptom scores; 5. Beta2-agonist use. |

Comparison 1. Oral or Intramuscular corticosteroid (CS) versus placebo

| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--------------------|----------------|---------------------|---|--------------------|
| Relapse rates | 5 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 7-10 day follow-up | 5 | 329 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.38 [0.20, 0.74] |
| 21 day follow-up | 1 | 93 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.47 [0.25, 0.89] |
| PFTs 2-3 days | 2 | 71 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.48 [-1.19, 2.15] |
| PFTs 7-10 days | 3 | 78 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.09 [-0.46, 0.63] |

| | | | | |
|---|---|-----|-------------------------------------|----------------------|
| Admissions to hospital | 4 | 210 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.35 [0.13, 0.95] |
| Beta-agonist use | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 7-10 days | 2 | 133 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -3.31 [-5.59, -1.03] |
| 14 days | 1 | 70 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.3 [-5.36, 0.76] |
| Side effects | 2 | 132 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.96 [0.53, 1.74] |
| High Quality Studies (Relapse Rates) | 4 | 273 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.45 [0.21, 0.96] |

Comparison 2. Oral corticosteroids versus placebo

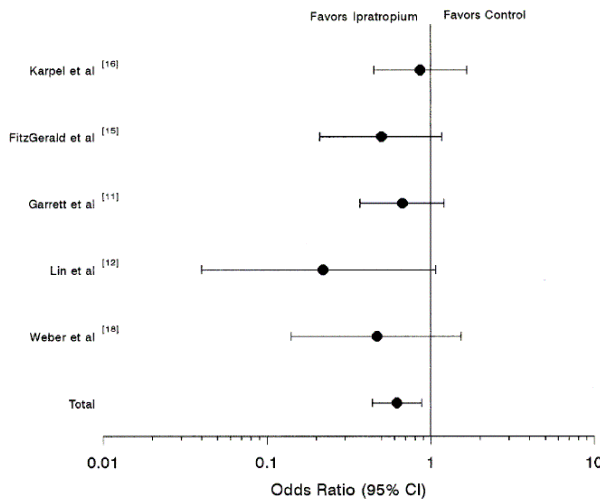
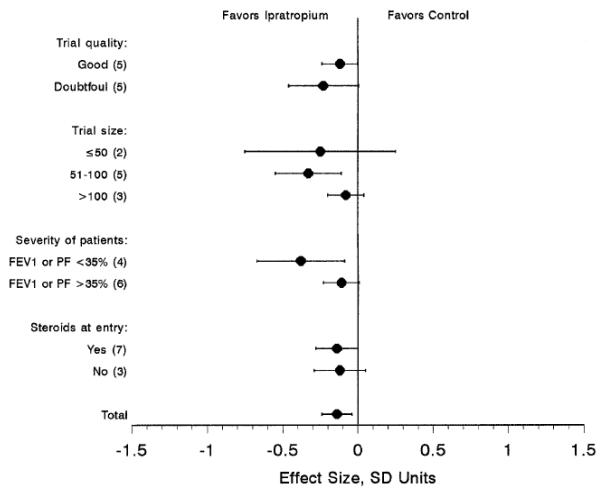
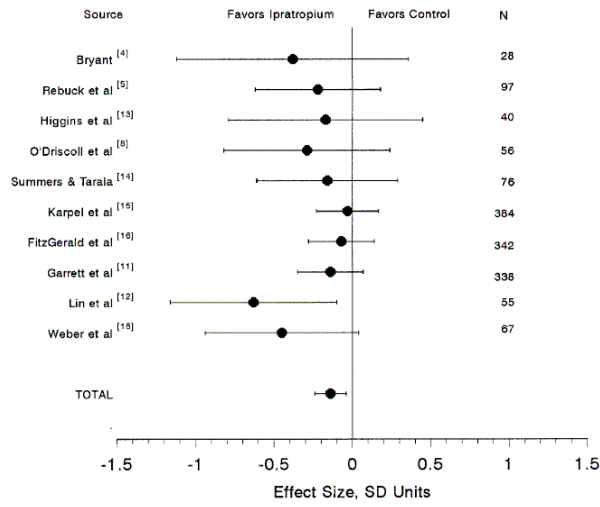
| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--------------------|----------------|---------------------|---|--------------------|
| Relapse rates | 4 | 256 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 7-10 day follow-up | 4 | 93 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.44 [0.21, 0.94] |
| 21 day follow-up | 1 | 61 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.47 [0.25, 0.89] |
| PFTs | 2 | | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 6.6 [-3.50, 16.83] |

Comparison 3. Intramuscular corticosteroids versus placebo

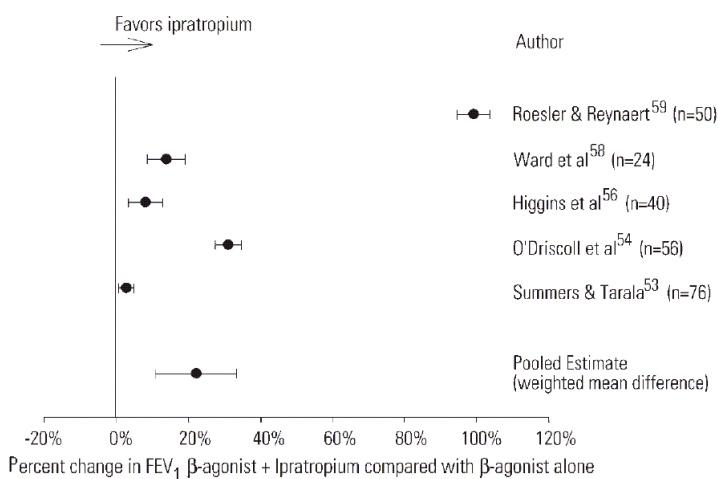
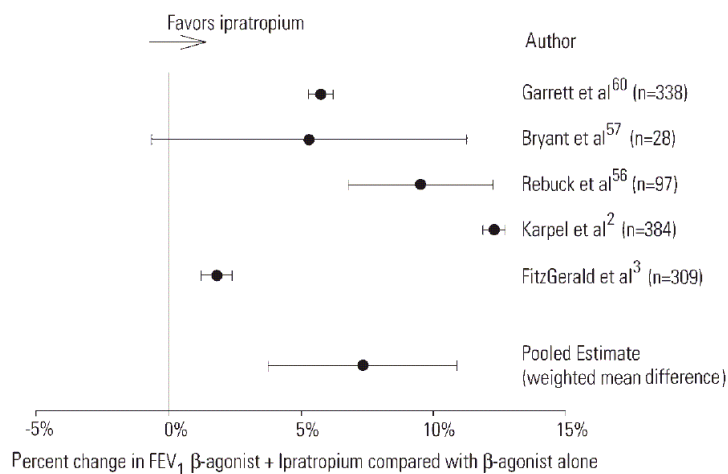
| Outcome | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--------------------|----------------|---------------------|---|----------------------|
| Relapse rates | 2 | 89 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.30 [0.08, 1.09] |
| 7-10 day follow-up | 2 | 89 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.30 [0.08, 1.09] |
| PFTs | 1 | 33 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -10.0 [-28.90, 8.90] |

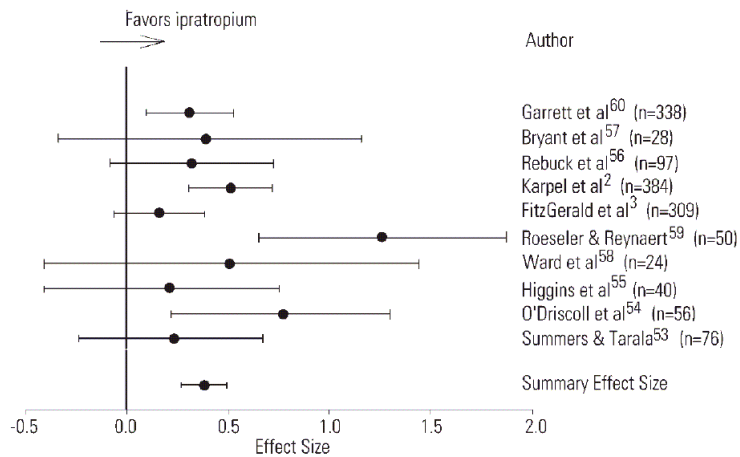
13. 응급실을 내원한 급성악화 환자에서 흡입속효성베타작용제와 ipratropium bromide를 함께 분무치료하는 경우 기관지확장 효과가 더 크며, 회복이 빠르고 입원기간이 단축되어 병용치료를 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 13).

| | |
|---------------|---|
| Author/yr | Rodrigo G, et al./1999 |
| Title | A Meta-analysis of the Effects of Ipratropium Bromide in Adults with Acute Asthma |
| Methods | English-language studies, both published (1978 to 1999) and unpublished, were retrieved using Medline, Science Citation Index, Current Contents, bibliographic reviews of primary research, review articles, consultation with experts, and the register of Medical Editors' Trial Amnesty. Only randomized, double-blind, controlled trials that enrolled patients having an exacerbation of asthma were included. |
| Participants | Adults over 16 years old Patients with acute exacerbations of asthma were treated in an emergency department with beta-agonists. |
| Interventions | <i>Eligible treatment group intervention</i> ; Use of ipratropium bromide in addition to beta agnoists. <i>Eligible control group treatment</i> ; No use of ipratropium bromide |
| Outcomes | Primary outcomes |
| Result | 1. Lung function 2. Hospitalization rate |



| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Stoodley RG, et al/1999 |
| Title | The Role of Ipratropium Bromide in the Emergency Management of Acute Asthma Exacerbation: A Metaanalysis of Randomized Clinical Trials |
| Methods | Published reports of randomized, controlled trials assessing the use of ipratropium and b-agonists in asthma were identified by a search of the MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Biological Abstracts on CD, the Cochrane Library, and Current Contents databases. Bibliographies from identified studies and from review articles were manually searched. Published and unpublished reports in English, French, and Italian were identified |
| Participants | Adults with acute asthmatic attacks presenting to a hospital ED or similar acute care setting. Trials that exclusively studied pediatric patients (all patients <18 years old) were excluded. Trials that exclusively studied patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease were excluded. |
| Interventions | Eligible treatment group intervention Ipratropium bromide given as adjunctive therapy to b2-agonists; delivery by metered dose inhaler (with or without spacer device) or wet nebulizer. Eligible control group treatment No use of ipratropium bromide |
| Outcomes | Primary outcomes 1. mean percent change in peak expiratory flow rate (PEFR) 2. mean percent change in forced expiratory volume in one second (FEV ₁) 3. Hospitalization Rate 4. Adverse effects |
| Result | |





14. 급성악화 환자의 경우 pMDI+흡입보조기 또는 네블라이저를 이용한 기 관지확장 효과는 비슷하다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 14).

| | |
|---------------|---|
| Author/yr | Cates CJ, 2013 |
| Title | Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma |
| Methods | We searched the Cochrane Airways Group Trial Register and reference lists of articles. We contacted the authors of studies to identify additional trials. Date of last search: February 2013. Only randomised controlled trials were considered for this review. |
| Participants | Adults and children (but not infants) with acute asthma presenting for medical assistance in the community setting or hospital emergency department. Studies describing people who had already been admitted to hospital have been included in this update. Studies of children with a mean age of two years or more were included, as it is difficult to diagnose asthma under this age. Studies of people with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) were included as long as separate results could be obtained for the asthma patients. |
| Interventions | Any beta -agonist given by any nebuliser versus the same beta -agonist given by metered-dose inhaler with any spacer. The dose of drug and method of administration must have been recorded. Cointerventions and contamination (cross-over) may have occurred, but these must have been recorded. |
| Outcomes | Primary outcomes 1. Admission to hospital. 2. Duration of hospital stay for inpatients Secondary outcomes 1. Duration in the emergency department. 2. Change in respiratory rate. 3. Blood gases. 4. Pulse rate. 5. Tremor. 6. Symptom score. 7. Lung function. 8. Use of steroids. 9. Relapse rates. |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Results

Comparison 1. Spacer (chamber) versus nebuliser (multiple-treatment studies)

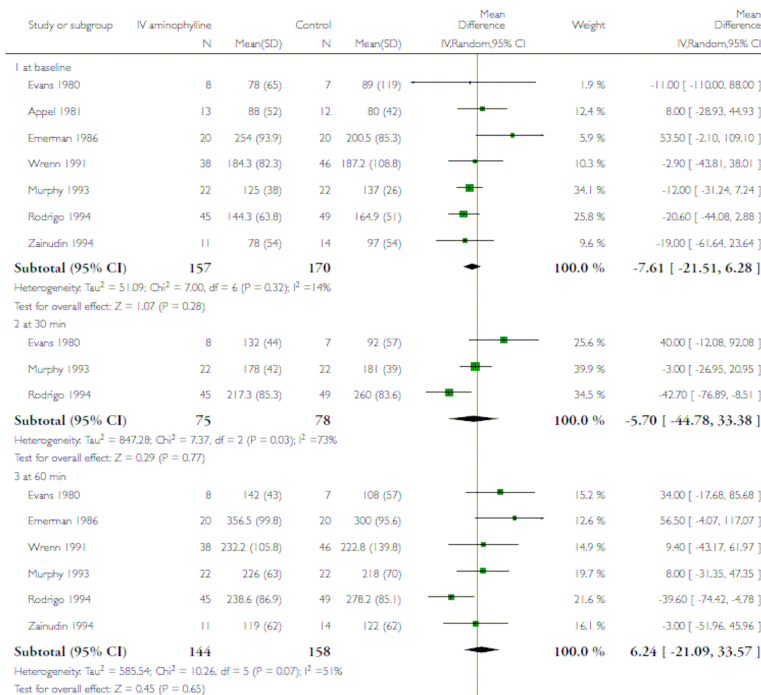
| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|--------------------------------------|-------------------------|
| 1 Hospital admission | 18 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 1.1 Adults | 9 | 582 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.94 [0.61, 1.43] |
| 1.2 Children | 9 | 757 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.71 [0.47, 1.08] |
| 2 Hospital admission or poor response to treatment | 21 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 2.1 Adults | 9 | 582 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.94 [0.61, 1.43] |
| 2.2 Children | 12 | 937 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 1.00 [0.75, 1.33] |
| 3 Duration in emergency department (minutes) | 5 | | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 3.1 Adults | 2 | 132 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 1.75 [-23.45, 26.95] |
| 3.2 Children | 3 | 396 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -33.48 [-43.32, -23.65] |
| 4 Final rise in FEV ₁ (% predicted) | 8 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 4.1 Adults | 6 | 307 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.96 [-2.54, 4.46] |
| 4.2 Children | 2 | 48 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.92 [-4.96, 6.79] |
| 5 30 minute rise in FEV ₁ (% predicted) | 3 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 5.1 Adults | 3 | 200 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.20 [-3.18, 2.78] |
| 6 Severe asthmatics final rise in FEV ₁ (% predicted) | 4 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 6.1 Adults | 4 | 94 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 1.60 [-4.49, 7.69] |
| 7 Final rise in peak flow (% predicted) | 6 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 7.1 Adults | 3 | 139 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.49 [-4.60, 3.63] |
| 7.2 Children | 3 | 166 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -2.99 [-8.88, 2.91] |
| 8 30 minute rise in peak flow (% predicted) | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 8.1 Adults | 2 | 147 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.92 [-2.68, 4.51] |
| 9 Rise in pulse rate (% baseline) | 16 | | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 9.1 Adults | 7 | 376 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -1.23 [-4.06, 1.60] |
| 9.2 Children | 9 | 670 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -5.41 [-8.34, -2.48] |
| 10 % Oxygen saturation (change from baseline) | 6 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 10.1 Adults | 0 | 0 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 10.2 Children | 6 | 476 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.19 [-0.61, 0.24] |
| 11 Number of participants developing tremor | 8 | | Risk Ratio (IV, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 11.1 Adults | 4 | 234 | Risk Ratio (IV, Random, 95% CI) | 0.82 [0.28, 2.37] |
| 11.2 Children | 4 | 254 | Risk Ratio (IV, Random, 95% CI) | 0.64 [0.44, 0.95] |
| 12 Number of participants given steroids | 4 | | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 12.1 Adults | 2 | 88 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.71 [0.08, 6.02] |
| 12.2 Children | 2 | 297 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.12 [0.95, 1.32] |
| 13 Rise in respiratory rate (breaths per minute) | 13 | | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 13.1 Adults | 5 | 257 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.28 [-2.29, 2.84] |
| 13.2 Children | 8 | 686 | Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.94 [-2.84, 0.97] |

Comparison 2. Spacer (chamber) versus nebuliser (single-treatment studies)

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|
| 1 Hospital admission | 5 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 1.1 Adults | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 1.2 Children | 4 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 2 Final peak flow (% predicted) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 2.1 Adults | 0 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 2.2 Children | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 3 30 minute rise in FEV ₁ (% predicted) | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 3.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 3.2 Children | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 4 15 minute rise in FEV ₁ (% predicted) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 4.1 Children | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 5 30 minute rise in peak flow (% predicted) | 3 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 5.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 5.2 Children | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 6 15 minute rise in peak flow (% predicted) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 6.1 Children | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 7 Rise in pulse rate (% baseline) | 3 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 7.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 7.2 Children | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 8 Number of participants developing tremor | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 8.1 Children | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 9 Number of participants with deterioration in blood gases | 2 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 9.1 Children | 2 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 10 Rise in respiratory rate | 2 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 10.1 Adults | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 10.2 Children | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |

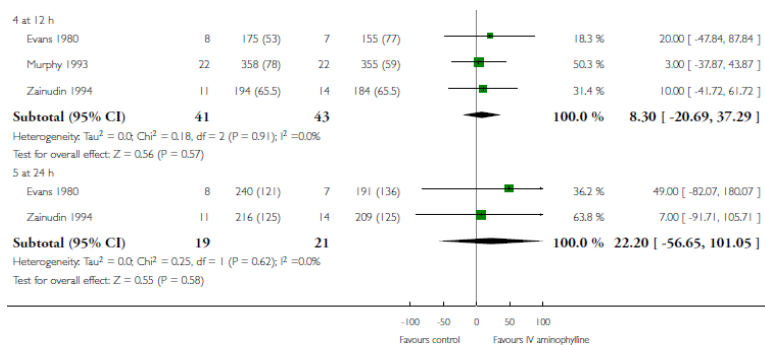
15. 천식 급성악화 환자에서 정주 아미노필린 사용은 권고하지 않는다(근거 수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 15)

Author/yr Parameswaran N/2012
Title Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma
Search Methods We identified trials from the Cochrane AirwaysGroup register (derived fromMEDLINE, EMBASE, CINAHL standardised searches) and handsearched respiratory journals and meeting abstracts. Two independent review authors screened and obtained potentially relevant articles and hand searched their bibliographic lists for additional articles. In the original version of this review published in 2000, we included searches of the database up to 1999. The 2012 review was updated with a revised search from inception to September 2012.
Participants Randomised controlled trials comparing intravenous aminophylline versus placebo in adults with acute asthma and treated with inhaled beta2-agonists. We included patients who were treated with or without corticosteroids or other bronchodilators provided this was not part of the randomised treatment
Interventions Eligible treatment group intervention
: Intravenous aminophylline with inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma Eligible control group treatment
: Placebo with inhaled beta2-agonists in adults with acute asthma
Outcomes 1. Hospital admissions
2. Airflow outcomes- Peak expiratory flow (PEF)
Results Forest plot of comparison: 1 Aminophylline vs. placebo, outcome: 1,2 PEF (L/min)



단원 X

핵심질문 및 근거표



Conclusion The use of intravenous aminophylline did not result in significant additional bronchodilation compared to standard care with inhaled beta2-agonists in patients experiencing an asthma exacerbation in the ED setting, or in a significant reduction in the risk of hospital admission. For every 100 people treated with aminophylline an additional 20 people had vomiting and 15 people arrhythmias or palpitations. No subgroups in which aminophylline might be more effective were identified. Our update in 2012 is consistent with the original conclusions that the risk-benefit balance of intravenous aminophylline is unfavourable.

16. 급성악화 환자에서 마그네슘 흡입치료를 하지 않을 것을 권고한다(근거 수준: 낮음, 권고강도: 강함, 근거표 16)

단원 X

핵심질문 및 근거표

Goodacre 2013

| | | |
|---|--|--|
| Methods | Multicenter, double-blind, placebo controlled, three-arm, randomized trial | |
| Participants | 1109 adults (aged ≥ 16 years) Severe acute asthma at ER of 34 hospital Exclusion: life threatening, contraindication of Mg Nebulized Mg: 339 IV Mg: 396 Control: 358 | |
| Interventions | Intervention Nebulized Mg: three 50 mmmg doses in 1 hour IV Mg: 2 g in 20 min Control: IV normal saline, Inhalated normal saline | |
| Outcomes | 7 day hospital admission Nebulized Mg: 79%, IV Mg: 72%, Control: 89% After 2 hour breathlessness on 100mm visual analogue scale Nebulized Mg: 89%, IV Mg: 91%, control: 90% | |
| Notes | | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | Telephone or internet |
| Allocation concealment (selection bias) | Low risk | Packs in the ER |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Low risk | Double blind |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Low risk | Double blind |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | High risk | Follow up loss of assess |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | Not apparent indication of selective reporting |

Bessmertny 2002

| | | |
|---|---|--|
| Methods | Design: parallel randomised controlled trial. Method of randomisation: computer-generated random numbers. Concealment of allocation: yes. Blinding: double-blinded, placebo-controlled. Withdrawals/dropouts: 6 (4 unable to complete spirometry, 2 inappropriate randomisation) | |
| Participants | Location: One university hospital in Brooklyn, NY. Participants: 74 patients, presenting to the emergency department with acute asthma exacerbation, PEF between 40% and 80% predicted. Exclusions: smoking history >10 pack years, known hypersensitivity to albuterol or MgSO ₄ , known chronic obstructive pulmonary disease, known history of renal impairment, known history of cardiac dysrhythmias, congestive heart failure or angina, fever more than 38°C, receipt of theophylline or anti-cholinergic within 2 hours of arrival to ED | |
| Interventions | Treatment: albuterol 2.5 mg/3 mL nebule followed by 384 mg isotonic MgSO ₄ q 20 min x 3. Control: albuterol 2.5 mg/3 mL nebule followed by normal saline q 20 min x 3 | |
| Outcomes | Measured FEV ₁ every 20 minutes for 2 hours. Adverse events: No serious adverse events noted | |
| Notes | | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | An assigned third party randomised patients by means of a computer generated random table (1:1 randomisation) to either the treatment or control group |
| Allocation concealment (selection bias) | Low risk | An assigned third party randomised patients by means of a computer-generated random table (1:1 randomisation) to either the treatment or control group |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Low risk | Double-blinded, placebo-controlled. A log of the identification number and specific treatment of each patient was kept and remained closed to the investigators until the completion of the study |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Low risk | Double-blinded, placebo-controlled. A log of the identification number and specific treatment of each patient was kept and remained closed to the investigators until the completion of the study. Outcomes were assessed every 20 minutes for 2 hours |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Low risk | Dropouts: 3 in each group. Albuterol plus normal saline solution (3 unable to complete spirometry) and, Albuterol plus magnesium (2 inappropriate randomisation, 1 unable to perform spirometry) |
| Selective reporting (reporting bias) | High risk | Mean values only given for FEV ₁ , no SDs and the text reports that there were no statistically significant differences in FEV ₁ between the groups. The text also states "The analysis of continuous safety variables (BP, pulse rate, respiratory rate, oxygen saturation, and serum magnesium concentrations) did not demonstrate any clinically or statistically significant differences between the 2 groups at any point during the study. |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Gallegos-Solórzano 2010

| | | |
|---|---|---|
| Methods | RCT, parallel | |
| Participants | <p>Inclusion criteria: Adults, >18 years in the emergency dept with asthmatic crisis, FEV₁ < 60% predicted</p> <p>Exclusion criteria: smokers, those with ambulatory use of systemic steroids, with associated co-morbidities (neuropathy, nephropathy, heart disease, liver disease), fever at admission, use of dietary supplements with MgSO₄, irreversible airway obstruction (persistent abnormal spirometry), near-fatal asthma, requirement of endotracheal intubation at admission, anatomic abnormalities of the bronchial tree (bronchiectasis, tuberculosis), history of pulmonary or thoracic surgery, hypersensitivity to MgSO₄, and pregnancy or breastfeeding.</p> <p>Location: National Institute of tertiary diseases, a tertiary care teaching hospital and national referral centre in Mexico City</p> <p>Date of study: June 2008 to March 2009.</p> <p>Intervention: 60 randomised, 30 completed.</p> <p>Mean age (years) 34,3 (12,4).</p> <p>Men: Women: 9:21.</p> <p>Control: 52 randomised, 30 completed.</p> <p>Mean age (years) 40,3 (11,6).</p> <p>Men: Women: 9:21</p> | |
| Interventions | <p>Each nebulisation lasted 20 mins.</p> <p>Intervention: standard nebulisation but diluted with 3 mL (333 mg) of 10% isotonic MgSO₄ (Magnefusin PISA, Guadalajara, Mexico; 1 g/10 mL). Also received 125 mg of IV methyl prednisolone</p> <p>Control: one IV dose of 125 mg methyl prednisolone and nebulisation with 7,5 mg of albuterol and 1,5 mg of ipratropium bromide in three divided doses. Standard nebulisation diluted in 3 mL of isotonic saline solution (SS) as placebo</p> | |
| Outcomes | <p>FEV₁ post-BD (absolute in litres and as percentage of predicted), clinical improvement, oxygen saturation, admission to the ED, admission to the asthma ward, hospital readmissions</p> <p>At 30-min post-nebulisation, patients were clinically and functionally re-evaluated. Also evaluated at 30 days</p> | |
| Notes | | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Unclear risk | Randomised |
| Allocation concealment (selection bias) | Low risk | After randomisation, diluents were prepared by a physician outside the study who was not responsible for the patients' care and only had control of the pre-filled syringes |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Low risk | Double blind. Both diluents are odourless, tasteless and colourless to the eye and did not differ when transparency was measured |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Low risk | The physician responsible for the patients' care along with the nurse and inhalotherapists were blinded to the type of treatment |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Low risk | Reasons given for dropouts in both groups in the CONSORT diagram. It seems as though there are a high percentage of dropouts but the majority are post randomisation exclusions based on exclusion criteria |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | All outcomes stated in the methods section are reported. Best judgement with no access to trial protocol |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Hughes 2003

| | | |
|---|--|--|
| Methods | Design: parallel randomised controlled trial. Method of Randomisation: unknown. Concealment of allocation: yes. Blinding: Double-blinded, placebo-controlled. Withdrawals / Dropouts: 6 (4 CAL, 2 pneumonia) | |
| Participants | Location: Two university hospitals in New Zealand. Participants: 52 patients, presenting to the emergency department with acute asthma exacerbation, FEV ₁ <50% predicted. Exclusions: Known irreversible lung disease, pneumonia, pregnancy, significant renal / cardiac impairment, hypotension (sBP < 100 mmHg), required intubation | |
| Interventions | Standard of care: salbutamol 2.5 mg nebulised x 1 or more, hydrocortisone 100 mg IV at presentation. Treatment: salbutamol 2.5 mg nebule with 2.5 mL isotonicMgSO ₄ (250 mmol/L) q 30 min x 3. Control: salbutamol 2.5 mg nebule with 2.5 mL normal saline. q 30 min x3. Participants were unable to distinguish solutions. | |
| Outcomes | Measured at baseline and after each treatment (q 30 min x 3): FEV ₁ , %predicted FEV ₁ , BP, heart rate, O ₂ saturation. Requirement for admission at 90 minutes. Adverse events: No serious adverse events noted | |
| Notes | | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Low risk | Patients were randomly assigned to their treatment groups in accordance with the allocation sequence determined by the hospital pharmacy |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | No information |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Low risk | Double-blinded, placebo-controlled, Patients and investigators were unaware of treatment allocation through provision by the hospital pharmacy of pre prepared identical unmarked syringes containing the study drug |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Low risk | Double-blinded, placebo-controlled, Patients and investigators were unaware of treatment allocation through provision by the hospital pharmacy of pre prepared identical unmarked syringes containing the study drug. Outcomes assessed every 30 minutes |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Low risk | 6 in total. Magnesium sulfate (1 COPD, 1 pneumonia). Saline (3 COPD, 1 pneumonia) |
| Selective reporting (reporting bias) | High risk | The primary outcome, FEV ₁ was fully reported but other outcomes were not. "The change in blood pressure and heart rate did not differ between the two groups. No clinically significant adverse events were reported." |

단원 X

핵심질문
맞고거표

Kokturk 2005

| | | |
|---|--|---|
| Methods | Parallel RCT | |
| Participants | <p>Inclusion criteria: moderate to severe asthma attacks, 18 to 60 years</p> <p>Exclusion criteria: patients with febrile disease, diabetes, congestive heart failure, atherosclerotic heart disease, intractable hypertension, chronic obstructive lung disease, renal and hepatic failure and, arrhythmia were excluded from the study. Pregnant and breast feeding women, patients who had already taken theophylline, antihistaminics, and systemic steroids in the previous 24 h, who had acute or chronic respiratory failure, who had been on long-term oxygen therapy, and a history of allergy to salbutamol and MgSO4 have been excluded as well</p> <p>Location: Emergency department, Turkey.</p> <p>Intervention: 14.</p> <p>Mean age: 46.43 (years) (3,31) range 18 to 3.</p> <p>Men: Women: 4:10.</p> <p>Control: 12.</p> <p>Mean age: 37.83 (years) (9,26) range 20 to 52.</p> <p>Men: Women: 3:9.</p> | |
| Interventions | <p>Every 20 mins for first hour and every hour for the rest of 4 hours</p> <p>Intervention: Isotonic MgSO4 (2,5 mL) +salbutamol (2,5 mL).</p> <p>Control:salbutamol (2,5 mL) + saline (2,5 mL).</p> | |
| Outcomes | <p>PEF, Clinical scores, Discharge rates, Admission rates.</p> <p>20th, 60th, 120th, 180th, 240th minute (180 and 240 not compared as most patients completed study in 2 hours)</p> | |
| Notes | <p>PEF, Clinical scores, Discharge rates, Admission rates.</p> <p>20th, 60th, 120th, 180th, 240th minute (180 and 240 not compared as most patients completed study in 2 hours)</p> | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Unclear risk | Randomised - details of sequence generation not included in trial report |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Information not available in trial report |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Unclear risk | Single blind - no further details |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Unclear risk | Single blind - no further details |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | Unclear risk | Information provided in trial report on discharges from both groups up to 240 minutes |
| Selective reporting (reporting bias) | Low risk | No apparent indication of selective reporting |

단원 X

핵심질문 및 근거표

Nannini 2000

| | | |
|---|--|--|
| Methods | Design: Randomised controlled trial. Method of randomisation: unknown. Concealment of allocation: yes. Blinding: double-blind, placebo-controlled. Solutions were pre-packaged in identical appearing vials. Withdrawals/dropouts: 3 patients were enrolled more than once, only the initial visit was used in the analysis | |
| Participants | Location: Emergency departments in 4 Argentinian hospitals. Participants: 35 patients at least 18 years of age presenting to the emergency department with an acute asthma exacerbation who were able to have PEF measured were enrolled. (%predicted PEF: 38 +/- 18 in treatment group, 38 +/- 12 in control group). Exclusions: current smokers of >= 5 pack years, Concurrent medical illness, pregnant, breast feeding, oral or parenteral steroids within the previous 7 days | |
| Interventions | Standard of care: all patients received supplemental oxygen. If patient condition worsened patient may receive salbutamol 2,5 mg nebulised at discretion of physician. Treatment: 0,5 mL salbutamol (2,5 mg) diluted in 3 mL isotonic MgSO4 (286 mOsm, 7,5% = 225 mg). Control: 0,5 mL salbutamol (2,5 mg) diluted in 3 mL normal saline. Administration: jet nebulised using oxygen at 10 L/min via mouthpiece until dry | |
| Outcomes | Measurements made at baseline, 10 minutes after treatment and 20 minutes after treatment. Pulmonary functions: Primary endpoint : % increase in peak flow = [(change/baseline)x100]. Other: Peak flow (best of 3 attempts). Vital signs: respiratory rate, pulse rate, BP. Duration of emergency room care. No adverse events reported in either the experimental or control group | |
| Notes | | |
| Risk of bias | | |
| Bias | Authors' judgement | Support for judgement |
| Random sequence generation (selection bias) | Unclear risk | Randomised |
| Allocation concealment (selection bias) | Unclear risk | Information not available |
| Blinding of participants and personnel (performance bias) | Low risk | Double-blind, placebo-controlled |
| Blinding of outcome assessment (detection bias) | Low risk | Double-blind, placebo-controlled |
| Incomplete outcome data (attrition bias) | High risk | 3 patients were enrolled more than once, only the initial visit was used in the analysis but treatment group not stated |
| Selective reporting (reporting bias) | High risk | There were no significant differences between the groups in changes in BP, heart rate, or respiratory rate at either 10minutes or 20 minutes |

단원 X

핵심질문
맞근거표

17. 중증 천식악화로 인한 호흡부전환자에서 비침습적기계환기요법이 효과가 확립되지 않아 신중하게 고려한다(근거수준: 낮음, 권고강도: 약함, 근거표 17)

| | |
|---------------|--|
| Author/yr | Lim WJ, 2012 |
| Title | Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma |
| Methods | We included randomised controlled clinical trials (RCTs) that compared the treatment of asthma with usual medical care plus NPPV versus usual medical care alone. |
| Participants | We included studies of adults with severe acute asthma as the primary reason for presentation to the emergency department or for admission to hospital. We accepted diagnoses of asthma as defined by internationally accepted criteria (e.g. British Thoracic Society, American Thoracic Society). Studies including patients with features of COPD were excluded unless data were provided separately for patients with asthma in studies recruiting both COPD and asthma patients. We excluded patients with a primary diagnosis of pneumonia. |
| Interventions | Eligible interventions were usual medical care plus NPPV applied through a nasal or facemask compared to usual medical care alone. Treatment in the usual medical care control group could include any form of standard therapy for the management of severe acute asthma, providing it did not involve NPPV. Usual medical care included but was not limited to therapies such as supplemental oxygen, antibiotics, bronchodilators and systemic corticosteroids. We excluded weaning studies and studies where CPAP or endotracheal intubation preceded enrolment of patients into the trial. |
| Outcomes | <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endotracheal intubation • Mortality during the hospital admission <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respiratory rate • Arterial blood gases (ABGs) and pH • Lung function measurements • Length of hospital stay • Length of intensive treatment unit (ITU)/ICU stay • Treatment failure (the combination of mortality, endotracheal intubation and intolerance to the allocated treatment) • Symptom score (e.g. Borg scores) • Complications |

Results

Comparison 1. NPPV versus usual care

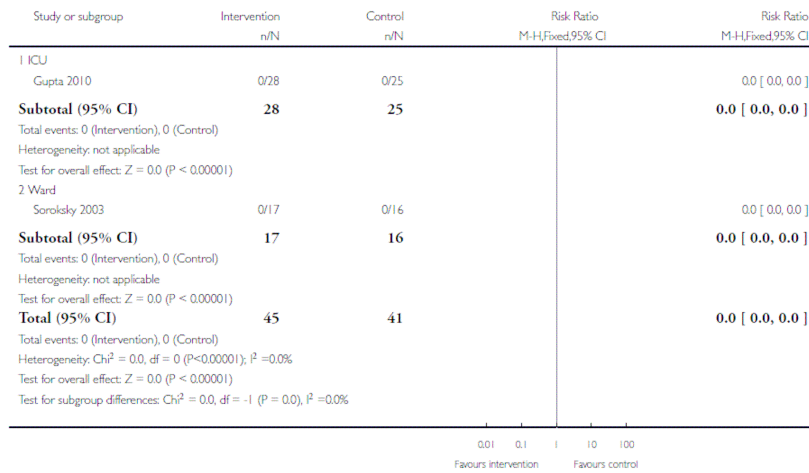
| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|-------------------------------------|----------------------|
| 1 Mortality during hospital admission | 2 | 86 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 1.1 ICU | 1 | 53 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 1.2 Ward | 1 | 33 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 2 Endotracheal intubation | 2 | 86 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 4.48 [0.23, 89.13] |
| 2.1 ICU | 1 | 53 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 4.48 [0.23, 89.13] |
| 2.2 Ward | 1 | 33 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.0 [0.0, 0.0] |
| 3 Number of hospital admissions | 1 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 4 Length of ICU stay (hours) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 5 Treatment failure | 2 | 86 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.73 [0.21, 2.53] |
| 6 PEF (L/minute) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 7 PEF (% predicted) | 2 | 66 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 19.97 [15.01, 24.93] |
| 8 FVC (% predicted) | 2 | 66 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 12.27 [4.38, 20.16] |
| 9 FEV1 (% predicted) | 2 | 66 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 14.02 [7.73, 20.32] |
| 10 FEV1 (litres) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 11 FEF _{25-75%} (% predicted) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 12 ABG - pH | 1 | 53 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.01 [-0.03, 0.01] |
| 13 ABG - PaCO ₂ (mmHg) | 1 | 53 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | 0.5 [-2.83, 3.83] |
| 14 ABG - PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | 1 | | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | Totals not selected |
| 15 Respiratory rate | 3 | 146 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.42 [-2.77, -0.07] |
| 15.1 ICU | 1 | 53 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.60 [-3.75, 0.55] |
| 15.2 Ward | 2 | 93 | Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -1.30 [-3.04, 0.44] |

Analysis 1.1. Comparison 1 NPPV versus usual care, Outcome 1 Mortality during hospital admission.

Review: Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma

Comparison: 1 NPPV versus usual care

Outcome: 1 Mortality during hospital admission

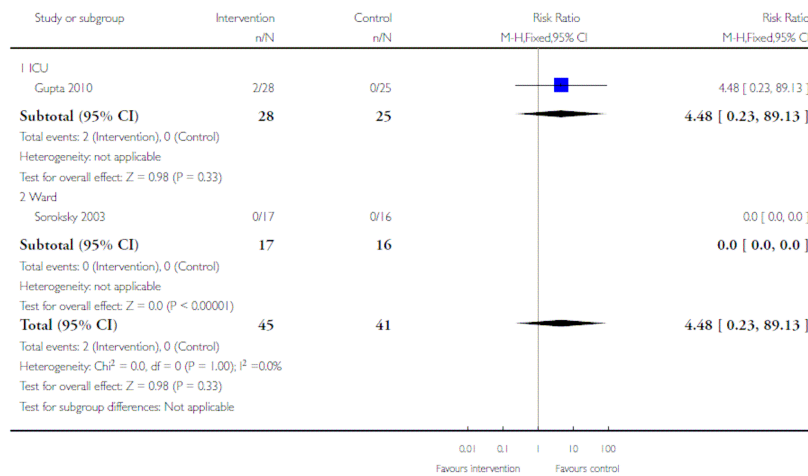


Analysis 1.2. Comparison 1 NPPV versus usual care, Outcome 2 Endotracheal intubation.

Review: Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to severe acute exacerbations of asthma

Comparison: 1 NPPV versus usual care

Outcome: 2 Endotracheal intubation



18. 적절한 치료 후에도 천식 조절이 어려운 환자에서 임상양상과 부합하는 알레르기항원이 규명되면 피하 주사를 통한 면역치료를 시행한다(근거 수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 18)

| | |
|---------------|--|
| Author /yr | Abramson MJ / 2010 |
| Title | Injection allergen immunotherapy for asthma (Review) |
| Methods | We searched the Cochrane Airways Group Trials Register up to 2005, Dissertation Abstracts and Current Contents. |
| Participant | This review was restricted to randomised controlled trials (RCTs), which provide the strongest evidence for the efficacy of any medical treatment. |
| Interventions | We only included studies that focused upon asthma. For the purposes of this review, allergen specific immunotherapy included the administration of extracts of house dust mites, pollens, animal danders or moulds, chemically modified allergoids or antigen-antibody complexes. Only the subcutaneous route of administration was considered. |
| Outcomes | At least one of the following primary outcomes had to be reported: <ul style="list-style-type: none"> • asthmatic symptoms (including symptom scores); • asthma medication requirements; • lung function (including peak expiratory flow, forced expiratory volume in one second (FEV₁) and thoracic gas volume); • nonspecific bronchial hyper-reactivity (to histamine or methacholine); • allergen specific bronchial hyper-reactivity. |

Results

Comparison 1. Allergen immunotherapy versus placebo

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|--|----------------|---------------------|---|----------------------|
| 1 Asthma symptom scores | 34 | 1284 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.59 [-0.83, -0.35] |
| 1.1 Mite immunotherapy | 12 | 408 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.48 [-0.96, -0.00] |
| 1.2 Pollen immunotherapy | 18 | 663 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.61 [-0.87, -0.35] |
| 1.3 Other immunotherapy | 5 | 213 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.83 [-1.92, 0.26] |
| 2 Symptomatic deterioration | 22 | 1112 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.51 [0.41, 0.65] |
| 2.1 Mite immunotherapy | 12 | 460 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.62 [0.44, 0.87] |
| 2.2 Pollen immunotherapy | 3 | 220 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.25 [0.07, 0.90] |
| 2.3 Animal dander immunotherapy | 4 | 107 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.47 [0.24, 0.92] |
| 2.4 Other immunotherapy | 3 | 325 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.46 [0.33, 0.65] |
| 3 Asthma medication scores | 20 | 869 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.53 [-0.80, -0.27] |
| 3.1 Mite immunotherapy | 12 | 424 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.61 [-1.04, -0.18] |
| 3.2 Pollen immunotherapy | 8 | 324 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.52 [-0.91, -0.13] |
| 3.3 Other immunotherapy | 1 | 121 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.26 [-0.62, 0.10] |
| 4 Increased asthma medication | 17 | 636 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.70 [0.62, 0.79] |
| 5 Lung function parameters | 20 | | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 5.1 Peak Expiratory Flow | 11 | 524 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.14 [-0.33, 0.61] |
| 5.2 FEV1 | 7 | 199 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.32 [-0.96, 0.31] |
| 5.3 Thoracic Gas Volume | 2 | 81 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Not estimable |
| 6 Deterioration in lung function | 7 | 253 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.89 [0.73, 1.10] |
| 7 Nonspecific BHR indices | 18 | 576 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.35 [-0.59, -0.11] |
| 7.1 LogPD20 Methacholine | 12 | 453 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | Not estimable |
| 7.2 LogPC20 Histamine | 4 | 76 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.55 [-1.37, 0.28] |
| 7.3 LogPC35 Acetylcholine | 1 | 21 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -1.29 [-2.28, -0.31] |
| 7.4 DeltaFEV1% Cold air | 1 | 26 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.52 [-1.31, 0.26] |
| 8 Increased nonspecific BHR | 5 | 121 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.48 [0.33, 0.72] |
| 9 Allergen specific BHR indices | 19 | 564 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.61 [-0.79, -0.43] |
| 9.1 LogPD20 Mite | 6 | 148 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.98 [-1.39, -0.58] |
| 9.2 LogPD20 Pollen | 5 | 202 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.55 [-0.84, -0.27] |
| 9.3 LogPD20 Animal dander | 6 | 153 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.61 [-0.95, -0.27] |
| 9.4 LogPD20/PC100 Other allergens | 2 | 61 | Std. Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI) | -0.18 [-0.70, 0.33] |
| 10 Increased allergen specific BHR | 16 | 430 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 0.51 [0.41, 0.63] |
| 11 Local reactions | 14 | | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | Subtotals only |
| 11.1 Per patient | 14 | 396 | Risk Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 1.21 [0.86, 1.70] |
| 12 Systemic reactions | 37 | | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | Subtotals only |
| 12.1 Per patient | 37 | 1784 | Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI) | 2.45 [1.91, 3.13] |
| 13 Asthma symptom scores (adequate allocation concealment) | 9 | 362 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.67 [-1.08, -0.26] |
| 13.1 Mite immunotherapy | 1 | 22 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | 0.35 [-0.53, 1.22] |
| 13.2 Pollen immunotherapy | 7 | 313 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.85 [-1.29, -0.40] |
| 13.3 Other immunotherapy | 1 | 27 | Std. Mean Difference (IV, Random, 95% CI) | -0.25 [-1.01, 0.52] |

19. 운동유발성 천식에서 운동하기 직전 흡입속효성베타작용제를 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 19).

| | |
|---------------|---|
| Author/yr | Bonini M., 2013 |
| Title | Beta2-agonists for exercise-induced asthma |
| Methods | We included double-blind, randomised controlled trials (RCTs) of any study design. Data published in abstract form only were excluded. At least one primary outcome of this systematic review had to be reported for a study to be considered eligible. |
| Participants | We included children and adults (aged 18 years or older) with a clear history of exercise-induced asthma and/or a positive response to a standardised exercise challenge, defined according to ERS and ATS guidelines as a fall in FEV ₁ ≥ 10%. Studies that did not clearly state criteria for EIA diagnosis were excluded. |
| Interventions | Eligible interventions included inhaled beta2-agonists administered, at any dose, as short-term or long-term prophylactic treatment before participants underwent a standardised exercise challenge. SABA and LABA had to be administered within a time period before exercise challenge that did not exceed their pharmacological half-life (arbitrarily set at 1 hour for SABA, and at 12 hours for LABA). For studies with more than one drug arm, only the comparison with placebo was considered. Studies with more than one drug arm that evaluated different beta2-agonist molecules were considered as separate trials. |
| Outcomes | <p>Primary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mean max % fall in FEV₁ (100 × (baseline pre-exercise value - lowest postexercise value)/baseline pre-exercise value) in people treated with a beta2-agonist versus mean max % fall in FEV₁ in people treated with placebo • Mean % protection afforded by beta2-agonists (%protection = 100 × (max % fall FEV₁ placebo - max % fall FEV₁ beta2-agonist)/max % fall FEV₁ placebo) • Mean area under the curve (AUC) of time course changes in FEV₁ after exercise in people treated with a beta2-agonist versus mean AUC of time course changes in FEV₁ after exercise in people treated with placebo <p>Secondary outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Number of people with a max % fall in FEV₁ < 10% (complete protection), < 15% and < 20% • Changes from baseline in symptom and sign scores • Mean max % fall in other pulmonary function parameters (peak expiratory flow (PEF), forced expiratory flow 25-75% (FEF), maximal expiratory flow at 50% (MEF) etc.) • Onset of tolerance (considered for long-term administration studies and in relation to concomitant treatment with inhaled corticosteroids) • Outcomes of physical performance • Side/adverse effects |

Results

Comparison 1. Beta2-agonists versus placebo (single administration)

| Outcome or subgroup title | No. of studies | No. of participants | Statistical method | Effect size |
|---|----------------|---------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 1 Maximal percentage fall in FEV ₁ | 72 | 799 | Mean Difference (Random, 95% CI) | -17.67 [-19.51, -15.84] |
| 2 Number of participants with an FEV ₁ fall > 10% | 19 | 773 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.08 [0.06, 0.13] |
| 3 Number of participants with an FEV ₁ fall > 15% | 13 | 457 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.06 [0.03, 0.15] |
| 4 Number of participants with an FEV ₁ fall > 20% | 25 | 1021 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.09 [0.06, 0.14] |
| 5 Maximal percentage fall in PEF | 14 | 92 | Mean Difference (Random, 95% CI) | -24.61 [-37.57, -11.65] |
| 6 Maximal percentage fall in FEF 25-75 | 8 | 106 | Mean Difference (Fixed, 95% CI) | -20.75 [-27.17, -14.32] |
| 7 Side effects | 55 | 2165 | Odds Ratio (M-H, Random, 95% CI) | 0.83 [0.43, 1.59] |
| 8 Subgroup analysis: maximal percentage fall in FEV ₁ : SABA vs LABA | 72 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -17.67 [-19.51, -15.84] |
| 8.1 SABA | 44 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -18.99 [-21.38, -16.60] |
| 8.2 LABA | 28 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -15.60 [-18.29, -12.92] |
| 9 Subgroup analysis: maximal percentage fall in FEV ₁ : salmeterol versus formoterol | 28 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -15.60 [-18.29, -12.92] |
| 9.1 Salmeterol | 13 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -12.73 [-16.10, -9.37] |
| 9.2 Formoterol | 15 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -18.24 [-22.15, -14.34] |
| 10 Subgroup analysis: maximal percentage fall in FEV ₁ : adults versus children | 51 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -16.75 [-19.12, -14.39] |
| 10.1 Adults | 19 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -18.77 [-20.78, -16.76] |
| 10.2 Children | 32 | | Mean Difference (Random, 95% CI) | -15.32 [-18.88, -11.75] |

20. 임신한 천식환자에서 흡입스테로이드제를 지속적으로 사용할 것을 권고한다(근거수준: 높음, 권고강도: 강함, 근거표 20).

Author/yr Silverman M/2005
 Title Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide.
 Methods Prospective, multicenter, double-blind (+ open label), placebo controlled study
 Participants Recent onset mild to moderate persistent pregnant women asthma patient (FEV₁ ≥12% increase after bronchodilator, decline in FEV₁ ≥15% after exercise test, PEFV variation ≥15% during 2 week)
 Interventions Inhaled once daily budesonide 400 μg/d vs. Placebo (lactose)
 Outcomes Primary outcomes
 Time to 1st severe asthma-related event (no results only among pregnancy)
 Secondary outcomes
 The outcome of pregnancy

Result

| Outcomes of the 313 Pregnancies Analyzed | | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
| | Budesonide part A (n = 102) | Budesonide total (n = 196)* | Placebo part A (n = 117) |
| Healthy children, No. (%) | 78 (76) | 158 (81) | 90 (77) |
| Adverse outcomes, No. (%) | 24 (24) | 38 (19) | 27 (23) |
| Spontaneous abortion | 15 | 23 | 11 |
| Congenital abnormality | 1 | 3 | 4 |
| Extrauterine pregnancy | 3 | 4 | 3 |
| Induced abortion | 3 | 6 | 6 |
| Other outcome | 2 | 2 | 3 |

*Includes all pregnancies in the budesonide group in part A plus all pregnancies in part B (open-label budesonide).

Budesonide : 5 preterm labor, 11 C/S
 Placebo : 8 preterm labor, 4 C/S

Author/yr Wendel PJ/1996
 Title Asthma treatment in pregnancy: A randomized controlled study
 Methods Single center, randomized controlled trial
 Participants All pregnant women with an acute asthma exacerbation
 Interventions Beclomethasone bid + prn albuterol vs. prn albuterol
 Outcomes Readmission due to asthma exacerbation
 Result Group A (non-ICS, 27/31 was evaluated): 9 (33%)
 Group B (ICS, 33/34 was evaluated): 4 (12%)
 OR 3.363 (1.01-13.08), P=0.047

Author/yr Mitchell P/2004
 Title Randomized trial of inhaled beclomethasone dipropionate versus theophylline for moderate asthma during pregnancy
 Methods Prospective, multicenter, double-blind, placebo controlled trial
 Participants Moderate asthma, less than 26 weeks' gestation at randomization (symptoms ≥8 times over past 4 weeks, FEV₁ 60-80%, patients who required regular medications for asthma control)
 Interventions Inhaled beclomethasone (4 puff tid) + placebo tablet vs. theophylline tablet + inhaled placebo
 Outcomes Primary outcomes
 The proportion with at least 1 validated asthma exacerbation
 Secondary outcomes
 Treatment failures, participant withdrawal, delivery and perinatal outcomes
 Result

| Asthma outcomes | | | | |
|---|-----------------------------|---------------------------|------|---------------|
| | Beclomethasone (n = 194) | Theophylline (n = 191) | P | RR (95% CI) |
| Asthma exacerbations | 35/194 (18.0) | 39/191 (20.4) | .554 | 0.9 (0.6-1.3) |
| Emergency visits | 30/194 (15.5) | 36/191 (18.8) | .378 | 0.8 (0.5-1.3) |
| Oral corticosteroids | 16/194 (8.2) | 21/191 (11.0) | .361 | 0.7 (0.4-1.4) |
| Hospital admission | 10/194 (5.2) | 15/191 (7.9) | .282 | 0.7 (0.3-1.4) |
| Proportion study visits with FEV1 < 80% predicted | 0.231 ± 0.334 | 0.284 ± 0.331 | .039 | |
| Proportion study visits with PEF < 80% predicted | 0.179 ± 0.283 | 0.214 ± 0.300 | .149 | |
| Albuterol (mean puffs per day) | 1.4 ± 2.1 | 1.5 ± 2.3 | .937 | |
| Proportion with nocturnal symptoms | 0.138 ± 0.192 | 0.163 ± 0.229 | .751 | |
| Asthma symptoms at delivery | 36/192 (18.8) | 32/186 (17.2) | .696 | 1.1 (0.7-1.7) |

Data presented as N (%) or mean ± SD, some data based on fewer than 385 participants.

| Obstetric outcomes | | | | |
|-------------------------|-----------------------------|----------------------------|------|---------------|
| | Beclomethasone (n = 194) | Theophylline (n = 190)* | P | RR (95% CI) |
| Chorioamnionitis | 10/194 (5.2) | 10/190 (5.3) | .962 | 1.0 (0.4-2.3) |
| Preeclampsia | 16/194 (8.2) | 15/190 (7.9) | .900 | 1.0 (0.5-2.0) |
| Preterm delivery | 40/194 (20.6) | 31/190 (16.3) | .278 | 1.3 (0.8-1.9) |
| Hemorrhage [†] | 12/181 (6.6) | 10/177 (5.6) | .700 | 1.2 (0.5-2.6) |
| Cesarean delivery | 30/194 (15.5) | 29/190 (15.3) | .957 | 1.0 (0.6-1.6) |
| Oligohydramnios | 7/194 (3.6) | 14/190 (7.4) | .106 | 0.5 (0.2-1.2) |

Data presented as N (%) or mean ± SD.
* One participant with a primary outcome did not have delivery outcome available, some data based on fewer than 384 participants.
[†] Estimated blood loss >500 mL for vaginal and >1000 mL for cesarean delivery.

1) PICO 검색식

(1) Omalizumab

medline

1. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
2. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
3. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
4. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
5. 1-4/OR 224301
6. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp] 116045
7. 5 OR 6 224301
8. "anti-IgE"[tiab] OR "anti-immunoglobulin E"[tiab] OR "anti-IgE antibody"[tiab] OR "anti-immunoglobulin E antibody"[tiab] OR Omalizumab[tiab] OR "rhuMab-E25"[tiab] OR Xolair[tiab] OR "monoclonal antibody" [tiab] 89904
9. (((("Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh]) OR "Anti-Asthmatic Agents/therapeutic use"[Mesh]) OR "Antibodies, Anti-Idiotypic/therapeutic use"[Mesh]) OR "Antibodies, Monoclonal/therapeutic use"[Mesh] 149061
10. "omalizumab" [Supplementary Concept] 739
11. 8-10/OR 227082
12. 7 AND 11 23355
13. (((((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])))
14. 12 AND 13 18217
15. 14 AND Publication date from 2013/07/01 to 2014/02/28 235

EMBASE

1. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
2. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
3. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
4. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
5. bronchoconstrict* 26901
6. 1-5/or 393212
7. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
8. 6 OR 7 393212
9. 'anti-IgE':ab,ti OR 'anti-immunoglobulin E':ab,ti OR 'anti-IgE antibody':ab,ti OR 'anti-immunoglobulin E anti-

- body':ab,ti OR Omalizumab:ab,ti OR 'rhuMAB-E25':ab,ti OR Xolair:ab,ti OR 'monoclonal antibody' :ab,ti 101511
10. 'omalizumab'/exp OR 'monoclonal antibody'/de 168846
 11. 9 OR 10 209544
 12. 11 AND 8 8968
 13. 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
 14. 12 AND 13 1858
 15. 14 AND 'human'/de AND [1-7-2013]/sd 180

COCHRANE

1. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
2. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
3. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
4. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*))*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699
5. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
6. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
7. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
8. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
9. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
10. #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 25577
11. "anti-IgE" OR "anti-immunoglobulin E" OR "anti-IgE antibody" OR "anti-immunoglobulin E antibody" OR Omalizumab OR "rhuMAB-E25" OR Xolair OR "monoclonal antibody" 2469
12. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only and with qualifier(s): [TU]
13. MeSH descriptor: [Anti-Asthmatic Agents] explode all trees and with qualifier(s): [TU]
14. MeSH descriptor:[Antibodies, Anti-Idiotypic] explode all trees and with qualifier(s): [TU]
15. MeSH descriptor:[Antibodies, Monoclonal] this term only and with qualifier(s): [TU]
16. #11 or #12 or #13 or #14 or #15 7483
17. #16 AND #10 AND Publication Date from 2013 to 2014 77
18. 17/Trial 64

(2) Inhaled magnesium sulfate

MEDLINE

1. (((("Adrenergic beta-Agonists/administration and dosage"[Mesh]) OR "Anti-Asthmatic Agents/administration and dosage"[Mesh])) OR "Bronchodilator Agents/administration and dosage"[Mesh]) OR "Ipratropium/administration and dosage"[Mesh]) OR "Magnesium Sulfate/administration and dosage"[Mesh] 12081
2. "Magnesium Sulfate"[tiab] OR "MgSO4"[tiab] OR "Mg"[tiab] OR "MS"[tiab] OR "magnesium sulphate"[tiab] 206270

3. 1 OR 2 217474
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
8. 4-7/OR 224301
9. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp]) 116045
10. 8 OR 9 224301
11. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))
12. 3 AND 10 AND 11 6748
13. 12AND Publication date from 2011/12/01 to 2014/02/28 514

EMBASE

1. 'Magnesium Sulfate':ab,ti OR 'MgSO4':ab,ti OR 'Mg':ab,ti OR 'MS':ab,ti OR 'magnesium sulphate':ab,ti 1303462
2. 'magnesium sulfate'/de OR 'ipratropium bromide'/exp OR 'antiasthmatic agent'/de 26813
3. 1 OR 2 1324364
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
5. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
6. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
7. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
8. bronchoconstrict* 26901
9. 1-5/or 393212
10. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
11. 6 OR 7 393212
12. 11 AND 3 38666
13. 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
14. 13 AND 12 11320
15. 14 AND 'human'/de AND [1-12-2011]/sd 1509

COCHRANE

1. "Magnesium Sulfate" OR "MgSO4" OR "Mg" OR "MS" OR "magnesium sulphate" 151192
2. MeSH descriptor: [Adrenergic beta-Agonists] this term only and with qualifier(s): [AD] 681
3. MeSH descriptor: [Anti-Asthmatic Agents] this term only and with qualifier(s): [AD] 850

4. MeSH descriptor: [Ipratropium] explode all trees 687
5. MeSH descriptor: [Magnesium Sulfate] explode all trees 590
6. 1-5/or 152684
7. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
8. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
9. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
10. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*))*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699
11. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
12. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
13. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
14. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
15. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
16. 7-15/or 25577
17. 6 and 16 5928
18. 17 and Publication Date from 2012 to 2014 316
19. 18/trial 278

(3) Non-invasive positive pressure ventilation

MEDLINE

1. (("Intubation, Intratracheal/utilization"[Mesh]) OR "Positive-Pressure Respiration/methods"[Mesh]) OR ("Respiratory Insufficiency/etiology"[Mesh] OR "Respiratory Insufficiency/therapy"[Mesh]) 44033
2. ((nasal* OR mechanical*) AND ventilat*) OR non-invasive OR "non invasive" OR "positive pressure" OR positive pressure "pressure support" OR "positive airway" OR "intermittent positive pressure" OR "airway* pressure" OR pressure-control* OR volumecontrol* OR bi-level OR "ventilat* support" OR ippv OR nppv OR NIV 27788
3. 1 OR 2 67043
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
8. 4-7/OR 224301
9. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp] 116045
10. 8 OR 9 224301
11. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))

12. 3 AND 10 AND 11 5297
13. 12Publication date from 2012/08/01 to 2014/02/28 245

EMBASE

1. 'non invasive':ab,ti OR 'positive pressure':ab,ti OR 'positive pressure support':ab,ti OR 'positive airway':ab,ti OR 'intermittent positive pressure':ab,ti OR 'airway pressure':ab,ti OR pressure AND control:ab,ti OR volumecontrol*:ab,ti OR 'bi level':ab,ti OR 'ventilator support':ab,ti OR ippv:ab,ti OR nppv:ab,ti OR niv:ab,ti 205129
2. nasal* OR mechanical* AND ventilat* 58433
3. 'endotracheal intubation'/exp OR 'intermittent positive pressure ventilation'/exp OR 'respiratory failure'/de
4. 1-3/OR 325654
5. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
6. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
7. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
8. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
9. bronchoconstrict* 26901
10. 1-5/or 393212
11. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
12. 6 OR 7 393212
13. 4 AND 12 20183
14. 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
15. 13 AND 14 2430
16. 14 AND 'human'/de AND [1-8-2012]/sd375

COCHRANE

1. ((nasal* OR mechanical*) AND ventilat*) OR non-invasive OR "non invasive" OR "positive pressure" OR "positive pressure support" OR "positive airway" OR "intermittent positive pressure" OR "airway pressure" OR pressure-control OR volumecontrol OR bi-level OR "ventilator support" OR ippv OR nppv OR NIV:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 11414
2. MeSH descriptor: [Intubation, Intratracheal] explode all trees and with qualifier(s): [UT] 8
3. MeSH descriptor: [Positive-Pressure Respiration] this term only and with qualifier(s): [MT] 486
4. MeSH descriptor: [Respiratory Insufficiency] this term only and with qualifier(s): [ET, TH] 562
5. 1-4/or 11614
6. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
7. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
8. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensi-

- tiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
9. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) *ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699
 10. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
 11. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
 12. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
 13. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
 14. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
 15. 6-14/or 25577
 16. 5 and 15 and Publication Date from 2012 to 2014 93
 17. 16/trial 66

(4) macrolide

MEDLINE

1. macrolide*[tiab] OR clarithromycin[tiab] OR troleandomycin[tiab] OR erythromycin[tiab] OR josamycin[tiab] OR azithromycin[tiab] OR roxithromycin[tiab] 34404
2. "Macrolides"[Mesh] 84766
3. 1 OR 2 99840
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
8. 4-7/OR 224301
9. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp]) 116045
10. 8 OR 9 224301
11. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh]) NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))
12. 3 AND 10 AND 11 781
13. 12AND Publication date from 2007/01/01 to 2014/02/28 256

EMBASE

1. macrolide*:ab,ti OR clarithromycin:ab,ti OR troleandomycin:ab,ti OR erythromycin:ab,ti OR josamycin:ab,ti OR azithromycin:ab,ti OR roxithromycin:ab,ti 43101
2. 'macrolide'/exp 129452
3. 1 OR 2 134875
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
5. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
6. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv*

- OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
- 7. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
- 8. bronchoconstrict* 26901
- 9. 4-8/or 393212
- 10. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
- 11. 9 OR 10 393212
- 12. 3 AND 11 7905
- 13. 'crossover procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
- 14. 13 AND 12 1341
- 15. 14 AND 'human'/de AND [1-1-2007]/scl 833

COCHRANE

- 1. macrolide* OR clarithromycin OR troleandomycin OR erythromycin OR josamycin OR azithromycin OR roxithromycin 4676
- 2. MeSH descriptor: [Macrolides] explode all trees 5823
- 3. 1 or 2 7748
- 4. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
- 5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
- 6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
- 7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*))):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699
- 8. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
- 9. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
- 10. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
- 11. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
- 12. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
- 13. 4-12/or 25577
- 14. 13 and 3 122
- 15. 14 and Publication Date from 2007 to 2014 47
- 16. 15/trial 40

(5) Pregnancy+Asthma+ICS

MEDLINE

1. Pregnancies[tiab] OR Pregnancy[tiab] OR Gestation[tiab] 355312
2. "Pregnancy"[Mesh] 700085
3. 1 OR 2 784711
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
8. 4-7/OR 224301
9. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp]) 116045
10. 8 OR 9 224301
11. 3 AND 10 5161
12. (("ICS"[TIAB])) OR (((("Bronchodilator Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/adverse effects"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/toxicity"[Mesh])) OR (((("inhal*") AND (Corticosteroid* OR cortico-steroid* OR beclomethasone[tiab] OR beclazone[tiab] OR becotide[tiab] OR beclfortel[tiab] OR budesonide[tiab] OR pulmicort* OR fluticasone[tiab] OR flixotide[tiab] OR qvar[tiab] OR filair[tiab] OR aerobec[tiab] OR asmabec[tiab] OR becodisk* OR triamcinolone[tiab] OR mometasone[tiab] OR flunisolide[tiab]))) OR ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/adverse effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug therapy"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/toxicity"[Mesh]))) 101680
13. 11 AND 12 371
14. (((((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh])))
15. 13 AND 14 285

EMBASE

1. Pregnancies:ab,ti OR Pregnancy:ab,ti OR Gestation:ab,ti 428810
2. 'pregnancy'/de 546944
3. 1 OR 2 718761
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
5. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
6. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
7. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
8. bronchoconstrict* 26901
9. 4-8/or 393212

10. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
11. 9 OR 10 393212
12. 3 AND 11 7994
13. inhal* 273339
14. corticosteroid* OR cortico AND steroid* OR beclomethasone:ab,ti OR beclazone:ab,ti OR becotide:ab,ti OR becloforte:ab,ti OR budesonide:ab,ti OR pulmicort* OR fluticasone:ab,ti OR flixotide:ab,ti OR qvar:ab,ti OR filair:ab,ti OR aerobec:ab,ti OR asmabec:ab,ti OR becodisk* OR triamcinolone:ab,ti OR mometasone:ab,ti OR flunisolide:ab,ti 762242
15. 13 AND 14 43566
16. 'ICS':ab,ti 7812
17. 15 OR 16 48844
18. 'bronchodilating agent'/de OR 'corticosteroid'/de 196496
19. 17 OR 18 221367
20. 12 AND 19 1198(human/de 1110)
21. 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
22. 21 AND 20 AND human/de 165

단원 X

핵심질문 및 근거표

COCHRANE

1. Pregnancies OR Pregnancy OR Gestation:ti,ab,kw 24473
2. MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees 5730
3. 1 or 2 24649
4. inhal* and (Corticosteroid* or cortico steroid or beclomethasone or beclazone or becotide or becloforte or budesonide or pulmicort* or fluticasone or flixotide or qvar or filair or aerobec or asmabec or becodisk* or triamcinolone or mometasone or flunisolide):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5251
5. ics:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 710
6. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only and with qualifier(s): [AD] 825
7. MeSH descriptor: [Bronchodilator Agents] this term only and with qualifier(s): [AD, TU] 3049
8. 4-7/or 7998
9. 3 and 8 64
10. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
11. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
12. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
13. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*))):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699

14. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
15. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
16. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
17. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
18. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
19. 10-18/or 25577
20. 9 and 19 19
21. 20/trial 17

(6) Leukotriene Antagonists

MEDLINE

1. ("Leukotriene Antagonists"[Mesh]) OR "Leukotriene Antagonists" [Pharmacological Action] 4339
2. "Leukotriene Receptor Antagonists"[tiab] OR LTRA[tiab] OR lyprinol[tiab] OR montelukast[tiab] OR pobilukast[tiab] OR pranlukast[tiab] OR verlukast[tiab] OR zafirlukast[tiab] OR zileuton[tiab] 2931
3. 1 OR 2 5253
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 152082
5. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*) 14109
6. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) 137151
7. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*)) 8554
8. 4-7/OR 224301
9. (((("Asthma"[Mesh]) OR "Bronchial Spasm"[Mesh]) OR "Bronchoconstriction"[Mesh]) OR "Bronchial Hyperreactivity"[Mesh]) OR "Respiratory Hypersensitivity"[Mesh:NoExp]) 116045
10. 8 OR 9 224301
11. (("ICS"[TIAB])) OR (((("Bronchodilator Agents/administration and dosage"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/adverse effects"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/therapeutic use"[Mesh] OR "Bronchodilator Agents/toxicity"[Mesh])) OR (((inhal*) AND (Corticosteroid* OR cortico-steroid* OR beclomethasone[tiab] OR beclazone[tiab] OR becotide[tiab] OR becloforte[tiab] OR budesonide[tiab] OR pulmicort* OR fluticasone[tiab] OR flixotide[tiab] OR qvar[tiab] OR filair[tiab] OR aerobec[tiab] OR asmabec[tiab] OR becodisk* OR triamcinolone[tiab] OR mometasone[tiab] OR flunisolide[tiab]))) OR ("Adrenal Cortex Hormones/administration and dosage"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/adverse effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug effects"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/drug therapy"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/therapeutic use"[Mesh] OR "Adrenal Cortex Hormones/toxicity"[Mesh]))) 101680
12. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))
13. (((((((((groups[tiab])) OR (trial[tiab])) OR (randomly[tiab])) OR (drug therapy[sh])) OR (placebo[tiab])) OR (randomized[tiab])) OR (controlled clinical trial[pt])) OR (randomized controlled trial[pt]))) NOT (animals[Mesh] NOT (humans[Mesh] AND animals[Mesh]))
14. 3 AND 10 AND 11 AND 12 1007
15. 14 AND Publication date from 2011/10/01 to 2014/02/28 99

EMBASE

1. 'Leukotriene Receptor Antagonists':ab,ti OR LTRA:ab,ti OR lyprinol:ab,ti OR montelukast:ab,ti OR pobilukast:ab,ti OR pranlukast:ab,ti OR verlukast:ab,ti OR zafirlukast:ab,ti OR zileuton:ab,ti 4119
2. 'leukotriene receptor blocking agent'/exp 14758
3. 1 or 2 15428
4. asthma* OR antiasthma* OR anti-asthma* OR Wheez* OR bronchospas* 244245
5. ('bronchi'/exp OR bronchi OR bronchial) AND (spasm* OR constrict*) 20736
6. bronchoconstrict* 14109((bronchial OR respiratory OR airway* OR 'lung'/exp OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR 'allergy'/exp OR allergi* OR insufficiency) 343666
7. ('dust'/exp OR dust OR mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*) 18699
8. bronchoconstrict* 26901
9. 4-8/or 393212
10. 'asthma'/exp OR 'bronchospasm'/exp OR 'bronchoconstriction'/exp OR 'bronchus hyperreactivity'/exp OR 'respiratory tract allergy'/de 208151
11. 9 OR 10 393212
12. 3 AND 11 10234
13. inhal* 273339
14. corticosteroid* OR cortico AND steroid* OR beclomethasone:ab,ti OR beclazone:ab,ti OR becotide:ab,ti OR becloforte:ab,ti OR budesonide:ab,ti OR pulmicort* OR fluticasone:ab,ti OR flixotide:ab,ti OR qvar:ab,ti OR filair:ab,ti OR aerobec:ab,ti OR asmabec:ab,ti OR becodisk* OR triamcinolone:ab,ti OR mometasone:ab,ti OR flunisolide:ab,ti 762242
15. 13 AND 14 43566
16. 'ICS':ab,ti 7812
17. 15 OR 16 48844
18. 'bronchodilating agent'/de OR 'corticosteroid'/de 196496
19. 17 OR 18 221367
20. 19 and 12 6065
21. 'crossover procedure'/exp OR 'crossover procedure' OR 'double blind procedure'/exp OR 'double blind procedure' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'randomized controlled trial' OR 'single blind procedure'/exp OR 'single blind procedure' OR random* OR factorial* OR crossover* OR 'cross over' OR 'cross-over' OR placebo* OR (doubl* AND blind*) OR (singl* AND blind*) OR assign* OR allocat* OR volunteer* 1591223
22. 21 and 20 1651
23. #68 AND 'human'/de AND [1-10-2011]/sd 276

COCHRANE

1. "Leukotriene Receptor Antagonists" OR LTRA OR lyprinol OR montelukast OR pobilukast OR pranlukast OR verlukast OR zafirlukast OR zileuton 1469
2. MeSH descriptor: [Leukotriene Antagonists] explode all trees 396
3. 1 or 2 1512
4. inhal* and (Corticosteroid* or cortico steroid or beclomethasone or beclazone or becotide or becloforte or budesonide or pulmicort* or fluticasone or flixotide or qvar or filair or aerobec or asmabec or becodisk* or

- triamcinolone or mometasone or flunisolide):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5251
5. ics:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 710
 6. MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] this term only and with qualifier(s): [AD] 825
 7. MeSH descriptor: [Bronchodilator Agents] this term only and with qualifier(s): [AD, TU] 3049
 8. 4-7/or 7998
 9. 3 and 8 404
 10. asthma* or antiasthma* or anti-asthma* or Wheez* or bronchospas*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 22728
 11. ((bronchi OR bronchial) AND spasm*) OR bronchoconstrict*):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2352
 12. ((bronchi OR bronchial) AND constrict*) OR ((bronchial OR respiratory OR airway* OR lung) AND (hypersensitiv* OR hyperreactiv* OR allergy OR allergi* OR insufficiency)) *:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 4717
 13. ((dust or mite*) AND (allergi* OR hypersensitiv*))*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 699
 14. MeSH descriptor: [Asthma] explode all trees
 15. MeSH descriptor: [Bronchial Spasm] explode all trees
 16. MeSH descriptor: [Bronchoconstriction] explode all trees
 17. MeSH descriptor: [Bronchial Hyperreactivity] explode all trees
 18. MeSH descriptor: [Respiratory Hypersensitivity] this term only
 19. 10-18/or 25577
 20. 9 and 19 391
 21. 20 and Publication Date from 2011 to 2014 44
 22. 21/trial 36

2) 천식지침 검색식

(1) MEDLINE

1. "asthma"[MeSH Terms] OR "asthma"[TIAB] 133578
2. "guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "Critical Pathways"[Mesh] 137053
3. "guideline"[TIAB] OR "Critical Paths"[TIAB] OR "Critical Path"[TIAB] OR "Clinical Pathways"[TIAB]OR "Clinical Pathway"[TIAB] 27839
4. 2 OR 3 151914
5. 1AND 4 2761
6. 5 AND Publication date from 2011/01/01 to 2014/02/20, Humans 411

(2) EMBASE

1. 'asthma':ab,ti 142227
2. 'asthma'/exp 183220
3. 1 OR 2 203119
4. 'practice guideline'/exp 301413
5. 'nursing care plan'/exp OR 'nursing protocol'/exp OR 'refusal to participate'/exp 944
6. 4 NOT 5 300469
7. 'guidelines':ab,ti OR 'guideline':ab,ti OR 'Critical Pathways':ab,ti OR 'Clinical Pathways':ab,ti OR 'Clinical Pathway':ab,ti 262840
8. 6 OR 7 460745
9. 3 AND 8 10192
10. 9 AND 'human'/de AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) 2447
11. 9 AND 'human'/de AND (2011:py OR 2012:py OR 2013:py OR 2014:py) AND ('clinical protocol'/de OR 'evidence based practice'/de OR 'practice guideline'/de) 1215

GIN 87

NGC 37

진료지침에서 사용한 용어 및 그에 상응하는 동의어

| 지침용어 | 의학용어 5판 | 영어 | 동의어1 | 동의어2 | 동의어3 |
|--------------|------------|--|---------------------|------------|--------------|
| 50%정상예측치 | | 50% predicted value | 50%예측값 | 50%정상예측치 | |
| CT | 컴퓨터단층촬영(술) | CT, computed tomography | 전산화단층촬영 | | |
| FEV1 | | FEV1, forced expiratory volume in one second | 1초간 강제호기량 | 1초간 노력성호기량 | 1초간 최대노력성호기량 |
| FVC | 강제폐활량 | FVC, forced vital capacity | 노력성폐활량 | 최대 노력성폐활량 | |
| ICS/LABA 복합제 | | ICS/LABA combination | | | |
| 경구스테로이드 | | oral steroid | 경구스테로이드 | | |
| 교차비 | 교차비, 승산비 | odds ratio | | | |
| 기관지확장제 | 기관지확장제 | bronchodilator | | | |
| 네블라이저 | | nebulizer | 분무기 | | |
| 대응비 | 대응비 | odds | | | |
| 대치요법 | 대치요법 | replacement therapy | | | |
| 맥박산소측정 | | pulse oxymetry | | | |
| 메틸잔틴 | 메틸 크산틴 | methylxanthine | 메틸잔틴 | | |
| 베타-2작용제 | 베타-2작용제 | beta-2 agonist | | | |
| 베타차단제 | 베타차단제 | beta blocker | | | |
| 병합요법 | 병합요법 | combination therapy | | | |
| 분말흡입기 | | dry powder inhaler | 분말흡입기 | | |
| 비교위험도 | 비교위험도 | relative risk | | | |
| 세포독성T세포 | 세포독성 T세포 | cytotoxic T cell | 세포 독성 T 림프구 | | |
| 소기도 질환 | 소기도 질환 | small airway disease | | 소기도 병변 | |
| 속효성 | | short-acting | | | |
| 장애보정생존년 | | DALY (disability-adjusted life year) | 장애보정생존년 | | |
| 정량흡입기 | 계량흡입기 | meter-dose inhaler | 정량흡입기 | | |
| 정신사회적 중재 | | psychosocial intervention | 정신사회적 중재 | | |
| 중재 | 중재 | intervention | | | |
| 증식 | | hyperplasia | | | |
| 지속성항콜린제 | 지속성뮤스카린대항제 | LAMA | 흡입용 지속성항콜린제 | | |
| 지속성베타작용제 | 지속성베타작용제 | LABA | 흡입용 지속성베타-2 교감신경항진제 | | |
| 최대호기유량 | 최대날숨유량 | peak expiratory flow | 최대호기유량 | | |
| 추가요법 | | add-on therapy | 추가요법 | | |
| 코크란 리뷰 | | Cochrane review | | | |
| 폐활량계 | 폐활량계 | spirometer | | | |
| 폐활량측정법 | 폐활량측정법 | spirometry | 폐활량측정 | | |
| 혈류역학적 | | hemodynamic | | | |
| 흡입보조기 | | spacer | 흡입보조기 | | |
| 흡입스테로이드 | | inhaled corticosteroid, ICS | 흡입스테로이드 | 흡입용 스테로이드 | |

천식 진료지침 2014 개정

ISBN: 979-11-953666-0-6

발행일 : 2014년 10월

발행인 : 유지홍

편집장 : 김관형

발행처 : 대한결핵 및 호흡기학회
(137-875) 서울특별시 서초구 서초3동 1583-10번지
서초아트자이 101동 605호
E-mail: katrd@lungkorea.org

문의처 : 대한결핵 및 호흡기학회 진료지침위원회