

제 **19**회

대한결핵 및 호흡기학회 부산·울산·경남지회

## **호흡기 연수강좌 (온라인)**

- 증례로 이해하는 호흡기질환과 최신지견 2021 -

**일시.** 2021년 4월 25일 (일) 9:00 ~ 15:30

**방법.** 줌프로그램을 이용한 실시간 온라인강의

**평점.** 대한의사협회 5평점/ 호흡기분과 5평점



대한결핵 및 호흡기학회 부산·울산·경남지회

## 인사말

선생님, 코로나19로 어수선한 진료현장에서 노고가 많으십니다.

매년 부산·울산·경남 지역사회에서 호흡기질환에 관심있는 의료진에게 좋은 교육 기회를 제공하였던 호흡기 연수강좌를 아쉽게도 2020년에는 코로나19사태로 시행하지 못하였습니다. 올해도 현재까지 안심할 수 없는 상황으로 연수강좌를 온라인으로 진행하기로 하였습니다.

제19회 연수강좌는 다음과 같이 프로그램을 마련하였고, 부산·울산·경남지역 모든 대학병원의 도움으로 강사진을 구성하였습니다. 특히 증례를 통하여 어렵게 느껴지는 호흡기질환을 쉽게 이해할 수 있도록 하였고, 코로나19를 포함한 호흡기질환 진료방침의 최근 2년간의 변화를 쉽게 알 수 있도록 강의를 준비하였습니다.

귀중한 주말시간에 듣는 강의로, 일선 진료에 많은 도움이 되시길 기대합니다. 많은 참석과 적극적인 질의 등의 참여를 부탁드립니다.

대한결핵 및 호흡기학회 부울경지회 회장 안종준/ 총무 김현국 배상

# 프로그램

08:50~09:00      개회인사      회장 울산의대 안종준/총무 인제의대 김현국

**Session 1. 증례로 이해하는 호흡기질환      좌장: 고신의대 장태원**

09:00~09:30      기도질환      고신의대 김제훈  
09:30~10:00      감염성 폐 및 흉막질환      울산의대 서광원  
10:00~10:40      간질성폐질환      인제의대 이재하  
10:40~11:00      휴식

**Session 2. 호흡기질환 최신 트렌드      좌장: 부산의대 이민기**

11:00~11:30      폐암검진 판정 및 추적      동아의대 김인수  
11:30~12:00      맞춤형 흡입제 선택      경상의대 조유지  
12:00~12:40      코로나19 진단 및 백신      부산의대 이수진  
12:40~13:30      휴식

**Session 3. 호흡기질환 가이드라인 업데이트      좌장: 울산의대 안종준**

13:30~14:00      기관지천식      울산의대 이태훈  
14:00~14:30      결핵      부산의대 목정하  
14:30~15:10      COPD/기관지확장증      인제의대 이홍열  
15:10~15:15      Closing remark      울산의대 안종준  
15:15~15:30      평가

# 목 차

## Session 1. 증례로 이해하는 호흡기질환

기도질환

고신의대 김제훈

감염성 폐 및 흉막질환

울산의대 서광원

간질성폐질환

인제의대 이재하

## Session 2. 호흡기질환 최신 트렌드

폐암검진 판정 및 추적

동아의대 김인수

맞춤형 흡입제 선택

경상의대 조유지

코로나19 진단 및 백신

부산의대 이수진

## Session 3. 호흡기질환 가이드라인 업데이트

기관지천식

울산의대 이태훈

결핵

부산의대 목정하

COPD/기관지확장증

인제의대 이홍열

\* 책갈피 기능을 이용하면 원하는 제목으로 바로 이동할 수 있습니다.

# *Session 1-1*

(증례로 이해하는 호흡기질환)

## 기도질환

고신의대 김제훈



## 증례로 이해하는 호흡기질환

### 기도질환

고신대학교복음병원 호흡기내과  
조교수 김제훈



고신대학교복음병원

## Contents



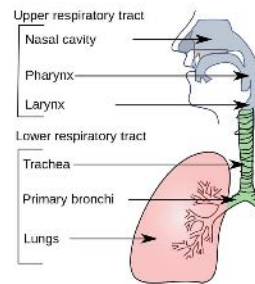
- 기도질환 (Airway disease)
- 호흡곤란의 악화로 내원한 72세 남자
- 잦은 기침을 주소로 내원한 26세 여자

## Contents



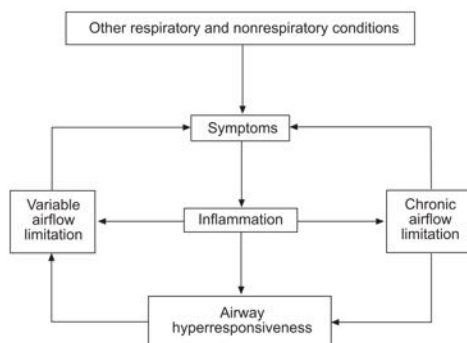
- 기도질환 (Airway disease)
- 호흡곤란의 악화로 내원한 72세 남자
- 잦은 기침을 주소로 내원한 26세 여자

## Airway disease



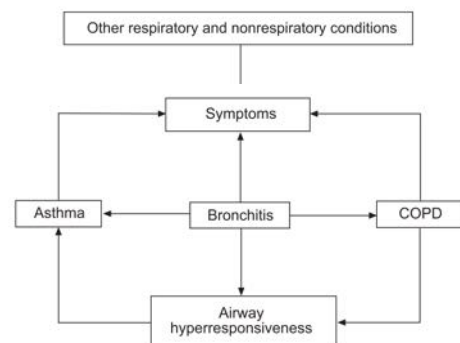
- Common cold
- Pharyngitis
- Sinusitis / COM
- Epiglottitis
- Laryngitis
- Croup Pertussis
- Influenza

## Airway disease



Hargreave, F. E., & Parameswaran, K. (2006). Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *European Respiratory Journal*, 28(2), 264-267.

## Airway disease



Hargreave, F. E., & Parameswaran, K. (2006). Asthma, COPD and bronchitis are just components of airway disease. *European Respiratory Journal*, 28(2), 264-267.

## Contents



- 기도질환 (Airway disease)
- 호흡곤란의 악화로 내원한 72세 남자
- 잦은 기침을 주소로 내원한 26세 여자

## Case 1. 72/M



- “숨이 차요.”
- 10년 전부터 서서히 호흡곤란이 증가하여 최근에는 평지를 걷는데도 숨이 차서 중간 중간 쉬어야 함.
- 1년 전에 호흡곤란이 악화되어 입원 치료를 받은 병력이 있었다.

## Case 1. 72/M



- 만성적이며 진행되는 호흡곤란?
- 소량의 흰색 객담 외에 다른 동반 증상은 없음.
- 진찰 소견 이상 없음

## Case 1. 72/M



## Case 1. 72/M



- “숨이 차요.”
- 10년 전부터 서서히 호흡곤란이 증가하여 최근에는 평지를 걷는데도 숨이 차서 중간 중간 쉬어야 함.
- 1년 전에 호흡곤란이 악화되어 입원 치료를 받은 병력이 있었다.

## Case 1. 72/M



- “숨이 차요.”
- 10년 전부터 서서히 호흡곤란이 증가하여 최근에는 평지를 걷는데도 숨이 차서 중간 중간 쉬어야 함.
- 1년 전에 호흡곤란이 악화되어 입원 치료를 받은 병력이 있었다.
- 50갑년의 현재흡연자

## Case 1. 72/M



• “숨이 차요.”

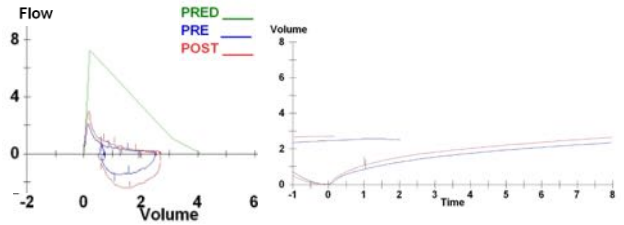
- 10년 전부터 서서히 호흡곤란이 증가하여 최근에는 평지를 걷는데도 숨이 차서 중간 중간 쉬어야 함.
- 1년 전에 호흡곤란이 악화되어 입원 치료를 받은 병력이 있었다.
- 50갑년의 현재흡연자

## Case 1. 72/M



### Spirometry

(BT)	PRED	PRE-RX BEST	%PRED	POST-RX BEST	%PRED	
FVC	Liters	4.13	2.56	62	2.71	66
FEV1	Liters	2.95	0.88	30	1.09	37
FEV1/FVC	%	70	34		40	



## COPD - Diagnosis



- 전형적 병력
- 흉부 엑스선
- 폐활량 검사

## COPD - Diagnosis

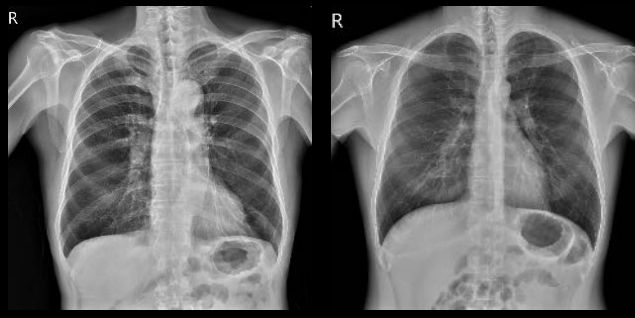


- 전형적 병력
- 서서히 진행되는 운동성 호흡곤란
- 호흡곤란의 시작 연령
- 동반 증상
- 장기간의 흡연력

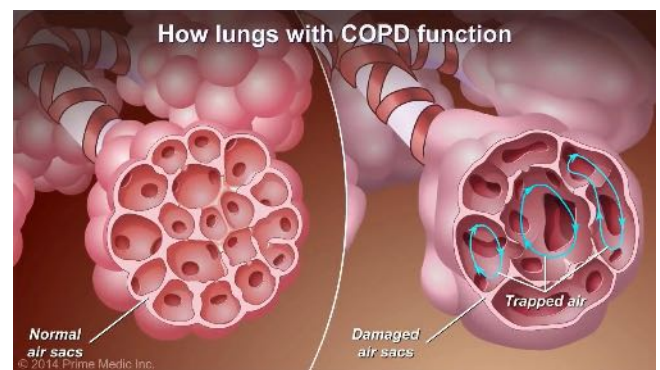
## COPD - Diagnosis



• 흉부 방사선



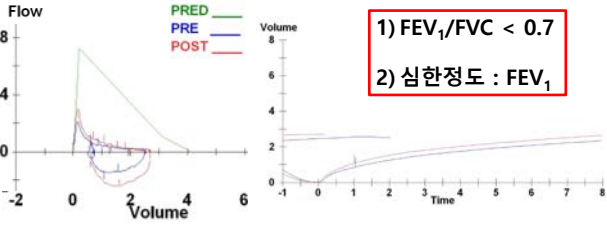
## COPD - Diagnosis



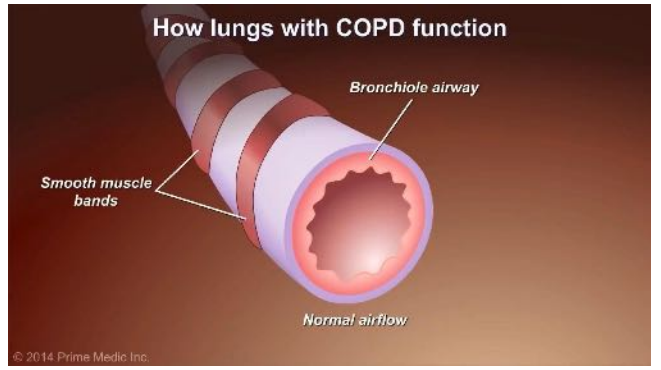
# COPD - Diagnosis

## Spirometry

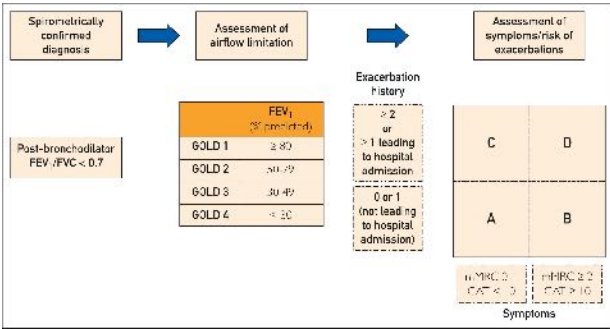
	(BT)	PRED	PRE-RX BEST	PRE-RX %PRED	POST-RX BEST	POST-RX %PRED
FVC	Liters	4.13	2.56	62	2.71	66
FEV1	Liters	2.95	0.88	30	1.09	37
FEV1/FVC	%	70	34		40	



# COPD - Diagnosis



# COPD - Diagnosis



Mirza, S., Clay, R. D., Koslow, M. A., & Scanlon, P. D. (2018, October). COPD guidelines: a review of the 2018 GOLD report. In Mayo Clinic Proceedings (Vol. 93, No. 10, pp. 1488-1502). Elsevier.

# Contents

- 기도질환 (Airway disease)
- 호흡곤란의 악화로 내원한 72세 남자
- 잦은 기침을 주소로 내원한 26세 여자
- 객담의 증가로 내원한 52세 여자

# Case 2. 26/F

- “기침이 심해요.”
- 6개월 전 갑상선암으로 수술한 이후로 기침이 지속된다. 밤만 되면 증상이 악화된다.
- 최근 1주일 사이 가슴이 답답해서 잘 못 잠, 이전보다는 호전된 상태임.

# Case 2. 26/F

- 소량의 콧물 증상 외에 다른 동반 증상은 없음.
- 전폐야의 천명음

## Case 2. 26/F



## Asthma - Diagnosis



- 만성기도염증을 특징으로 다양한 임상특징을 나타내는 질환
- 가변적인 호기 기류제한  
+
- 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침

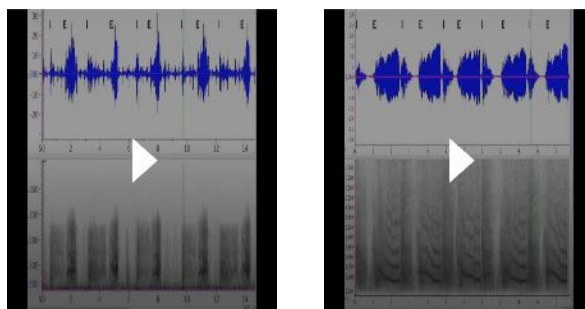
전익 진료지침 (2020)

## Asthma - Diagnosis



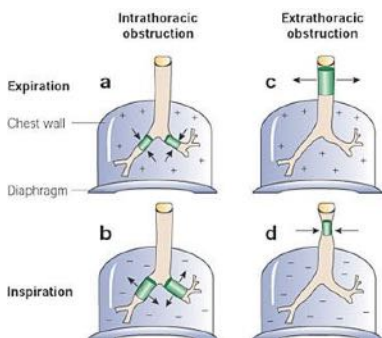
- “들이실 때 더 힘들다.. 싹싹거리는 소리도 들린다.” 시간에 따라 중증도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴답답함, 기침
- 6개월 전 갑상선암으로 수술한 이후로 기침이 지속된다. 밤만 되면 증상이 악화된다. 가변적인 호기 기류제한
- 최근 1주일 사이 가슴이 답답해서 잘 못 잠, 이전보다는 호전된 상태임.
- 전폐야의 천명음

## Wheezing vs Stridor



Bohadana, A., Izbicki, G., & Kraman, S. S. (2014). Fundamentals of lung auscultation. *New England Journal of Medicine*, 370(8), 744-751.

## Wheezing vs Stridor



Effros, R. M. (2006). Anatomy, development, and physiology of the lungs. *G1 Motility online*.

## Asthma - Diagnosis



- 원인?
- 가족력: 어머니 (비염, 피부알레르기) 아버지 (COPD)
- 강아지 키운지 3년차 (만지면 심해짐)

# Asthma - Diagnosis

진단 양상	전석의 진단 기준
1. 반복적인 호흡기 증상의 병력 <b>천명, 호흡곤란, 기침, 흉부 답답함, 기침</b>	<b>두 가지 이상의 호흡기 증상</b> (성인에서 다른 호흡기 증상 없이 기침만 있는 경우 전석은 드물다.) - 시간에 따른 변성을 보이며 다양한 강도로 나타남 - 야간 또는 기상 직후 악화되는 증상 - 알레르기성인 양기 유발, 운동 등에 의해 유발되는 증상 - 바이러스 감염에 의해 유발 또는 악화
2. 가변적인 호기 기류 제한 확인 <b>and/or</b> 호산구성 기도 염증 또는 아토피를 확인하는 검사	호기능 변동이 심할수록, 자주 L/E할수록 진단적 가치가 높음 FEV <sub>1</sub> 이 보통 때 최소 한 번 이상 <b>FEV<sub>1</sub>/FVC (&lt;0.75-0.8) 감소 확인</b>
상한 호기능 변동(야간 감사 중 하나 이상) 그리고 호기 기류 제한	Sebutamol 200-400 mcg (또는 동량의 다른 흡입속효성베타작용제) 흡입 10-15분 후 FEV <sub>1</sub> 의 증가 >12%이면서 >200 ml (>15%이면서 >400 ml 증가한 경우 더 신뢰)
기관지 확장제에 의한 가역반응 양성 (감사 전 흡입속효성베타작용제(SABA) 최소 4시간, 흡입지속성베타작용제(LABA) 15시간 이상 중단)	평균 일종 최대호기유량 변동 > 10% (일일 2회 측정)
2주 이상 과도한 최대호기유량의 변동	4주 치료 후 FEV <sub>1</sub> 증가가 >12%이면서 >200 ml, 또는 최대호기유량 >20% 증가(단 호흡기 감염이 없는 경우에)
4주 이상 항염증 치료 후 호기능 호전	운동 후 FEV <sub>1</sub> 감소가 >10%이면서 >200 ml
운동 유발검사 양성	메타콜린 혹은 히스타민 흡입 후 FEV <sub>1</sub> 감소 ≥20% 과호흡, 고장성 생리식염수 혹은 만니톨 흡입 후 FEV <sub>1</sub> 감소 ≥15%
기관지유발검사 양성	반복 측정된 호기능검사에서 FEV <sub>1</sub> 변동 >12%이면서 >200 ml (단 호흡기 감염이 없는 경우에)
일과 야간 반복 시 측정된 호기능의 과도한 변동 (일 신원할 만함)	

전석 진료지침 (2020)

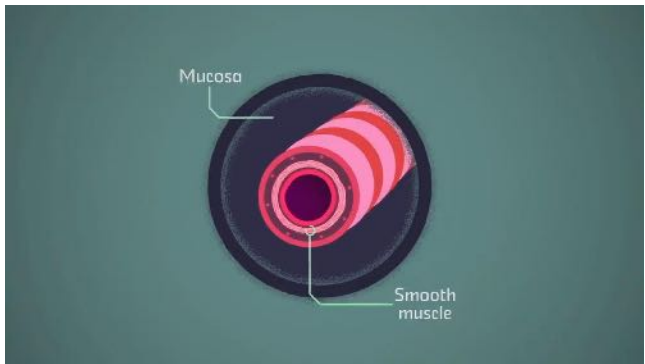
# Asthma - Diagnosis

	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.56	91.3
FEV 1	3.45	2.70	78.3
FEV1%F	88.23	75.88	86.0

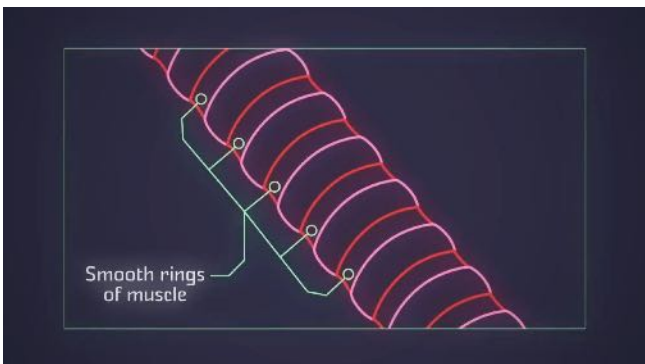
  

	Pred	Best	%Pred
FVC	5.02	4.62	92.1
FEV 1	4.20	4.08	97.2
FEV1%F	83.79	88.31	105.4

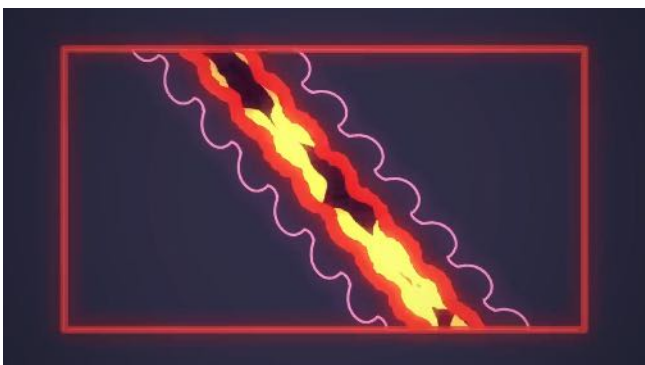
# Asthma - Diagnosis



# Asthma - Diagnosis



# Asthma - Diagnosis



# Asthma - Diagnosis

4주 이상 항염증 치료 후 호기능 호전		4주 치료 후 FEV <sub>1</sub> 증가가 >12%이면서 >200 ml, 또는 최대호기유량 >20% 증가(단 호흡기 감염이 없는 경우에)	
Date	20-09-18		
	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.56	91.3
FEV 1	3.45	2.70	78.3
FEV1%F	88.23	75.88	86.0
Date	20-10-20		
	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.66	94.0
FEV 1	3.45	3.14	91.1
FEV1%F	88.23	85.73	97.2

# Asthma - Diagnosis

기관자유발명사 양성      메타콜린 혹은 히스타민 흡입 후 FEV<sub>1</sub> 감소 ≥20%  
 과호흡, 고장상 생리식염수 혹은 만니톨 흡입 후 FEV<sub>1</sub> 감소 ≥15%

	Conc	FVC	FEV 1	MMEF
Pre		3.56	2.70	2.05
%Pred		91.3	78.3	53.4
Saline	0.9 %	3.38	2.64	2.26
%Pred		86.7	76.5	59.0
Test1	1 mg/ml	3.44	2.39	1.43
D% Chg		1.7	-9.6	-36.6
Test2	2 mg/ml	2.53	1.57	0.81
D% Chg		-25.0	-40.5	-64.3
Test3	4 Puffs	3.60	2.86	2.63
D% Chg		6.6	8.5	16.4

20-09-18	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.56	91.3
FEV 1	3.45	2.70	78.3
FEV1%F	88.23	75.88	86.0
20-10-20	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.66	94.0
FEV 1	3.45	3.14	91.1
FEV1%F	88.23	85.73	97.2
20-11-17	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.90	3.64	93.5
FEV 1	3.45	3.27	94.8
FEV1%F	88.23	89.71	101.7
21-03-16	Pred	Pre	%Pre
FVC	3.89	3.76	96.8
FEV 1	3.44	3.43	99.7
FEV1%F	87.95	91.05	103.5

# Asthma - Diagnosis

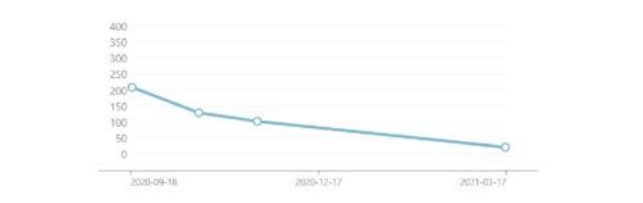
Measurement table for measurement method FeNO

Date	NO-value	Mode	Comment	Signature
2020-09-18 오후 2:31	210	10s		

피부단자시험 (기본검사, 55종)      특이 IgE 검사

30 D. pteronyx (유럽산 집먼지 진드기)...	(8*12)10(30*45)3.33	D1(유럽 집먼지 진드기)	Class 2(2.22)
29 D. farinae (북아메리카집먼지진드기)...	(6*13)9.5(30*45)3.17	D2(미국 진드기)	Class 3(5.23)
02 Positive control (histamine) (L)	(3*3)3(15*20)1	E1(Cat dander)	Class 2(1.00)
01 Positive control (histamine)	(2*2)2.5(10*15)0	E5 Dog dander	Class 4(18.2)
34 Cat epith. (고양이 상피) (L)	(2*2)2(20*20)0.67		
35 Dog epith. (개 상피) (L)	(2*2)2(15*30)0.67		
17 Coposite mix - Mugwort, Sunflow...	(2*2)2(10*10)0.67		
14 Poplar (포플라) (L)	(1*2)1.5(15*15)0.5		
32 Tyrophagus putrescentiae (저장진)...	(1*2)1.5(10*15)0.5		
19 Engl. Plantain (질경이)	(1*2)1.5(1*2)0.6		

# Case 2. 26/F



Measurement table for measurement method FeNO

Date	NO-value	Mode	Comment	Signature
2021-03-16 오후 1:47	22	10s		
2020-11-17 오후 1:57	103	10s		
2020-10-30 오후 3:43	130	10s		
2020-09-18 오후 2:31	210	10s		

# Take home message

**COPD 진료지침**  
Essential Diagnosis and Pulmonary Diseases

**천식 2020 4차 개정 진료지침**

# In the next lecture..

Session	주제	강사
Session 1	증례로 이해하는 호흡기질환	좌강: 고신외대 강태원
09:00~09:30	기도질환	고신외대 김철호
09:30~10:00	감염성 폐 및 흉막질환	울산외대 서광원
10:00~10:40	간질성폐질환	인제외대 이서하
10:40~11:00	휴식	
Session 2	호흡기질환 최신 트렌드	좌강: 부산외대 이민기
11:00~11:30	폐암결핵 판정 및 추적	동아외대 김인수
11:30~12:00	맞춤형 흡입제 선택	경상외대 조유지
12:00~12:40	코로나19 진단 및 백신	부산외대 이수진
12:40~13:30	휴식	
Session 3	호흡기질환 가이드라인 업데이트	좌강: 울산외대 인종준
13:30~14:00	기관지천식	울산외대 이태훈
14:00~14:30	결핵	부산외대 목경하
14:30~15:10	COPD/기관지확장증	인제외대 이윤영

감사합니다.



# *Session 1-2*

(증례로 이해하는 호흡기질환)

## 감염성 폐 및 흉막질환

울산의대 서광원

## 증례로 이해하는 호흡기 질환 감염성 폐질환

부.울.경 호흡기학회  
2021. 4. 25  
울산대학교병원 서광원

## 순서

1. 폐렴 치료 전 주의사항
  - 폐렴요인 또는 폐렴과 동반할 수 있는 질병들
  - 호흡기 퀴놀론 항생제
2. 호흡기 감염 증례들
  - 비정형 폐렴 증례
  - 객혈로 발현한 폐감염
  - 간유리음영 (GGO) 폐병변 폐감염
3. 마침말


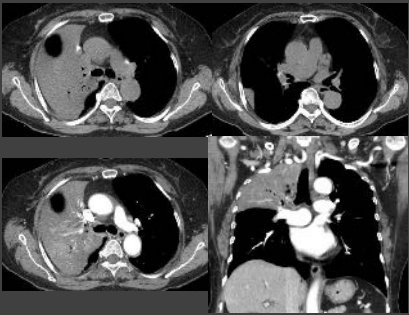
### 폐렴과 동반할 수 있는 질병 (1)

79/F  
C.C: 2WA, Cough  
5DA, Cough/Fever

지역병원 RUL  
atelectasis 있어 ER전원

#1 HTN(30YA)  
#2 thyroid cancer  
s/p op(7YA)

V/S: BP: 100/114mmHg,  
PR: 127/min, RR: 22/min,  
BT: 38.7°C

CT: Dense consolidation RUL  
mLN calcification  
-> R/O Lobar pneumonia  
-> R/O Malignant lesion such as  
lymphoma or carcinoma

입원계획

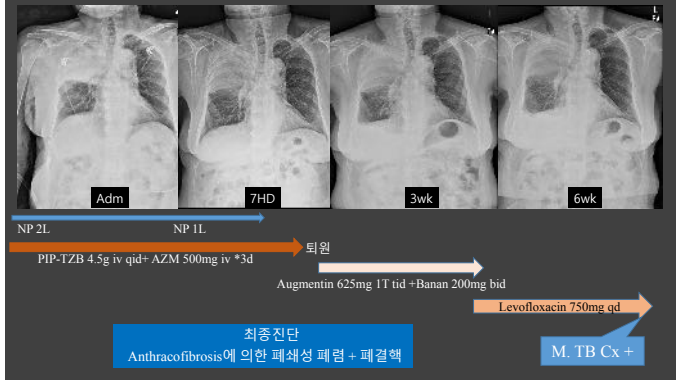
1. 격리실로 입원
2. ceftriaxone + AZM  
→ PIP-TZB +AZM
3. 다음날 기관지경검사



<검사 결과>

- AFB: negative
- TB PCR: negative
- X-pert: negative
- sputum: inadequate,  
S. epidermidis (MRCNS)
- Resp. viral Battery: all negative

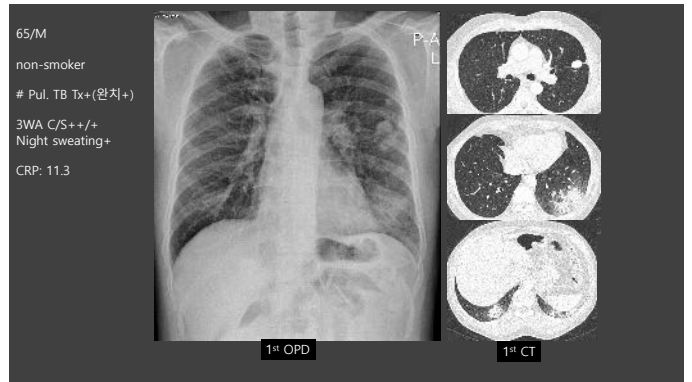
BFS: Multifocal  
anthracofibrosis, total  
obliteration RUL

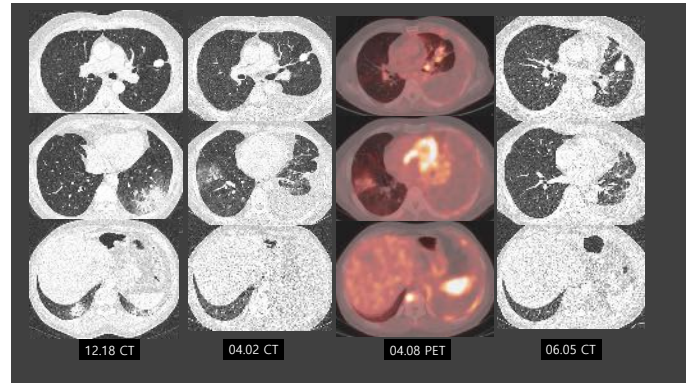
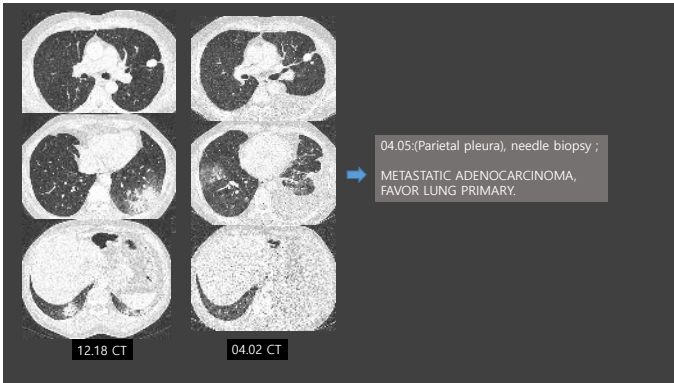


## 호흡기 퀴놀론 (Respiratory Quinolone)

- 레보플록사신 (Levofloxacin), 모시플록사신 (Moxifloxacin)
  - 시프로플록사신 (Ciprofloxacin)은 아님 (G+, pneumococcus 효과 적음)
- 장점: 대부분 호흡기폐렴 원인 균주 효과, 1회 사용으로 간편, PO/IV 둘다가능, 현재까지는 내성적음
- 부작용: QT prolong: MFX > LFX > CFX
  - CVD 사망율증가, 연골염, 건염, 소아사용어렵다.

## 폐렴과 동반할 수 있는 질병 (2)





### 비정형 폐렴 증례

### 비정형 폐렴

- 전통적으로 *S.pneumoniae*, *H. influenzae* 균주 등에 의한 폐렴을 'typical'로 이와 다른 폐렴을 'atypical'로 여겨온 개념이 있음.
- 2007' IDSA/ATS guideline에서 Community-acquired pneumonia로 균주에 따른 구분 없이 통합 설명됨. 단 atypical pathogen pneumonia의 용어는 활용되고 있음.
- 대개 *M. pneumoniae*, *Legionella spp.*, *C.pneumoniae*, *C. psittaci*, *Coxiella burnetii* (Q-fever)를 지칭
- 기타 Viruses, M.TB, NTM, PCP, Tsutsugamushi, *Francisella tularensis*, bioterrorism pathogens (anthrax etc.)포함하기도 함.
- 국내: 마이코플라즈마 폐렴은 6.3~9.2%, 클라미디아폐렴 7.1~13.2%, 레지오넬라폐렴은 0.5~3%로 보고

34/F

2DA, 39°C fever  
C/S+/+

지역병원 외래 →  
입원후 점점 악화되어  
전원됨

Influenza -  
CRP: 9.5 mg/dl

1<sup>st</sup> OPD      3d      6d

크라독신 (AMX/CLAV) 650mg 1T tid P.O. →

입원      Ceftriaxone 2g iv qd →

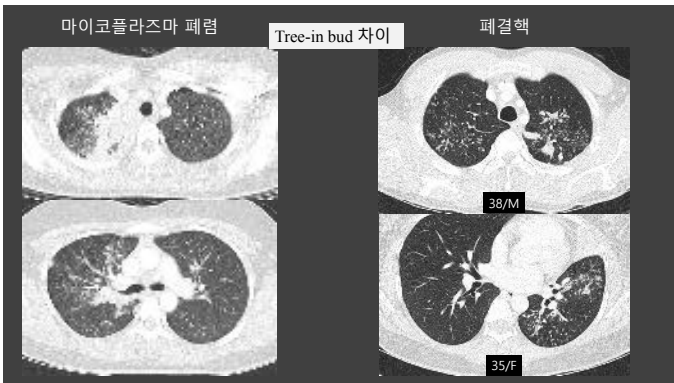
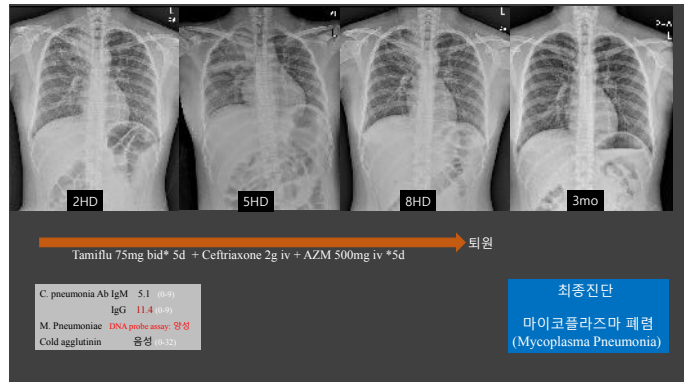
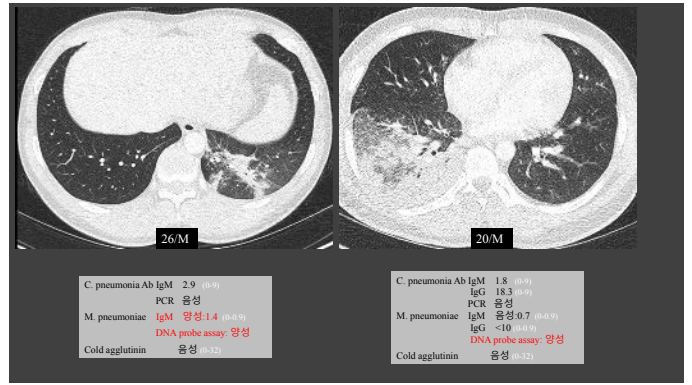
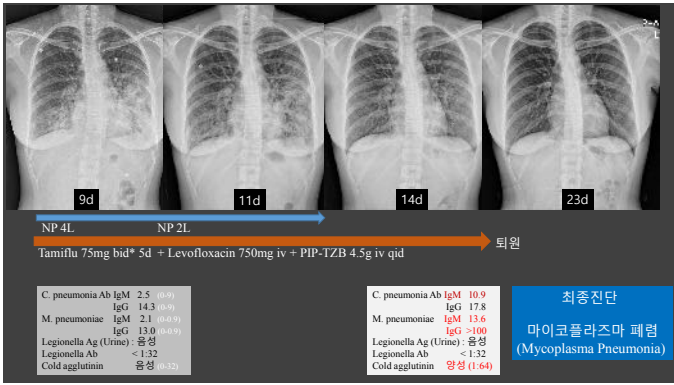
PIP-TZB 4.5g iv qid →

9d      9d      10d

BAL	
Color	bloody
Turbidity	Turbid
RBC	4160/ul
WBC	1760/ul
Lymphocyte	43%
Neutrophil	24%
Histiocyte	6%
Eosinophil	1%

NP 4L

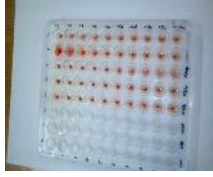
Tamiflu + Levofloxacin + PIP-TZB



### 마이코플라즈마 폐렴

- 비발감염, 무증상 (~수개월), 기관지염, 상기도염, 폐렴 (<10%)
- P1 표면단백이 기관지 섬모원주상피세포에 유착, 파괴 → 천식발작
- Cell wall 없어 그람염색안됨, b-lactam에 효과 없음
- Macrolide-내성균 : 아시아(한국 31.4%, 베이징 98%보고) → 호흡기퀴놀론 고려
- 증상: 심하고 오랜 기침, 콧물, 천명음, 인후통, 이통
- 방사선소견: 기관지폐렴, 폐엽성, 간질성폐렴 가능, 늑막삼출 (20%)
- 진단: IgM 양성, IgG 4배 이상 증가, PCR (보균자 주의), 대부분 진단 필요없음
- 검사: 용혈(hemolysis) 소견-빌리루빈, LDH상승: cold agglutinin에 의해 발생

## Cold agglutinin Test



\*Bedside cold agglutinin test:  
1cc blood in PT tube, 4°C, 30 초 → aggregation 관찰. 1: 64역가와 동일

## 최근 성인 지역사회 폐렴 가이드라인

성인 지역사회획득 폐렴 항생제 사용지침  
Guidelines for the Antibiotic Use in Adults with Community-acquired Pneumonia

AMERICAN THORACIC SOCIETY DOCUMENTS  
Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia  
An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America

일본 2017

ATS 2019

## 외래환자의 폐렴 치료

일본 2017

ATS 2019

**요약**

- 성형적 폐렴으로 β-lactam 사용은 권장하지 않고 있다. (일일, 근거 수준: 높음)
- 성형적 폐렴으로 respiratory fluoroquinolone 사용을 권장한다(중고급). (일일, 근거 수준: 높음)
- 급성 폐렴을 수 있는 경우에는 respiratory fluoroquinolone의 경험적 사용을 권장한다(중고급). (일일, 근거 수준: 높음)

**진단법**

- β-lactam 단독요법의 β-lactam + macrolide에 비해 효과가 떨어지지 않는다.
- β-lactam + macrolide는 비정형 폐렴이 의심되는 경우에 한해 권고한다.
- Respiratory fluoroquinolone이 폐렴에 대해 우수한 효과를 보인다. 폐렴에, 1차 치료제인 폐렴에서 급성 폐렴 폐렴으로 진단되었을 때 급성 폐렴의 1차 치료제인 β-lactam + macrolide 내성을 평가할 수 있다.

**주의사항**

1. Macrolide, Doxycycline 단독사용 권고 없음
2. 비정형폐렴은 각자 알아서 잡아내야..
3. RQ를 각자 알아서 쓰되 결핵이 아니어야.

**Table 3. Initial Treatment Strategies for Outpatients with Community-acquired Pneumonia**

	Standard Regimen
No comorbidities or risk factors for MRSA or <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <sup>a</sup>	Amoxicillin or doxycycline or macrolide (if local pneumococcal resistance is <25%) <sup>b</sup>
With comorbidities <sup>c</sup>	Combination therapy with ampicillin/clavulanate or cephalexin AND macrolide or doxycycline <sup>b</sup> OR monotherapy with respiratory fluoroquinolone <sup>d</sup>

2007 ATS/IDSA 가이드라인과 차이점

1. beta-lactam 제제의 단독사용 추천
2. Macrolide 조건부 단독사용 (폐구균내성을 적을때)
3. RQ부작용 (혈관 손상, 건 병증, C. difficile) 경조

## 외래환자의 폐렴 치료

일본 2017

ATS 2019

**요약**

- 성형적 폐렴에 대해서는 중급 또는 중등 폐렴 환자이 경험적 치료 시 β-lactam 요법에 또는 respiratory fluoroquinolone 요법에 우선권을 권장하고 있다. (일일, 근거 수준: 높음)
- β-lactam 요법과 macrolide 요법의 병용은 비정형 폐렴의 예방이나 중등 폐렴 환자에서 제한적으로 사용한다(중고급). (일일, 근거 수준: 높음)

**진단법**

- 중급-중등도 지역사회획득 폐렴에서 β-lactam 요법과 macrolide 요법의 병용하는 β-lactam 요법과 단독 요법보다 치료 성공률을 높일 수 있을 것으로 기대된다.
- 비정형폐렴에 대한 예방 또는 중등 폐렴환자에서 β-lactam 요법과 macrolide 요법의 병용 또는 β-lactam 요법과 단독 요법에 비해 임상적 이점이 도출되는 비율이 높았다.

**표 3. 지역사회획득 폐렴에 이환되었을 가능성이 있는 성인에서 입원 치료 시 β-lactam /macrolide (혹은 respiratory fluoroquinolone) 병용 치료에 β-lactam 단독 치료보다 높은 효과를 초래 하는가?**

	Standard Regimen	Prior Respiratory Isolation of MRSA
Nonsevere inpatient pneumonia <sup>a</sup>	β-Lactam + macrolide <sup>b</sup> or respiratory fluoroquinolone <sup>c</sup>	Add MRSA coverage <sup>d</sup> and obtain culture/nasal PCR to allow declassification or confirmation of need for continued therapy
Severe inpatient pneumonia <sup>a</sup>	β-Lactam + macrolide <sup>b</sup> or β-lactam + fluoroquinolone <sup>c</sup>	Add MRSA coverage <sup>d</sup> and obtain culture/nasal PCR to allow declassification or confirmation of need for continued therapy

**주요 약물:**

- <sup>a</sup>Ampicillin-sulbactam 1.5-3 g q 6 h, ceftriaxone 1-2 g q 8 h, cefepime 1-2 g daily, or ceftazidime 600 mg q 12 h AND aztreonam 500 mg daily or clarithromycin 500 mg twice daily.
- <sup>b</sup>Levofloxacin 750 mg daily or moxifloxacin 400 mg daily.
- <sup>c</sup>Respiratory fluoroquinolone (levofloxacin 500 mg q 12 h or moxifloxacin 400 mg q 12 h).
- <sup>d</sup>Clindamycin (4.5 mg q 6 h) or vancomycin (15 mg/kg q 12 h) or teicoplanin (400 mg q 8 h).

49/F

1MA, C/S +/- 치료 호전.

5DA, C/S +/- whitish myalgia + HA + Night sweating +

CRP: 2.4 mg/dl

OPD

1HD

2HD

3HD

Bx: Acute inflammation with pneumocyte activation and macrophages. \*PAS, negative.

OPD/Adm      3HD      7HD

Azithromycin 500mg iv \* 3d + Ceftriaxone 2g iv qd → 퇴원

C. pneumoniae Ab IgM 13.4 (0-9)	C. pneumoniae Ab IgG 11.5 (0-9)	최종진단 클라미디아 폐렴 (Chlamydia Pneumonia)
M. Pneumoniae DNA probe: 음성	S pneumoniae Ag (Urine) 음성 (-32)	
S pneumoniae Ag (Urine) 음성 (-32)	Cold agglutinin 음성 (-32)	

49/M

2WA, C/S+/, yellowish, myalgia+

지역의원 치료 호전.

CRP: 0.7 mg/dl

Adm      5HD

2HD      5HD      16d

Azithromycin 500mg iv \* 3d + Ceftriaxone 2g iv qd → 9HD 퇴원

C. pneumoniae Ab IgM 16.6 (0-9)	IgG 10.6 (0-9)	최종진단 클라미디아 폐렴 (Chlamydia Pneumonia)
M. pneumoniae IgM 0.3 (0-0.9)	IgG >100 (0-109)	
M. Pneumoniae DNA probe: 음성	Cold agglutinin 음성 (-32)	

### 클라미디아 폐렴

- Pharyngitis 와 관련된 점진적인 증상
  - Hoarseness, Sinusitis가 비교적 흔함.
  - Mycoplasma, legionella, 호흡기 바이러스와 비슷한 경과를 보임.
  - 무증상 및 경미한 증상 감염 많으나 치명적 감염도 가능.
  - 백혈구수 정상 혼함.
- Subsegmental patchy 정도가 흔함
  - 균배양 어렵다.(객담은 무용, 비인두도말로 배양)
  - Ab tests :IgG titer 4배 상승 혹은 IgM 1:16 이상

54/M

C.C: RUQ pain (onset: several hrs ago)

P.I: 고혈압 외 특이 병력없던 60중공업 파견중인 노르웨이인, 내원 당일 오전 RUQ pain으로 본원 ER 방문 APCT 시행 후 특이소견 보이지 않아 귀가하였으나 이후 증상 악화되어 ER 재 방문함

Social Hx: 6개월 전 내한, 골리앗 크레인 관리자  
-Smoking: 15 PY current smoker

V/S:BP:135/75 mmHg, PR: 86/min, RR 20/min, BT:36.9°C

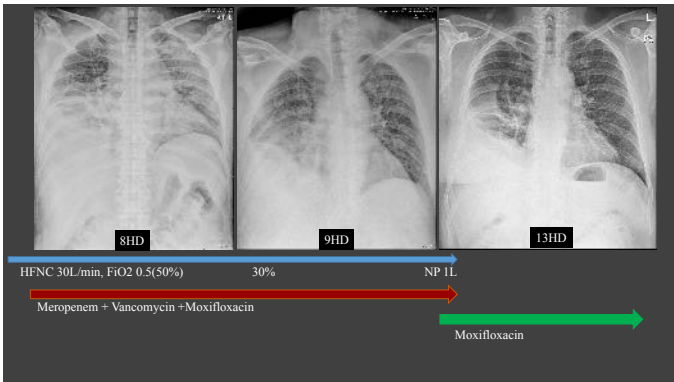
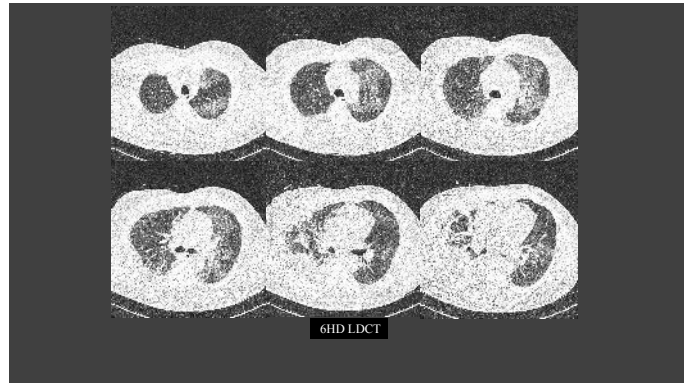
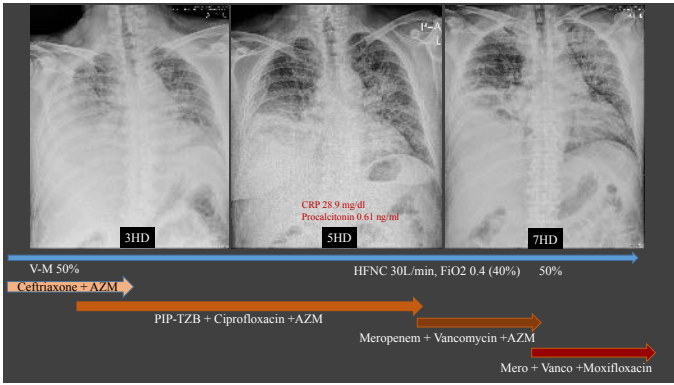
180cm/113kg, BMI: 34.9 kg/m<sup>2</sup>

ER

NP 4L

Ceftriaxone 2g iv + AZM 500mg iv

ER 8AM      ER 9PM



추적검사  
 S.pneumonia urinary Ag: negative  
 Legionella Urinary Ag: negative  
 Legionella Ab: 음성 → : 513 (2wk)

**최종진단**  
 CFX, AZM resistant 레지오넬라 폐렴  
 (Legionella Pneumonia)

## 레지오넬라 폐렴

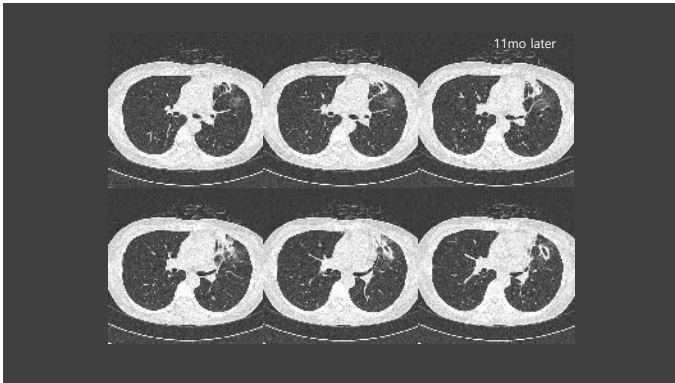
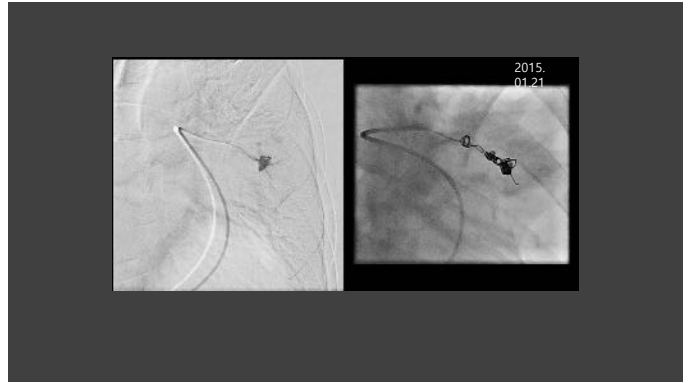
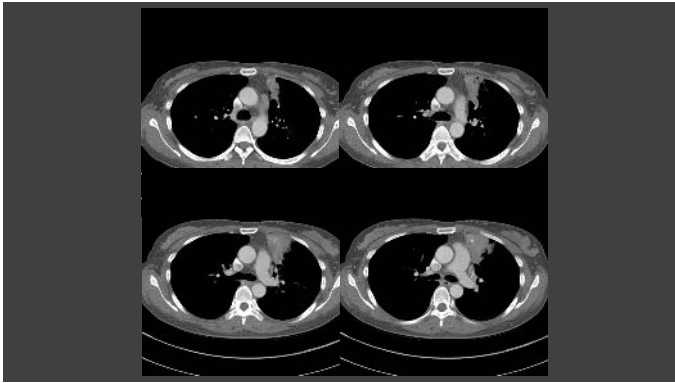
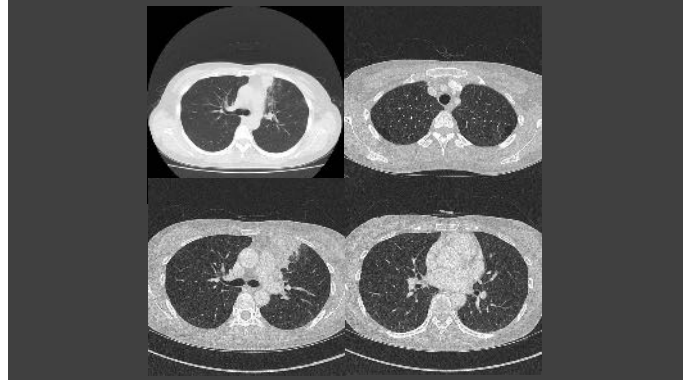
- *Legionella* spp: G(-), aerobic intracellular pathogen
- 쿨타워, 분수, grocery mist, 스파, 호우-오염된 물, 흙 비말흡입후 2-10일뒤 발생
- 증상상: 발열, 기침, 호흡곤란, 소화기: 오심, 구토, 설사, hyponatremia, AST/ALT 상승, CRP 상승
- 방사선소견: 다양, patchy unilateral infiltration 편측 경결음영
- 1~10% CAP (국내보고 0.5~3%), HAP (3.7~3.8%), 레지오넬라 폐렴 입원환자중 ICU care 44%, 사망률 1-10% → 모든 폐렴환자에서 의심해야..
- b-lactam 치료실패, 중증폐렴환자는 조사권고 (PCR, Urine Ag-type1 only, Culture, serologic Ab)
- 위험인자: 고령, 흡연자, 만성폐질환, 신장질환, 면역억제환자, 장기이식자
- 치료: Respiratory quinolones ≥ Azithromycin > Clarithromycin >> Ciprofloxacin, doxycycline

## 객혈로 발현한 폐감염

46/F

C.C : IMA, Blood tinged sputum

SHx: 40 PY current smoker



**최종 진단**  
폐흡충 폐감염  
(Paragonimiasis)

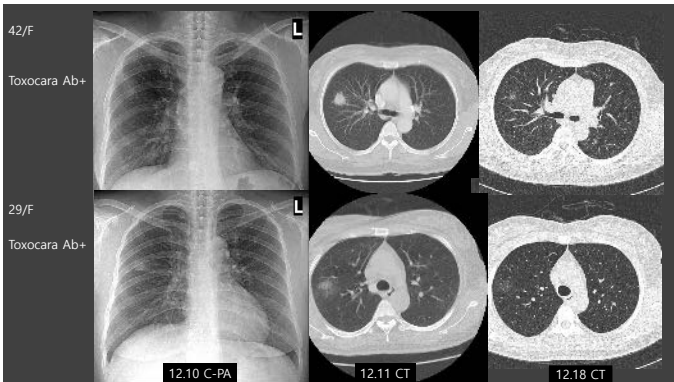
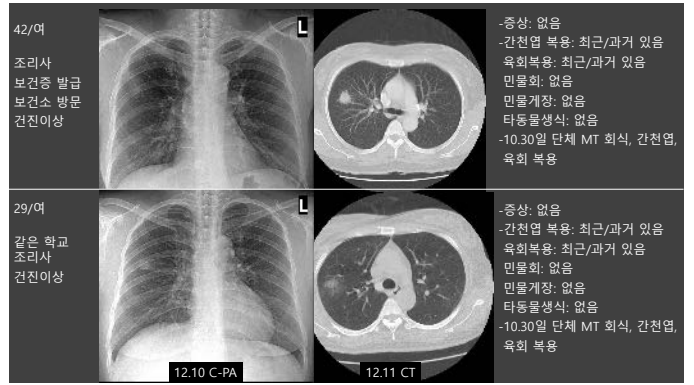
\*진단시점: Paragonimus ab : Negative(0.05)

\*한달뒤 fee free로 재검: 5.01 양성

\*Eosinophil (%) 2.4- 4.8- 6.3- 0.5- 7.5- 7.8

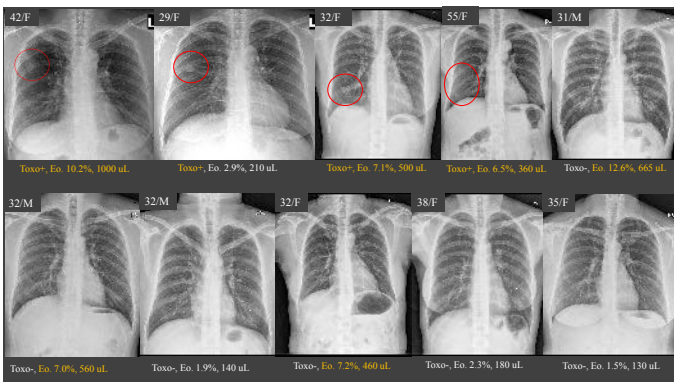
• 다시 환자 과거력 확인해보니.....ㅠㅠ  
민물게장 먹은적 있다...  
가래에서 비린 생선냄새가 나긴나더라...

## 간유리음영 (GGO) 폐감염 증례

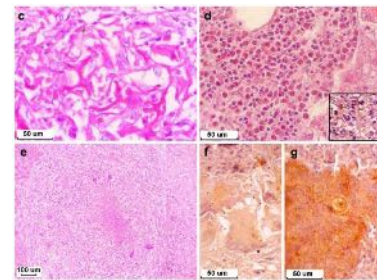


## 자체역학 조사 결과

- 10. 30일 모 학교 교직원 (참석자39명/전체50명) 순천지역으로 MT  
- 저녁회식: 모 식당에서 생간, 천엽제공 10명 생간 복용
- 12. 10일 참석자 중 조리사 2명 보건소에서 정기 검진받음. 흉부사진에서 두명 모두 GGO lesion 발견 → 지역영상의학과 CT 검사후 1명은 폐암의심 소견들음
- 12.15일 울산대학교병원 호흡기내과 진료
- 12.18일 f/u chest CT 검사-호전소견, 두분 Toxocara 양성
- 이후 해당학교 양호교사 통해 복용자 10명 검사: 총 4명 Toxocariasis 진단됨



## Prevalence of *Toxocara*-induced liver granulomas, detected by immunohistochemistry, in a series of autopsies at a Children's Reference Hospital in Vitoria, ES, Brazil



Virchows Arch. 2007, 450: 411

NEGLECTED PARASITIC INFECTION:

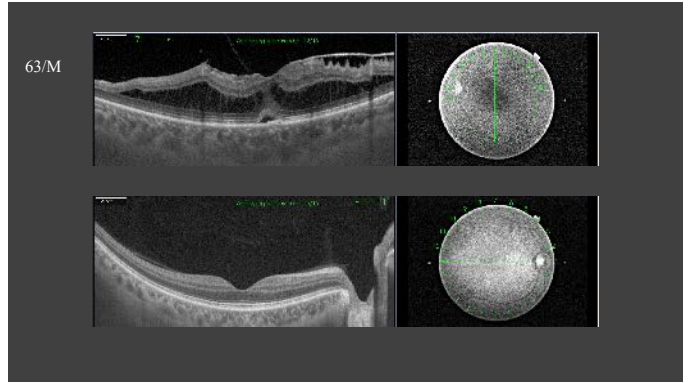
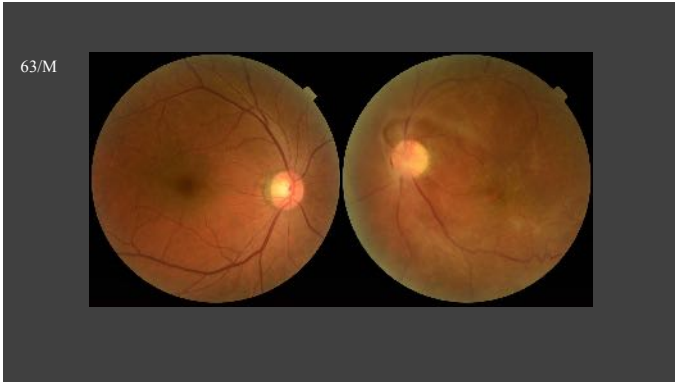
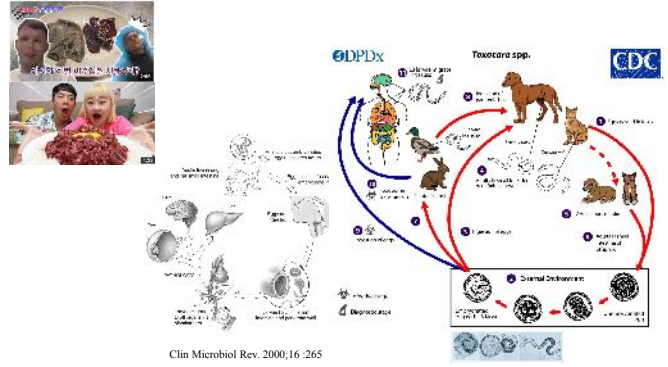
# Toxocariasis



Each year in the United States at least **70 people are blinded** by the parasite that causes toxocariasis; most of them are children.

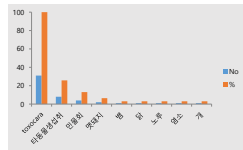
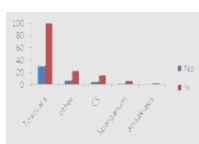


Learn more: [www.cdc.gov/parasites/npi/](http://www.cdc.gov/parasites/npi/)



## UUH 예비 조사

1. GGO lesion + 간전엽 등 생식력(+) (Lung toxo, LT) : 31 명
2. 남/여, 21/10, 평균 54 (29~79) 세
3. 안과 진료자중 OT 의심자 (ocular Toxo, OT) : 1/12 (8%)
4. 개회충외 다른 기생충 Ab+ : 7/31 (22.6%); 간흡충 5, 스파르가눔 2, 고래회충 1
5. 소생간 외 타동물 생식취자: 8/31 (25.8%)
6. 환자발견: 젊은층-신검으로, 고령자-암환자 추적중에 CT이상으로 발견



## 치 료

- (폐)개회충증 (VT): albendazole 400 mg bid x 5d
- 안구 개회충증 (OT): Same VT (CDC), albendazole 400 mg bid x 14d +/- steroid (Uptodate)
- 간흡충 (CS) : praziquantel 2.5T tid x 2d (75 mg/kg/day in #3 for 1~2d); Albendazole (10 mg/kg orally for 7d) (>90 % cure rate) 60kg-1500 mg(2.5T) tid
- 폐흡충 (PW): praziquantel 2.5T tid x 3d (75 mg/kg/day in #3, for 3d, 60kg-1500 mg(2.5T) tid)
- Sparganum: praziquantel 2.5T tid x 2d (1800mg tid)
- 고래회충증(Anisakiasis): albendazole 400 mg bid x 3~21d
- Cysticercosis: NR consult for Neurocysticercosis (NCC), Albendazole (15 mg/kg per day [usually 800 mg/day in #2; single enhancing lesion:3~7d, >=3 lesions:~28 days; albendazole failure, prolonged praziquantel (50-60 mg/kg/day, with cimetidine may be optimal)
- 참조자료: UpToDate 2021; Infect Dis Poverty. 2016 Jul 6;5(1):71

## 마 침 말

- 세균성 폐렴 진단된 환자: 결핵, 폐암 등 동반여부 감시가 필요하다.
- 비정형폐렴의증: Macrolide→RQ (호흡기퀴놀론) 사용고려하되 폐결핵 배제와 QT 증가, 심질환약화 감시가 필요하다.
- 모든 중증 폐렴, b-lactam단독 실패환자에서는 레지오넬라폐렴을 의심해야..
- 적절한 투약에도 호전 없을경우 약제내성가능성에 대해 고려한다.
- 반복되는 객혈환자는 폐흡충관련 의심을 해보는것이 필요하다.
- 이동형 간유리음영 병변시 기생충감염 고려

경청해 주셔서 감사합니다~

# *Session 1-3*

(증례로 이해하는 호흡기질환)

## 간질성폐질환

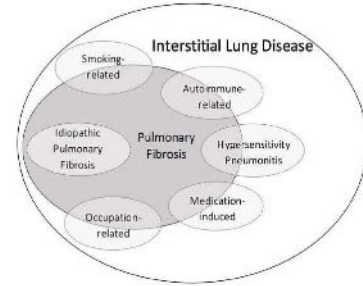
인제의대 이재하



## 증례로 이해하는 호흡기질환 간질성폐질환

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

## Interstitial lung disease



YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

J Clin Med (2018) 7:476

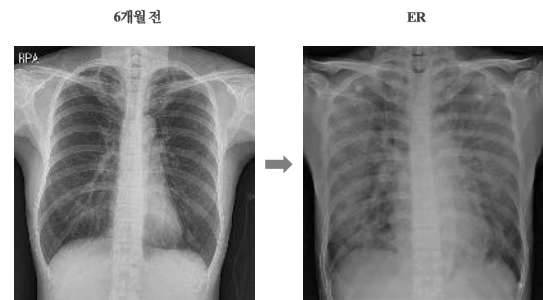
### CASE 1



- F / 50
- C.C : Dyspnea
- PI : 50세 여자가 5일전 부터 숨이 차서, 응급실로 내원하였다. 조금만 움직여도 숨이 차고, 마른 기침이 있다고 한다. 6개월 전 시행한 검진에서, 가슴X선 사진은 정상이었다고 한다.
- 5년 전부터 류마티스 관절염으로 MTX 를 포함한 약제를 복용하고 있고, 3개월 전부터는 leflunomide 20mg 을 추가적으로 처방 받고 있다고 한다.
- Never smoker, Family history (-), RA (+)

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

### 영상소견



YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

### 폐기능 및 BAL 검사 결과



• PFT (증상 1개월 이후)

FVC	95
FEV1	94
FEV1/FVC	83
D.Leo, corrected	55

• BAL(ER)

Macrophage	7
Neutrophil	1
Lymphocyte	74
Eosinophil	18
Basophil	0
CD4/CD8 ratio	25.1

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

### CASE 2



- F / 50
- C.C : Dyspnea (mMRC gr 3)
- PI : 50세 여자가 3개월 전부터 시작된 기침, 가래 및 호흡곤란으로 A 병원에서 폐렴으로 치료 받던 중 호전 없어 B 병원으로 전원 하였다. 시행한 Chest CT에서 간질성폐질환 및 atypical pneumonia 의심되어 VATS 권유 받았고, 추가 적인 검사 위해 본원으로 전원 하였다.
- Never smoker
- Family history (-) Social history(-) Sicca (건조증상) symptom(-)

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

## 영상소견 (가슴X선)



YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL

## Lab

WBC	4240
Lactate	0.7 mmol/L
CRP	0.10 mg/dL [-0.30]
Procalcitonin	0.11 ng/mL [-0.5]
BNP	265 pg/mL [-249]
IL-6	27.6 pg/mL [-7.0]
AST/ALT	50/30
BUN/Creatinine	8.3/0.58

YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL

## 폐기능 및 BAL 검사 결과

• PFT (2020.02.04)

FVC	70
FEV1	80
FEV1/FVC	93
DLco, corrected	47

• BAL (2020.02.05)

Macrophage	4
Neutrophil	10
Lymphocyte	82
Eosinophil	4
Basophil	0

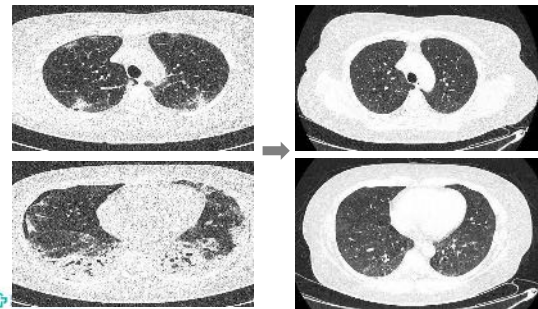
6MWT	Initial SpO <sub>2</sub> (%)	lowest SpO <sub>2</sub> (%)	Distance(m)
2020.02.17	85	72	477

YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL

## 영상소견 (HRCT)

치료 전

개월 후



YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL

## CASE 2

- F / 50
- C.C : Dyspnea (mMRC gr 3 → 1)
- PI : Steroid 및 immunosuppressant 이후 호흡곤란과 기침증상은 많이 좋아졌다고 한다. 얼굴이 붓고, 체중이 늘어서 열심히 운동도 하고 있다고 한다. 그런데 얼마 전부터 손가락 끝이 갈라지고, 손가락 마디가 뻗뻗하고, 아프다고 한다.

YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL

## Auto-antibody

▶ 2020.02.20

ANA	Positive: speckled (1:40)		
ANCA	Negative		
Anti CCP Ab	0.7 U/mL	참고지	< 5.0
RA	<10.0 IU/ml	참고지	< 14.0
Anti-SS-A /Ro Ab	Positive (>240.0)	Anti-Smith Ab	Negative (3.18)
Anti-SS-B /La Ab	Negative (< 0.3)	Anti-RNP Ab	Negative (1.69)
Anti-Jo-1 Ab	Positive (70.8)	Anti-Scl 70 Ab	Negative (<0.6)

YALE UNIVERSITY  
HONGKONG PHU KEE HOSPITAL



## CASE 4

- M / 75
- C.C : Abnormal chest x-ray
- PI : 75세 남자가 영상소견 이상으로 내원하였다. fungal pneumonia로 A 병원에서 2년간 3번 입원 치료 받은 분으로, 다시 가슴X선 사진 악화 되었다고 한다.
- ex-smoker
- Family history (-) HTN (+) Sicca symptom (-)

YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## 폐기능 및 BAL 검사 결과

### • BAL (2019.09.10)

Macrophage	47
Neutrophil	8
Lymphocyte	44
Eosinophil	0
Basophil	1
CD4/CD8 ratio	2.06

### • Lab

WBC	5260
Galactomannan	negative
CRP	4.25 mg/dL [-0.30]
Procalcitonin	0.15 ng/mL [-0.5]
IL-6	31.7 pg/mL [-7.0]
AST/ALT	83/52
BUN/Creatinine	17.9/0.95
ANA	Centromere (>1:1280)
RA/Anti CCP Ab	30.10 / <-0.5
Anti-SS-A(Ro) / Anti-RNP	positive / negative

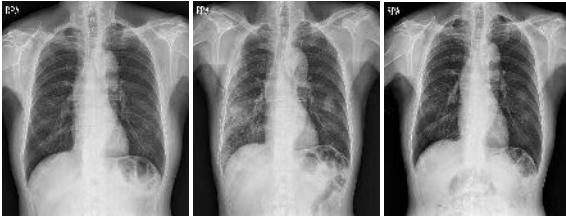
YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## 영상소견 (가슴X선)

Steroid  
3개월 후

Steroid  
10mg/day

Steroid  
20mg/day



YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## CASE 5

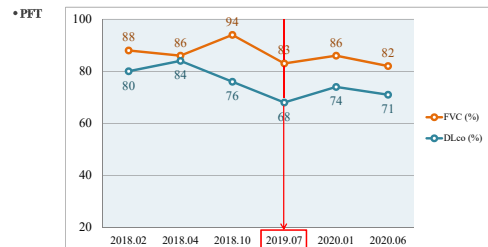
- M / 62
- C.C : Dyspnea
- PI : 42갑년의 흡연자로 3개월 전부터 숨이 차다고 병원에 왔다. 빠른 계 걸거나, 계단을 오르면 숨차다고 한다. 마른 기침은 있지만, 객담은 없다고 한다.
- Current smoker, 42pyrs
- Family history (-) Social history(-)
- Gout<sub>2009</sub>, COPD<sub>2018</sub>, Alcoholic liver disease, Hyperlipoproteinemia (2019)

YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## 영상소견 (가슴X선)



YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

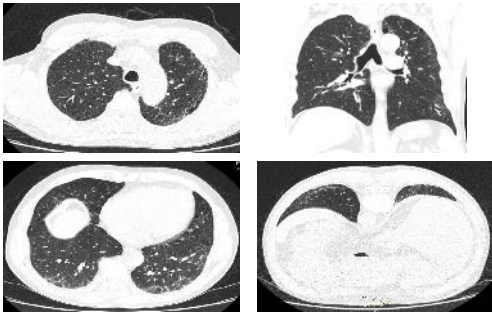


### • 6MWT

Date	Initial SpO <sub>2</sub> (%)	End SpO <sub>2</sub> (%)	Distance(m)
2018.04.24	99	97	369
2019.07.23	95	97	444
2020.01.08	96	96	528
2020.06.17	99	98	540

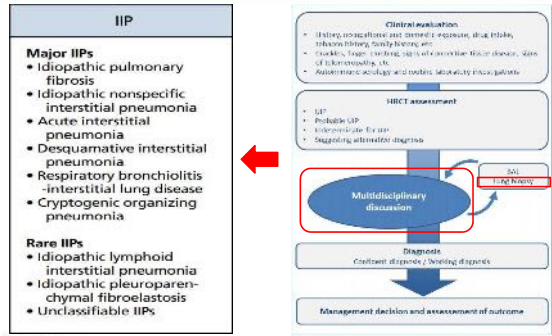
YONSEI UNIVERSITY  
YONSEI UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE

## HRCT



YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

## Idiopathic Interstitial Pneumonia

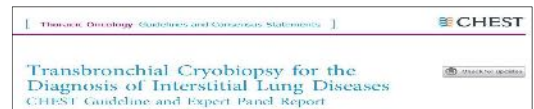


YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

## Ideal diagnostic tool for ILD

- Minimally invasive **TBLC > VATS**
- Large biopsy specimens **TBLC < VATS**
- Multiple sites for spatial heterogeneity **TBLC ~ VATS**
- Diagnostic yield **TBLC < VATS**
- Inexpensive **TBLC ~ VATS**
- Minimal crush artifact **TBLC ~ VATS**
- Safety compared to SLB **TBLC > VATS**

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL



- In patients with suspected interstitial lung disease (ILD), we suggest that transbronchial cryobiopsy (TBC) can be used to provide histopathologic findings for multidisciplinary discussion diagnosis (Weak Recommendation, Very Low-Quality Evidence)
- The choice between TBC and surgical lung biopsy (SLB) should be based on local availability and expertise, benefit-risk assessments, and patient preference following informed consent.

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

CHEST 2020;157(4):1030-1042

## CASE 6

- F / 74
- C.C : Dyspnea (mMRC gr 2)
- PI : 74세 남자가 1년 전부터 평지를 걸어갈 때, 지속되는 호흡곤란으로 내원하였다. 객담은 없고, 기침은 간헐적으로 한다고 한다. 이전에 결핵 등 폐질환은 앓은 적은 없다고 한다. 10년 전까지, 30년간 고무 제조 공장에서 근무했다고 한다.
- Ex-smoker (20 pyrs, 20년전 중단), Family history (-), HTN (+)

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

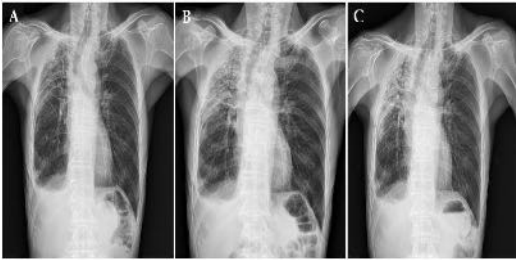
## CASE 6



	%, predicted
FEV1/FVC	93
FVC (%)	49
BMI	19.5kg/m <sup>2</sup>

YALE UNIVERSITY  
HOLLAND PARK HOSPITAL

## Rapid progression



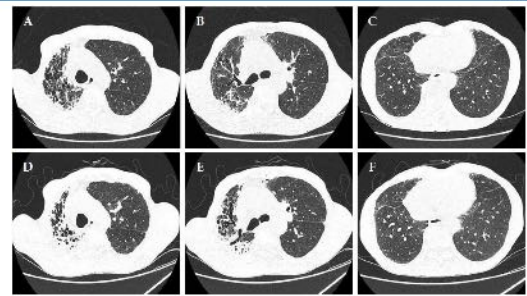
Initial visit



6 months later



## Rapid progression



Initial visit



6 months later



## Summary



- Diagnosis - Clinical evaluation
- Drug, Exposure history, Auto-immune disease
- Avoidance
- Pneumonia mimicking ILD
- Diagnosis of IPF (TBLC and MDD)
- Treatment of IPF (anti-fibrotic agent)
- PPFE (Upper-lung predominant ILD)



# *Session 2-1*

(호흡기질환 최신 트렌드)

## 폐암검진 판정 및 추적

동아의대 김인수

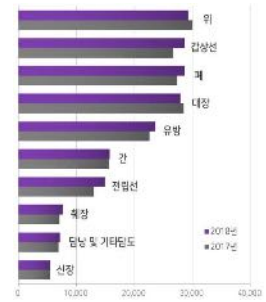
## 폐암검진 판정 및 추적

동아대학교 의과대학  
호흡기내과 김인수

1

## 폐암의 역학적 특성

암종	발생자수		차이	
	2018년 (A)	2017년 (B)	발생자수 (A-B)	백분율 (C(B-100))
위	29,279	30,039	-760	-2.5
갑상선	28,651	26,893	1,758	7.3
폐	28,626	27,392	1,236	4.5
대장	27,909	28,469	-560	-2.0
유방	23,647	22,610	1,037	4.6
간	15,736	15,613	123	0.8
전립선	14,857	13,000	1,857	14.3
위장	7,611	7,111	500	7.0
갑상선 기타암종	7,179	6,303	876	13.9
신장	5,656	5,402	254	4.7
모든암	243,837	235,547	8,290	3.5



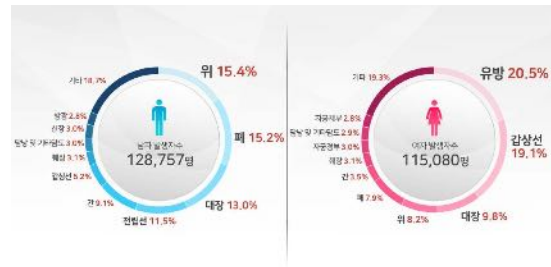
2018년 국가암등록통계, 중앙암등록본부

## 폐암의 역학적 특성



2018년 국가암등록통계, 중앙암등록본부

## 폐암의 역학적 특성



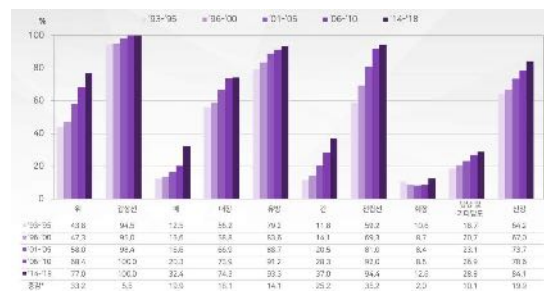
2018년 국가암등록통계, 중앙암등록본부

## 폐암의 역학적 특성



2018년 국가암등록통계, 중앙암등록본부

## 폐암의 역학적 특성



2018년 국가암등록통계, 중앙암등록본부



## 검진CT에서 발견된 폐결절의 판정순서



13

## Lung-RADS

범주	범주 설명
0	불완전한 CT 검사
1	폐결절이 없거나 확실한 양성폐결절이 있음
2	폐암의 가능성이 낮은 결절로 1년 후 정기검사가 필요함
3	폐결절이 양성으로 추정되지만 6개월 후 추적검사가 필요함
4	폐암이 의심되어 추가검사가 필요함
5	폐결절 이외 폐암과 관련이 없는 폐질환 또는 기타 흉부질환 소견으로 추가검사 또는 진료가 필요함.

14

## Lung-RADS 크기 및 성상별 범주

Solid nodule			Part solid nodule			Ground glass nodule		
Size	Timing/Change	Cat.	Size	Timing/Change	Cat.	Size	Timing/Change	Cat.
<8 mm	Baseline	2	<8 mm	Baseline	2	<6 mm	Baseline	2
	No change	2		No change	2		No change	2
	Growing	4A		Growing (solid <4 mm)	4A		Growing	2
	New (<4 mm)	2		Growth/spread 4-6 mm	4B		New	2
	New (4-6 mm)	3		New	3		≥20 mm	Baseline
	No change	2		No change	2		No change	2
	Growing	4A		Growing (solid <4 mm)	4A		Growing	3
	New	4A		New (solid <4 mm)	4B		New	3
6-8 mm	Baseline	3	≥8 mm	Baseline	3		Baseline	3
	No change	2		No change	2		No change	2
	Growing	4A		Growing (solid <4 mm)	4A		Growing	3
	New	4A		New (solid <4 mm)	4A		New	3
8-15 mm	Baseline	4A		Baseline	2		Baseline	3
	No change	2		No change	2		Baseline	3
	Growing	4B		Growing (solid <4 mm)	4B		Baseline	3
	New	4B		New (solid <4 mm)	4B		Baseline	3
≥15 mm	Baseline	4B		Baseline	2		Baseline	3
	No change	2		No change	2		Baseline	3
	Growing	4B		Growing (solid <4 mm)	4B		Baseline	3
	New	4B		New (solid <4 mm)	4B		Baseline	3

대한내과학회지: 제 95 권 제 2 호 2020.

## 폐암검진 결과기록지

16

## 폐암검진 결과기록지

17

## Lung-RADS 범주 0

### 불완전한 검사

이전에 촬영하였던 CT가 있으므로 비교가 필요한 상태

폐의 일부 또는 전체가 판독이 어려움

=> CT를 재촬영 또는 이전 CT를 가져와서 비교가 필요

18

## Lung-RADS 범주 1

이상소견 없음	
결절이 없거나 확실한 양성결절	
폐결절 없음	
지방을 포함하는 결절	
특정적인 결절내 석회화: 전체, 중심성, 판관형, 동심원형 링모양	

**=> 12개월 후 연례 폐암 검진 LDCT**

19

## Lung-RADS 범주 2&2b

양성결절		
임상적으로 의미 있는 폐암이 될 가능성이 매우 낮은 결절		
2	고형 결절	1) 첫 검진에서 < 6mm 2) 새로 생긴 < 4mm
	부분고형 결절	1) 첫 검진에서 < 6mm
	간유리 결절	1) 첫 검진에서 < 20mm 2) ≥ 20mm 이며, 크기 변화 없거나 서서히 커짐
	모든 결절	1) 범주 3, 4 결절이나 3개월 이상 추적검사에서 변화 없음
2b	모든 결절	1) 범주 3, 4에 해당되나 양성 가능성이 높은 영상 소견을 보이는 경우

**=> 12개월 후 연례 폐암 검진 LDCT**

20

## Lung-RADS 범주 3

경계성 결절	
양성의 가능성이 있지만 추적 검사가 필요함	
고형결절	1) 첫 검진에서 ≥ 6mm에서 < 8mm 2) 새로 생긴 ≥ 4mm에서 < 6mm
부분 고형 결절	1) 첫 검진에서 전체 직경 ≥ 6mm이고, 고형부분 < 6mm 2) 새로 생긴 전체 직경 < 6mm
간유리 결절	1) 첫 검진에서 ≥ 20mm 2) 새로 생긴 ≥ 20mm

**=> 6개월 후 LDCT**

21

## Lung-RADS 범주 4A

폐암 의심 결절	
추가 검사나 조직검사가 필요함	
고형결절	1) 첫 검진에서 ≥ 8mm에서 < 15mm 2) 크기가 증가한 < 8mm 3) 새로 생긴 ≥ 6mm에서 < 8mm
부분 고형 결절	1) 첫 검진에서 전체 직경 ≥ 6mm이고, 고형부분 ≥ 6mm에서 < 8mm 2) 커진 고형부분 < 4mm 3) 새로 생긴 고형부분 < 4mm
기관지내 결절	

**=> 3개월 후 LDCT, 고형부분 ≥8mm인 결절은 PET을 시행할 수 있음. 기관지내시경.**

22

## Lung-RADS 범주 4B

폐암 의심 결절	
추가 검사나 조직검사가 필요함	
고형결절	1) 첫 검진에서 ≥ 15mm 2) 크기가 증가한 ≥ 8mm 3) 새로 생긴 ≥ 8mm
부분 고형 결절	1) 첫 검진에서 고형부분 ≥ 8mm 2) 커진 고형부분 ≥ 4mm 3) 새로 생긴 고형부분 ≥ 4mm

**=> 즉시 흉부 CT, 고형부분 ≥8mm인 결절은 PET을 시행할 수 있음. 악성 가능성 고려하여 조직검사.**

23

## Lung-RADS 범주 4X

폐암 의심 결절	
추가 검사나 조직검사가 필요함	
범주 3,4에 해당하는 결절로 폐암과 연관된 것으로 판단되는 consolidation, atelectasis, lymphnode enlargement, speculation. 1년 내에 부피가 두배 (직경 기준으로 26%) 증가된 간유리 결절 소견 등 폐암을 시사하는 추가적인 영상소견을 보이는 경우	

**=> 즉시 흉부 CT, 고형부분 ≥8mm인 결절은 PET을 시행할 수 있음. 악성 가능성 고려하여 조직검사.**

24

## Lung-RADS 범주 S, C

### 범주 S: 결절 외 의미 있는 병변

폐암은 아니지만 임상적으로 의미 있는 병변

수식어로 범주 0-4 코드에 추가할 수 있음 (ex. 4BS, 3S)

1. 중등도 이상의 관상동맥 석회화
2. 중등도 이상의 폐기종
3. 간질성 폐이상
4. 폐렴 및 활동성 폐결핵
5. 폐 외 악성물
6. 5.5cm 이상의 대동맥류
7. 다량의 흉수 또는 심낭 삼출
8. 기타

=> 소견에 맞게 조치

25

## 폐결절 외 의미있는 병변 중 흔한질환

LDCT에서 발견되는 비정상소견	빈도 (%) N=369
관상동맥 석회화	182 (49)
신장병변	21 (6)
지방간	18 (5)
갑비벽 골절	15 (4)
간병변	13 (4)
부신 병변	10 (3)
척추뼈 압박변형	9 (2)
갑상선 결절	8 (2)
림프절 병증	7 (2)
대동맥 확장	5 (1)
비장 병변	5 (1)
폐성유화	2 (0.5)
주폐동맥 확장	1 (0.5)
기타 (대동맥/대동맥판막 석회화, 폐기종, 담석, 유방종괴)	73 (20)

Lung cancer 2018:120:1-6

## Lung-RADS 범주 S, C

### 범주 C: 폐암 병력이 있음

과거에 폐암 병력이 있는 경우

수식어로 범주 0-4 코드에 추가할 수 있음 (ex. 4BC, 3C)

27

## Lung-RADS 판독 프로그램



28

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

범주	범주 설명	악성 가능성	조치
0	불안전	평가 불능	이전 흉부 CT 필요 또는 추가 흉부 CT 필요
1	이상 없음	< 1%	12 개월 후 LDCT
2	양성 결절	< 1%	12 개월 후 LDCT
3	경계성 결절	1-2%	6 개월 후 LDCT
4A	폐암의심	5-15%	3 개월 후 LDCT, 고형 부분 ≥8mm인 경우 PET/CT 시행 가능
4B, X		> 15%	즉시 흉부 CT, 고형 부분 ≥8mm인 경우 PET/CT 시행 가능, 조직검사

29

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

### • 범주 0

- 이전에 흉부 CT촬영한 이력 확인되는 환자로 흉부 CT에서 폐결절이 있지만 확실한 양성 소견을 보이지 않거나, 폐암이 아닌 다른 임상적으로 중요한 소견이 확인 되어 **이전 CT와 비교 분석이 필요한 상태**

30

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 0 환자 설명
  1. 폐결절이 발견 되었지만, 과거에 시행하였던 CT가 있다고 하셨으므로, 가져오시면 비교하여 결과를 확인하여야 할 것 같습니다.
  2. 영상 품질이 양호하지 못하여 폐의 일부 또는 전체가 판독이 어렵습니다. CT를 재촬영하는 것을 권유드립니다.

31

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 1
  - 폐결절이 없음
  - **확실하게 양성**인 소견(특징적인 결절내 석회화, 지방을 포함하는 결절)을 보이는 결절을 가지고 있는 환자

32

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 1
  - 이번 검진 결과에 이상이 없다는 사실이 계속 유효한 것은 아니고, 검진 권고안에 따라 주기적으로 검진을 받아야 한다는 점을 설명
  - 이번 검진 결과에 이상이 없더라도 관련된 위험요인을 관리하는 것이 폐암 예방에 중요하다는 것을 설명
  - 검진 결과에 이상소견이 없더라도 호흡기 관련 증상이 있는 경우에는 반드시 진료 및 추가검사를 받도록 한다

33

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 1 환자 설명
  - 폐 결절이 없습니다.
  - 폐결절이 CT상에서 관찰되지만 양성인 특징을 보이고 있어 악성의 가능성은 낮다고 판단됩니다.
  - 현재 악성소견은 없지만 흡연력 등을 고려할 때 폐암의 고위험군으로 **금연 및 1년뒤 추적 관찰** 권유드립니다.

34

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 2
  - 이번 검진결과가 심각한 상황이 아니지만 이런 결과가 계속 유효한 것은 아니고, 주기적으로 검진을 받아야 한다는 점을 설명한다.
  - 검진 결과가 양성 이라도 호흡기 관련 증상이 있는 경우에는 반드시 진료 및 추가검사를 받도록 한다

35

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 2 환자 설명
  - 폐결절이 발견되었으나 악성일 가능성은 낮습니다.
  - 현재 악성소견은 없지만 흡연력 등을 고려할 때 폐암의 고위험군으로 **금연 및 1년뒤 추적 관찰** 권유드립니다.

36

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 3
  - 이번 검진결과는 심각한 상황이 아니지만 이런 결과가 계속 유효한 것은 아니고, 주기적으로 검진을 받아야 한다는 점을 설명한다.
  - 적절한 추가검사를 시행하고 결과에 따라 추적검사가 필요한 경우 예약을 통해 관리한다. 만약 검진기관에서 추가검사를 할 수 없는 경우에는 적절한 상급기관으로 의뢰한다.

37

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 3 환자 설명
  - 폐결절이 발견되었습니다. 악성일 가능성은 낮지만, 6개월뒤 추적 CT검사를 하여 확인하는 것이 필요합니다.

38

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 4
  - 검진에서 발견된 소견에 대한 확진검사가 필요함을 명확히 설명하고, 추가검사 목적과 방법을 설명한다.
  - 검진기관에서 확진검사가 가능한 경우에는 검사를 받도록 한다.
  - 검진기관에서 확진이 불가능 할 경우에는 관련 전문의에게 의뢰하고, 빠른시일내에 진료를 받을 수 있도록 안내한다.

39

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 4A 환자 설명
  - 폐결절이 발견되었으며,(또는 지난번과 비교하였을때 크기가 증가하여) 임상적으로 폐암일 가능성이 5-15%가량 됩니다. 따라서, 3개월 뒤 추적 CT검사를 받으셔야 합니다.
  - 기관지내 결절이 관찰됩니다. 육안적 확인을 위해 기관지내시경이 필요합니다.

40

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 4B 환자 설명
  - 폐결절이 발견되었으며,(또는 지난번과 비교하였을때 크기가 증가하여) 임상적으로 폐암일 가능성이 높습니다. 따라서, 빠른 시간내에 악성여부를 확인할 수 있는 추가검사가 필요합니다.

41

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 4X 환자 설명
  - 폐결절이 발견되었으며,(또는 지난번과 비교하였을때 크기가 증가하여) 임상적으로 폐암일 가능성이 높습니다. 따라서, 빠른 시간내에 악성여부를 확인할 수 있는 추가검사가 필요합니다.

42

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 S 환자 설명
  - 폐결절은 아니지만 흉강내에서 임상적 의미를 가진 소견이 발견되었습니다.
  - 해당 소견에 대해 호흡기내과 또는 타과에서 추가검사가 필요합니다.

43

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 범주 C 환자 설명
  - 과거 폐암병력이 있는 경우 발견된 결절은 이전의 폐암과 관련이 있을 수 있습니다.
  - 수검자는 폐암으로 치료받은 후 일정기간이 지나 이전의 폐암 재발가능성은 높지 않습니다. 하지만 연령 및 흡연력을 고려할 때 추가적인 전문진료와 금연상담이 필요합니다.

44

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 공통 환자 설명
  - 현재 흡연자인 경우 금연의 필요성에 대해 설명하고 필요한 경우 금연클리닉 예약 및 방문에 대해 설명.
  - 과거 흡연자인 경우 금연 유지의 필요성을 설명하고, 격려함.

45

## 폐암 검진 설명 및 추적관찰

- 공통 환자 설명
  - 현재 흡연자인 경우 금연의 필요성에 대해 설명하고 필요한 경우 금연클리닉 예약 및 방문에 대해 설명.
  - 과거 흡연자인 경우 금연 유지의 필요성을 설명하고, 격려함.

46

## 요약

- Lung-RADS 체계를 이해하고, 범주에 따른 관리가 필요하다.
- CT상 발견된 소견에 대해 환자에게 알기쉽게 설명하고, 이해를 돕는다.
- 추가검사가 필요한 경우 추가검사에 대해 설명하고, 타 의료기관으로의 의뢰도 고려한다.
- 금연 및 금연유지의 필요성에 대해 설명 및 교육한다.

47

# *Session 2-2*

(호흡기질환 최신 트렌드)

## 맞춤형 흡입제 선택

경상의대 조유지

# 맞춤형 흡입제 선택

Yu Ji Cho  
 Division of pulmonology, College of Medicine  
 Gyeongsang National University  
 Apr 25 2021

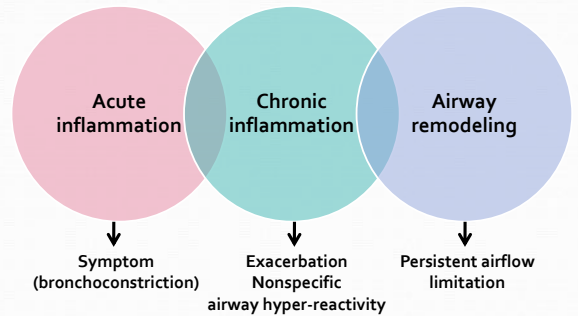
# 흡입기 치료 꼭 필요한가?

## 흡입기 치료 꼭 필요한가?

- Asthma is a heterogeneous disease, usually characterized by **chronic airway inflammation**  
GINA 2020 update
- 전식은 만성기도염증을 특징으로 다양한 임상 특징을 나타내는 질환이다. 가변적인 초기 기류 제한과 함께 시간에 따라 중증도가 변하는 전명. 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 것으로 정의된다

전식 진료지침, 대한결핵및호흡기학회 2020

## Airway inflammation in asthma



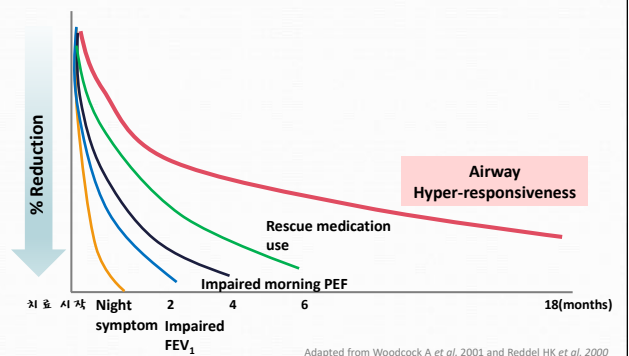
Murdoch JR, et al. *Mutat Res* 2010;7:690(1-2):24-39

## 보이는 것 Vs 보이지 않는 것



- 악화
- 증상
- 폐기능
- 기도 과민반응
- 기도 염증
- 기도 리모델링

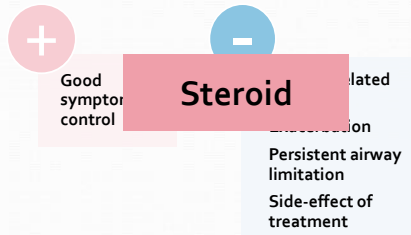
## 기도 염증은 꼭~ 지속됩니다



Adapted from Woodcock A et al. 2001 and Reddel HK et al. 2000

## Anti-inflammation in asthma

- **Anti-inflammation** is the most important goal of medication for asthma



## COPD, 흡입기 치료 필요한가?

- 만성 폐쇄성 폐질환은 완전히 회복되지 않는 **기류 제한**을 특징으로 하는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 기도와 폐 실질의 이상에 의해 발생하며...
- 기관지 확장제는 COPD 치료의 중심이며 효과 및 부작용을 고려할 때 **흡입 약제를 우선 사용한다**

COPD 진료지침, 대한결핵및호흡기학회, 2018

## 흡입기의 장점

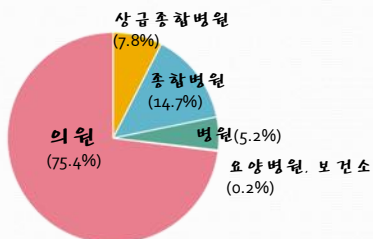
- 직접 폐에 도달하기 때문에 효과가 빠르다
- 적은 양을 쓸 수 있어 부작용이 적다
- 환자가 치료에 적극적으로 참여할 수 있다

## 흡입기 치료 꼭 필요한가?

**Yes!!!**  
**천식, COPD 환자에게**  
**흡입기는 반드시 필요하다**

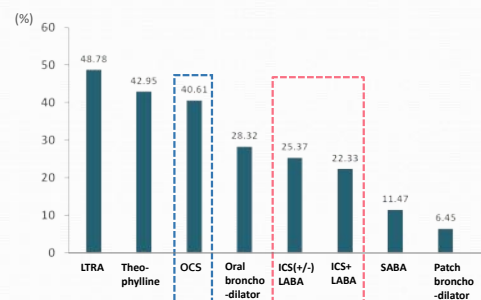
## 천식 환자, 어디에서 치료 받고 있나?

- 천식으로 진료받은 환자 72만명 중(18년 7월~19년 6월)



건강보험심사평가원, 2018년 천식 적정성 평가

## 어떤 약제로 치료받고 있나?



건강보험심사평가원, 2018년 천식 적정성 평가



## Right inhaler for your OLD patients

### Your Decision

- 환자에게 허용되는 흡입기의 범위를 정하기
- 개별 흡입기를 선택하고 환자에게 교육하기
- 흡입기 사용을 점검하고 피드백 하기

### Action Plan


- ✓ 흡입기의 장단점 파악
- ✓ 환자의 흡입력
- ✓ 환자의 선호도

OLD : Obstructive Lung Disease

## MDI-DPI-SMI


**MDI**  
(metered dose inhaler)

- 통을 누르면 일정한 양의 약물이 **추진 가스**와 함께 분무되는 흡입기




**DPI**  
(dry powder inhaler)

- 약물과 부형제가 혼합된 **분말**을 추진 가스 없이 **직접** 들이마시는 흡입기



**SMI**  
(soft mist inhaler)

- 추진가스나 환자의 흡입력이 필요하지 않고 스프링에 의한 탄성력으로 분사되는 흡입기



## MDI Vs DPI Vs SMI

	MDI	DPI	SMI
장점	흡입력이 약해도 쓸 수 있다	환자의 호흡에 맞춰 흡입 가능	흡입력이 약해도 쓸 수 있다
		추진제가 필요하지 않다	폐 침착율 ↑ 구강 침착율 ↓ 추진제가 필요하지 않다
단점	손 동작과 호흡을 일치시켜야 한다	강한 흡입력이 필요하다	호흡에 맞춰 흡입 불가능
	추진제가 필요하다 구강 침착 ↑	복잡한 형태, 환자들의 혼란	단일 제형

Kaplan et al. Canadian respiratory journal 2018

## 문제는 흡입력

- DPI를 사용하기 위해서는 적절한 흡입력이 있어야 (60L/min)

## 진료실에서 간단히 test!

- 진료실에서 간단히 환자의 흡입력을 test해보는 방법

Ask the patient to breathe out comfortably and lift chin up

**Slow and Steady Vs Quick and Deep**  
: Slow and breath in over 3-5 seconds?  
**Quick deep** breath in within 2-3 seconds?

Slow and Steady

MDI, SMI

Quick and Deep

DPI

Usmani group. Guidelines.co.uk. 2020

## 이상적인 흡입기?

- 1) 사용이 편리해야
- 2) 장치가 잘 되며
- 3) 휴대가 편하고
- 4) 흡입자동성 흡입제(breath-actuated)
- 5) 흡입 확인이 용이하고 용량상으로 잔량 확인이 가능
- 6) 불순물이 적으며
- 7) multidose로 리필이 가능
- 8) 에어로졸이 천천히 분사되고
- 9) 미세입자 분획이 높아야 하고
- 10) 폐 침착이 잘 되면서
- 11) 구강인두의 침착은 낮아야

## 좋은 흡입기관?

쓰기  
편해야지  
(귀찮으면  
안해야지...)

효과가  
좋아야 쓰지  
부작용이  
적어야지

## 환자들은 타간 흡입기를 잘 쓸까?

- Only 40-60% of patients adhere to their prescribed therapy

Figure 1. Factors that influence the effectiveness of inhaled medications

Roche et al. EMJ Respir 2013; 1:64-71

## 환자 흡입기 만족도 조사

- Aged  $\geq 40$  yrs, newly diagnosed asthma or COPD, no experience of using DPIS (N=130, M:F=61:69, 41-84 yrs)
- How to use three placebo devices of DPIS (Genuair, Ellipta and Breezhaler)

설명서 읽기

시연 + 구두설명

다른 2개 흡입기도

만족도 설문 조사

↑  
1차 error check

↑  
2차 error check

Man et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13:1949-1963

## Critical errors

**A** Number of subjects who committed one or more critical error(s)

Device	After reading the instructions	After visual demonstration with verbal instructions
Genuair	~70	~10
Ellipta	~35	~15
Breezhaler	~95	~30

[ Critical errors ] : errors that prevented the subjects from inhaling any of the medication contained in the DPI

Man et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13:1949-1963

## Why do you prefer it?

- ✓ Correct dose preparation & inhalation
- ✓ Confidence to have inhaled entire dose

- ✓ Easy preparation
- ✓ Easy operation

- ✓ Convenience of carrying

Man et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13:1949-1963

## 환자가 만족하는 흡입기 처방

- More satisfied with the device's feedback system
- 'Confidence to have inhaled the entire dose' is important
- 'Easy operation' : Younger group -> Ellipta, older group -> Genuair
- Visual demonstration with verbal instruction by health care professionals is crucial to new user of DPI

Man et al. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2018; 13:1949-1963

## Right inhaler for your OLD patients

### Your Decision

환자에게 허용되는  
흡입기의 범위를 정하기

개별 흡입기를 선택하고  
환자에게 교육하기

흡입기 사용을 점검하고  
피드백 하기

### Action Plan

- ✓ 사용법을 의사가 직접 시범
- ✓ Inhaler error는 feedback
- ✓ 순응도, 부작용 확인

OLD : Obstructive Lung Disease

## High risk for inhaler error

- Extreme age( young children and the elderly)
- Very severe airflow obstruction
- Cognitive dysfunction
- Motor handicap of the upper extremities
- Co-morbidities such as stroke

Roche et al. EMJ Respir 2013; 1:64-71

## Adverse effects - Dysphonia

- M/C local adverse effects of ICS containing inhaler
- 발생에 영향을 주는 인자  
: steroid 용량, 형태, 입자크기와 흡입 속도, 흡입제 종류, spacer 사용 여부

ICS 성분명	Dysphonia 유병률(%)
Ciclesonide	0-2
Beclomethasone dipropionate	<2
Triamcinolone acetonide	1-3
Budesonide	1-6
Fluticasone propionate	3-8

김철우. Update on airway disease 2021

## Adverse effects - Dysphonia

- 부작용을 최소화하기 위한 권고사항

흡입제에 대한 적절한 사용법 교육 및 확인

가능한 최소 용량의 ICS 사용

흡입 후 물로 구강과 구인두 가글하기

가능하면 spacer를 사용하고 사용 후 매번 spacer 씻어 말리기

발성장애가 발생하면 다른 종류의 흡입기로 변경

발성장애 지속시 천식 조절 유지하면서 ICS 사용 일시 중단

- ICS 중단 후에도 발성장애가 지속되는 경우 반드시 후 두 질환 감별해야

김철우. Update on airway disease 2021

## Summary

- **Inhaled therapies** are the cornerstone of asthma and COPD management
- To maximize the drug effect, it is necessary to prescribe appropriate inhalers considering the **medical condition**, **inspiratory flow and preference** of the patient
- Careful inhaler training by physician has a profound impact on the treatment of BA and COPD patients

감정해 주셔서 감사합니다

# *Session 2-3*

(호흡기질환 최신 트렌드)

## 코로나19 진단 및 백신

부산의대 이수진

# COVID 19 진단과 VACCINE

양산 부산대학교 병원 감염내과 이수진

## COVID-19

- At the end of 2019, a novel coronavirus was identified as the cause of a cluster of pneumonia cases in Wuhan, a city in the Hubei Province of China.
- It rapidly spread, resulting in an epidemic throughout China, followed by a global pandemic.



The Lancet. Lancet 2020;396:71

Order: *Nidovirales*  
Genus: *Betacoronavirus*

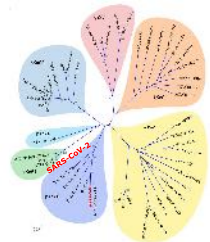
Family: *Coronaviridae*  
Subgenus: *Sarbecovirus*



Species: **SARS-CoV-2**

Human coronavirus (HCoV)

1. HCoV-229E (1967)
2. HCoV-OC43 (1967)
3. **SARS-CoV (2002)**
4. HCoV-NL63 (2004)
5. HCoV-HKU1 (2005)
6. **MERS-CoV (2012)**
7. **SARS-CoV-2 (2019)**  
= COVID-19 (WHO)



Chan JFW et al. *Clin Microbiol Rev* 2015;28:465-522  
Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS, et al. *Coronavirus Study Group* 2020

## COVID-19 and SARS-CoV-2

Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it

Official names have been announced for the virus responsible for COVID-19 (previously known as "2019 novel coronavirus") and the disease it causes. The official names are:

Disease → **WHO**

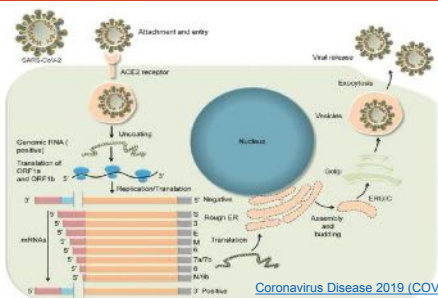
coronavirus disease  
(COVID-19)

Virus → **International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)**

severe acute respiratory syndrome coronavirus 2  
(SARS-CoV-2)

WHO, COVID-19 Technical guidance

## Pathogenesis



Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020 : 23-31.

## SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2

	SARS-CoV 2003	MERS-CoV 2012	SARS-CoV 2019
Ro 재생산지수	2-5	2.7-3.9 5.39 (1st Period ROK) 0.13 (2nd Period ROK)	3.3-5.4
Fatality (%)	9.6%	37% (20% ROK)	2-3% (5%?)
Community OB	O	X (Family O)	O
HAI	O	O	O
Transmission	Droplet + 2 <sup>nd</sup> ary contact Opportunistic Airborne (Army Garden, Prince Wales Hospital Nebulizer)	Droplet + 2 <sup>nd</sup> ary contact Opportunistic Airborne (HAIs: 영탁성모병원)	Droplet + 2 <sup>nd</sup> ary contact Opportunistic Airborne
Transmission in Asx Period	X	X (O in Camel)	O

Based on 2020 COVID Situation & Multiple Past Sources on MERS, SARS



## COVID 19 의 빠른 진단 ?

### Rapid Diagnostics

- Rapid RT PCR : 국내 9가지 신속 PCR 검사가 긴급 사용승인을 받음
  - 응급수술 등의 응급환자에서, 검사가 가능한 기관에서 사용할 수 있음
- SARS COV -2 항원검사 : 3가지 항원검사가 국내 식약처 승인을 받음
- Rapid antibody test



## 국내 항원검사의 DATA

JKMS

**Clinical Application of the Standard Q COVID-19 Ag Test for the Detection of SARS-COV-2 Infection**

Hang-Ho Oh, Hyunju Jeong, Kijun Chang, Pyung-Hyun Cho, Chang-Sung Kang, Hyeon-Boon Park, Taek-Soo Kim, Hyeon-Yong Kwon, Myoung-Sun Cho, and Nam-Joong Kim

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea  
Department of Laboratory Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea  
Department of Emergency Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**ABSTRACT**

We evaluated the Standard Q COVID-19 Ag test for the diagnosis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) compared to the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) test. We applied both tests to patients who were about to be hospitalized, but visited an emergency room, or had been admitted due to COVID-19 confirmed by RT-PCR. True serological results were obtained, and were tested by RT-PCR and the other by the Standard Q COVID-19 Ag test. A total of 120 pairs of tests from 98 patients were performed between January 7 and 13, 2021. The overall sensitivity and specificity for detecting severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) for the Standard Q COVID-19 Ag test compared to RT-PCR were 13.3% (95% confidence interval [CI], 8.8–18.2%) and 100% (95% CI, 91.3–100.0%), respectively. Analysis of the results using RT-PCR cycle thresholds of a 30 or a 29 increased the sensitivity to 26.7% (95% CI, 13.1–40.7%), and 41.7% (95% CI, 21.6–64.0%), respectively.

Method	Positive	Negative	Total
RT-PCR	5	1	6
Ag test	30	28	58
Total	43	29	72
Ag test < 30	5	1	6
Ag test > 30	11	26	37
Total	16	27	43
Ag test < 25	5	1	6
Ag test > 25	12	24	36
Total	17	25	42

민감도 : 17.5% , 특이도 100%  
 • Ct value < 30 민감도 26.9%  
 • Ct value < 25 민감도 14.1%

## rapid antigen test vs rapid molecular test

진단검사	Pooled sensitivity	Pooled specificity
Rapid antigen test	56.2% 95% CI 29.5–79.8%	99.5% 95% CI 98.1%–99.9%
Rapid molecular test	95.2% 95% CI 86.7–98.3%	98.9% 95% CI 97.3%–99.5%

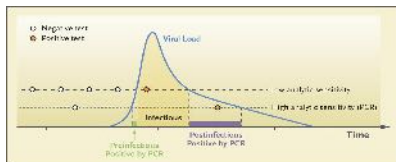
Cochrane Database Syst Rev. 8:cd013705, 2020

## 빠른 진단 tool의 역할? Antigen test 를 중심으로

- 임상 판단 : 병원에서 사용 & 지역사회 전파자원에 적용
- 임상 판단에 적용 : 병원에서
  - 항원검사의 민감도, 특이도에 대해 잘 이해한다.
  - 응급상황에서 양성인 경우 -> 바로 격리를 시행한다. -> 이후 PCR 결과 확인
- 응급상황에서 음성인 경우 ? 우려됨
  - 항원검사의 낮은 민감도
    - COVID 19 환자를 음성으로 잘 못판단하는 경우 ?
  - 항원검사 음성 PCR 양성인 경우 다른 사람에게 전파가 가능한가?
    - RARE DATA: 아직 잘 모르고 있음

지역사회 전파 차단에 적용

공동생활하는 집단에서 주기적 검사



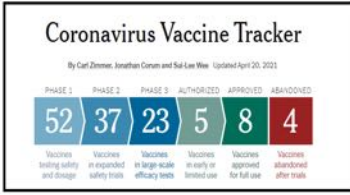
High-Frequency Testing with Low Analytic Sensitivity versus Low-Frequency Testing with High Analytic Sensitivity

N Engl J Med 2020; 383:e120

## COVID-19 Vaccine

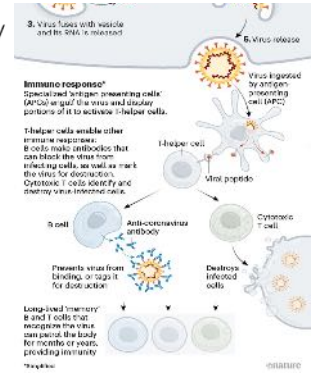
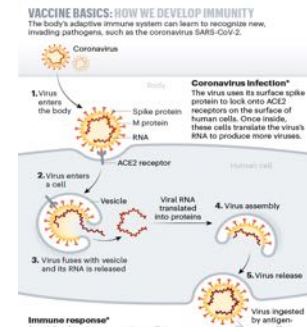
- Vaccine 개발 현황
- 다양한 Vaccine : 주요국에서 사용되는 vaccine을 중심으로
- Vaccination의 ISSUES

# Vaccine 의 개발현황



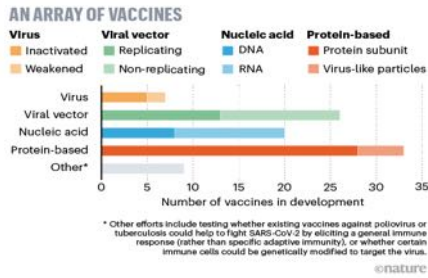
Developer	How it Works	Phase	Status
Pfizer/BioNTech	mRNA	2/1	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	1	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Gamaleya	AdE, AdS	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford/AstraZeneca	ChAdOx1	2/1	Approved in Brazil. Stopped use in Denmark. Emergency use in U.A., E.U., other countries.
CanSino	AdS	2	Approved in China. Emergency use in other countries.
Johnson & Johnson	AdE	1	Approved in U.S., E.U., other countries. Passed in some states and countries.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia. Approved in Turkmenistan.
Novavax	Protein	1	Approved in U.S., E.U., other countries.
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	1	Approved in China. Limited use in U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	2	Emergency use in India, other countries.

## Vaccine : get immunity



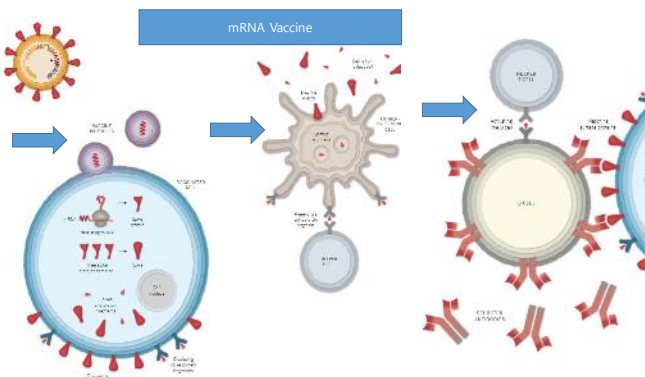
<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

## Platforms : vaccine 을 만드는 기본 구조



## 다양한 vaccine

- mRNA vaccine
  - In 1990, mice model에서 성공
  - 다양한 연구에서 실적을 내지 못함
    - instability, high innate immunogenicity, inefficient delivery
  - Lipid nanoparticles의 발견으로 vaccine 제조에 성공
  - Pfizer Bio Ntech vaccine, Moderna vaccine
- Viral vector vaccine
  - 다양한 virus를 vector 로 이용, 다양한 vaccine에서 넓게 이용되고 있음
  - Viral vector 자체가 genetically modified organism (GMO)
    - Safety concern : too high or persistent replication
  - Astrazeneca vaccine, Janssen Ad 26.COV.2.5 (COVID-19) vaccine
- Protein based vaccine
  - Norvax vaccine



## 화이자 백신 : BNT162b2

**PHASE 2 PHASE 3 COMBINED PHASES**  
**APPROVED IN SEVERAL COUNTRIES EMERGENCY USE IN U.S., ELSEWHERE**

**Pfizer BIONTECH**

VACCINE NAME: Comirnaty (also known as tozinameran or BNT162b2)  
 EFFICACY: 91.3%  
 DOSE: 2 doses, 3 weeks apart  
 TYPE: Muscle injection  
 STORAGE: Freezer storage only at -13°F to 5°F (-25°C to -15°C)

- 초저온 냉동고 : 6개월 까지
- 보관용기 (Thermal shipper) : 15일 까지



**RESEARCH PAPER**  
**Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine**  
 U.S. Food and Drug Administration

**· Anaphylaxis**  
 회이자 백신 189 만 명  
 접종 후 29건의  
 anaphylaxis 가 발생

**CONCLUSIONS**  
 The BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

**RESULTS**  
 The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

**DISCUSSION**  
 The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

**REFERENCES**  
 1. BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(8):428-435. doi:10.1056/NEJMoa2101017

JAMA. 2021;325(8):780-781. doi:10.1001/jama.2021.0600

## Moderna vaccine: mRNA-1273

**PHASE 3**  
**APPROVED IN SWITZERLAND** **EMERGENCY USE IN U.S., ELSEWHERE**

**moderna** NIH National Institutes of Health

VACCINE NAME: mRNA-1273  
 EFFICACY: More than 90%  
 DOSE: 2 doses, 4 weeks apart  
 TYPE: Muscle injection  
 STORAGE: 30 days with refrigeration, 6 months at -4°F (-20°C)

- 20도 까지 6개월 보관가능
- 2-8도 30 일 보관



**RESEARCH PAPER**  
**Efficacy and Safety of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine**  
 U.S. Food and Drug Administration

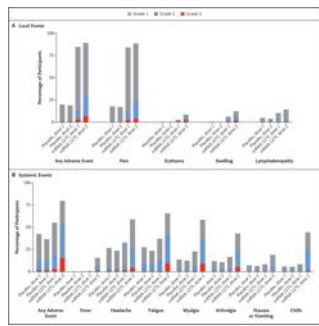
**CONCLUSIONS**  
 The mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

**RESULTS**  
 The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

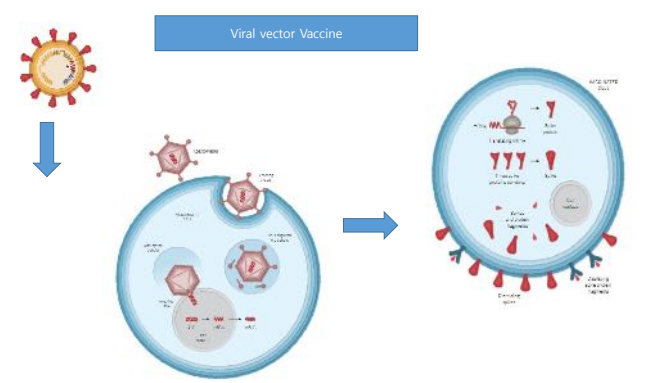
**DISCUSSION**  
 The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population. The vaccine was found to be safe and effective in preventing Covid-19 in a large, diverse population.

**REFERENCES**  
 1. mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(8):428-435. doi:10.1056/NEJMoa2101017

## Moderna :adverse events



- Adverse effects
  - relatively common, particularly after the second dose
  - mild or moderate severity & limited to the first two days after vaccination
  - Local and systemic reactions: less frequently among recipients 65 years or older
- Anaphylaxis
  - approximate rate of 2.8 events per one million doses
  - 21 cases of anaphylaxis
  - 86 percent : pre-existing allergies
  - 90 percent occurred within 30 minutes.
- Bell's palsy
- No other major vaccine-associated adverse events
- No cases of thromboembolic disorders associated with thrombocytopenia



## Astrazeneca vaccine

**PHASE 2** **PHASE 3** **COMBINED PHASES**  
**APPROVED IN BRAZIL** **EMERGENCY USE IN U.S., ELSEWHERE**

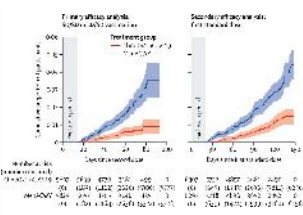
**UNIVERSITY OF OXFORD** **AstraZeneca**

VACCINE NAME: Vaxzevria (also known as AZD1222, or Covishield in India)  
 EFFICACY: 79% in a U.S. study.  
 DOSE: 2 doses  
 TYPE: Muscle injection  
 STORAGE: Stable in refrigerator for at least 6 months



# AstraZeneca vaccine : phase 2/3 trial

Country	Phase 2/3 (UK)		Phase 2/3 (Brazil)		Phase 2/3 (India)	
	Participants	Events	Participants	Events	Participants	Events
UK	10,000	100	10,000	100	10,000	100
Brazil	10,000	100	10,000	100	10,000	100
India	10,000	100	10,000	100	10,000	100

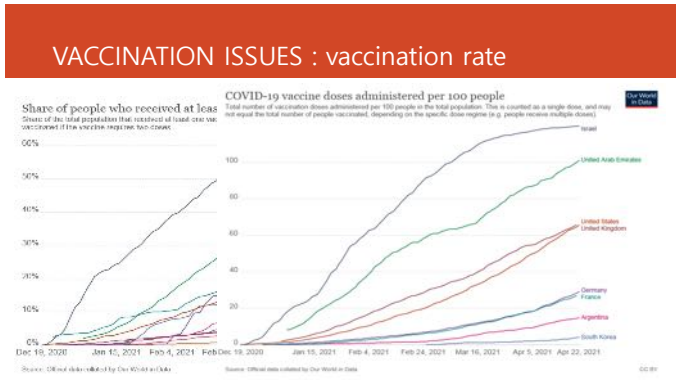


Time point	Group	Number of participants	Number of events	Relative risk (95% CI)
Primary efficacy analysis	AstraZeneca	10,000	100	0.55 (0.45-0.65)
	Control	10,000	180	1.00
Secondary efficacy analysis	AstraZeneca	10,000	100	0.81 (0.70-0.92)
	Control	10,000	180	1.00

- second dose at 12 weeks or later
- associated with higher vaccine efficacy than receipt at <6 weeks (81 versus 55 percent).
- support to extending the time interval for the second dose to 12 weeks.

## Side effects

- fatigue, headache, and fever :relatively common
- severe in up to 8 percent of recipients
- transverse myelitis :2 cases
  - one :possibly related to vaccination, idiopathic, short-segment spinal cord demyelination
  - other one : thought to be unrelated to the vaccine.
- risk of thrombotic events associated with thrombocytopenia



## 국내 vaccine 허가 제품

종류	제조사	제품명	주요 성분	주요 성분	주요 성분	주요 성분
백신	Novartis	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine
백신	Novartis	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine	Novartis COVID-19 vaccine

## VACCINATION ISSUES : thrombosis with thrombocytopenia

- AstraZeneca COVID-19 vaccine 과 Janssen COVID-19 vaccine 에서
- 기전
  - associated with autoantibodies directed against the platelet factor 4 (PF4) antigen
  - similar to heparin-induced thrombocytopenia (HIT)
- vaccine-associated immune thrombotic thrombocytopenia
- 특징
  - Severe thrombocytopenia
  - within 14 days of receipt of the first dose
  - females under 60 years of age
  - High levels of anti-PF4 antibodies (HIT antibodies)

Country	Age group	Gender	Onset time	Platelet count	D-Dimer	PT/APTT	Renal function	Thrombosis
UK	18-59	F	1-14 days	<100	>1000	Normal	Normal	Yes
UK	18-59	F	1-14 days	<100	>1000	Normal	Normal	Yes

- European Medicines Agency (EMA) & WHO
  - overall benefits of the vaccine continue to outweigh the risk
  - 영국, 유럽의 여러나라 : 169 cases of cerebral venous sinus thrombosis (CVST), 53 cases of splanchnic vein thrombosis reported
- 여러 다른 나라에서는 중지 혹은 추가적인 DATA를 주시하고 있음
  - limiting the vaccine: 나이에 따라
  - 독일 : over 60 years old , 캐나다 : 55 years old
  - 영국, 유럽의 여러나라 : 169 cases of cerebral venous sinus thrombosis (CVST), 53 cases of splanchnic vein thrombosis reported

## VACCINATION IN KOREA ( by 질병관리청 )

[코로나19 백신종류별(일종종류당 1회 접종 후 확진자 발생률 비교(21.4.8일 0시 기준, 단위: 명, %)]

백신 종류	접종(백신종류별)								
	이종종류		아스트라제네카 백신				화이자 백신		
	대상자	백신 종류 (2종종류) 명	1회 접종 수용 인원	확진자 대상자	확진자 (1인당명) 명	백신 효율	확진자 대상자 (1인당명) 명	백신 효율	
90A,827	137,374	189(179.3)	14일 이상	396,695	2 (1.2)	85.9%	68,618	4 (5.8)	94.7%
				647,216	31 (4.8)	92.2%	68,361	0 (0.0)	100.0%

○ 2월26일부터 시행된 코로나19 백신 1분기 전체 접종대상자에서 확인한 백신효과(Vaccine Effectiveness, VE)는 아스트라제네카 백신이 85.9%, 화이자 백신이 91.7%이었다.

• 백신 1회 접종 후 14일 경과한 시점에 확인한 백신효과는 아스트라제네카 백신이 92.2%, 화이자 백신이 100%였다.

□ 예방접종전문위원회(위원장 최은희 서울의대 교수)는 코로나19 위험이 지속되고 있는 국내 상황에서 적극적인 백신접종을 자질 없이 전행하는 것이 사망자수와 유병구를 줄이는데 무엇보다 중요한 사항이라고 판단하고, 현재 일부 대상에서 연기 또는 보류된 아스트라제네카 예방접종을 조속히 재개할 것을 권고하였다.

### •아스트라제네카 백신 접종 관련 예방접종전문위원회 권고사항(요약)

- 유럽에서 아스트라제네카 백신 접종 후 보고되고 있는 혈전사건 대부분은 낮은 혈소판 수치와 일부 출혈을 동반하는 매우 드문 특이 혈전증(이하 "특이 혈전증")으로, 국내에서 아스트라제네카 백신 접종 후 보고된 사례는 유럽과 유사한 사례와 비교할 수 없을 정도로 발생하지 않음
- 아스트라제네카 백신 접종이 이어질 경우 후회할만한 발생으로 인한 위험을 상회한다는 입장은 변함이 없으나, 아스트라제네카 백신접종의 연달함(이달과 다음 분서분서)에 따라 위험률이 높아질 경우 1회 접종 30여일만(현재 14일)은 접종을 권고하지 않음. 그러나 1회 백신은 중증질환과 사망을 줄이는 데 매우 중요한 수단이며, 드물게 혈전사건 발생에 연관이 있는 낮은 혈소판 수치를 예방할 수 있음
- 질병관리청과 서울우당연천연구소는 예방접종 후 이상반응에 따라 예방접종에 관한 정보가 제공될 수 있으므로, 예방접종을 신속하고 정확하게 예약할 수 있음

- 2분기 접종의 재개
  - 특수교육·장애아보육, 감염취약시설(장애인·노인·노숙인 등) 등에 대한 접종의 시작
  - 요양병원·요양시설, 병원급 이상 의료기관 등의 60세 미만 접종대상자의 접종 재개
- 30세 미만은 아스트라제네카 백신 접종 대상에서 제외한다
  - 30세 미만의 경우 백신접종으로 유발될 수 있는 희귀혈전증으로 인한 위험에 비해 백신접종으로 인한 이득이 크지 않은 것으로 판단됨
  - 30세 미만에서는 다른 백신의 접종을 권고
- 이상반응의 모니터링
  - 희귀혈전증 등이 접종 후 4주 이내에 발생할 수 있으므로, 증대하거나 특이한 이상반응 발생 모니터링의 강화
  - 의료기관 기반 감시체계 구축을 통해 연구의 시행
- 이미 1차 접종을 완료한 사람
  - 연령에 관계없이 2차 접종도 예정대로 추진함
  - 아스트라제네카 백신 1차접종자 중 희귀혈전증 관련 부작용이 없는 경우 2차 접종도 동일한 백신으로 접종

이런 날을 기대합니다.

### '백신접종 1위' 이스라엘, 마침내 야외서 마스크 벗다

출처: 2021.06.15. 15:40

3분기까지 이스라엘이 1차 접종을 완료한 국가 중 가장 높은 비율을 기록하며, 1차 접종을 완료한 국민은 90%에 달하는 것으로 나타났다. 이스라엘은 1차 접종을 완료한 국민이 90%에 달하는 것으로 나타났다. 이스라엘은 1차 접종을 완료한 국민이 90%에 달하는 것으로 나타났다.



# *Session 3-1*

(호흡기질환 가이드라인 업데이트)

## 기관지천식

울산의대 **이태훈**



# 호흡기질환 가이드라인 업데이트 기관지천식

ULSAN UNIVERSITY HOSPITAL

2021.4.25 울산의대 울산대병원 호흡기내과 이태훈



## 천식\_가이드라인 최근 업데이트

- TRD/대알
  - 2020\_TRD\_천식진료지침 (2020.8): Major Update
  - 2020\_대알 Severe asthma guideline (air)
- GINA
  - 2019\_GINA report (2019.4): Major Update
  - 2019\_GINA severe asthma guideline
  - 2020\_GINA report (2020.4)
  - 2021\_GINA report (2021.4 예정)
- NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program )
  - 2007\_NAEPP\_EPR3
  - 2020\_NAEPP\_Focused Updates
- EAACI
  - 2020\_EAACI Biologicals Guidelines—Recommendations for severe asthma



## 천식\_basic science (review) 최근 업데이트

IMMUNOLOGY OF THE LUNG REVIEW

**Nat Immunol. 2015**

### The immunology of asthma

Bart N Lambrecht<sup>1,2</sup> & Hamida Hamada<sup>1,2</sup>

Asthma is a common disease that affects 300 million people worldwide. Given the large number of eosinophils in the airways of people with mild asthma, and verified by data from murine models, asthma was long considered the hallmark T<sub>H</sub>2 (T<sub>H</sub>2) disease of the airways. It is now known that some asthmatic inflammation is neutrophilic, controlled by the T<sub>H</sub>17 subset of helper T cells, and that some eosinophilic inflammation is controlled by type 2 innate lymphoid cells (ILC2 cells) acting together with eosinophils. Here we discuss results from in-depth molecular studies of mouse models in light of the results from the first clinical trials targeting key cytokines in humans and describe the extraordinary heterogeneity of asthma.

**Cell 2021**

### The basic immunology of asthma

Hamida Hamada<sup>1,2</sup> and Bart N. Lambrecht<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratory of Molecular Immunology and Immunogenetics, VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium  
<sup>2</sup>Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, Ghent, Belgium  
<sup>3</sup>Department of Pulmonary Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, the Netherlands  
 \*Correspondence: hamida.hamada@ugent.be  
 \*Correspondence: bart.lambrecht@ugent.be  
 https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.02.019

## 순서

- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- 천식의 치료
- 중증천식과 새로운 천식의 치료

Update

## 순서

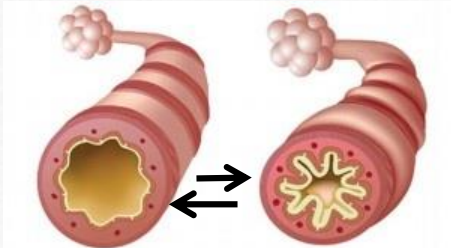
- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- 천식의 치료
- 중증천식과 새로운 천식의 치료

## 천식(Asthma, BA[bronchial asthma])이란?

Variable airflow obstruction (가변적 기도폐쇄: “정상기도” ↔ “기도폐쇄”)으로 인하여 생기는 질환으로

## 천식(Asthma, BA[bronchial asthma])이란?

▪ **Variable airflow obstruction** (가변적 기도폐쇄: “정상기도” ↔ “기도폐쇄”)로 인하여 생기는 질환으로

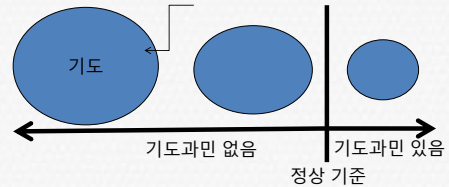


“기도폐쇄”가 있을 때, 천식증상[기침, 호흡곤란, 천명, 가슴답답함]이 생겼다가, “정상기도”로 돌아오면, 증상이 완전히 사라지는...것을 특징으로 하는 질환

▪ **Variable airflow obstruction**(가변적 기도폐쇄: “정상기도” ↔ “기도폐쇄”)는 왜 생기는가?

– **Airway hyperresponsiveness (AHR, 기도과민성)**

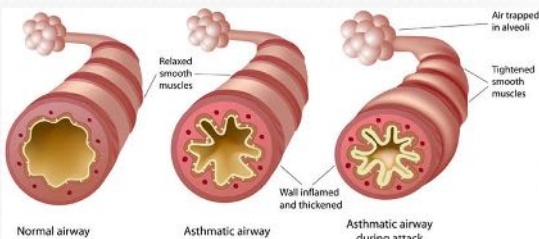
- exaggerated bronchoconstrictor responses to **triggers(=stimuli)** that have little or no effect in nonasthmatic subjects



▪ **Airway hyperresponsiveness (AHR, 기도과민성)는 왜 생기나?**

– 기도염증(Airway inflammation)

- 주로는 호산구성 기도염증(eosinophilic airway inflammation)



## 천식(Asthma)의 정의와 임상양상

▪ **Asthma is a clinical syndrome of various (some, unknown) etiology characterized by three distinct components**

- **(1) Variable airflow obstruction (가변적 기도폐쇄):** recurrent episodes of airway obstruction (making symptoms of asthma: cough, dyspnea, wheezing, chest tightness) that resolve spontaneously or as a result of treatment
- **(2) Airway hyperresponsiveness (기도과민성):** exaggerated bronchoconstrictor responses to stimuli that have little or no effect in nonasthmatics
- **(3) Airway inflammation (기도염증):** commonly eosinophilic, sometimes neutrophilic

Cecil 25th p548

## 천식의 병인

Update: Endotype이라는 용어

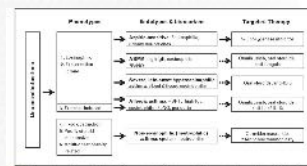
▪ 기도염증 → 기도과민성 → 가변적 기도폐쇄

▪ **기도염증의 기전**

→ 천식의 **endotype** (기전적 원인)

▪ 가변적 기도폐쇄 이외에 관찰되는 특징들

→ 천식의 **phenotype** (임상양상)



J Allergy Clin Immunol 2019;143:1734-5.

## 천식의 병인\_ 기도염증: 호산구성(50-70%) vs 호중구성 (30-50%)

▪ **호산구성 기도염증**

– 후천면역반응을 통한 알레르기성/호산구성 천식 형성

- 유전 (atopy) / 환경 (너무 깨끗, 항생제(임신/영유아기), 제한된 항원(Allergen)에 접촉적 노출) → DC → T-cell priming → Th2(TF GATA3) → Th2 cytokines(IL4 5 13 9) → 호산구성 기도염증, allergen-specific IgE

– 선천면역반응을 통한 호산구성 천식 형성

- 오염(공기), 감염(RV or FLU), 흡연 → 기도상피 → IL33 25, TSLP → ILC2(TF GATA3) → Th2 cytokines(IL 5 13 9) → 호산구성 기도염증

▪ **호중구성 기도염증**

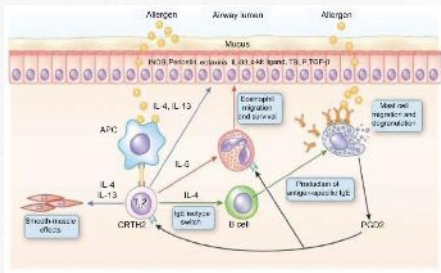
– 선천면역반응을 통한 호중구성 천식 형성(중증)

- 오염, 감염(RV or FLU), 흡연 → mac → IL12 → Th1[→ INF-γ, TNF-β, IL2] & Th17 (ILC3) [→ IL17, IL22] → 호중구성 기도염증/기도과민

RV, rhinovirus; FLU, influenza virus

## 후천면역반응을 통한 알레르기성/호산구성 천식 형성

- 유전 (atopy) / 환경 (너무 깨끗, 항생제(임신/영유아기), 제한된 항원(Allergen)에 집중적노출) → DC → T-cell priming → Th2(TF GATA3) → Th2 cytokines(IL4 5 13) → 호산구성 기도염증, allergen-specific IgE

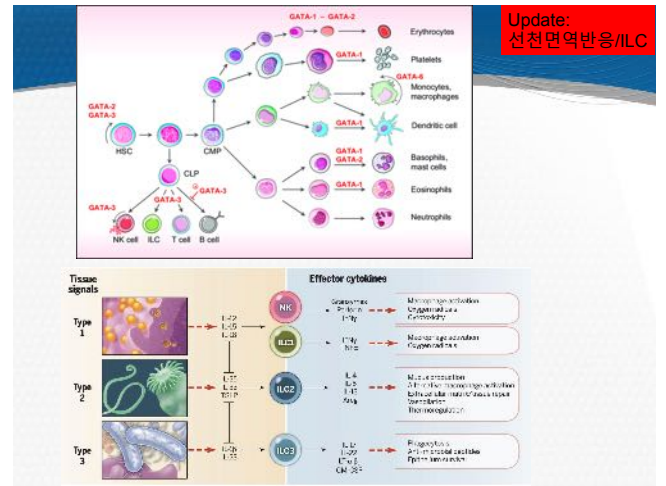
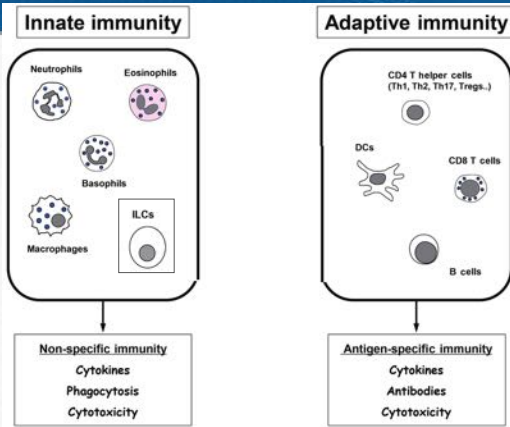


## 선천면역반응을 통한 호산구성 천식 형성

Update: 선천면역반응/ILC

2021\_cell\_Basic immunology of asthma

Update: 선천면역반응/ILC

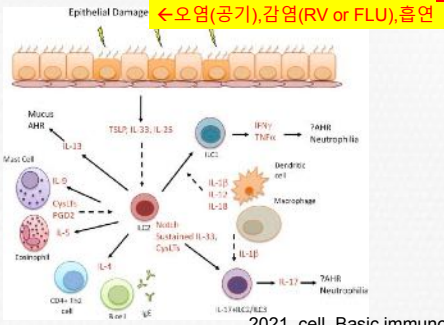


Update: 선천면역반응/ILC

## 선천면역반응을 통한 호산구성 천식 형성

Update: 선천면역반응/ILC

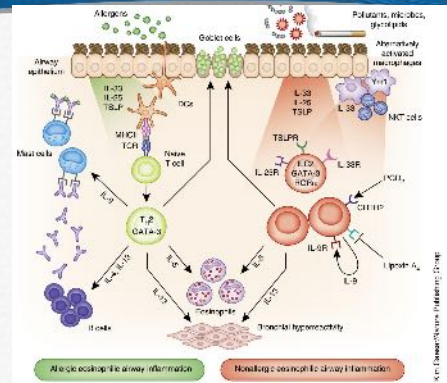
- 오염(공기), 감염(RV or FLU), 흡연 → 기도상피 → IL33, TSLP → ILC2(TF GATA3) → Th2 cytokines(IL 5 13) → 호산구성 기도염증 → Type 2 cytokine



2021\_cell\_Basic immunology of asthma

## 현재: 호산구성 천식 - 알레르기성호산구성 vs 비알레르기성호산구성

Update: 선천면역반응/ILC



Lambrecht BN, et al. Nat Immunol. 2015

## 선천면역반응을 통한 호중구성 천식 형성(중증)

- 오염, 감염(RV or FLU), 흡연 → mac → IL12 → Th1 → INF-r, TNF-b, IL2 & Th17 (ILC3) [-> IL17, IL22] → 호중구성 기도염증

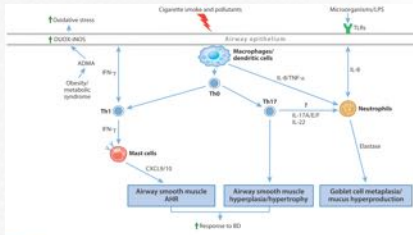


Figure 3  
 Note: or low-. Type 2 inflammation and its relationship to structural changes in severe asthma. Factors involved in the development of non-Type 2 inflammation in asthma include pollution, cigarette smoke, and microorganisms. These factors can activate innate immune-mediated pathways, as well as Th1 and Th17 inflammatory processes. Abbreviations: ADMA, asymmetric dimethylarginine; AHR, airway hyperresponsiveness; BD, bronchodilator; CCL, C-C motif ligand; DCDCV, dual oxidase; IFN- $\gamma$ , interferon- $\gamma$ ; IL, interleukin; iNOS, inducible nitric oxide synthase; LPS, lipopolysaccharide; TLRs, Toll-like receptors; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ .

Pathobiology of Severe Asthma Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2015. 10:511-45

## 천식의 병인 (endotype)

Update: Type 2 high endotype

최근, 치료적 관점에서 천식병인을 재분류  
 -cytokine-Targetted Tx (biologics)가 개발되면서...

### ■ 호산구성 기도염증

- 후천면역반응을 통한 알레르기성/호산구성 천식 형성

Type 2 high endotype asthma

- 선천면역반응을 통한 호산구성 천식 형성

Type 2 low endotype asthma

### ■ 호중구성 기도염증

- 선천면역반응을 통한 호중구성 천식 형성(중증)

2021\_cell\_Basic immunology of asthma

Update: Type 2 high endotype

### Type 2 high endotype asthma란 (정의)?

Type 2 cytokine (IL5,4,13)에 의해 유도되는 기도염증에 의해 기도과민성이 유도되는 천식

Type 2 cytokine과 그들의 기능

IL5 (from Th2, ILC2): eosinophil 골수형성 및 혈액으로 이동 (cf. 조직으로 호산구 이동은 eotaxin[CCL11](from airway epithelial cell))

IL4 (from Th2): B cell isotype switching to IgE, adhesion molecule(VCAM1,ICAM1) for eosinophil-exit from vessel

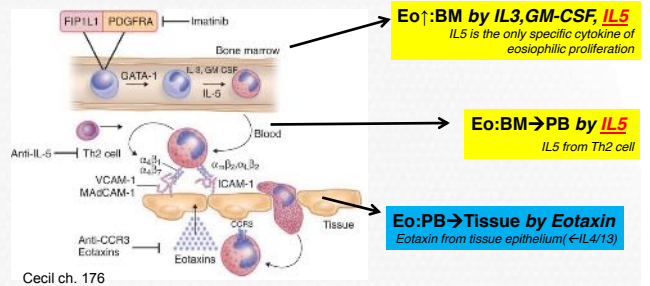
IL13 (from Th2, ILC2): B cell isotype switching to IgE, adhesion molecule(VCAM1,ICAM1) for eosinophil-exit, mucus hypersecretion, AHR

Type1 cytokines are cytokines produced by Th1 helper T cells

Type2 cytokines are those produced by Th2 helper T cells.

## Basics of blood and tissue eosinophilia

### ■ The movement of eosinophils from marrow into tissue



Eo↑:BM by IL3,GM-CSF, IL5  
 IL5 is the only specific cytokine of eosinophilic proliferation

Eo:BM→PB by IL5  
 IL5 from Th2 cell

Eo:PB→Tissue by Eotaxin  
 Eotaxin from tissue epithelium(←IL4/13)

Cecil ch. 176

## Basics of blood and tissue eosinophilia

Update: Type 2 high endotype

### Type 2 high endotype asthma란 (정의)?

Type 2 cytokine (IL4,5,13)에 의해 유도되는 기도염증에 의해 기도과민성이 유도되는 천식

Type 2 cytokine과 그들의 기능

IL4 (from Th2): B cell isotype switching to IgE, adhesion molecule(VCAM1,ICAM1) for eosinophil-exit from vessel

IL5 (from Th2, ILC2): eosinophil 골수형성 및 혈액으로 이동 (cf. 조직으로 호산구 이동은 eotaxin[CCL11](from airway epithelial cell))

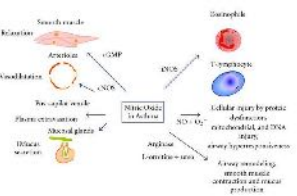
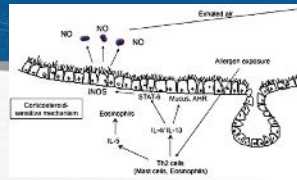
IL13 (from Th2, ILC2): B cell isotype switching to IgE, adhesion molecule(VCAM1,ICAM1) for eosinophil-exit, mucus hypersecretion, AHR

### Type 2 high endotype asthma를 진료현장에서 어떻게 확인하는가(진단)?

혈액: eosinophil ↑ (≥300 or ≥150/uL)  
 객담: eosinophil ↑ (≥3%)  
 호기가스분석: NO ↑ (≥25ppb or ≥50)

Type1 cytokines are cytokines produced by Th1 helper T cells

Type2 cytokines are those produced by Th2 helper T cells.



- NO (nitric oxide)
  - 측정: FeNO (Fractional excretion of NO)
    - 10초간 내신 숨에서 NO 양을 측정
  - 생성장소: 기도상피세포
    - 자극원: IL4/13 (from Th2/ILC2)
  - 기능 (unclear)
    - cNOS (constitutional)
      - 기도확장효과
    - iNOS (inducible)
      - 호산구성기도염증유도
  - 의의:
    - 천식진단에 도움
      - 50ppb 이상: 천식합당증상(+) → 천식 추정진단 가능
    - ICS 용량 조정에 도움
      - Ex. 25-50ppb 이상이면 증량 → AE 감소 효과

2012\_cj\_Clinical aspects of using exhaled NO in asthma diagnosis and management  
2011\_International Scholarly Research Network\_Nitric Oxide in Asthma Physiopathology

## 천식의 병인 (endotype)

Update: Type 2 high ednotype

최근, 치료적 관점에서 천식병인을 **재분류**  
-cytokine-Targetted Tx (biologics)가 개발되면서...

### 호산구성 기도염증

- 후천면역반응을 통한 알레르기성/호산구성 천식 형성
- 선천면역반응을 통한 호산구성 천식 형성

Type 2 high endotype asthma

### 호중구성 기도염증

- 선천면역반응을 통한 호중구성 천식 형성(중증)

Type 2 low endotype asthma

## 순서

- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- 천식의 치료
- 중증천식과 새로운 천식의 치료

## 천식의 역학

- 유병률(매우 흔함[전 연령: 10%]: 전세계 3억명)
  - 소아 15% (남>여)
    - 소아천식의 50%는 청소년기 무렵에 없어진다(outgrow)
  - 성인 10% (남=<여)
    - 성인천식은 없어지지 않는다.
- 대부분 25세 이전에 생기나(peak onset age, 3years), **성인시기의 어느 때나 발생 가능**
- 선진국일수록 증가

## 천식 진단

### 천식 확진

- 천식 증상[기침 호흡곤란 천명 가슴답답함]( $\geq 2/4$ )이 있는 사람에게, **Variable airflow obstruction (가변적기도폐쇄)**을 "객관적"으로 증명

폐기능검사를 통해

- Airway variability (기도 가변성)**
  - PEF monitoring (최대호기유속 모니터링)
- Airway reversibility (기도 가역성)**
  - Immediate bronchodilator response (BDR, 기관지확장제반응검사)
  - Post-controller response
- Airway hyperresponsiveness (기도 과민성)**
  - Bronchial provocation test (BPT, 기관지유발시험)

## 천식 진단

Update: FeNO for Asthma Dx/Mx

### FeNO for Asthma Diagnosis [2020\_NAEPP]

- 5세 이상(성인포함)에서 천식의심증상이 있으나, PFT결과가 불분명하거나 PFT를 시행하지 못하는 경우 **FeNO**를 통해 천식의 추정진단이 가능하다 (may support a diagnosis of asthma).
  - FeNO >50 ppb: confirm T2 high inflammation and support a diagnosis of asthma.
  - FeNO <25 ppb: T2 high inflammation 없음
    - No asthma,
    - Steroid-treated asthma, or
    - Asthma with T2 low inflammation
  - FeNO 25-50 ppb: clinical context에 따라 해석

## FeNO for Asthma (2020\_NAEPF)

### FeNO for Asthma Diagnosis

- 5세이상(성인포함)에서 천식의심증상이 있으나, PFT결과가 불분명하거나 PFT를 시행하지 못하는 경우 FeNO를 통해 천식의 추정진단이 가능하다 (may support a diagnosis of asthma).
  - FeNO >50 ppb: confirm T2 high inflammation and support a diagnosis of asthma.
  - FeNO <25 ppb: T2 high inflammation 없음
    - No asthma,
    - Steroid-treated asthma, or
    - Asthma with T2 low inflammation
  - FeNO 25-50 ppb: clinical context에 따라 해석

### FeNO for Asthma Treatment Monitoring/Adjusting (천식치료의 모니터링/약물용량조정)

- 5세이상(성인포함)에서 천식치료의 모니터링/약물용량조정에 이용할 수 있다. 단, FeNO 단독으로 모니터링/용량조정을 해서는 안되며, 임상적 데이터(ACT, PFT)와 더불어 판단해야 한다.
  - 이용방법
    - 조절되지 않는(ACT/PFT) 천식 환자에서 FeNO를 측정하여 여전히 높은 값을 보인다면 흡입기 사용법, 순응도, 알레르겐 노출 등을 먼저 확인하여 교정하고 그뒤에도 불구하고 여전히 높은 FeNO (>25ppb)를 보이는 경우에는 흡입 스테로이드 용량을 높여 사용하는 것을 고려

2020\_NAEPF\_Focused Updates

## 순서

- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- **천식의 치료**
- 중증천식과 새로운 천식의 치료

## 천식의 치료

### ■ 안정시 천식(stable ambulatory asthma)의 치료

- 1<sup>st</sup> Initial controller의 선택
- 2<sup>nd</sup> stepwise adjust (step1~5:조절안되면 UP vs 조절되면 DOWN)
- 3<sup>rd</sup> 약물이외의 천식치료: 환경관리, 면역치료

### ■ 천식급성악화(AEBA)의 치료

- 1<sup>st</sup> High dose SABA(+/-SAMA) inhalation(NEB or MDI with spacer) and SCS(OCS)
- 2<sup>nd</sup> Medium dose ICS/LABA (or High dose ICS)

SCS(OCS), systemic corticosteroid (oral corticosteroid)

## 천식치료약제의 분류

### ■ 크게 2가지.... “질병조절제”와 “증상완화제”로 나뉜다

- **증상완화제(reliever)**
  - 정의: 기관지평활근확장을 통한 빠른 증상개선약물
  - 종류
    - SABA (inhaled short-acting beta 2 agonists, 흡입 속효성베타2agonist)
      - salbutamol(albuterol) (Ventolin®)
    - SAMA (inhaled short-acting muscarinic antagonist or inhaled short-acting anticholinergics, 흡입 속효성항콜린제 or 흡입 속효성항무스카린제)
      - ipratropium (Atrovent®)
- **질병조절제(controller)**
  - 정의: 기도(호산구상)염증을 감소시키거나 오랜시간 기관지를 확장시키는 약물
  - 대표약물
    - 흡입스테로이드 (ICS, inhaled corticosteroids)

#### 질병조절제(controller)의 종류

- ICS (inhaled corticosteroids, 흡입스테로이드)
- ICS/LABA combinations (inhaled corticosteroid와 long acting beta2agonist를 함께 포함) (흡입스테로이드와 흡입장작동베타2agonist를 함께 포함)
- Leukotriene modifiers (류코트리엔 조절제)
- Systemic corticosteroids (전신스테로이드)
- 새로운 천식약물 - biologics (생물학적 제제)

## 흡입스테로이드 (ICS, inhaled corticosteroids)의 종류와 강도

Box 3-6. Low, medium and high daily doses of inhaled corticosteroids

Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclomethasone dipropionate (CFC)*	200-500	>500-1000	>1000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	n.a.	200
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	400-1000	>1000-2000	>2000

Children 6-11 years (for children 5 years and younger, see Box 6-6, p.112)

Beclomethasone dipropionate (CFC)*	100-200	>200-400	>400
Beclomethasone dipropionate (HFA)	50-100	>100-200	>200

### ICS/LABA combination 제제 (크게 2가지로 분류)

ICS/Fast acting LABA 복합제 -LABA로 formoterol이용한 경우	50	>160
	100	n.a.
	200	>400
ICS/Slow acting LABA 복합제 -formoterol이외의 LABA	50	>500
	100	>400
	200	>1200

n.a., not applicable

## 천식의 치료

### ■ 안정시 천식(stable ambulatory asthma)의 치료

- 1<sup>st</sup> Initial controller의 선택
- 2<sup>nd</sup> stepwise adjust (step1~5:조절안되면 UP vs 조절되면 DOWN)
- 3<sup>rd</sup> 약물이외의 천식치료: 환경관리, 면역치료

### ■ 천식급성악화(AEBA)의 치료

- 1<sup>st</sup> High dose SABA(+/-SAMA) inhalation(NEB or MDI with spacer) and SCS(OCS)
- 2<sup>nd</sup> Medium dose ICS/LABA (or High dose ICS)

## 안정시 천식에서 Initial controller의 선택

Update: As needed ICS/For in mild asthma (GINA 2019~)

고려사항 (2가지)

- Symptom control status
  - 조절 AND **필2회미만 주간증상**
    - Step 1 tx (Preferred option: **As-needed ICS/formoterol**)
  - 부분조절 (eg. 월1회 야간증상): **조절 BUT 월2회이상 주간증상**
    - Step 2 tx (preferred option) 약화 위험인자 없다면 **좋다** 가능
      - Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA
      - As-needed ICS/formoterol**
    - Step 2 tx (not preferred option when unable or unwilling to use ICS): LTRA
  - 비조절 (매일 증상): **부분조절 BUT 주1회이상 야간증상**
    - Step 3 tx (preferred option: **좋다** 가능)
      - Low dose ICS/LABA maintenance plus as-needed SABA
      - MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol
  - 비조절 (급성악화 or 심한비조절(폐기능악화등반)) (흔히SCS(OCS) burst 와 함께)
    - Step 4 tx (preferred option: **좋다** 가능)
      - Medium dose ICS/LABA plus as-needed SABA
      - MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol
- Exacerbation risk factor (such as 1yrOCS-AE/ever ICU, low FEV1)
  - 조절 AND **필2회미만 주간증상** BUT **Exacerbation risk factor (+)**
    - Step 2 tx (preferred option: **Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA**)

22NA

지난 4주 간의 증상  
일주일간 2회 초과된 주간 천식 증상  
천식으로 인한 야간 수면장애  
일주일간 천식 증상 조절 관련 2회 초과로 증상완화제 사용  
천식으로 인한 활동 제한

22NA

지난 4주 간의 증상  
일주일간 2회 초과된 주간 천식 증상  
천식으로 인한 야간 수면장애  
일주일간 천식 증상 조절 관련 2회 초과로 증상완화제 사용  
천식으로 인한 활동 제한

증상-기침, 호흡곤란, 천명, 혹은 가슴답답함; SABA-short-acting beta 2-agonist

## 안정시 천식에서 Initial controller의 선택

Update: As needed ICS/For in mild asthma (GINA 2019~)

조절	필2회미만 주간증상	Step 1 tx	As-needed ICS/Formoterol
부분조절	필2회이상 주간증상	Step 2 tx	As-needed ICS/Formoterol
	월1회 야간증상	Step 2 tx	Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA
	주1회 야간증상	Step 3 tx	As-needed ICS/Formoterol
비조절	매일 증상	Step 3 tx	Low dose ICS/LABA maintenance plus as-needed SABA MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol
	급성악화 or 심한비조절(폐기능악화등반) step 4 tx의 ICS(OCS) burst 고려	Step 4 tx	Medium dose ICS/LABA plus as-needed SABA MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol

\*약화 위험인자가 있는 경우 - 조절 AND 필2회미만 주간증상 '아더도, step 2 tx' Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA 를 고려

고려사항 (2가지)

- Symptom control status
  - 조절 AND **필2회미만 주간증상**
    - Step 1 tx (Preferred option: **As-needed ICS/formoterol**)
  - 부분조절 (eg. 월1회 야간증상): **조절 BUT 월2회이상 주간증상**
    - Step 2 tx (preferred option) 약화 위험인자 없다면 **좋다** 가능
      - Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA
      - As-needed ICS/formoterol**
    - Step 2 tx (not preferred option when unable or unwilling to use ICS): LTRA
  - 비조절 (매일 증상): **부분조절 BUT 주1회이상 야간증상**
    - Step 3 tx (preferred option: **좋다** 가능)
      - Low dose ICS/LABA maintenance plus as-needed SABA
      - MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol
  - 비조절 (급성악화 or 심한비조절(폐기능악화등반)) (흔히SCS(OCS) burst 와 함께)
    - Step 4 tx (preferred option: **좋다** 가능)
      - Medium dose ICS/LABA plus as-needed SABA
      - MART (maintenance and reliever therapy) with ICS/formoterol
- Exacerbation risk factor (such as 1yrOCS-AE/ever ICU, low FEV1)
  - 조절 AND **필2회미만 주간증상** BUT **Exacerbation risk factor (+)**
    - Step 2 tx (preferred option: **Low dose ICS maintenance plus as-needed SABA**)

22NA

지난 4주 간의 증상  
일주일간 2회 초과된 주간 천식 증상  
천식으로 인한 야간 수면장애  
일주일간 천식 증상 조절 관련 2회 초과로 증상완화제 사용  
천식으로 인한 활동 제한

22NA

지난 4주 간의 증상  
일주일간 2회 초과된 주간 천식 증상  
천식으로 인한 야간 수면장애  
일주일간 천식 증상 조절 관련 2회 초과로 증상완화제 사용  
천식으로 인한 활동 제한

증상-기침, 호흡곤란, 천명, 혹은 가슴답답함; SABA-short-acting beta 2-agonist

## LTRA중 montelukast NP이슈

Update: montelukast NP issue  
USFDA 2020.4 (GINA2020)

- Montelukast NP ADR (**불안, 우울증, 수면장애** 등) 관련성
  - 과거부터 일부보고 있었으나
  - 임상시험, PMS, 메타분석 결과: 일관되지 않은 결과
  - 2017\_ERJ\_Neuropsychiatric adverse drug reactions in children initiated on montelukast in real-life practice

	Montelukast		ICS		Final model* Relative risk [95% CI]
	Patients	Incidence [95% CI]	Patients	Incidence [95% CI]	
Patients n	84		84		
ADR reported by parents	12	14 (8-25)	1	1 (0-8)	12.0 (1.4-99.2)
ADR confirmed by the adjudication committee†	9	11 (6-21)	1	1 (0-8)	9.00 (1.2-67.5)

NP ADR, neuropsychiatric adverse drug reaction

## LTRA중 montelukast NP이슈

Update: montelukast NP issue  
USFDA 2020.4 (GINA2020)

- Montelukast NP ADR (**불안, 우울증, 수면장애** 등) 관련성
  - USFDA 2020.4: Black boxed warning**
    - NP ADR 환자에게 설명후 사용
    - AR때는 가급적 사용하지 않기
  - 한국 식약처: 별도 언급 (-)**

**WARNING: SERIOUS NEUROPSYCHIATRIC EVENTS**  
See full prescribing information for complete boxed warning.

- Serious neuropsychiatric events have been reported in patients taking SINGULAIR (5.1).
- Discuss benefits and risks of SINGULAIR with patients and caregivers (5.1).
- Monitor for neuropsychiatric symptoms in patients taking SINGULAIR (5.1).
- Discontinue SINGULAIR immediately if neuropsychiatric symptoms occur (5.1).
- Because the benefits of SINGULAIR may not outweigh the potential risk of neuropsychiatric symptoms in patients with allergic rhinitis, reserve use for patients who have an inadequate response or intolerance to alternative therapies (1.3, 5.1).

Montelukast 처방 시 NP event발생가능성 설명하고 처방하는 것이 합리적이라고 판단됨.

Pranlukast 는 아직까지 NP event보고는 없음.

NP ADR, neuropsychiatric adverse drug reaction

## 천식의 치료

- 안정시 천식(stable ambulatory asthma)의 치료**
  - 1<sup>st</sup> Initial controller의 선택
  - 2<sup>nd</sup> stepwise adjust (step1~5:조절안되면 UP vs 조절되면 DOWN)
  - 3<sup>rd</sup> 약물이외의 천식치료: 환경관리, 면역치료
- 천식급성악화(AEBA)의 치료**
  - 1<sup>st</sup> High dose SABA(+/-SAMA) inhalation(NEB or MDI with spacer) and SCS(OCS)
  - 2<sup>nd</sup> Medium dose ICS/LABA (or High dose ICS)

## FU: 안정시 천식에서 stepwise adjust

- Control안되면 언제든 약을 올린다**
  - Short-term step up(1-4w) vs. Sustained step up(2-3m) vs. Day-to-day adjustment
    - 일시적인 천식증상유발물질을(알레르겐, 감기)때는 Short-term step up(1-4w). 지속적인 조절실패 혹은 천식증상유발물질을 지속적으로 지속적일때 Sustained step up(2-3m). 환자 스스로 조절해볼수도(Day-to-day adjustment)
- 천식이 조절되지 않을때는 약물을 증량하기에 앞서 항상 **compliance (=adherence)와 inhaler technique**을 체크한다.
- 약물 **감량(step down)**은 control이 (2-3)개월이상 유지될때 시행가능
- 약화의 위험이 있으면, 조심해서 **step down**, 증상없더라도 ICS유지(step 2로 계속 유지)

CONTROL/RELIEVER	As-needed ICS/For or as-needed low dose ICS/Formoterol*	Daily low dose/inhaled corticosteroid (ICS) or as-needed low dose ICS/Formoterol*	ICS-LABA	
			High dose ICS/LABA	High dose ICS/LABA
As-needed ICS/For or as-needed low dose ICS/Formoterol*	Low dose ICS/For or as-needed low dose ICS/Formoterol*	Low dose ICS/For or as-needed low dose ICS/Formoterol*	High dose ICS/LABA	High dose ICS/LABA
As-needed low dose ICS/Formoterol†	As-needed low dose ICS/Formoterol†	As-needed low dose ICS/Formoterol†	As-needed low dose ICS/Formoterol†	As-needed low dose ICS/Formoterol†

\* Of label, ICS only with budesonide/formoterol (Duo Inhaler) † Of label, separate or combination ICS and SABA products ‡ Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) § Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) ¶ Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) \*\* Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) †† Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) ††† Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) †††† Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort) ††††† Includes ICS-formoterol (Duo Inhaler) and SABA-formoterol (Symbicort)

## 천식의 치료

### ■ 안정시 천식(stable ambulatory asthma)의 치료

- 1<sup>st</sup>) Initial controller의 선택
- 2<sup>nd</sup>) stepwise adjust (step1~5:조절안되면 UP vs 조절되면 DOWN)
- 3<sup>rd</sup>) **약물이외의 천식치료**
  - **환경관리** [trigger (allergen/non-allergic stimulant)↓],
  - **면역치료** [tolerance induction through gradual increase of allergen]

### ■ 천식급성악화(AEBA)의 치료

- 1<sup>st</sup>) High dose SABA(+/-SAMA) inhalation(NEB or MDI with spacer) and SCS(OCS)
- 2<sup>nd</sup>) Medium dose ICS/LABA (or High dose ICS)

## 환경관리

- 정의: 천식을 악화시킬수 있는 **“천식증상 유발물질(asthma triggers)”**들을 가능한 **회피(avoidance)**하도록 노력하는 것.

Table 2. Asthma triggers

1. Allergens (symptoms only in certain asthmatics [allergen-specific asthma])
- House dust mite, cockroach, dog / cat, pollen, mold
2. Non-allergic airway stimulants (symptoms in most asthmatics [allergic or non-allergic asthma])
- Smoke (cigarette smoke), indoor air pollution (VOCs / secondhand smoke / gas oven range), outdoor air pollution (DEG / particulate matter / perfume)
* VOCs (volatile organic compounds): hydrocarbon compounds (benzene, formaldehyde, toluene, xylene, ethylene, styrene, acetaldehyde) leaking from wallpaper / floor plate / furniture of new house
* DEG (diesel exhaust gas): nitrogen dioxide / sulfur dioxide and particulate matter from diesel engines and factory soot
3. Strenuous exercise (symptoms in most asthmatics [allergic or non-allergic asthma])
* After the asthma have been controlled, all exercises are possible (aerobic exercise has substantial health benefits and may lessen sensitivity to asthma triggers)
4. Cold (flu) / pneumonia (symptoms in most asthmatics [allergic or non-allergic asthma])
* Vaccination against influenza and pneumonia is necessary.
5. Drugs (aspirin & NSAIDs, cardiovascular drugs [ACE / ARB], food / food additives (sulfite), occupational exposure substances (symptoms only in certain asthmatics [drug hypersensitive/ food hypersensitive/ occupational asthma])
* Beta-blockers cause symptoms in most asthmatics (beta-1-selective blockers should be used)
NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ACEi, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blockers.

2018\_kjim\_이태훈\_중증천식의 치료

## (Chronic) asthma management \_Triggers management

- Triggers that worsen asthma control, such as **allergens** or **occupational agents**, **should be avoided**
- Whereas triggers, such as **exercise** and **fog(air pollution)**, **URI**, which result in transient asthma aggravation, provide an indication that **more controller therapy is needed**.

일반적으로 trigger들은 가능한 회피해야 한다. 하지만, trigger 노출이 되더라도, 적절한 controller로 치료한 환자에서는, 천식증상(혹은 악화)이 발생하지 않는다. 따라서, 천식치료에 있어서 규칙적인 약물치료(controller)가 trigger 회피(avoidance)보다 더 중요하다. 또한, trigger에 노출시 반복적인 증상 (주2회초과)발생은 controller를 step-up해야 하는 적응증이다.

Harrison 20th

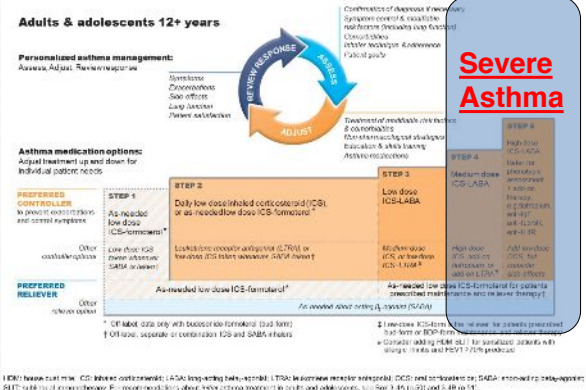
## ■ 면역치료

## Immunotherapy (면역치료)

- 정의: 알레르기물질에 낮은농도부터 소량씩 투여하여, 원인 알레르겐에 대해 몸의 내성을 유도하여, 결국 알레르기 질환에서 벗어나게 하는 치료방법.
- 효과: 약물치료에 비해 효과는 떨어짐.
- 종류: Subcutaneous immunotherapy(SCIT), sublingual immunotherapy (SLIT).
- 부작용(아나필락시스)와 시간경제적단점(오랜시간치료필요,비용↑)이 있기는 하나, 천식을 포함한 알레르기질환의 자연경과를 변화시킬 수 있는 유일한 치료법.
- Cochrane review of placebo-controlled randomized controlled trials found that, in people with asthma, **Subcutaneous immunotherapy(SCIT) was associated with a reduction in symptom scores and medication requirements, and improved allergen-specific and non-specific airway hyperresponsiveness**. Similar modest effects were identified in a systematic review of sublingual immunotherapy (SLIT).

## 전체 천식의 5% → Step 4/5의 치료로도 비조절: Severe Asthma

Box 3-5A. Personalized management for adults and adolescents to control symptoms and minimize future risk



## 순서

- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- 천식의 치료
- 중증천식과 새로운 천식의 치료

Update: severe asthma의 정의

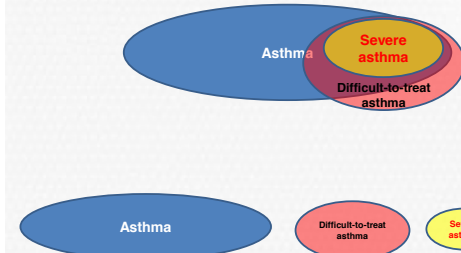


그림. 중증 천식 (severe asthma)과 난치 천식 (difficult-to-treat asthma)

GINA 2017  
ATS/ERS 2014 severe asthma guideline

Update: severe asthma의 정의

Potentially modifiable factors (some, not fully modifiable)

- Adherence / inhaler technique
- Comorbidities
- Exacerbation risk factors / asthma triggers

10-30% of uncontrolled asthma

- Misdiagnosis of non-asthmatic conditions as uncontrolled asthma



그림. 중증 천식 (severe asthma)과 난치 천식 (difficult-to-treat asthma)

GINA 2017  
ATS/ERS 2014 severe asthma guideline

## 정의

Update: severe asthma의 정의

### ■ 난치 천식 (difficult-to-treat asthma)

– Def.: **Not well controlled asthma despite high intensity treatment** (high intensity treatment GINA step4 :high ICS+LABA)

– Possible cause of Difficult-to-treat asthma

- Severe asthma
- Diagnosis other than asthma
- Potentially modifiable factors (some, not fully modifiable)
  - Adherence / inhaler technique
  - Comorbidities
  - Exacerbation risk factors / asthma triggers

GINA 2017  
ATS/ERS 2014 severe asthma guideline

## 정의

Update: severe asthma의 정의

### ■ 난치 천식 (difficult-to-treat asthma)

– Def.: **Not well controlled asthma despite high intensity treatment** (high intensity treatment GINA step4 :high ICS+LABA)

– Possible cause of Difficult-to-treat asthma

- Severe asthma
- Diagnosis other than asthma
- Potentially modifiable factors (some, not fully modifiable)
  - Adherence / inhaler technique
  - Comorbidities
  - Exacerbation risk factors / asthma triggers

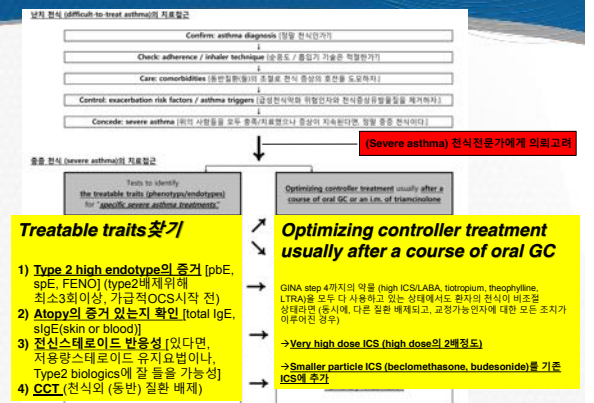
### ■ 중증 천식 (severe asthma = refractory asthma)

- Def.: High intensity treatment-requiring asthma to prevent it from becoming 'uncontrolled' or asthma that remains 'uncontrolled' despite this treatment, **the situation after confirmation of asthma and adjustment to modifiable factors.** (high intensity treatment GINA step4 :high ICS+LABA)
- 난치 천식 중에서 다른 질환 배제 (diagnosis other than asthma)와 교정 가능인자에 대한 치료 (potentially modifiable factors)를 시행한 후에 중증 천식으로 진단될 수 있음.

GINA 2017  
ATS/ERS 2014 severe asthma guideline

Update: severe asthma의 정의

### 난치 천식 (difficult-to-treat asthma)과 중증 천식 (severe asthma)의 치료 접근



2018\_kjim\_이태훈\_중증천식의 치료

하지만 optimization of controller treatment에도 불구하고, "천식악화반복" 혹은 "견디기 힘든 비조절"이 지속 된다면.....

Update: severe asthma에서 biologics의 적응증

■ 천식악화로 인한 OCS bursts (단기간의 고용량 전신스테로이드 사용)가 너무 잦다면 (2-3개월에 1번 이상).... 혹은 비조절로 고통이 크다면

- Treatable traits 中

• T2 high endotype의 증거 (type 2 inflammation이 있는지) (+)

→ "전신 스테로이드 유지치료 (5-10mg/day)" 혹은 "생물학적제제(biologics)"의 사용을 심각하게 고려해야 한다

## Corticosteroids, (코티코)스테로이드

■ 기전: 천식(호산구성)염증의 감소에 가장효과적인 약물(→AHR↓→천식증상/악화↓)

■ 부작용

- 골다공증 (예, 성장지연(소아)) (→ OCS유지치료 천식환자→정기적 bone density monitor 필요)
- 근육 소실 (muscle wasting), myopathy (muscle weakness)
- 고혈압, 당뇨병, 중심성비만
- 기타: 백내장, 녹내장, 면역저하 (감염취약)

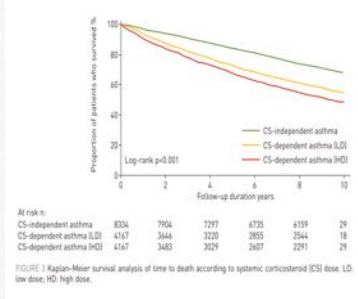
■ 사용방법

- 전신스테로이드 (SCS, systemic corticosteroid; OCS, oral corticosteroid)
  - 경구를 선호: iv/im에 비해 광물코르티코이드(mineralocorticoid) 효과(혈압상승 혹은 부종)가 적고, 반감기가 비교적 짧으며, 근육에 대한 부작용(근력약화, 횡문근 소실)이 적음
- 국소스테로이드→흡입스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)\*
  - 흡입스테로이드의 사용으로 스테로이드의 부작용을 획기적으로 줄일 수 있다. 하지만, 고용량의 흡입스테로이드는 골다공증 (성인/성장지연(소아))과 같은 전신부작용을 일으킬 수 있다. 가능한 낮은 용량의 흡입스테로이드를 사용하는 것이 바람직하다.
  - 흡입스테로이드의 국소부작용:
    - 구인두염(구인두염, 목소리변화(dysphonia), 자극성기침)
      - 정량흡입기 사용 시 "스페이스(spacer, 흡입보조기)"를 사용하면 이러한 국소 부작용을 줄일 수 있으며, 약제 흡입 후 "구강 세척"을 하면 구인두염(구인두염)을 줄일 수 있다.
      - 목소리변화(dysphonia)의 원인: myopathy of the laryngeal muscles

## Burden of severe asthma – OCS use & Death

■ Korean Severe Asthma Registry, 60.1% of patients at GINA step 5 took OCS continuously

■ **OCS-dependent asthma associated with increased mortality in a dose-dependent manner**



Kim et al. AAIR. 2019  
Van Bragt JJ et al. ERJ. 2020  
Lee et al. ERJ. 2019

■ 천식환자에게 scs(OCS)를 대체하고자 하는 노력

→ Biologics의 개발

→ 병인기전 (endotype) 즉, key cytokine에 대한 이해

SCS(OCS), systemic corticosteroid (oral corticosteroid)

Update: 한국에서 사용가능한 천식 biologics

## 현재 한국에서 사용가능한 천식 biologics

성분명	제품명	포장단위	가격 (UUH)	용법	비고
Omaliuzumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE(제중:보통2vial)사용 sc q2-4w (프리필드시린지(한국:))	보침(+):본인부담금 50-60% 상용량(2v) 월부담액: 25만원
Mepolizumab	Nucala	100mg/vial	2백만원	100mg sc q4w (autoinjector(한국:))	1+1으로 실제가격은 월1백만원 상용량(1v) 월부담액: 100만원
Reslizumab	Cinqair	100mg/vial	62만원	3 mg/kg iv q4w	상용량(2v) 월부담액: 124만원
Benralizumab	Fasenra	30mg/vial	2백6십만원 (4백이나 140만원(한국:))	30mg sc q4w for 3mon, after then q8w2w (프리필드시린지 자가주사 가능)	상용량(0.5v) 월부담액: 130만원 (3개월은 260)
Dupilumab	Dupixent	300mg/vial	71만원	600mg sc 후 300mg sc q2w (프리필드시린지 자가주사 가능)	상용량(2v) 월부담액: 142만원



천식관련 cytokine 발견시기

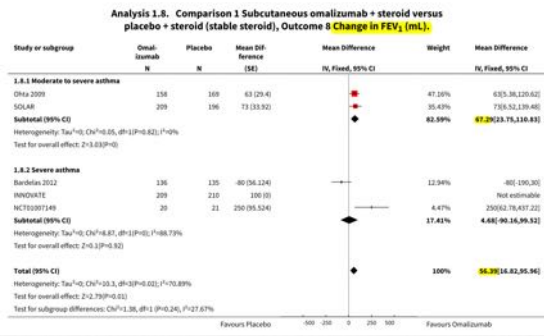
그들에 대한 생물학적제제 FDA 승인시기



CHEST 2017; 152(6):1276-1282



## Anti-IgE – Omalizumab \_코크레인 메타분석 FEV1 (5개연구) 56ml증가 (odds ratio 0.55)



2014\_cochrane\_Omalizumab for asthma in adults and children

## Anti-IgE – Omalizumab \_보험요건/가격/용법

### ■ 보험 요건 (2020.7.1-)

- ICS-LABA와 LAMA치료에도 불구하고 비조절 및 아래만족(모두)

- 아래
  - (1) 치료 시작 전 면역글로불린 E의 수치가 76 IU/mL 이상
  - (2) 통년성 대기 일러젠에 대하여 시험관 내(in vitro) 반응 또는 피부반응 양성
  - (3) FEV1(1초 강제호기량) 값이 예상 정상치의 80% 미만
  - (4) 치료 시작 전 12개월 이내에 전신 코르티코스테로이드가 요구되는 천식 급성악화가 2회 이상 발생한 경우
- 최초 투여 후 16주째 반응평가 및 이후 지속적으로 3~6개월마다 반응평가 실시

**<주의>**  
보험받으려면 LAMA 중에서 Spiriva respimat을 꼭 써야 함.

성분명	제품명	포장단위	수가 at UH	용법	비고
Omalizumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE/제중:보통2vial사용 sc q2-4w	본인부담금 50-60% 상용형(2v) 월부담액: 25만원

## Anti-IgE – Omalizumab \_효과가 좋을 것으로 예상되는 경우

→ Add-on anti-IgE for severe allergic asthma  
Currently approved omalizumab for ages 6 years, given by SC injection every 2-4 weeks, with dose based on weight and serum IgE. Self-administration may be an option.

**Mechanism:** binds to Fc part of free IgE, preventing binding of IgE to FcεR1 receptors, reducing free IgE and down-regulating receptor expression

**Eligibility criteria** vary between payers, but usually include:  
• Sensitization to inhaled allergen(s) on skin prick testing or specific IgE, and  
• Total serum IgE and body weight within local dosing range, and  
• More than a specified number of exacerbations within the last year

**Benefits:** RCTs in severe asthma: 34% decrease in severe exacerbations, but no significant difference in symptoms or quality of life. In open-label studies in patients with severe allergic asthma and ≥1 severe exacerbation in last 12 months, there was a 50-65% reduction in exacerbation rate, a significant improvement in quality of life, and 60-50% reduction in OCS dose.

**Potential predictors of good asthma response:**  
• Baseline IgE level does not predict likelihood of response  
• In RCTs, a greater decrease in exacerbations was observed (cf. placebo) if blood eosinophils  $\geq 260/\mu\text{L}$  or FeNO  $\geq 20\text{ppb}$ , but in a large observational study, exacerbations were reduced with both low or high blood eosinophils.  
• Childhood-onset asthma  
• Clinical history suggesting allergen-driven symptoms

**Adverse effects:** injection site reactions; anaphylaxis in <0.2% patients  
**Suggested initial trial:** at least 4 months

### What factors may predict good asthma response to anti-IgE?

- Blood eosinophils  $\geq 260/\mu\text{L}$  ++
- FeNO  $\geq 20\text{ppb}$  +
- Allergen-driven symptoms +
- Childhood-onset asthma +

호산구 낮은 경우도  
효과 있었다는 데이터(+)

2019\_GINA\_Severe asthma pocket guide

## Anti-IgE – Omalizumab \_추가고려사항

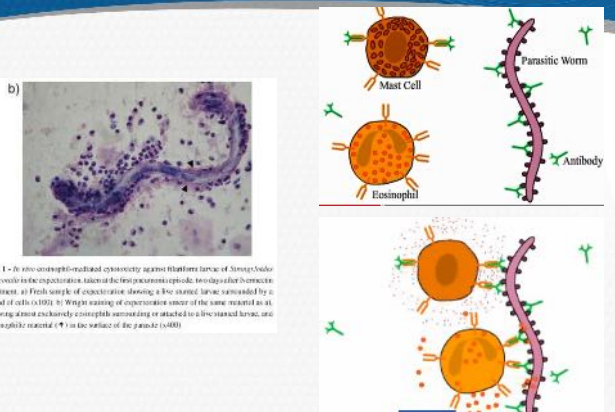
### 장점

- 보험이 되는 유일한 biologics
- 호산구 무관(낮을때도) 효과있다는 데이터(+)
- Chronic idiopathic urticaria (CIU)/ Idiopathic Anaphylaxis (IA)
  - Omalizumab is a drug of choice of CIU
  - Omalizumab has been reported as a preventer of anaphylaxis
- Long term safety
  - 산모/수유부도 안전하다는 데이터(+)
  - 6세이상부터 허가(+)

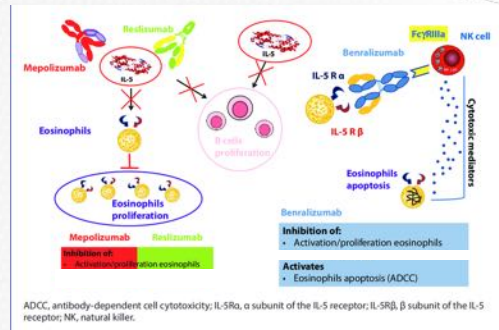
### 단점

- Allergic asthma, 특히 통년성항원(+)만 사용가능
- Anaphylaxis
  - 1/1000, at the first 3 injections within the first 2 hours
  - Patients should be observed for **2 hours after the first 3 injections of omalizumab and for 30 minutes after subsequent injections.**
- 기생충 감염 (IgE, Eo)
  - 이론적 가능성 제기되나, 임상적 유의한 기생충감염의 증가보고(-)

## IgE는 eosinophil과 mast cell을 통해 parasite제거에 역할(+)



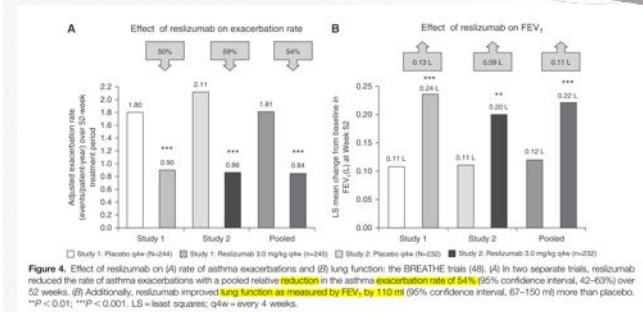
## Anti-IL5/IL5R \_작용기전



2019\_Drugs in Context\_Efficacy and steroid-sparing effect of benralizumab: has it an advantage over its competitors?

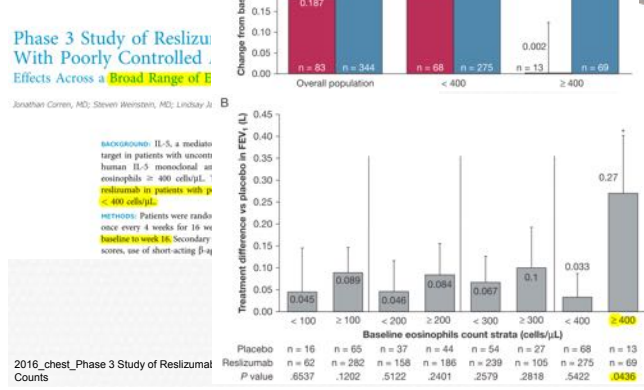


## Anti-IL5 – Reslizumab [연구명: BREATHE (2015 lancet RM - 2 duplicated ph3 trials) ] [Eo≥400: PI vs Resli 3mg/kg iv q4w] AE감소54%; FEV1개선110ml

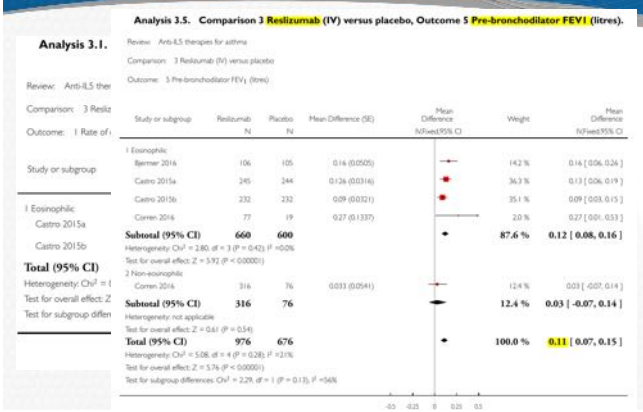


D-, no data  
2019 ajrcm\_Role of biologics in asthma  
2019\_GINA\_Severe asthma pocket guide

## Anti-IL5 – Reslizumab [Original Research Asthma]



## Anti-IL5 – Reslizumab [코크레인 메타분석 AE (4개) 57%감소 (rate ratio 0.43), preBD FEV1(5개) 110ml증가]



## Anti-IL5 – Reslizumab [비보험 요건/용법]

- Reslizumab (Sinclair) 식약청 허가사항(비보험)
- 성인에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식 추가유지 요법
- 치료 시작시 혈중 호산구 수 400cells/ul

성분명	제품명	포장단위	수가 at UUH	용법	비고
omalizumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE/제중:보통2vial/사용 sc q2-4w	보험(+):본인부담금 50-60% 상용량(2v) 월부담액: 25만원
mepolizumab	Nucala	100mg/vial	2백만원	100mg sc q4w	1+1으로 실제가격은 월1백만원 상용량(1v) 월부담액:100만원
reslizumab	Cinqair	100mg/vial	62만원	3 mg/kg iv q4w	상용량(2v) 월부담액:124만원

## Anti-IL5 – Reslizumab [추가고려사항]

- 장점**
  - omalizumab 실패 후 reslizumab 성공 데이터 있음.
  - mepol 실패 후 reslizumab 성공 데이터 있음.
  - 2021\_cea\_Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best 2019\_jacr. Efficacy and Safety of Reslizumab in Patients with Severe Asthma with Inadequate Response to Omalizumab
  - Herpes zoster 보고 없는 유일한 IL5제제
    - 하지만 가능할 수
- 단점**
  - 높은 호산구수 [Eo≥400] 를 보일때만 효과
    - Bernal(CALIMA)과 Dupin(QUEST)은 호산구 무관 AE감소데이터있음, Mepol(SIRIUS)은150개이상
  - Anaphylaxis (3/1611)
    - 아직 지점은 없으나, omat저렴 관찰하는 것이 바람직.
  - OCSw 데이터는 없음.
  - 2021\_cea\_Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best
  - 기생충 감염 (IgE, Eo 관련된 anti-IgE와 anti-IL5/ILSR)
    - 이론적 가능성 제기되나, 임상적 유의한 기생충감염의 증가보고(-)
  - 2021\_cea\_Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best

## Anti-IL5R – Benralizumab

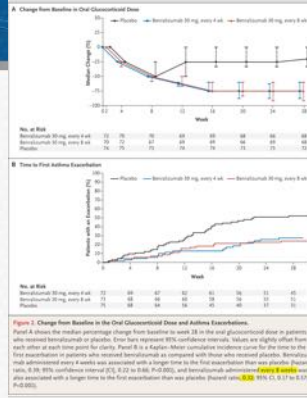
- SIROCCO/CALIMA (2016 lancet 동시)
- Enrol: SA, 호산구300이상/300미만 분리모집
- RCT: PI vs 30q4w vs 30q8w (각400)
- PE: AE
- 결과
  - AE (30mg q8w)
    - Eo300: AE ↓ 28-51%
    - Eo300: AE ↓ 17-40%
  - FEV1(30mg q8w)
    - Eo300: FEV1 ↑ 116-159ml (Eo<300 FEV1의미없게 나눔)

2019 ajrcm\_Role of biologics in asthma  
2019\_GINA\_Severe asthma pocket guide

## Anti-IL5R – Benralizumab

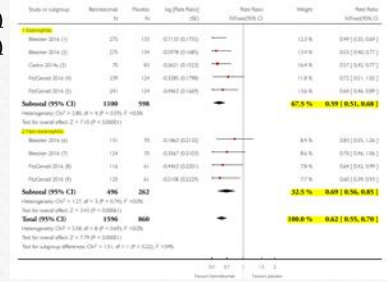
### ▪ ZONDA (2017 NEJM)

- 등록: SA with Eo>=150
- RCT: PI vs 30q4w vs 30q8w (각70)
- PE: OCSw
- 결과 (30mg q8w)
  - **OCSw+(50%off)**
  - AE↓68%
  - FEV1 ↑ 110ml



## Anti-IL5R – Benralizumab \_코크레인 메타분석 AE (5개)

- AE: Rate ratio
  - 호산구성 0.59 (악화감소 41%)
  - 비호산구성 0.69 (악화감소 31%)
    - overall 0.62 (악화감소 38%)



## Anti-IL5R – Benralizumab \_코크레인 메타분석 preBD FEV1 (5개)

- preBD FEV1 (ml)
  - 호산구성 130
  - 비호산구성 30 (의미-)



## Anti-IL5R – Benralizumab \_비보험 요건/용법

- Benralizumab (Fasenra®) 식약처 허가사항 (비보험)
  - 성인에서 기존치료에 적절하게 조절되지 않는 중증 호산구성 천식치료의 추가 유지 요법
    - (호산구 기준은 없음)
    - SIROCCO/CALIMA 연구: 호산구 무관하게 환자모집했으나 악화감소효과+

성분명	제품명	포장단위	가격 (UUH)	용법	비고
Omalizumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE/세중·보통 2vial 사용 sc 상용량(2v) 월부담액: 25만원	보험(+): 본인부담금 50-60% O2-4w (유리병/사린제형주사기)
Mepolizumab	Nucala	100mg/vial	2백만원	100mg sc q4w (자동주사기/한국산)	1+1으로 실제가격은 월 1백만원 상용량(1v) 월부담액: 100만원
Reslizumab	Cinqair	100mg/vial	62만원	3mg/kg iv q4w	상용량(0.5v) 월부담액: 124만원
Benralizumab	Fasenra	30mg/vial	2백6십만원 (유리병 140만원/한국산)	30mg sc q4w for 3mon, after then q8w2w (유리병/사린제 자가주사기용)	상용량(0.5v) 월부담액: 130만원 (2개월은 260)

## Anti-IL5R – Benralizumab \_추가고려사항

### 장점

- 호산구 무관하게 환자모집했으나 악화감소효과 있는 데이터 있음 (SIROCCO/CALIMA).
  - 하지만 효과는 300개 이상일때 좋음.
- Omalizumab 실패 후 benralizumab 성공 데이터 있음.
- Mepol 실패 후 benralizumab 성공 데이터 있음.

### 단점

- Herpes zoster
  - mepolizumab, benralizumab 에서 보고 있음.
  - 2021\_cea\_Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best 2019\_orj\_Disseminated herpes zoster following treatment v benralizumab
- 기생충 감염 (IgE, Eo관련된 anti-IgE와 anti-IL5/IL5R)
  - 이론적 가능성 제기되나, 임상적 유의한 기생충 감염의 증가보고(+)
  - 2021\_cea\_Switching between biologics in severe asthma patients. When the first choice is not proven to be the best

## Anti-IL5/IL5R: Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab \_효과가 좋을 것으로 예상되는 경우

### What factors may predict good asthma response to anti-IL5/5R?

- Higher blood eosinophils +++
- More exacerbations in previous year +++
- Adult-onset of asthma ++
- Nasal polyposis ++

FENO는 아니었음.

→ Add-on anti-IL5 or anti-IL5R for severe eosinophilic asthma

Currently approved: For ages ≥12 years, mepolizumab (anti-IL5), 100mg by SC injection 4-weekly, and benralizumab (anti-IL5 receptor α), 30mg by SC injection every 4 weeks for 3 doses then every 8 weeks. For ages ≥18 years: reslizumab (anti-IL5), 3mg/kg by IV infusion every 4 weeks.

Mechanism: mepolizumab and reslizumab bind circulating IL5; benralizumab binds to IL-5 receptor alpha subunit leading to apoptosis (cell death) of eosinophils.

Eligibility criteria: these vary by product and between payers, but usually include:

- More than a specified number of severe exacerbations in the last year
- Blood eosinophils above specified level (e.g. ≥300/ $10^6$ )
- In some cases there is a different eosinophil cutpoint for patients taking OCS.

Outcomes: RCTs in severe asthma patients with exacerbations in the last year with varying eosinophil criteria: anti-IL5 and anti-IL5R led to ~55% reduction in severe exacerbations, and improved quality of life, lung function and symptom control. \* All reduced blood eosinophils, almost completely with benralizumab. In patients taking OCS, median OCS dose was able to be reduced by ~50% with mepolizumab or benralizumab compared with placebo. Mepolizumab may improve nasal polyposis.

Potential predictors of good asthma response:

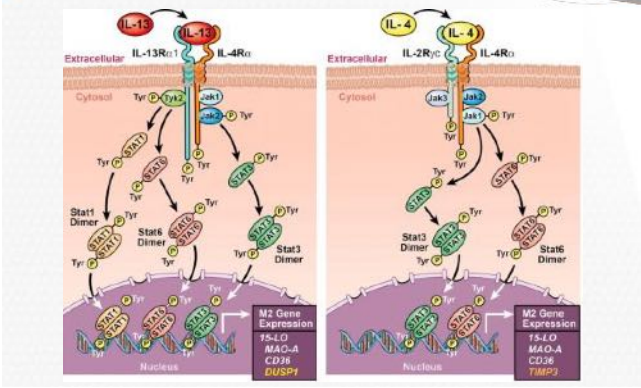
- Higher blood eosinophils (strongly predictive)<sup>12</sup>
- Higher number of severe exacerbations in previous year (strongly predictive)<sup>12</sup>
- Adult-onset asthma<sup>13</sup>
- Nasal polyposis<sup>14</sup>
- Maintenance OCS at baseline<sup>15</sup>

Adverse effects: injection site reactions; anaphylaxis is rare; adverse events generally similar between active and placebo groups.

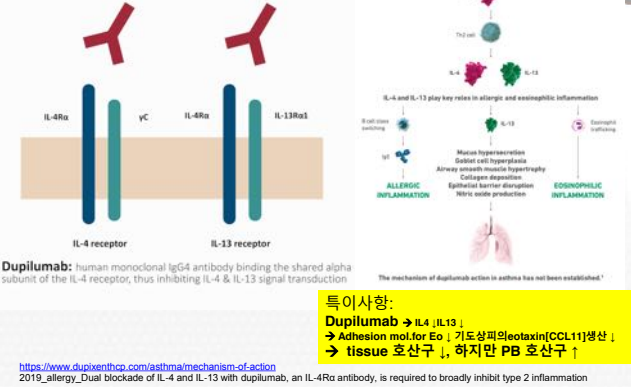
Suggested initial trial: at least 4 months.

2019 ajrcm\_Role of biologics in asthma  
2019\_GINA\_Severe asthma pocket guide

# Anti-IL4Rα – Dupilumab \_작용기전



# Anti-IL4Rα – Dupilumab \_작용기전



## Anti-IL4Rα – Dupilumab [연구명: QUEST, VENTURE, TRAVERSE]

**QUEST (2018 NEJM)**  
 -Enrol: SA (호산구관련모집)  
 -RCT(n=1900): Pl vs Dupil200 vs Dupil300  
 -PO: AE for 52w & preBD FEV1 at 12w  
 -결과(300mg q2w)  
 #AE (rate ratio)  
 Overall(호산구관련): 0.54 (46%, than Pl)  
 Eo<300: 0.33 (67%, than Pl)  
 (Eo 150이상, FeNO 25이상부터 효과+)  
 #preBD FEV1(12w)  
 140ml(132 vs 180)

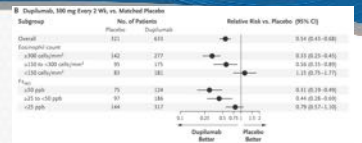


Figure 1. Forest Plots of the Risk of Severe Asthma Exacerbations in the Intention-to-Treat Population and in Subgroups Defined According to Baseline Blood Eosinophil Count and Baseline FeNO.

**Venture (2018 NEJM)**  
 -Enrol: OCS depen. SA (호산구관련모집)  
 -RCT(n=200): Pl vs Dupil300q2w  
 -PO: OCSw at 24w  
 -결과  
 #OCSw+(50%off)  
 #AE 50% than Pl  
 #preBD FEV1(24w)  
 220ml(1 than Pl)

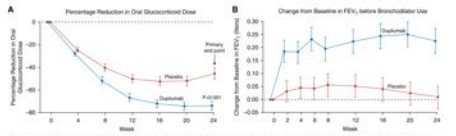
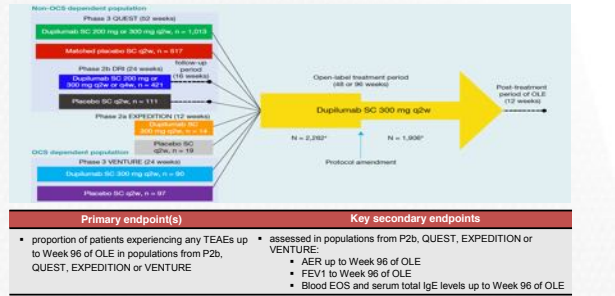


Figure 7. Effect of dupilumab on (A) percentage reduction in oral corticosteroid use and (B) lung function in the VENTURE trial (72, 96) in the VENTURE trial. The least squares mean percentage reduction in oral corticosteroid use in patients receiving dupilumab at 24 weeks was -73.1% (95% CI, -84.8% to -61.4%) compared with -41.1% (95% CI, of -54.5% to -27.6%) in the group treated with placebo (P<0.001). At 24 weeks, dupilumab treatment resulted in a 0.200L (95% confidence interval, 0.140-0.260 L) improvement in FEV1, compared with placebo. Error bars show the SE.

2019\_ajrccm\_Role of biologics in asthma  
 2019\_GINA\_Severe asthma pocket guide

## TRAVERSE (not yet published)

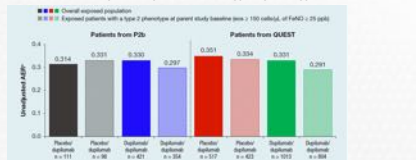
### 1-3. LIBERTY Asthma TRAVERSE



## TRAVERSE (not yet published)

### 1-3. TRAVERSE\_Result 1. Exacerbation rate

AER up to Week 96 of OLE in the non-OCS dependent population and in the subgroup of non-OCS dependent patients with a type 2 phenotype



At parent study baseline for P2b and QUEST, mean no. of exacerbations in the past year across treatment groups in the overall ITT populations were 1.83-2.37 and 2.02-2.31, respectively

At end of parent study treatment unadjusted AER for placebo- and dupilumab-treated patients were 1.07 and 0.31-0.69 for P2b, and 0.98-1.09 and 0.48-0.56 for QUEST, respectively

During the OLE, unadjusted AER ranged from 0.31-0.35 in the non-OCS dependent population and from 0.29-0.33 in the subgroup of non-OCS dependent patients with a type 2 phenotype

AER was assessed in the exposed population (observed cases)

The total number of events that occurred during the treatment period divided by the total number of patient-years followed in the treatment period

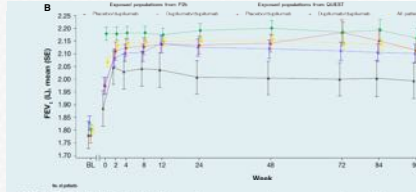
AER, unadjusted severe exacerbation rate; ITT, intent-to-treat; OCS, oral corticosteroid; OLE, open-label extension.

“TRAVERSE primary”

## TRAVERSE (not yet published)

### 1-3. TRAVERSE\_Result 2. FEV1

FEV1 from baseline of parent study to Week 96 of OLE in the subgroup of non-OCS dependent patients with a type 2 phenotype at parent study baseline



FEV1 was assessed in the exposed population (observed cases) using descriptive statistics.

BL represents the baseline of the parent study. Week 0 represents the start of the OLE and Weeks refer to the time in OLE without regard to any time in any parent study.

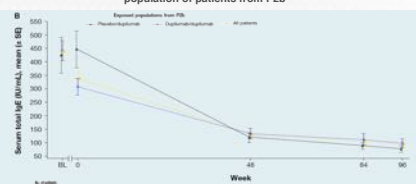
BL, baseline; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; OCS, oral corticosteroid; OLE, open-label extension; SE, standard error.

“TRAVERSE primary”

TRaverse (not yet published)

1-3. TRaverse\_Result 4. IgE level

(B) Total IgE from baseline of parent study to Week 96 of OLE in the exposed population of patients from P2b



“TRaverse primary”

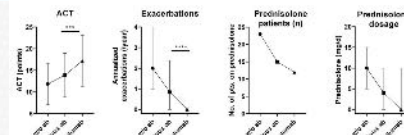
Dupilumab Improves Asthma Control and Lung Function in Patients with Insufficient Outcome During Previous Antibody Therapy

Carlo Mummeler, MD<sup>1,2</sup>, Dieter Munker, MD<sup>1,2</sup>, Michaela Barnikel, MD<sup>1,2</sup>, Tobias Veit, MD<sup>1,2</sup>, Moritz Z. Kayser, MD<sup>1</sup>, Tobias Welte, MD, PhD<sup>1</sup>, Jürgen Behr, MD<sup>1,2</sup>, Nikolaus Knedinger, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Hendrik Suhling, MD<sup>1,2</sup>, and Katrin Milger, MD<sup>1,2,3</sup> Munich and Hanover, Germany

**What is already known about this topic?** Therapy with anti-IL-5/IL-5 receptor  $\alpha$  or anti-IgE antibodies is highly effective in most patients with severe eosinophilic or IgE-dependent asthma. However, in some patients, outcome under these therapies is insufficient.

**What does this article add to our knowledge?** This is the first study assessing the response to the anti-IL-4 receptor  $\alpha$  antibody dupilumab in patients with insufficient outcome during anti-IL-5/IL-5 receptor  $\alpha$  or anti-IgE therapy.

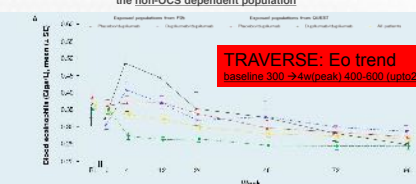
**How does this study impact current management guidelines?** Switching to dupilumab appears to be a promising therapeutic option, leading to improvement in lung function and asthma control and decrease in oral corticosteroid use.



TRaverse (not yet published)

1-3. TRaverse\_Result 3. EOS level

(A) Blood eosinophil levels from baseline of parent study to Week 96 of OLE in the non-OCS dependent population



TRaverse: Eo trend baseline 300 → 4w(peak) 400-600 (upto 2배) → 이후 감소

“TRaverse primary”

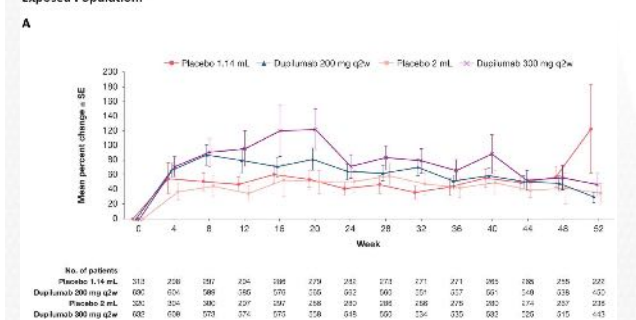
<https://www.aaaai.org/ask-the-expert/eosinophilia>

QUEST (2018 NEJM)

#Eo trend during Du. (16-20 weeks 에 2배 → 이후 감소)

200q2w (mean): 12w 78%, 24w 62%, 52w 29%  
300q2w (mean): 12w 93%, 24w 70%, 52w 44%

Figure S4. Mean Percent Change (±SE) From Baseline in Blood Eosinophils Over Time (A) and Median Percent Change (With Interquartile Range) From Baseline in Blood Eosinophils Over Time (B) in the Exposed Population.\*



QUEST (2018 NEJM) #TEAE

Table 2. Adverse Events That Emerged during the Intervention Period (Safety Population).\*

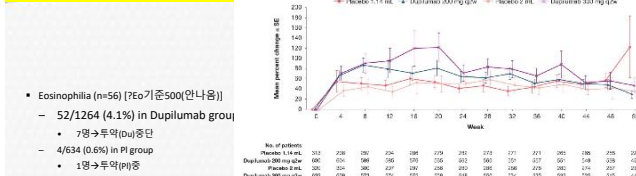
Event	number of patients (percent)					
	Placebo, 1.14 mL (N=113)	Dupilumab, 200 mg (N=631)	Placebo, 2.00 mL (N=121)	Dupilumab, 300 mg (N=632)	Combined Placebo (N=634)	Combined Dupilumab (N=1263)
Any adverse event	257 (82.1)	508 (80.5)	270 (84.1)	515 (81.5)	527 (83.1)	1023 (81.0)
Any serious adverse event†	26 (8.3)	49 (7.8)	27 (8.4)	55 (8.7)	51 (8.2)	104 (8.2)
Any adverse event leading to death‡	3 (1.0)	1 (0.2)	0	4 (0.6)	3 (0.5)	5 (0.4)
Any adverse event leading to permanent discontinuation of the intervention	19 (6.1)	19 (3.0)	10 (3.1)	44 (7.0)	29 (4.6)	61 (5.0)
Adverse events occurring in ≥5% of patients in any group‡						
Viral upper respiratory tract infection	60 (19.2)	119 (18.9)	64 (19.9)	111 (17.6)	124 (19.6)	230 (18.2)
Upper respiratory tract infection	37 (11.8)	69 (10.9)	49 (15.3)	77 (12.2)	86 (13.6)	146 (11.6)
Bronchitis	47 (15.0)	73 (11.6)	42 (13.1)	71 (11.2)	89 (14.0)	144 (11.4)
Influenza	29 (9.3)	36 (5.7)	22 (6.9)	38 (6.0)	51 (8.0)	74 (5.9)
Sinusitis	27 (8.6)	36 (5.7)	29 (9.0)	26 (4.1)	56 (8.8)	62 (4.9)
Urinary tract infection	17 (5.4)	17 (2.7)	12 (3.7)	19 (3.0)	29 (4.6)	36 (2.9)
Headache	26 (8.3)	46 (7.3)	25 (7.8)	40 (6.3)	51 (8.0)	66 (5.3)
Rhinitis allergic	16 (5.1)	21 (3.3)	15 (4.7)	18 (2.8)	31 (4.9)	39 (3.1)
Back pain	16 (5.1)	30 (4.8)	7 (2.2)	25 (4.0)	23 (3.6)	55 (4.4)
Accidental overdose§	16 (5.1)	33 (5.2)	16 (5.0)	33 (5.2)	32 (5.0)	66 (5.2)
Injection-site reaction¶	17 (5.4)	96 (15.2)	33 (10.3)	116 (18.4)	50 (7.9)	212 (16.8)

QUEST (2018 NEJM)

#Eo trend during Du. (16-20 weeks 에 2배 → 이후 감소)

200q2w (mean): 12w 78%, 24w 62%, 52w 29%  
300q2w (mean): 12w 93%, 24w 70%, 52w 44%

Figure S4. Mean Percent Change (±SE) From Baseline in Blood Eosinophils Over Time (A) and Median Percent Change (With Interquartile Range) From Baseline in Blood Eosinophils Over Time (B) in the Exposed Population.\*



- Eosinophilia (n=56) [Eo기증500(안나눔)]
  - 52/1264 (4.1%) in Dupilumab group
    - 7명 추위(추)증만
    - 4/634 (0.6%) in PI group
      - 1명 추위(추)증
- Eosinophilia as TEAE (n=34)
  - Any of the following criteria (judged by investigators)
    - moderate or severe intensity;
    - leading to permanent treatment discontinuation;
    - peak eosinophil count  $\geq 5000$  cells/ $\mu$ L.
  - In 4 cases (of 34), increased blood eosinophil levels were temporarily associated with symptoms

**QUEST (2018 NEJM)**  
**#increased blood eosinophil with symptoms (n=4)**

- Patient 1 (50/M, BA3y, CRSwNP, h/o hyperEo(>1500), baseline Eo 570/uL, Du 300 q2w): **"hyperEo with systemic Sx"**
  - 2번째 접종(D16) 수시간 후부터 점증부위 발적/부종, 발열 전신근육통
  - D30 Eo 10280/uL
  - Du 중단, 스테로이드 없이 진통제로 치료 D40 Eo 670/uL로 감소하면서 증상도 호전
- Patient 2 (56/M, BA6y, baseline Eo 660/uL, Du 300 q2w): **"Eosinophilic pneumonia (CEP)"**
  - 치료4개월(D118, 5 days after the most recent dose of Du) 발열, 호흡곤란 수시간 후부터 점증부위 발적/부종, 발열 전신근육통
  - D133 Eo 10360/uL
  - Du 중단, 항생제와 PD(25mg/kg 1달 이후 감량)로 치료, Bx(PCNA/TBLB): CEP (no EGPA evidence)
- Patient 3 (28/F, BA6y, h/o thyroiditis/MVP, baseline Eo 45/uL, Du 300 q2w): **"Eosinophilic myositis"**
  - 치료4개월(D118, 5 days after the most recent dose of Du) 발열, 호흡곤란 수시간 후부터 점증부위 발적/부종, 발열 전신근육통
  - D142 Eo 8650/uL
  - Du 지속, D367 Eo 2310/uL로 감소
- Patient 4 (52/F, CIU, baseline Eo 1210/uL, Du 300 q2w): **"Eosinophilic pneumonia"**
  - D127 CXR양측침윤
  - D131 Eo 4920/uL
  - Du 중단, PD로 치료

2018 NEJM QUEST Supplementary Appendix

**Clinical Communications**

2021 JACI IP

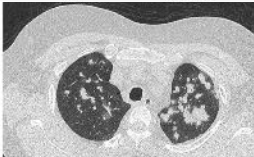
**Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma**

Katrien Eger, MD, Lodewijk Pet, BSc, Els J.M. Weersink, MD, PhD, and Elisabeth H. Bel, MD, PhD

Case series (n=4):  
 eosinophilic pneumonia, AMI, stroke  
**→ 1. Eosinophilic organ damage (ex, EGPA) 가능성 있으면 dupilumab 사용할때 주의가 필요 (사용X, OR close monitoring)**

**→ 2. dupilumab 사용자는 OCS 감량을 천천히 (dupil시작 20주까지는 가급적 유지)**

Complications and acute therapies	Yes	Yes	Yes	No
Rapid asthma worsening	Yes	No	No	Yes
Cardiovascular events	Yes	NA	NA	Yes
Pulmonary infiltrates	Yes	NA	NA	Yes
Prednisolone (mg/d)	60	30	20	30
Anti-IL-5 therapy	No	Reslizumab	Benralizumab	Mepolizumab



**Anti-IL4Rα – Dupilumab**  
**비보험 요건/가격/용법**

- Dupilumab (Dupixent) 한국 식약처 허가사항
  - 만12세 이상 기존치료에 조절되지 않는 중증호산구성천식
  - (호산구 기준은 없음)
  - QUEST연구: 호산구 무관하게 환자모집했으나 약화감소효과+

성분명	제품명	포장단위	가격 (UUH)	용법	비고
Omalizumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE/제중: 보통2vial 사용 sc q2-4w (유형별/시판지(한국))	보형(+): 본인부담금 50-60% 상용량(2v) 월부담액: 25만원
Mepolizumab	Nucala	100mg/vial	2백만원	100mg sc q4w (autosect(한국))	1+1으로 실제가격은 월 1백만원 상용량(1v) 월부담액: 100만원
Reslizumab	Cinqair	100mg/vial	62만원	3 mg/kg iv q4w	상용량(2v) 월부담액: 124만원
Benralizumab	Fasenra	30mg/vial (4백이나 460(한국/NAZ))	2백6십만원	30mg sc q4w for 3mon, after then q8wq2w (프러필드 시판지 자가주사 가능)	상용량(0.5v) 월부담액: 130만원 (3달은 260)
Dupilumab	Dupixent	300mg/vial	71만원	600mg sc 후 300mg sc q2w (프러필드/시판지 자가주사 가능)	상용량(2v) 월부담액: 142만원

**Anti-IL4R – Dupilumab**  
**추가고려사항**

**장점**

- Omalizumab, anti-IL5/IL5R 실패 후 dupilumab 치료성공 데이터 있음.

- Atopic dermatitis에 효과 좋음.

- CRSwNP에도 효과 좋음.

**단점**

- Transient eosinophilia  
 → organ damage report+
    - increase in blood eosinophils with a maximum increase occurring at approximately 16-20 weeks after starting therapy,
    - the eosinophil count generally decreased to baseline by 28-52 weeks
- <https://www.aaai.org/ask-the-expert/eosinophilia>  
 2018\_nejm\_quest\_Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate to Severe Uncontrolled Asthma  
 2021\_jacip, Complications of switching from anti-IL-5 or anti-IL-5R to dupilumab in corticosteroid-dependent severe asthma

**Anti-IL4R – Dupilumab**  
**효과가 좋을 것으로 예상되는 경우**

**What factors may predict good asthma response to anti-IL4R?**

- Higher blood eosinophils +++
- Higher FeNO +++

CRSwNP에도 효과 좋음

→ Add-on anti-IL4R for severe eosinophilic/Type 2 asthma or patients requiring maintenance OCS

Currently approved<sup>1</sup> For ages ≥12 years: dupilumab (anti-IL4 receptor α), 200mg or 300mg by SC injection every 2 weeks for severe eosinophilic/Type 2 asthma, 300mg by SC injection every 2 weeks for OCS-dependent severe asthma or if there is concomitant moderate/severe atopic dermatitis. Self-administration may be an option.<sup>2</sup>

Mechanism: binds to interleukin-4 (IL-4) receptor alpha, blocking both IL-4 and IL-13 signaling

Eligibility criteria: these vary between payers, but usually include:  
 • more than a specified number of severe exacerbations in the last year,<sup>3,4</sup> and  
 • type 2 biomarkers above a specified level (e.g. blood eosinophils ≥300/<sup>5,6</sup> or FeNO ≥25 ppb<sup>7,8</sup>), OR  
 • Requirement for maintenance OCS<sup>9</sup>

Dupilumab is also indicated for treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis<sup>10</sup> and may improve nasal polyps.<sup>11</sup>

Outcomes: RCTs in uncontrolled (ACQ-5 ≥ 1.5) severe asthma patients with at least one exacerbation in the last year: anti-IL4R led to ~50% reduction in severe exacerbations, and significantly improved quality of life, symptom control and lung function<sup>12</sup>. In patients with OCS-dependent severe asthma, without minimum requirements of blood eosinophil count or FeNO, treatment with anti-IL4R reduced median OCS dose by 50% versus placebo<sup>13</sup>.

Potential predictors of good asthma response:  
 • Higher blood eosinophils (strongly predictive)<sup>14</sup>  
 • Higher FeNO<sup>15</sup>

Adverse effects: injection-site reactions; transient blood eosinophilia

Suggested initial trial: at least 4 months

**Biologics 장단점 정리(tle)**

	효과	시약치 호산구기준	장점	단점
Omalizumab	AE 25-45% ↓ FEV1 50-90ml ↑ OCSw D(-)	무	Early onset(O), CIU, Anaphylaxis, safety	Anaphylaxis, OCSwD(-), 기생충
Mepolizumab	AE 30-55% ↓ FEV1 110-120ml ↑ OCSw + (14% off)	치료전150 (1년내300)	Late O, NP, omal>mepol, safety	H.zoster, resli/benal보다 약할 수, 기생충
Reslizumab	AE 55-60% ↓ FEV1 110ml ↑ OCSw D(-)	치료전400	Late O, NP, omal/mepol>resli, H.zoster 보고 없는 IL5제제	Anaphylaxis, (H.zoster), OCSwD(-), 기생충
Benralizumab	AE 28-68% ↓ FEV1 120-160ml ↑ OCSw + (50% off)	무	Late O, NP, omal/mepol>benral, 호산구절대기준(-)	H.zoster, 기생충
Dupilumab	AE 50-70% ↓ FEV1 140-220ml ↑ OCSw + (50% off)	무	FeNO, omal/anti-IL5/5R>dupil, NP, 호산구절대기준(-)	호산구증가(organ damage)

## 순서

- 천식의 정의, 임상양상
- 천식의 병인
- 천식의 역학, 진단
- 천식의 치료
- **중증천식과 새로운 천식의 치료**
  - 각 biologics의 주요작용기전, 주요연구결과 및 한국 식약처 허가사항 (혹은 보험요건)
  - **중증천식에서 biologics 어떻게 선택해야 하는가?**

## 중증천식의 biologics 어떻게 선택해야 하는가?

- 아직 잘 모름 (head to head 연구는 없음)
- GINA 2019 severe asthma guideline
  - Local eligibility와 patient preference....

성분명	제명명	표정단위	가격 (U/H)	용법	비고
Omalizumab	Xolair	150mg/vial	25만원	IgE/재중:보통2vial사용 sc q2-4w (프러필드사전제한국+)	보험(+)-본인부담금 50-60% 상용량(2v) 월부담액: 25만원
Mepolizumab	Nucala	100mg/vial	2백만원	100mg sc q4w (autoproject(한국+))	1+1으로 실제가격은 월:1백만원 상용량(1v) 월부담액: 100만원
Reslizumab	Cinqair	100mg/vial	62만원	3 mg/kg iv q4w	상용량(2v) 월부담액: 124만원
Benralizumab	Fasenra	30mg/vial	2백6십만원 (4백여나 140만원(한국+))	30mg sc q4w for 3mon, after then q8wq2w (프러필드 사전지 자가주사 가능)	상용량(0.5v) 월부담액: 130만원 (첫3달은 260)
Dupilumab	Dupilent	300mg/vial	71만원	600mg sc 주 300mg sc q2w (프러필드사전지 자가주사 가능)	상용량(2v) 월부담액: 142만원

## 중증 천식의 biologics 선택에 있어서 그나마 도움을 받을 수 있는 사항들

- 약제 별 치료적응증(호산구기준)이 약간씩 다르다.
- 약제 별 장단점 (동반질환에 대한 치료효과, 부작용)이 약간씩 다르다
- 약제 별 dosing frequency, route (SC or IV, self injection)가 다르다(중요도↓)

효과	식약청호산구기준	장점	단점
AE 25-45% ↓ FEV1 50-90ml ↑ OCSw D(-)	무	Early onset(O), CIU, Anaphylaxis, safety	Anaphylaxis, OCSwD(-), 기생충
AE 30-55% ↓ FEV1 110-120ml ↑ OCSw +(14% off)	치료전150 (1년내300)	Late O, NP, omal>mepol, safety	H.zoster, resli/benral보다 약할 수, 기생충
AE 55-60% ↓ FEV1 110ml ↑ OCSw D(-)	치료전400	Late O, NP, omal/mepol>resli, H.zoster보고없는(LS제제)	Anaphylaxis, (H.zoster), OCSwD(-), 기생충
AE 28-68% ↓ FEV1 120-160ml ↑ OCSw +(50% off)	무	Late O, NP, omal/mepol>benral, 호산구절대기준(-)	H.zoster, 기생충
AE 50-70% ↓ FEV1 140-220ml ↑ OCSw +(50% off)	무	FeNO, omal/anti-IL5/SR>dupilil, NP, 호산구절대기준(-)	호산구증가(organ damage)

- **Local eligibility (보험), patient's solvency (지불능력[실비보험])**
  - Omalizumab만 보험이 됨.
  - 경제적 여유가 없는 분이지만, 실비보험으로 지불능력이 되는 분들이 꽤있음.

## 중증천식에서 biologics 선택 (Tlee's suggestion)

### Severe asthma

- T2 high endotype
- Omalizumab 보험가능하지 확인.
- ICS-LABA & Spiriva Respimat치료
- FEV1<80% pred, OCS필요AE(최근2회/연)
- IgE>=76 IU/mL, perennial allergen+
- Omalizumab try
- 4(-6)개월후 반응 평가
- 호전되면 지속: 최소1년
- 호전 없으면: 옆으로

Omalizumab 보험불가능하거나 효과 없는 경우 → 아래두가지 고려 약제 선택

✓ **Patient's solvency (지불능력[실비보험])**  
 - 최소1년정도의 치료가능할지 (주의시: low dose OCS유지치료 선택)

✓ **추가고려사항 (biologics별 장단점)**

#### #추가고려사항

- EGPA (eosinophilic organ damage): anti-IL5/LSR
- AD: Dupilumab
- CIU: Omalizumab
- Early onset: Omalizumab
- Late onset/nasal poly: anti-IL5/LSR, Dupilumab
- High FeNO: Dupilumab
- OCSw: mepol, benral, dupilumab
- h/o H.zoster: Dupilumab or Reslizumab
- h/o Severe parasite infection: Dupilumab
- Anti-IL5/LSR 치료 4주전 H.zoster 백신(생) 고려
- 면역저하자 (Pde 20mg/day 14일이상)는 H.zoster 백신(생)금지
- 면역저하자 (Pde 20mg/day 14일이상): Dupilumab
- Dupilumab사용하는 경우 첫20주는 OCS overlap고려

## 천식 최근 업데이트

- Endotype이라는 용어
- 선천면역반응/ILC
- Type 2 high endotype asthma
- FeNO for Asthma Dx/Mx
- As needed ICS/For in mild asthma (GINA 2019~)
- Montelukast NP issue
- Severe asthma의 정의
- Severe asthma에서 biologics의 적응증
- 한국에서 사용가능한 천식 biologics



# Thank you!

## Q & A

ULSAN  
UNIVERSITY  
HOSPITAL



# *Session 3-2*

(호흡기질환 가이드라인 업데이트)

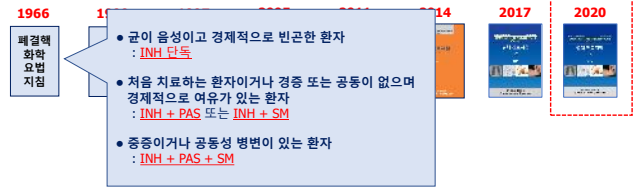
**결핵**

부산의대 **목정하**

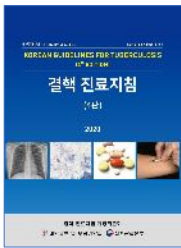
# 호흡기질환 가이드라인 업데이트 결핵

2021.4.25.  
대한결핵 및 호흡기학회 부울경지회 연수강좌  
부산대학교병원 목정하

## 우리나라 결핵 진료지침의 역사



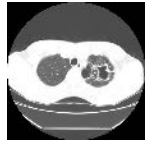
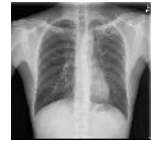
## 결핵 진료지침 4판 (2020년 개정)



- **내성유전자검사 적용증 확대**
  - Xpert MTB/RIF 검사
  - 1차약제, 퀴놀론-신속감수성검사
- **내성결핵 치료지침 변경**
  - 이소니아지드 내성 결핵 (Hr-TB)
  - 리팜핀내성/다제내성결핵 (RR/MDR-TB)

## AFB 도말 양성 = 결핵 ?

- 50세 남자
- 3개월간 기침, 가래, 야간 발한
- 체중감소 7kg/3개월



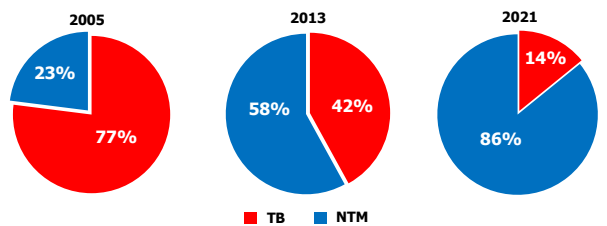
- 객담검사: AFB 도말 4+
- HREZ 치료 시작, 접촉자 검진
- AFB 배양: **비결핵항산균 (NTM; non-tuberculous mycobacteria)**

## 폐결핵 vs. 비결핵항산균 폐질환

- 객담 AFB 도말양성 → 폐결핵이라고 할 수 없습니다.
- 객담 AFB 배양양성 → 폐결핵이라고 할 수 없습니다.
- CXR, CT 전형적 소견 → 폐결핵이라고 할 수 없습니다.
- 병리검사 육아종성 염증 → 폐결핵이라고 할 수 없습니다.
- 결핵 치료 후 호전 → 폐결핵이라고 할 수 없습니다.

## 증가하는 비결핵항산균

AFB 도말양성 검체의 배양 결과 (부산대학교병원)



Slide: Courtesy of WJ Koh, MD.

## 빠른 결핵균 감별

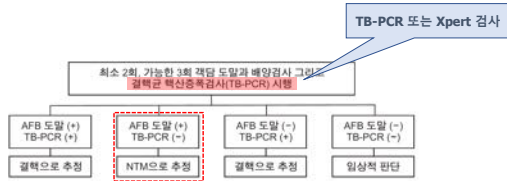


그림 1. 배양학의 진단과정. TB-PCR = *M. tuberculosis*-polymerase chain reaction, AFB = acid-fast bacilli, NTM = nontuberculous mycobacteria.

한국보건산업진흥원, 질병관리청, 2017.

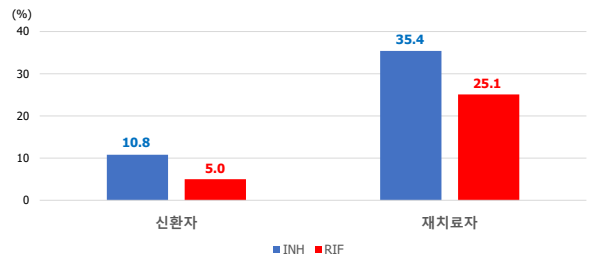
## 내성유전자검사 적응증 확대

## 국내 이용 가능한 약제감수성검사 (2020년 기준)

검사명	대상 검체	대상 약제	소요시간
통상감수성검사 (pDST)	배양검체	항결핵제 18종 (PZA: pyrazinamidase test Bdq, Dim: MIC)	3-4주
Xpert MTB/RIF 검사	객담	RIF (+TB-PCR)	2시간 이내
1차약제 신속감수성검사 (LPA; line probe assay)	도말양성검체 또는 배양검체	INH, RIF	1-2일
퀴놀론 신속감수성검사 (target gene sequencing)	배양검체	퀴놀론	5일

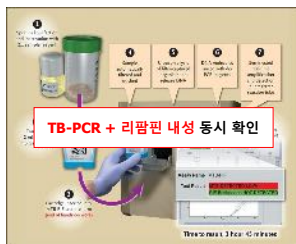
내성유전자검사 / molecular DST

## 국내 결핵 내성현황



Korea JTBNet Rep. 2019;24:244-252.

## Xpert MTB/RIF 검사



Eng J Med. 2010;383:1005-15.

## Xpert MTB/RIF 검사

2017	2020
<b>필요요약</b> - 재치료 및 같이 다제내성 결핵이 높은 경우 조기진단 용이로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다. - 중증결핵이나 HIV 감염에서 발병률 증가를 예방을 위해 신속하게 진단하여 치료할 경우 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다. - 그 외 상황에서 다제내성 결핵을 감별하기 위해 Xpert MTB/RIF 검사를 초기 검사로 시행할 수 있다. - 저렴한 내성 가능성이 높은 상황에서 내성으로 내성률 저감을 시행하거나 다른 감수성 검사보다 유리하다. - 신속한 결핵진단을 위해서 초기 검사로 Xpert MTB/RIF를 시행할 수 있다.	<b>필요요약</b> - 결핵이 의심될 때 도말 및 배양검사 외에 결핵균 핵산증폭검사를 시행하여 진단할 수 있다. - 다제내성결핵의 의심되는 경우 Xpert MTB/RIF 검사도 시행하여 진단할 수 있다. - 신속하게 내성유무를 확인하여 치료할 경우 Xpert MTB/RIF를 시행하여 진단할 수 있다. - 신속한 결핵 진단이 필요한 경우는 Xpert MTB/RIF 검사도 시행할 수 있다.

# Xpert MTB/RIF 검사 - 빠른 결핵 진단

- 30세 여자
- 3일전부터 발열, 기침, 가래



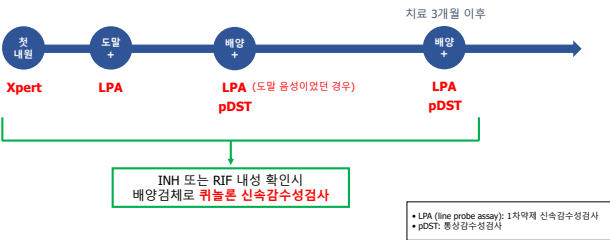
- 결핵 vs. 폐렴?
  - 일반병실 입원해도 되는가?
- Xpert MTB/RIF 검사 시행!!!

Slide: Courtesy of WJ Kim, MD.

# 1차약제 및 퀴놀론 신속감수성검사

2017	2020
<b>참고사항</b> - 모든 결핵환자의 첫 배양양주에 대해 항결핵제에 대한 약제 감수성검사를 실시해야 한다(지침). - 3개월 이상 치료에도 배양 양성이거나 임상적으로 치료 실패가 의심되는 경우에 약제 감수성검사를 다시 시행해야 한다(지침). - 신속감수성검사, Xpert MTB/RIF 혹은 액체배양 감수성검사서 약제 내성이 검증된 경우 주요 일차, 이차 항결핵제에 대한 감수성검사를 시행하여야 한다(지침).	<b>참고사항</b> - 모든 결핵환자의 첫 배양양주에 대해 <b>이소니아지드 내성검사에 대한 신속감수성검사</b> 인 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 동상감수성검사를 함께 시행한다(지침). - 항산소 도말된 양본인 경우 결핵을 유발하여 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성 검사를 시행할 수 있다(지침). - 이소니아지드 또는 리팜핀에 내성인 결핵의 경우 <b>퀴놀론을 포함한 이차 항결핵제에 대한 신속감수성 검사</b> 의 동상감수성검사를 함께 시행한다(지침). - 감수성 결핵 환자에서 고결핵 임상 후에도 배양 양성이면 경우 이소니아지드와 리팜핀에 대한 신속감수성검사와 이소니아지드와 리팜핀을 포함하여 동상감수성검사를 다시 실시한다(지침).
<b>참고사항</b> - 제1차로 등 다제약성 결핵이 의심되는 경우 도말 양성 결핵 혹은 액체배양 감수성검사를 대상으로 리팜핀과 이소니아지드에 대한 신속감수성검사를 시행해야 한다(지침). - 그 외 상황에서 다제약성 결핵을 검증하기 위해 신속감수성검사를 추가 검사로 시행할 수 있다(지침).	

# 약제감수성검사 시행 FLOW

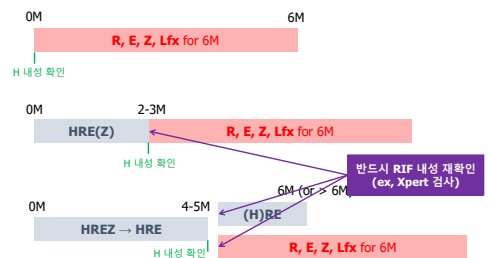


# 내성결핵 치료지침 변경

# 이소니아지드 내성결핵 치료

2017	2020
<b>참고사항</b> - 이소니아지드를 중단하고 리팜핀, 에탐부톨, 부비프로피디올을 유지하며 6~9개월간 치료한 뒤(지침). - 결핵이 발작하고 싶은 경우 퀴놀론을 약제를 추가하는 것을 고려한다(지침). - 추가로 표본양행(비레지드)로 치료를 시작한 후 리팜핀(비레지드)을 중단한 상태에서 이소니아지드, 에탐부톨(비레지드)로 중단하고 리팜핀, 에탐부톨(비레지드)을 사용하며 총 12개월간 치료를 하는 것을 고려한다(지침).	<b>참고사항</b> - 이소니아지드: 내성을 전파하는 시점으로부터 리팜핀, 에탐부톨, 부비프로피디올, 퀴놀론(비레지드)로 <b>연속적인 치료</b> 한다(지침).

# 이소니아지드 내성결핵 치료





## 새로운 항결핵제 분류 (WHO 2019)

Table 2.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens<sup>a</sup>

Group	Medicine
Group A: Include all three medicines	bedaquiline <sup>1</sup>
	delamanid <sup>2</sup>
	linezolid <sup>3</sup>
	clofazimine <sup>4</sup>
Group B: Add one or both medicines	cycloserine <sup>5</sup>
	terizidone <sup>6</sup>
	thioamides <sup>7</sup>
	prothionamide <sup>8</sup>
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol <sup>9</sup>
	pyrazinamide <sup>10</sup>
	levofloxacin <sup>11</sup>
	moxifloxacin <sup>12</sup>
	clarithromycin <sup>13</sup>
	azithromycin <sup>14</sup>
	amoxicillin-clavulanate <sup>15</sup>
	meropenem <sup>16</sup>
	imipenem-cilastatin <sup>17</sup>
	meropenem <sup>18</sup>
	amikacin <sup>19</sup> (or streptomycin <sup>20</sup> )
	kanamycin <sup>21</sup>

**Km, Cm X**

WHO. Consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019.

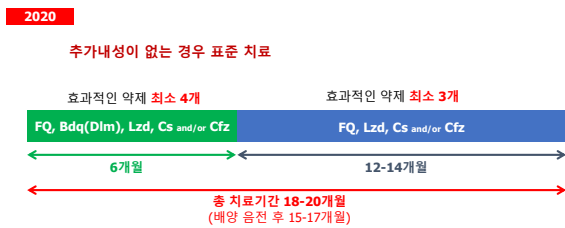
## 리팜핀내성/다제내성결핵 치료

2020

Group	Medicine
Group A	Levofloxacin or Moxifloxacin Bedaquiline <sup>1</sup> Linezolid
Group B	Cycloserine Terizidone
Group C	Amikacin (or streptomycin) <sup>19</sup> Kanamycin

핵심 약제: 3개 모두  
추가 약제: 1 or 2개 추가

## 리팜핀내성/다제내성결핵 치료



## 신약 - 개정 요양급여기준

	Bedaquiline	Delamanid
WHO 지침	A군	C군
국내 지침	A군	C2군 (Bdq 대체 사용 가능)
개정 요양급여기준	허가사항 내	우선 사용 가능
	허가사항 초과	우선 사용 가능 (예시) • 퀴놀론 사용 불가 (내성, 부작용) • 주사제 사용 불가 • Pto, Cs, PAS 중 2가지 이상 사용 불가 • PZA 사용 불가

### 사례 1

- 30세 여자, 재치료
- AFB 도말 (-), AFB 배양 (검사중)
- Xpert MTB (+) / RIF (내성)

리팜핀내성결핵 (on Xpert) - 신약 허가사항 초과

**Bdq + FQ + Lzd + Cs + (Czf or PZA or Pto)**

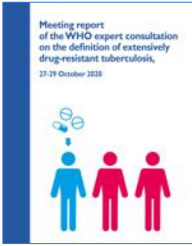
### 사례 2

- 30세 남자, 초치료
- Xpert MTB (-) / RIF (-)
- AFB 도말 (-)
- M.TB 배양 (+)  
→ 1차약제 신속감수성검사 : INH, RIF 내성  
퀴놀론 신속감수성검사 : gyrA mutation (+)

퀴놀론 내성 다제내성결핵 - 신약 허가사항 이내

**Bdq or Dlm + Lzd + Cs + Czf + C군 약제**

## 새로운 WHO 정의



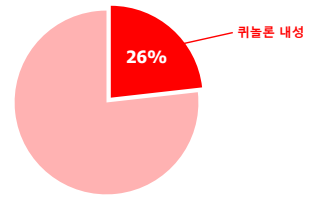
Pre-XDR-TB: TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and that are also resistant to any fluoroquinolone\*  
 XDR-TB: TB caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains that fulfil the definition of MDR/RR-TB and that are also resistant to any fluoroquinolone\* and at least one additional Group A drug\*

\* The fluoroquinolones include levofloxacin and moxifloxacin, because these are the fluoroquinolones currently recommended by WHO for inclusion in shorter and longer regimens.  
 † The Group A drugs are currently, bedaquiline or moxifloxacin, delamanid and linezolid. Therefore, XDR-TB is MDR/RR-TB that is resistant to a fluoroquinolone and either bedaquiline or linezolid (or both). The Group A drugs may change in the future. Therefore, the terminology "Group A" is appropriate here and will apply to any Group A drugs in the future.

WHO. Meeting report of the WHO expert consultation on the definition of extensively drug-resistant tuberculosis, 27-29 October 2020

## 핵심은 퀴놀론 내성 !!!

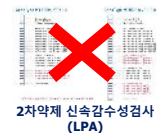
부울경 지역 7개 병원, MDR-TB 동반 약제내성 현황 (2010-2019, n = 633)



Manuscript in preparation

## 핵심은 퀴놀론 내성 !!!

**참고문헌**  
 • 모든 결핵균에 한 배양양성에 대해 IS6110의 지열에 의한 삽입/삭제와 IS6110의 지열에 포함하여 동상양성/음성을 함께 시행한다.  
 • 동상양성/음성이 양성/음성인 경우 결핵을 유발하여 IS6110의 지열에 의한 삽입/삭제 여부를 확인할 수 있다.  
 • IS6110의 삽입/삭제 여부를 확인하여 결핵균의 IS6110의 지열에 의한 삽입/삭제 여부를 확인할 수 있다.  
 • 결핵균의 IS6110의 지열에 의한 삽입/삭제 여부를 확인하여 결핵균의 IS6110의 지열에 의한 삽입/삭제 여부를 확인할 수 있다.



## 핵심은 퀴놀론 내성 !!!

### Target gene sequencing

시행시기	그룹명	검사명	결과
2021-02-10	결핵 환자용 신속검수검	gyrA gyrB	Mutation Not Detected Mutation Not Detected

- 주관: 질병관리본부 (무상)
- 시기: 2020년 5월~
- 대상: INH 혹은 RIF 내성 결핵 (mDST or pDST)
- 검체: 배양 균주(액체 혹은 고체배지)
- 방법: *gyrA*, *gyrB* gene sequencing
- 검사 결과 보고 까지 기간: 5일
- 수행기관: 녹십자의료재단(1566-0131), 서울의과학연구소(02-330-2030)

## 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료

	퀴놀론 감수성	퀴놀론 내성
약제 수 (집중 치료기)	최소 4개	최소 5개
약제 수 (유지 치료기)	최소 3개 (퀴놀론 포함)	최소 4개
약제 선정 순서	A군 → B군 → C1군 → C2	
신약의 동시/연속 사용	A, B, C1군 만으로는 효과적인 처방이 구성되지 않을 때	
총 치료 기간	18-20개월 (배양 음전 시기, 치료 반응, 약제의 종류를 고려하여 변경 가능)	

MDR-TB 진료지침 4.6, 2020

## 퀴놀론 내성 다제내성결핵 치료

(예시)

	Bio	Dm	sd	Cl	Clx	SLD	Mm JCh	Piv	Z
예 1	sd, ox, Clm					SLD, Mm			
예 2	sd, ox, Clm								
예 3	sd, ox, Clm					SLD, Mm			
예 4	sd, ox, Clm								
예 5	sd, ox, Clm								
예 6	sd, ox, Clm								

1. "부작용이 적은 기간"이라는 용어를 사용하며, 이는 환자가 치료할 수 있는 기간이다.  
 2. MDR-TB의 치료에 대한 지침은 WHO의 지침을 참조한다.  
 3. MDR-TB의 치료에 대한 지침은 WHO의 지침을 참조한다.  
 4. MDR-TB의 치료에 대한 지침은 WHO의 지침을 참조한다.  
 5. MDR-TB의 치료에 대한 지침은 WHO의 지침을 참조한다.

MDR-TB 진료지침 4.6, 2020

## 신약 사전심사제도

- 초기 심사: 모든 신약 사용자
- 사용 경과 보고: 모든 신약 사용자
- 재심사
  - 집중치료기에 A군 약제 중 한가지 이상 중단
  - 신약의 24주 초과 사용이 필요할 경우
  - 신약의 동시/연속 사용이 필요할 경우
  - 권고된 동반 약제 중 2가지 이상 변경
  - 이외 심사위원회에서 재심사를 권고할 때

감사합니다

2020.09.15 신약사전심사용 2020.09.15. 2020.

# *Session 3-3*

(호흡기질환 가이드라인 업데이트)

## **COPD/ 기관지확장증**

인제의대 **이홍열**

# COPD / Bronchiectasis Update of guideline

Department of internal medicine, respiratory medicine, intensive care medicine  
Inje University Busan-Paik Hospital



Lee Hongyeul



GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD):

2021

Department of internal medicine, respiratory medicine, intensive care medicine  
Inje University Busan-Paik Hospital

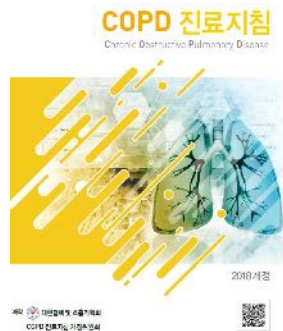
Lee Hongyeul

© 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE (GOLD): 2021

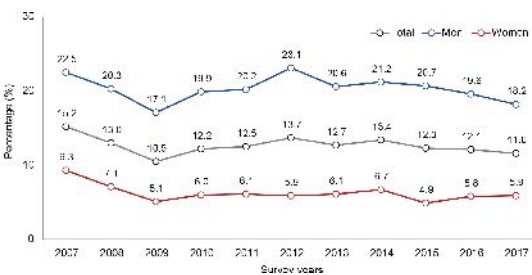


## Chronic Obstructive Pulmonary disease

- Common, Preventable and treatable disease
- Persistent respiratory symptoms and airflow limitation
- Airway and/or alveolar abnormalities caused by exposure to noxious particles or gases

© 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

## Trends in Prevalence of COPD in KOREA

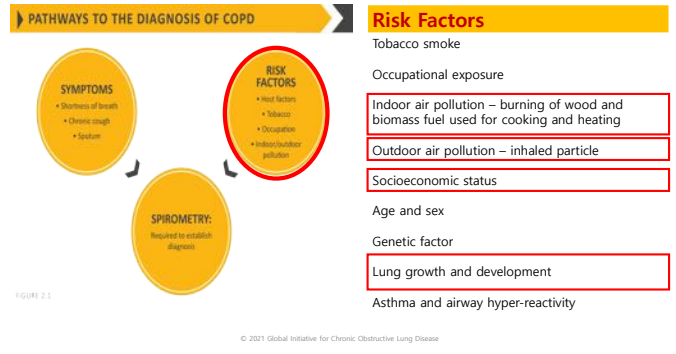
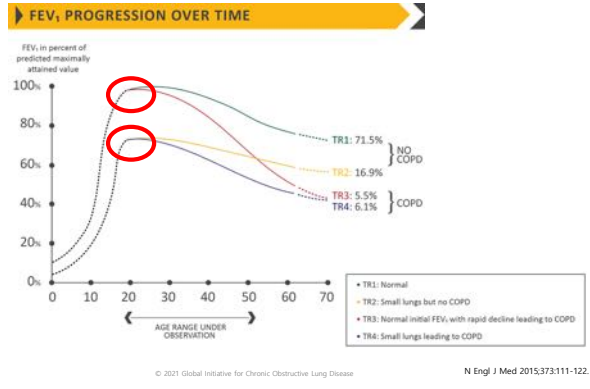


http://www.cdc.go.kr/board.es?mid=a2062011000080&hid=0034&act=view&list\_no=142948 (Accessed at August 21, 2019)



FIGURE 2.1

© 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



### THE REFINED ABCD ASSESSMENT TOOL

Spirometrically Confirmed Diagnosis → Assessment of airflow limitation → Assessment of symptoms/risk of exacerbations

Post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7

Grade	FEV <sub>1</sub> (% predicted)
GOLD 1	≥ 80
GOLD 2	50-79
GOLD 3	30-49
GOLD 4	< 30

FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>6</sub> < 0.73

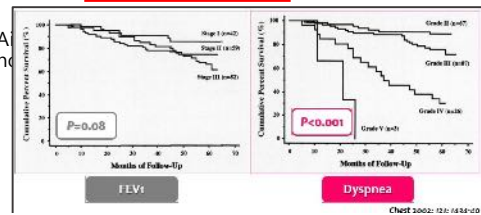
© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

## Chronic Obstructive Pulmonary disease

• Common, Preventable and treatable disease

• Persistent respiratory symptoms and airflow limitation

• Associated with increased mortality



### MODIFIED MRC DYSPNEA SCALE\*

PLEASE TICK IN THE BOX THAT APPLIES TO YOU | ONE BOX ONLY | Grades 0-4

mMRC Grade 0.	I only get breathless with strenuous exercise.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 1.	I get short of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 2.	I walk slower than people of the same age on the level because of breathlessness, or I have to stop for breath when walking on my own pace on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 3.	I stop for breath after walking about 100 meters or after a few minutes on the level.	<input type="checkbox"/>
mMRC Grade 4.	I am too breathless to leave the house or I am breathless when dressing or undressing.	<input type="checkbox"/>

\* Fletcher CM. BMJ 1960; 2: 1662. TABLE 2.5

© 2021 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### CAT™ ASSESSMENT

For each item below, place a mark (0) in the box that best describes you currently. Be sure to only select one response for each question.

EXAMPLE: I am very happy 0 (X) (2) (3) (4) (5) I am very sad SCORE

I never cough	0 (1) (2) (3) (4) (5)	I cough all the time	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 (1) (2) (3) (4) (5)	My chest is completely full of phlegm (mucus)	
My chest does not feel tight at all	0 (1) (2) (3) (4) (5)	My chest feels very tight	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 (1) (2) (3) (4) (5)	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	
I am not limited doing any activities at home	0 (1) (2) (3) (4) (5)	I am very limited doing activities at home	
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 (1) (2) (3) (4) (5)	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	
I sleep soundly	0 (1) (2) (3) (4) (5)	I don't sleep soundly because of my lung condition	
I have lots of energy	0 (1) (2) (3) (4) (5)	I have no energy at all	

Reference: Jones et al. ERJ 2009; 34 (3): 648-54  
FIGURE 2.3  
© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### mMRC (Modified Medical Research Council) scale

grade	호흡곤란 내용
0	힘든 운동을 할 때 숨찬 것을 제외하면 숨차서 고생한 적이 없다
1	평지를 빨리 걷거나, 약간 오르막 길을 걸을 때 숨차서 힘들다
2	숨차서 <b>평지</b> 를 동네배보다 늦게 걷거나 평지를 자신의 속도로 걸을 때 숨차서 <b>멈추어 쉬는</b> 다
3	평지를 약 100m 또는 몇 분 동안 걷고 나서 숨차서 <b>멈추어 쉬는</b> 다
4	너무 숨차서 집 바깥에 못 나가거나 옷을 입거나 벗을 때 숨이 차다

### COPD Assessment Test (CAT)

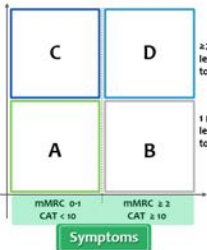
점수

나는 전혀 기침을 하지 않는다	0 1 2 3 4 5	나는 항상 기침을 한다	
나는 호흡에 거체가 전혀 없다	0 1 2 3 4 5	나는 항상 호흡에 거체가 가득 차 있다	
나는 전혀 기침이 답답함을 느끼지 않는다	0 1 2 3 4 5	나는 기침이 아주 답답함을 느낀다	
나는 언덕이나 계단을 오를 때 전혀 숨이 차지 않는다	0 1 2 3 4 5	나는 언덕이나 계단을 오를 때 아주 숨이 차다	
나는 잠에서 활동하는데 전혀 어려움을 받지 않는다	0 1 2 3 4 5	나는 잠에서 활동하는데 많은 어려움을 받는다	
계절만해도 불구하고 나는 겨울이든 내내 찬기가 없다	0 1 2 3 4 5	계절만으로도 언덕이 나는 겨울이든 내내 찬기가 있다	
나는 잠을 잘 못 잔다	0 1 2 3 4 5	계절만으로도 언덕이 나는 잠을 잘 못 잔다	
나는 기운이 항상 좋다	0 1 2 3 4 5	나는 전혀 기운이 없다	

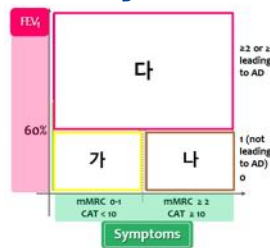
© 2006 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

### Assessment of COPD

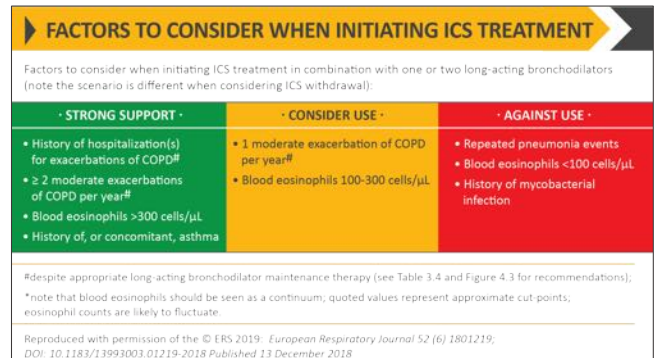
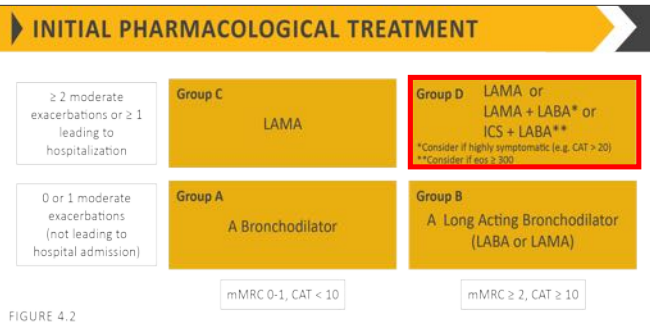
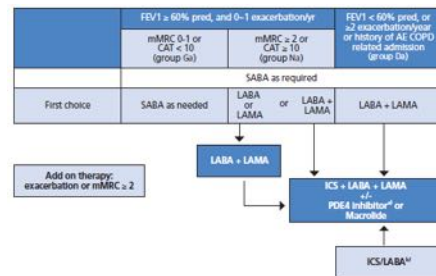
#### GOLD 2019

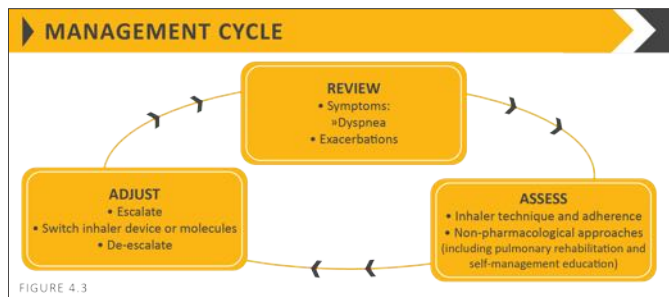
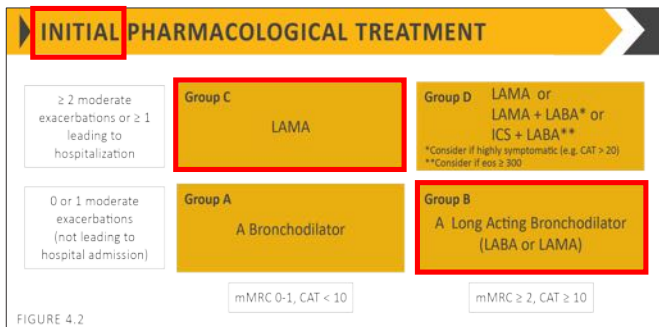


#### Korean guideline

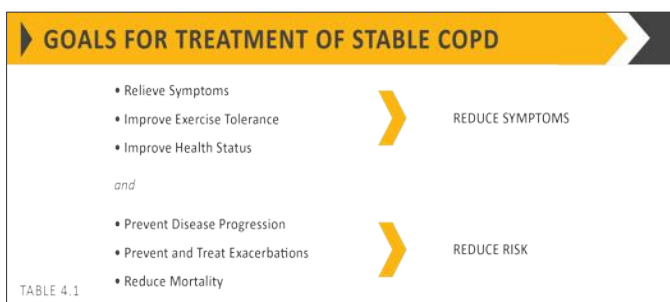


### Treatment algorithm in stable COPD

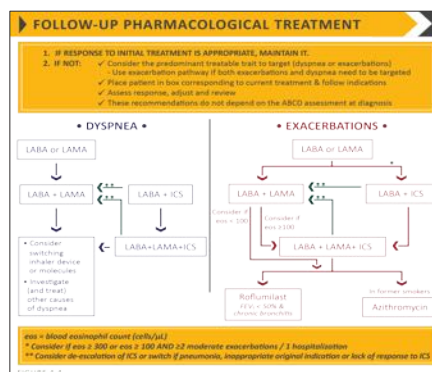




© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



### NON-PHARMACOLOGIC MANAGEMENT OF COPD\*

PATIENT GROUP	ESSENTIAL	RECOMMENDED	DEPENDENT ON LOCAL GUIDELINES
<b>A</b>	Smoking Cessation (can include pharmacologic treatment)	Physical Activity	Flu Vaccination Pneumococcal Vaccination Pertussis Vaccination
<b>B, C and D</b>	Smoking Cessation (can include pharmacologic treatment) Pulmonary Rehabilitation	Physical Activity	Flu Vaccination Pneumococcal Vaccination Pertussis Vaccination

\*Can include pharmacologic treatment.

TABLE 4.8

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### KEY POINTS FOR THE USE OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENTS

#### EDUCATION, SELF-MANAGEMENT AND PULMONARY REHABILITATION

- Education is needed to change patient's knowledge but there is no evidence that used alone it will change patient behavior.
- Education self-management with the support of a case manager with or without the use of a written action plan is recommended for the prevention of exacerbation complications such as hospital admissions (Evidence B).
- Rehabilitation is indicated in all patients with relevant symptoms and/or a high risk for exacerbation (Evidence A).
- Physical activity is a strong predictor of mortality (Evidence A). Patients should be encouraged to increase the level of physical activity although we still don't know how to best insure the likelihood of success.

#### VACCINATION

- Influenza vaccination is recommended for all patients with COPD (Evidence A).
- Pneumococcal vaccination: the PCV13 and PPSV23 are recommended for all patients > 65 years of age, and in younger patients with significant comorbid conditions including chronic heart or lung disease (Evidence B).

#### NUTRITION

- Nutritional supplementation should be considered in malnourished patients with COPD (Evidence B).

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

### FOLLOW-UP OF NON-PHARMACOLOGICAL TREATMENT

**1. IF RESPONSE TO INITIAL TREATMENT IS APPROPRIATE, MAINTAIN IT AND OFFER:**

- Flu vaccination every year and other recommended vaccinations according to guidelines
- Self-management education
- Assessment of behavioral risk factors such as smoking cessation (if applicable) and environmental exposures

**Ensure**

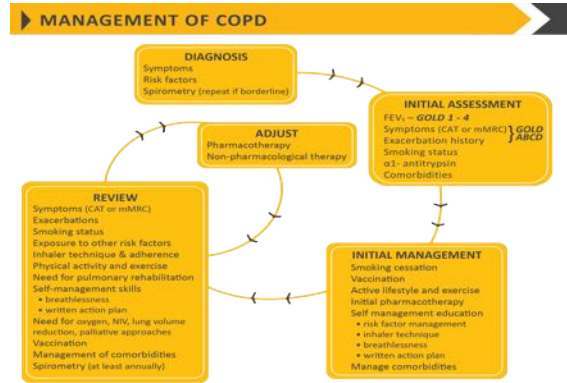
- Maintenance of exercise program and physical activity
- Adequate sleep and a healthy diet

**2. IF NOT, CONSIDER THE PREDOMINANT TREATABLE TRAIT TO TARGET**

DYSPNEA	EXACERBATIONS
<ul style="list-style-type: none"> <li>Self-management education (written action plan) with integrated self-management regarding:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Pulmonary rehabilitation (PR) program and/or maintenance exercise program post PR</li> </ul> </li> <li>Breathlessness and energy conservation techniques, and stress management strategies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Self-management education (written action plan) that is personalized with respect to:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Avoidance of aggravating factors</li> <li>How to monitor/manage worsening of symptoms</li> <li>Contact information in the event of an exacerbation</li> </ul> </li> </ul>

All patients with advanced COPD should be considered for end of life and palliative care support to optimize symptom control and allow patients and their families to make informed choices about future management

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



## CHAPTER 6: COPD AND COMORBIDITIES

### OVERALL KEY POINTS:

- COPD often coexists with other disease course.
- In general, the presence of comorbidities be treated per usual standards regarding
- Cardiovascular diseases are common
- Lung cancer is frequently seen in patients with COPD and is a major cause of death.
- Osteoporosis and depression/anxiety under-diagnosed, and are associated with
- Gastroesophageal reflux (GERD) is associated with health status.
- When COPD is part of a multimorbidity of treatment and to minimize polypharmacy

#### COMMON RISK FACTORS FOR DEVELOPMENT OF LUNG CANCER

- Age > 55
- Smoking history > 30 pack years
- Presence of emphysema by CT scan
- Presence of airflow limitation FEV1/FVC < 0.7
- BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>
- Family history of lung cancer

Factor	HR (95% CI)	p value
MMRC scale (≥ 2)	2.550 (1.075-6.049)	0.034
6MWD (< 250 m)	2.697 (0.832-8.741)	0.098
HADS-D ≥ 8	2.076 (1.016-4.241)	0.045

HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale-Depression

Lee SH et al. Korean J Intern Med 2018; 33: 130-7

## CHAPTER 7: COVID-19 AND COPD

### OVERALL KEY POINTS:

- Patients with COPD presenting with new or worsening respiratory symptoms, fever, and/or any other symptoms that could be COVID-19 related, even if these are mild, should be tested for possible infection with SARS-CoV-2.
- Patients should keep taking their oral and inhaled respiratory medications for COPD as directed as there is no evidence that COPD medications should be changed during this COVID-19 pandemic.
- During periods of high prevalence of COVID-19 in the community, spirometry should be restricted to patients requiring urgent or essential tests for the diagnosis of COPD, and/or to assess lung function status for interventional procedures or surgery.
- Physical distancing and shielding, or sheltering-in-place, should not lead to social isolation and inactivity. Patients should stay in contact with their friends and families by telecommunication and continue to keep active. They should also ensure they have enough medication.
- Patients should be encouraged to use reputable resources for medical information regarding COVID-19 and its management.
- Guidance for remote (phone/virtual/online) COPD patient follow-up and a printable checklist are provided.

### KEY POINTS FOR THE MANAGEMENT OF STABLE COPD DURING COVID-19 PANDEMIC

**PROTECTIVE STRATEGIES**

- Follow basic infection control measures
- Wear a face covering
- Consider shielding/sheltering-in-place

**INVESTIGATIONS**

- Only essential spirometry

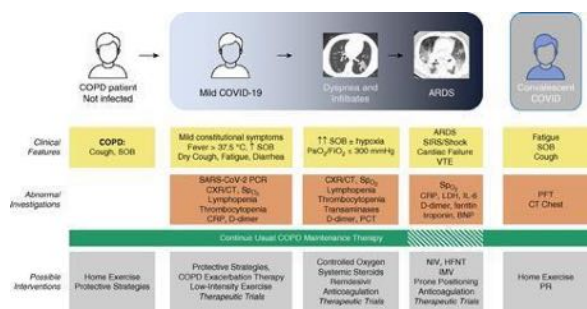
**PHARMACOTHERAPY**

- Ensure adequate supplies of medications
- Continue unchanged including ICS

**NON-PHARMACOLOGICAL THERAPY**

- Ensure annual influenza vaccination
- Maintain physical activity

© 2020 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**COPD Follow-Up Checklist**

Repeat Follow-up: \_\_\_\_\_ Please Follow-up: \_\_\_\_\_ Visit/Review Follow-up: \_\_\_\_\_

**1. BASELINE SYMPTOMS** (Indicate presence or absence for each item)

Baseline change in symptoms:  No  Yes (Specify cough, sputum, etc.)

From: none other  Mild  Moderate  Severe

Frequency:  None  Mild  Moderate  Severe

Duration:  None  Mild  Moderate  Severe

**2. COVID-19** (If patient is being treated, check other symptoms:  Fever,  Shortness of breath,  Loss of taste/smell)

**3. WRITTEN ACTION PLAN** (Check if patient has a written action plan)

**4. RECENT ADMISSIONS AND EMERGENCY VISITS**

Hospital/ED	When	Days	Length	Reason (ICD)	Comments

**5. COPD RISK MANAGEMENT (Quality Indicators)** (Indicate if patient has been assessed in the last 12 months)

Smoking cessation:  Yes  No  Not assessed

Vaccination (influenza):  Yes  No  Not assessed

Vaccination (pneumococcal):  Yes  No  Not assessed

Medication review:  Yes  No  Not assessed

Physiotherapy:  Yes  No  Not assessed

Other:  Yes  No  Not assessed

**6. MAIN ISSUES**

1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_ 3. \_\_\_\_\_

**7. SUMMARY, INTERVENTIONS & PLAN**

# New Guidelines for Bronchiectasis in adult

## British Thoracic Society Guideline for bronchiectasis in adults

Adam T Hill,<sup>1</sup> Anita L Sullivan,<sup>2</sup> James D Chalmers,<sup>3</sup> Anthony De Souza,<sup>4</sup> J Stuart Elborn,<sup>5</sup> R Andres Pinto,<sup>6,7</sup> Lizzie Grillo,<sup>8</sup> Kevin Gruffydd-Jones,<sup>9</sup> Alex Harvey,<sup>10</sup> Charles S Haworth,<sup>11</sup> Edwin Hiscocks,<sup>11</sup> John R Hurst,<sup>12</sup> Christopher Johnson,<sup>13</sup> W Peter Kelleher,<sup>13,14,15</sup> Pallavi Bedi,<sup>16</sup> Karen Payne,<sup>17</sup> Hashem Saleh,<sup>18</sup> Nicholas J Smeaton,<sup>18</sup> Maeve Smith,<sup>19</sup> Michael Turney,<sup>20</sup> Deborah Whittles,<sup>21</sup> Robert Wilson,<sup>18</sup> Michael R Loebinger<sup>14</sup>

Thorax 2019;74(Suppl 1):1-69.

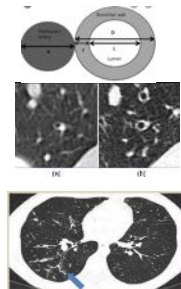
## European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis

Eva Polverino,<sup>1</sup> Pieter C. Goeminne,<sup>2,3</sup> Melissa J. McDonnell<sup>4,5,6</sup>, Stefano Alberti<sup>10</sup>, Sara E. Marshall,<sup>11</sup> Michael R. Loebinger<sup>12</sup>, Marlene Morris<sup>13</sup>, Rafael Canton<sup>14</sup>, Antoni Torres<sup>15</sup>, Katerina Dimakou<sup>16</sup>, Anthony De Souza<sup>16,18</sup>, Adam T. Hill<sup>16</sup>, Charles S. Haworth<sup>17</sup>, Anthony De Souza<sup>16,18</sup>, Adam T. Hill<sup>16</sup>, Charles S. Haworth<sup>17</sup>, Montserrat Vendrell<sup>18</sup>, Felix C. Ringshausen<sup>19</sup>, Dragan Subotic<sup>20</sup>, Robert Wilson<sup>21</sup>, Jordi Vilaró<sup>22</sup>, Bjorn Stallberg<sup>23</sup>, Tobias Weitz<sup>24</sup>, Gernot Rohde<sup>25</sup>, Francesco Biasi<sup>26</sup>, Stuart Elborn<sup>27,28</sup>, Marta Almagro<sup>29</sup>, Alan Timothy<sup>30</sup>, Thomas Ruddy<sup>31</sup>, Thomy Tonia<sup>32</sup>, David Rigau<sup>33</sup> and James D. Chalmers<sup>34</sup>

Eur Respir J 2017; 50: 1700629

## CT features of bronchiectasis

- Bronchoarterial ratio >1 (internal airway lumen vs adjacent pulmonary artery)
- Lack of Brinchiol tapering
- Airway visibility within 1cm of costal pleural surface or touching mediastinal pleura.



## Bronchiectasis investigation

### In whom should the presence of bronchiectasis be suspected?

- Two or more exacerbations annually
- A positive culture for *P. aeruginosa*
- Severe asthma
- Uncontrolled asthma

### Chronic productive cough or recurrent chest infection

### Comorbidities

- Pulmonary comorbidities
- Chronic obstructive pulmonary disease

### Asthma

### Extra-pulmonary comorbidities

- Human immunodeficiency virus-1 infection
- Solid-organ and bone marrow transplant
- Immunosuppressive therapy for lymphoma and vasculitis
- Chronic rhinosinuitis
- Connective tissue disease
- Inflammatory bowel disease
- History of major respiratory infection (e.g. pertussis, measles, pneumonia, mycobacterial diseases, etc.)

## Diagnosis Panel for Bronchiectasis

	British Thoracic Society guideline (2019)	European Respiratory Society guideline (2017)	American Thoracic Society (2013) <sup>a</sup>
Comprehensive assessment of history and comorbidities	○	○	○
Bacterial and mycobacterial culture	○	○	○
IgG, A, and E	○	○	○
Test for ABPA (including IgE)	○	○	○
Antibody titers to pneumococcal vaccine	○	○	○
Auto-antibodies (e.g., ANA, RF, anti-CCP, SSA, SSB, AN, ANCA)	Patients with suspected connective tissue disease		○
CFTR genetic mutation analysis	Patients with suspected cystic fibrosis		○
Alpha-1 antitrypsin level and phenotype	Patients with suspected Alpha-1 anti-trypsinase deficiency		○
Test for primary ciliary dyskinesia	Patients with primary ciliary dyskinesia		Patients with primary ciliary dyskinesia

## consensus diagnostic testing panel for bronchiectasis by Korean experts

Minimal diagnostic bundle	If clinical suspected
CT	Asthma: ABPA (total IgE, Aspergillus-specific IgE antibody, Aspergillus-specific IgG, or skin test for Aspergillus)
CBC, ESR, and CRP	Connective tissue disease: Autoantibodies
<b>Bacteria and mycobacterial sputum culture</b>	Young age and diffuse bronchiectasis: test for cystic fibrosis, primary ciliary dyskinesia, and Ig deficiency (IgG, A, and M)
Pulmonary function test	

## Bronchiectasis severity index

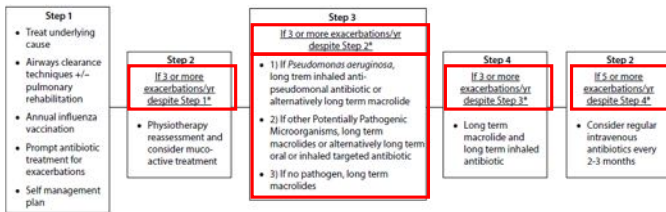
Points	Variables for bronchiectasis severity index								
	Age (years)	BMI	FEV <sub>1</sub> %pred	Colonization P. aeruginosa colonization	Colonization with other organisms	mMRC dyspnea scale	Radiological severity	Number of exacerbations in the previous 12 months	Hospitalization within the last 2 years
0	<50	≥18.5	>80%	No	No	1-3	<3 lobes	0-2	No
1			50-80%		Yes				
2	50-69	<18.5	30-49%			4	≥3 lobes or cystic bronchiectasis	≥3	
3			<30%	Yes		5			
4	70-79								
5									Yes
6	≥80								

## FACED/E-FACED score

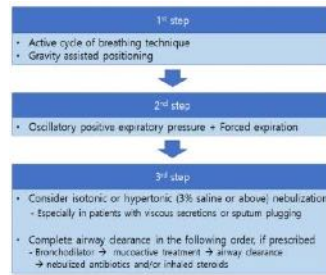
Points	FEV <sub>1</sub> %predicted	Age (years)	P. aeruginosa colonization	Extension (radiologic severity)	Dyspnea (mMRC dyspnea scale)	At least one severe exacerbation requiring hospitalization in the previous year <sup>a</sup>
0	≥50%	<70	No	1-2 lobes	0-2	No
1			Yes	≥3 lobes	≥3	
2	<50	≥70				Yes

The FACED index is classified into mild (0-2 points), moderate (3-4 points) and severe (5-7 points). The E-FACED score is classified into mild (0-3 points), moderate (4-6 points) and severe (7-9 points).

## Stepwise management of Bronchiectasis



## Stepwise physiotherapy



Acapella

## Take Home message

- Inhaled corticosteroid in COPD

STRONG SUPPORT	CONSIDER USE	AVOID USE
History of hospitalisation(s) for ECOPD <sup>a</sup>		Repeated pneumonia events
≥2 moderate ECOPD/year <sup>a</sup>	1 moderate ECOPD/year <sup>a</sup>	
Blood eosinophils >300 cells/μL	Blood eosinophils 100-300 cells/μL	Blood eosinophils <100 cells/μL
History of, or concomitant, asthma		History of mycobacterial infection

- Bronchiectasis severity scoring
  - Bronchiectasis severity index, BSI
  - FACED / E-FACED score

제**19**회

대한결핵 및 호흡기학회 부산·울산·경남지회

**호흡기 연수강좌 (온라인)**

- 증례로 이해하는 호흡기질환과 최신지견 2021 -

