
새로운 천식 진료지침 소개 - 중증 천식

Jong Geol Jang, MD

Assistant Professor
Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine
Department of Internal Medicine
Yeungnam University Medical Center
Yeungnam University of Korea

천식 2020 4차 개정 진료지침



○ 특수상황의 천식 ————— 134

1. 중증천식
2. 노인천식
3. 기침형천식
4. 운동유발 기관지수축
5. 직업성 천식
6. 아스피린 과민성 호흡기 질환
7. 수술 전후 천식 조절
8. 임신 중 천식
9. 동반 질환의 조절

천식 2020 4차 개정 진료지침



○ 특수상황의 천식 ————— 134

1. 중증천식
2. 노인천식
3. 기침형천식
4. 운동유발 기관지수축
5. 직업성 천식
6. 아스피린 과민성 호흡기 질환
7. 수술 전후 천식 조절
8. 임신 중 천식
9. 동반 질환의 조절

천식 2022 5차 개정 진료지침



○ 중증 천식 ————— 137

1. 중증 천식의 정의
2. 중증 천식의 역학과 부담
3. 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
4. 중증 천식의 표현형
5. 중증 천식의 추가 치료
6. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정



○ 특수상황의 천식 ————— 157

1. 노인천식
2. 기침형천식
3. 운동유발 기관지수축
4. 직업성 천식
5. 아스피린 과민성 호흡기 질환
6. 수술 전후 천식 조절
7. 임신 중 천식
8. 동반 질환의 조절

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

전문가 혹은 중증천식클리닉에 의뢰 고려

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신 스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스가 있는 경우
- 증상의 원인이 감염질환 혹은 심혈관질환이 의심되는 경우
- 증상이 기관지 확장증과 같은 합병증으로 의심되는 경우
- 여러 동반 질환의 존재하는 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

3. 천식 관리의 검토 및 최적화

- 천식 자가관리 및 천식행동지침 교육
- 치료의 최적화: 흡입기 사용법 교육, ICS-formoterol 유지 완화 요법으로 전환
- 동반질환 및 조절 가능한 증상 및 악화 인자 치료
- 비약물적 추가 요법 고려(표4-2 참고)
- 비생물학적 약물의 추가 투여 고려
- 고용량 ICS-LABA 고려

4. 최적화 치료 후 치료 반응 검토 (3-6개월)

- 증상 조절
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

최적화 치료 유지

단계내림고려

- 경구용 스테로이드부터

조절됨

조절안됨

조절안됨

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화된 경우.

그림 6-1. 난치성 천식의 평가 및 관리 알고리즘

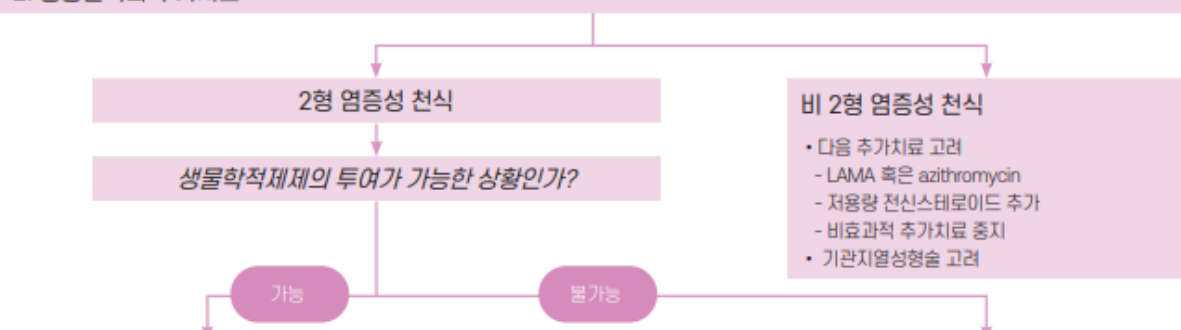
중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화된 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음
: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

2. 중증천식의 추가치료



	Anti-IgE	Anti-IL5/Anti-IL5R	Anti-IL4R
약제 적합성	• 알레르기피부반응검사 혹은 특이IgE 양성 • 총 혈청 IgE와 체중이 사용 가능 용량 범위 • 지난해 악화 병력	• 지난해 악화 병력 • 혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 $\geq 300/\mu\text{l}$	• 지난해 악화 병력 • 혈중호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 FeNO $\geq 25\text{ppb}$ 또는 • 전신스테로이드 유지가 필요한 경우
좋은 반응이 예측되는 경우	• 혈중 호산구 $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • FeNO $\geq 20\text{ppb}$ + • 알레르기 관련 증상 + • 소아-발병 천식 +	• 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • 지난 해에 악화가 많을수록 +++ • 성인-발병 천식 ++ • 비유종 ++	• 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • FeNO가 높을수록 +++

3. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

- 생물학적제제 사용 시작 3-4개월, 첫 평가후 3-6개월마다 다음 항목을 평가
 - 천식 증상 조절, 천식 악화의 빈도 및 중등도, 폐기능 등
 - 2형 염증반응과 관련된 동반 질환: 비유종, 아토피피부염 등
 - 약물 사용: 전신스테로이드를 비롯한 치료약물의 강도 및 그 이상반응
 - 환자 만족도

위원장 이진국(가톨릭대)

중증 천식
 세부위원장 민경훈(고려대)
 위원 김병근(고려대)
 장종걸(영남대)
 안태준(가톨릭대)

Contents

- 1** **중증 천식의 정의**
- 2 중증 천식의 역학과 부담
- 3 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
- 4 중증 천식의 표현형
- 5 중증천식의 추가 치료
- 6 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

1. 중증 천식의 정의

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

표 6-1. 지침에 따른 중증 천식의 정의



지침	용어	정의
ERS/ATS 2013 ³	Severe asthma	고용량 흡입스테로이드와 2차 조절제 혹은 전신스테로이드를 써야 조절되거나 사용함에도 불구하고 조절되지 않는 천식
GINA 2014 ⁴	Difficult-to-treat asthma	동반질환, 낮은 순응도, 알레르기 항원에 의한 노출 등의 여러 인자로 인해 조절이 어려운 천식환자
	Treatment-resistant/ refractory asthma	1) 천식 진단이 명확하고, 2) 고용량 흡입스테로이드 및 지속성베타작용제와 같은 2차 조절제(전신스테로이드)의 사용에도 불구하고 증상 및 악화가 있고, 3) 치료 단계 내림을 할 경우 동반 증상이나 천식의 조절이 악화되는 경우
	Severe asthma	Refractory asthma를 포함하며, 동반질환에 대한 반응이 불완전한 경우
GINA 2019 ⁵	Difficult-to-treat asthma	GINA 4-5단계의 치료(고용량의 흡입스테로이드와 2차 조절제 혹은 전신스테로이드 유지)가 필요하거나 이 치료에도 조절되지 않는 천식
	Severe asthma	최적화된 GINA 4-5단계의 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절도 불구하고 조절되지 않거나 고용량의 천식 약제를 줄이면 악화되는 천식

중증 천식의 정의 (GINA)




- 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma): 아래의 두가지 항목 중 하나
 - 조절되지 않는 천식 증상 (빈번한 천식 증상 또는 증상 완화제의 사용, 천식으로 인한 활동 제한 또는 야간수면 방해)
 - 년 2회 이상의 경구용 스테로이드가 필요한 천식 악화 또는 년 1회 이상의 입원이 필요한 중증 천식 악화

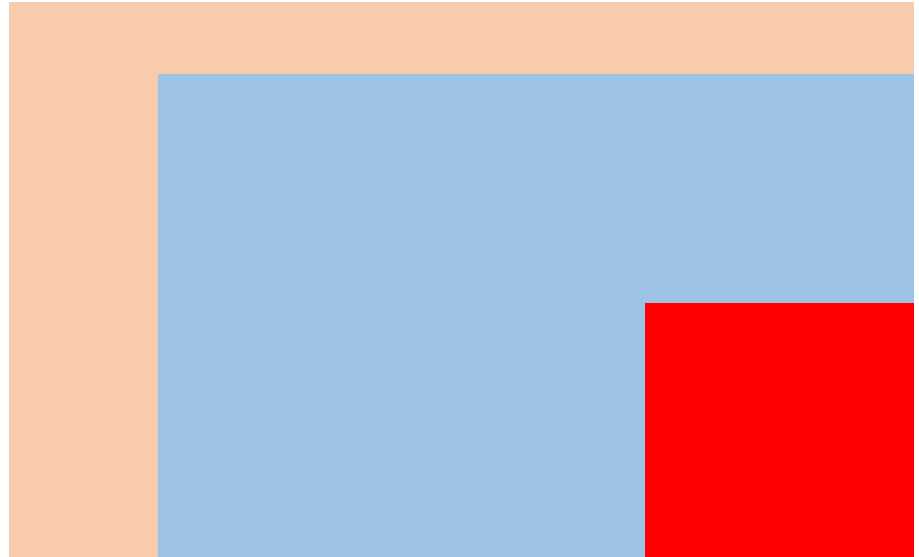
표 3-8. 천식조절평가(GINA 2021)

천식증상조절	천식 증상 조절 정도		
	조절 천식	일부 조절 천식	조절되지 않는 천식
지난 4주 간의 증상			
- 일주일간 3회 이상의 주간천식 증상	있음 <input type="checkbox"/>	없음 <input type="checkbox"/>	
- 천식으로 인한 야간수면방해	있음 <input type="checkbox"/>	없음 <input type="checkbox"/>	4항목
- 일주일에 3회 이상 SABA 증상완화제 사용	있음 <input type="checkbox"/>	없음 <input type="checkbox"/>	모두 없음
- 천식으로 인한 활동 제한	있음 <input type="checkbox"/>	없음 <input type="checkbox"/>	1-2 항목 있음
			3-4 항목 있음
천식 악화 위험 인자			

- 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma): 아래의 두가지 항목 중 하나 
- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma): 아래 중 하나의 경우 
 - 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우
 - 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우



- 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma): 아래의 두가지 항목 중 하나 
- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma): 아래 중 하나의 경우 
- 중증 천식(severe asthma): 난치성 천식 중 아래의 경우에 모두 해당하는 경우 
 - 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음.
 - 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.



Box 1. European Respiratory Society–American Thoracic Society Definition of Severe Asthma:

Severe asthma is defined as asthma that requires treatment with high-dose inhaled corticosteroids ($\geq 1,000$ μg of fluticasone propionate or equivalent) plus a second controller (and/or systemic corticosteroids) to prevent it from becoming “uncontrolled” or as asthma that remains “uncontrolled” despite this therapy.

Inadequate control is defined by any of the following:

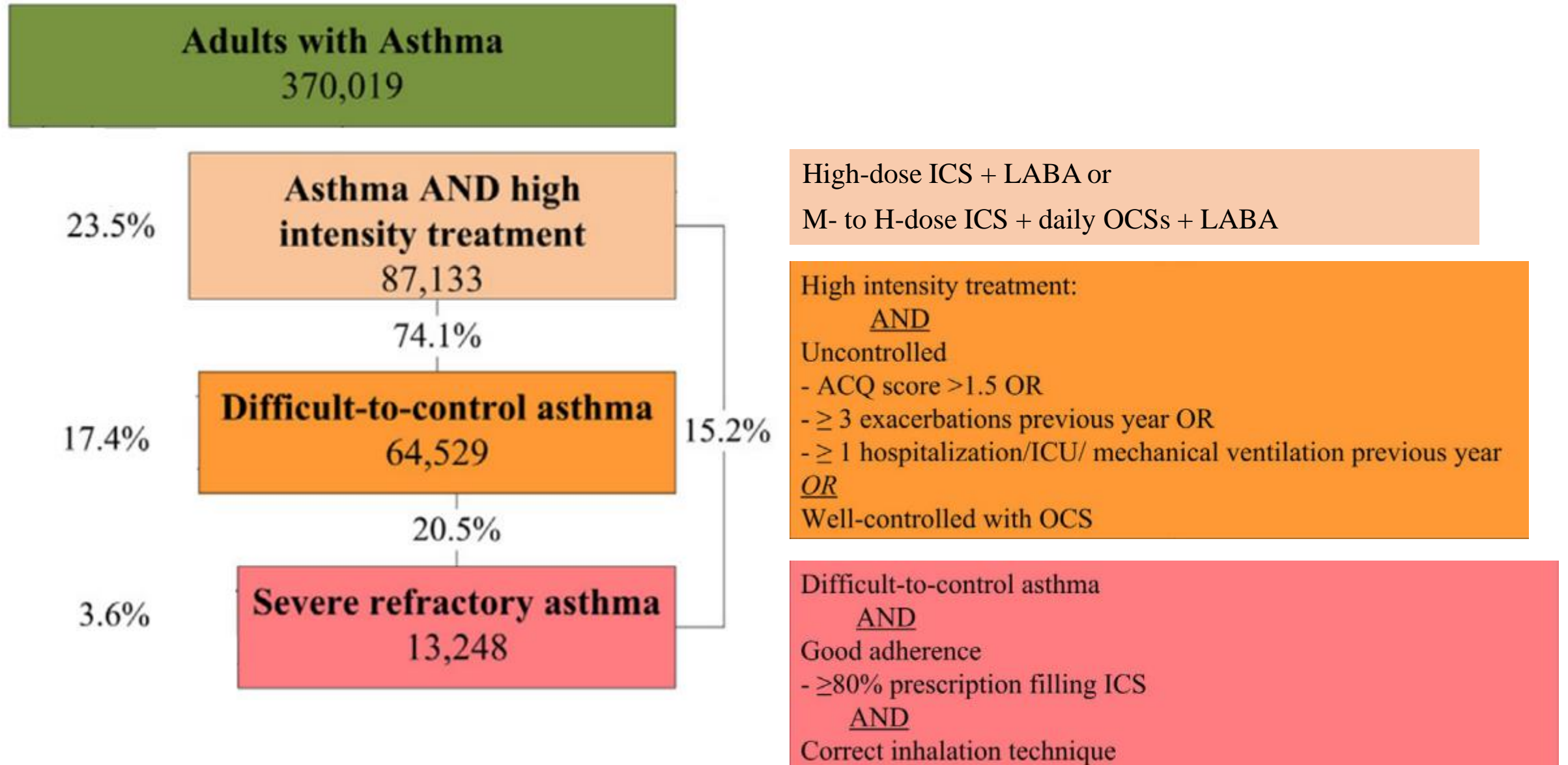
- Poor symptom control: ACQ (Asthma Control Questionnaire) score >1.5 or ACT (Asthma Control Test) score <20 (or “not well controlled” according to National Asthma Education and Prevention Program or Global Initiative for Asthma guidelines) over 3 months of evaluation
- Frequent severe exacerbations: two or more systemic corticosteroid bursts (>3 d each)
- Serious exacerbations: at least one hospitalization or ICU stay or mechanical ventilation in the previous year
- Airflow limitation: $\text{FEV}_1 < 80\%$ predicted (in presence of reduced FEV_1/FVC) after bronchodilator medication is withheld

Contents

- 1 중증 천식의 정의
- 2 중증 천식의 역학과 부담**
- 3 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
- 4 중증 천식의 표현형
- 5 중증천식의 추가 치료
- 6 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

2. 중증 천식의 역학과 부담

Prevalence of severe refractory asthma in Netherlands



Original Article



Increasing Prevalence and Mortality of Asthma With Age in Korea, 2002–2015: A Nationwide, Population-Based Study

Table 1. The categorization of asthma groups based on exacerbation and adherence to regular treatment

Characteristics	Asthma with frequent exacerbations (UCT) [†]	
	Yes	No
Regular treatment [*]		
Yes	SA	WC
No	UT	IT

UCT, uncontrolled asthmatics; ICS, inhaled corticosteroids; LABA, long-acting β 2-agonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist; SABA, short-acting β 2-agonist; SA, severe asthma; UT, untreated asthma; WC, well-controlled asthma; IT, intermittently treated asthma.

^{*}Regular treatment: i) a medium/high dose of ICS \geq 3 canisters; ii) a medium/high dose of ICS/LABA \geq 3 canisters; iii) LTRA \geq 90 days; iv) xanthine \geq 90 days. [†]Asthma with frequent exacerbations (UCT): i) SABA \geq 2 canisters per year; ii) SABA nebulizer use for 3 consecutive days \geq 2 times per year; iii) systemic corticosteroids burst $>$ 2 times per year; iv) hospital admission for asthma \geq 1 time per year.

SA UT WC IT

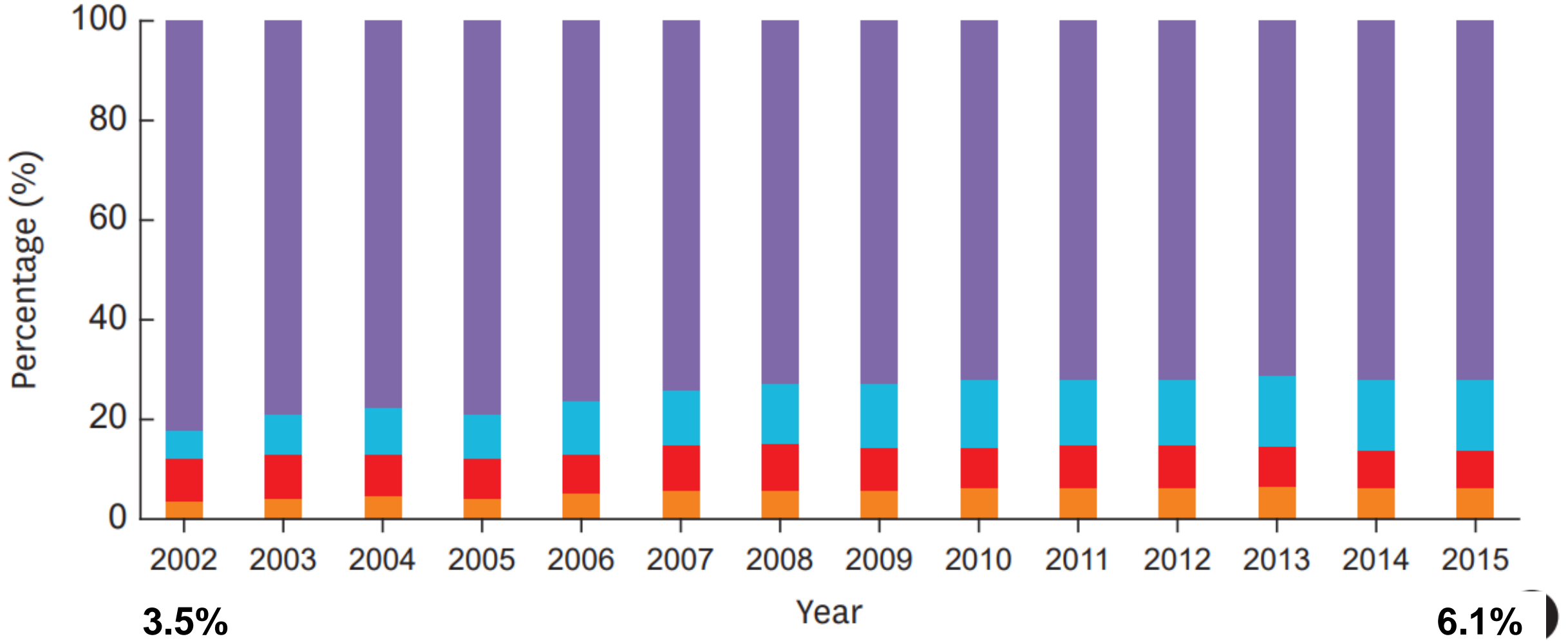


Table 1. Characteristics of the respondents

Characteristic	Total (n=95)	Allergists (n=58)	Pulmonologists (n=37)	<i>P</i> value*
Age (year)	44.3±7.7	42.8±7.5	46.5±7.6	0.020
Male	59 (62.1)	31 (53.4)	28 (75.7)	0.033
Institution				0.035
University hospital	77 (81.1)	51 (87.9)	26 (70.3)	
General hospital	9 (9.5)	5 (8.6)	4 (10.8)	
Clinic	9 (9.5)	2 (3.4)	7 (18.9)	
Patient population				0.418
Adults	85 (89.5)	53 (91.4)	32 (86.5)	
Adults and children	10 (10.5)	5 (8.6)	5 (13.5)	

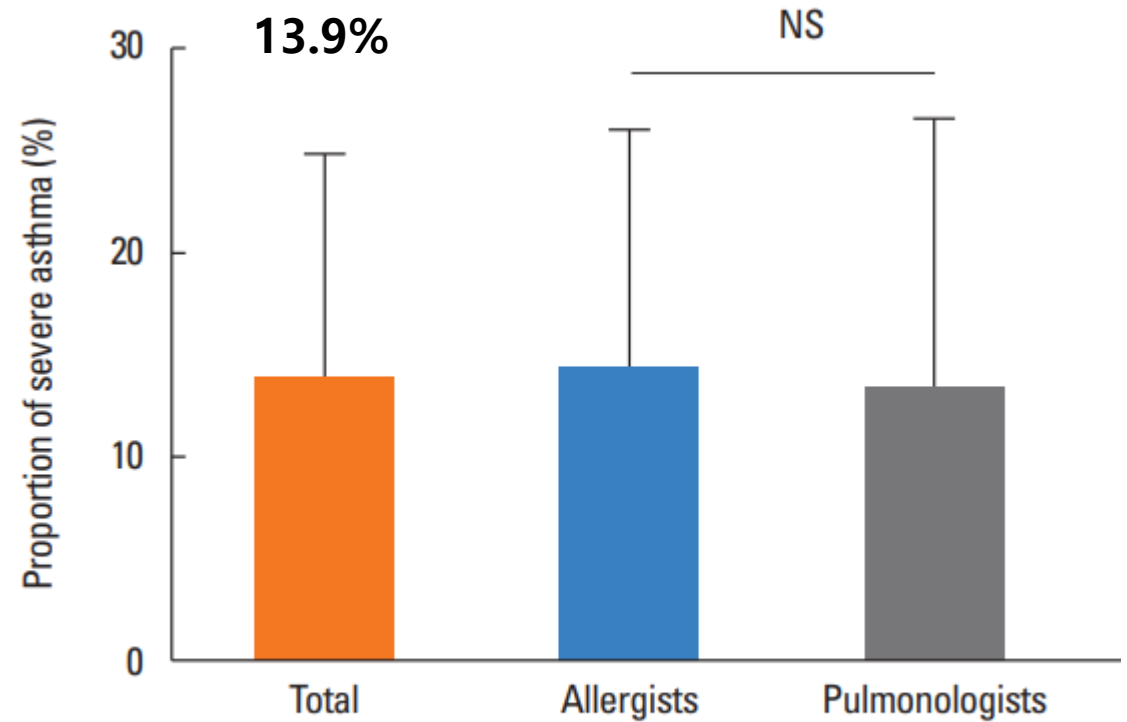
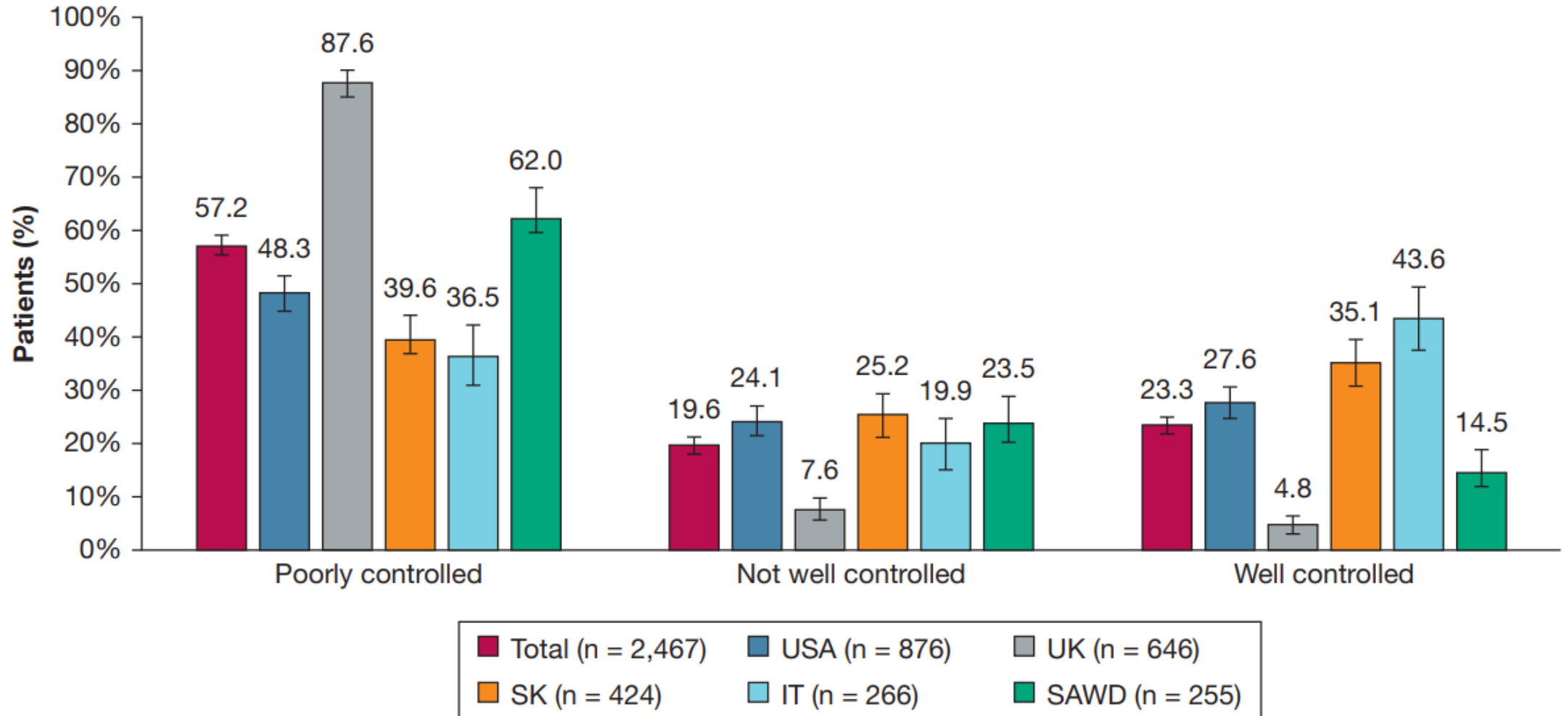
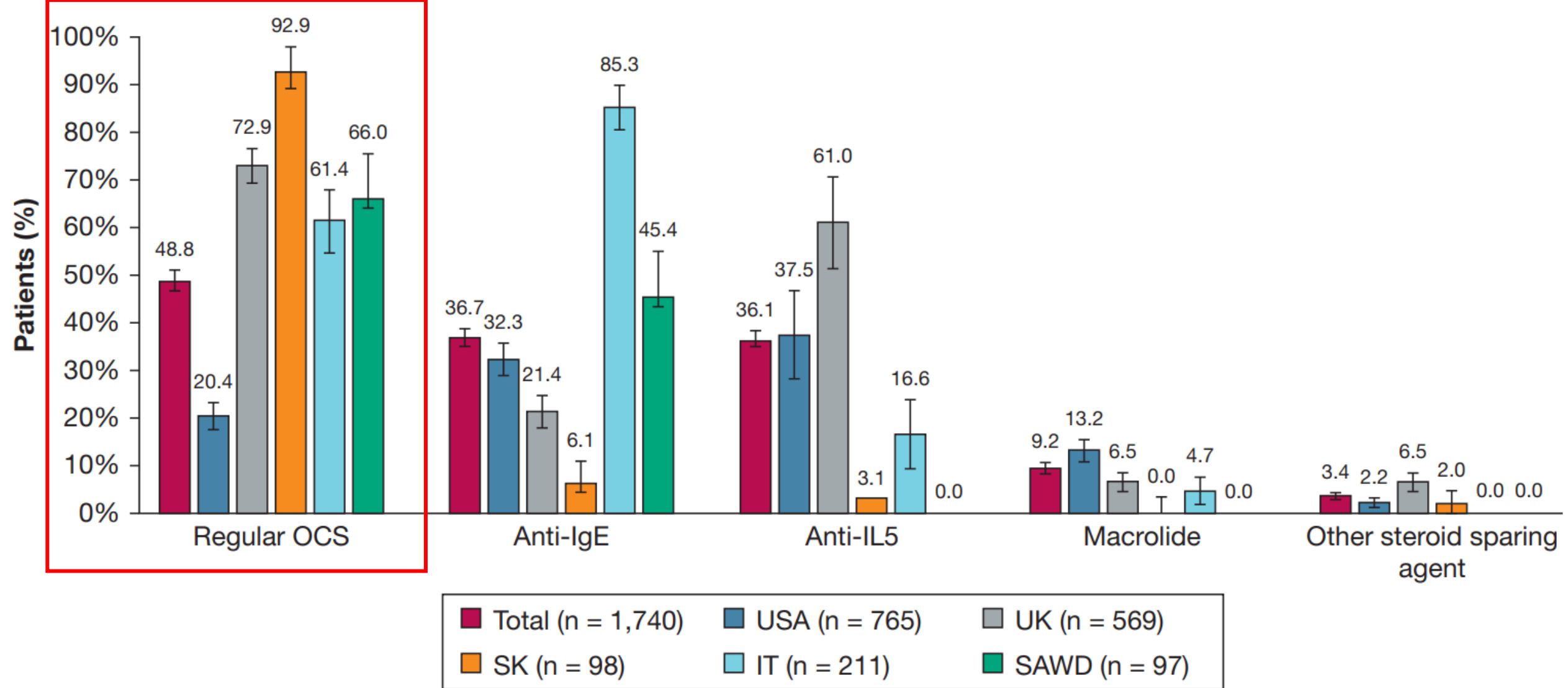


Fig. 1. Estimated percentage of asthma patients who had severe asthma.

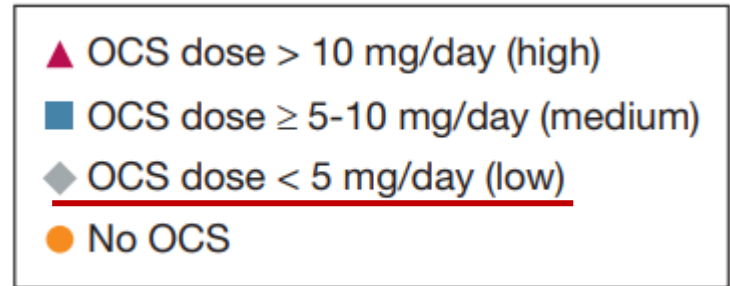
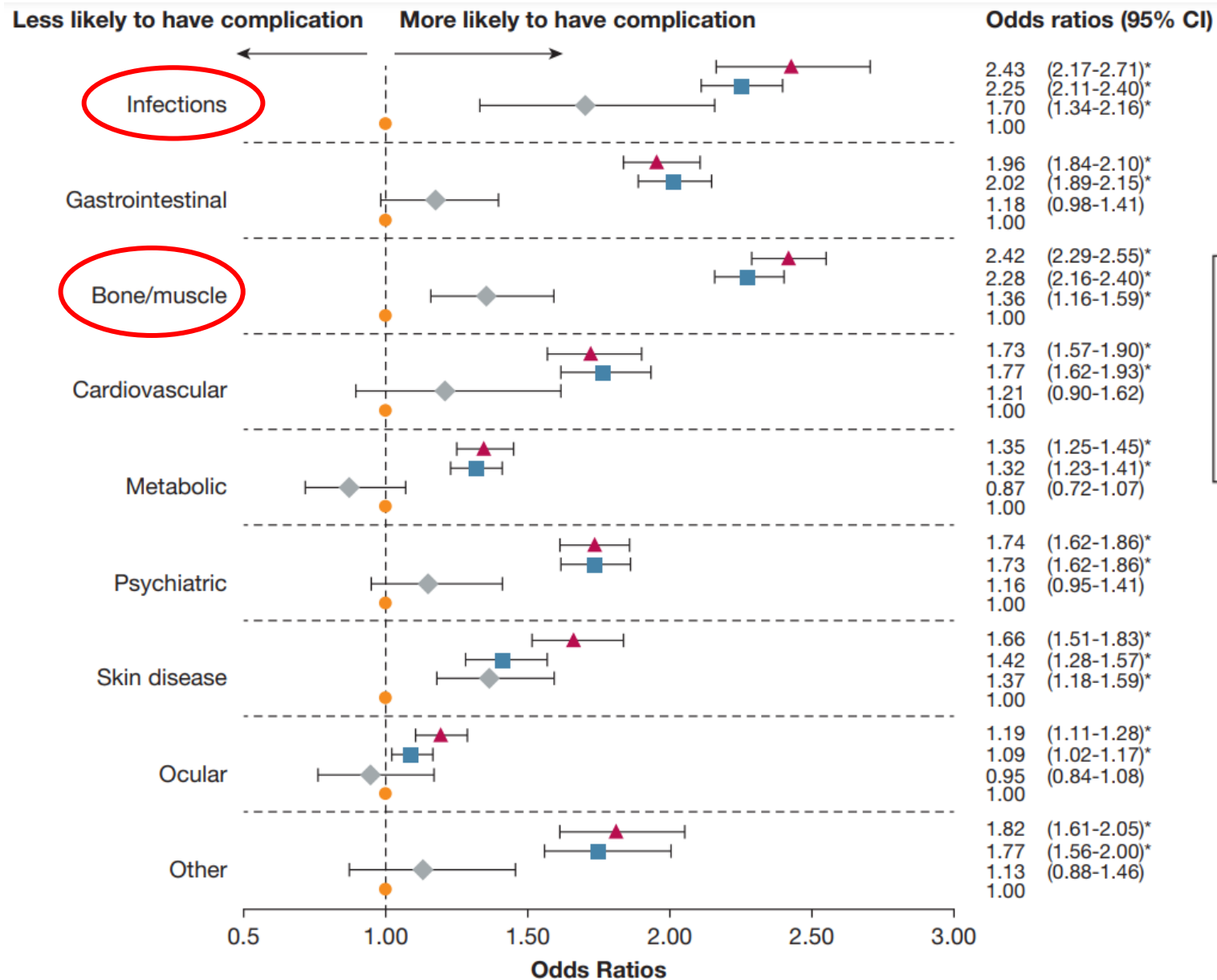
Symptom control in the International Severe Asthma Registry population



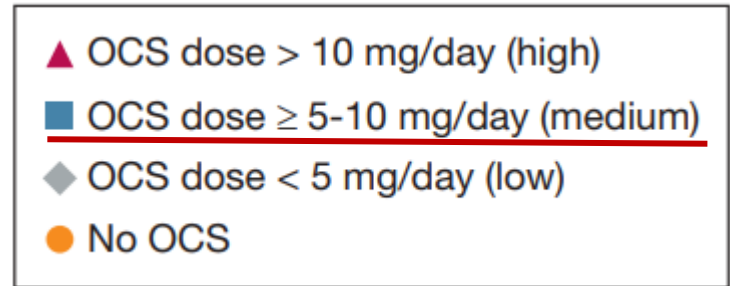
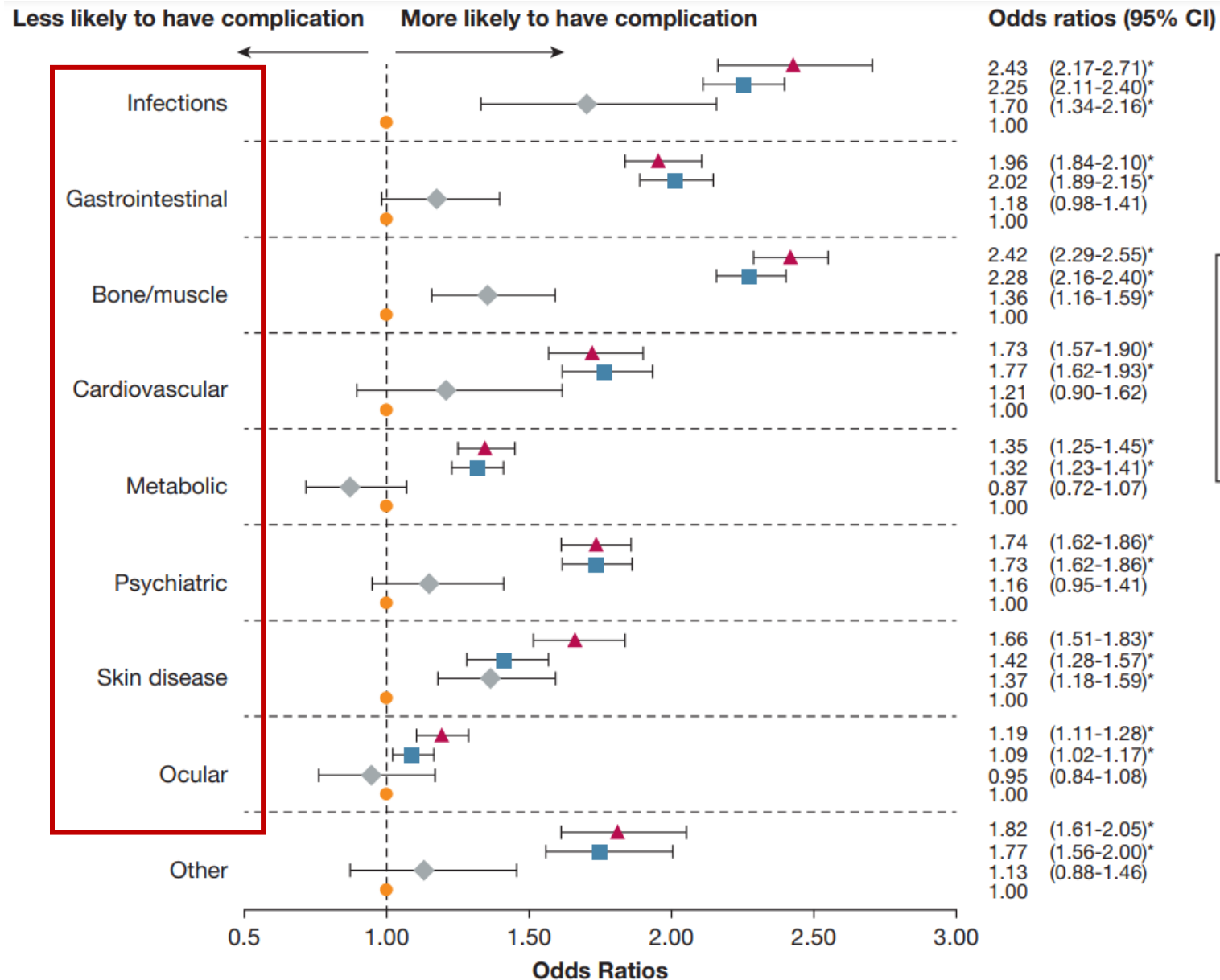


Characterization of Severe Asthma Worldwide: Data From the International Severe Asthma Registry

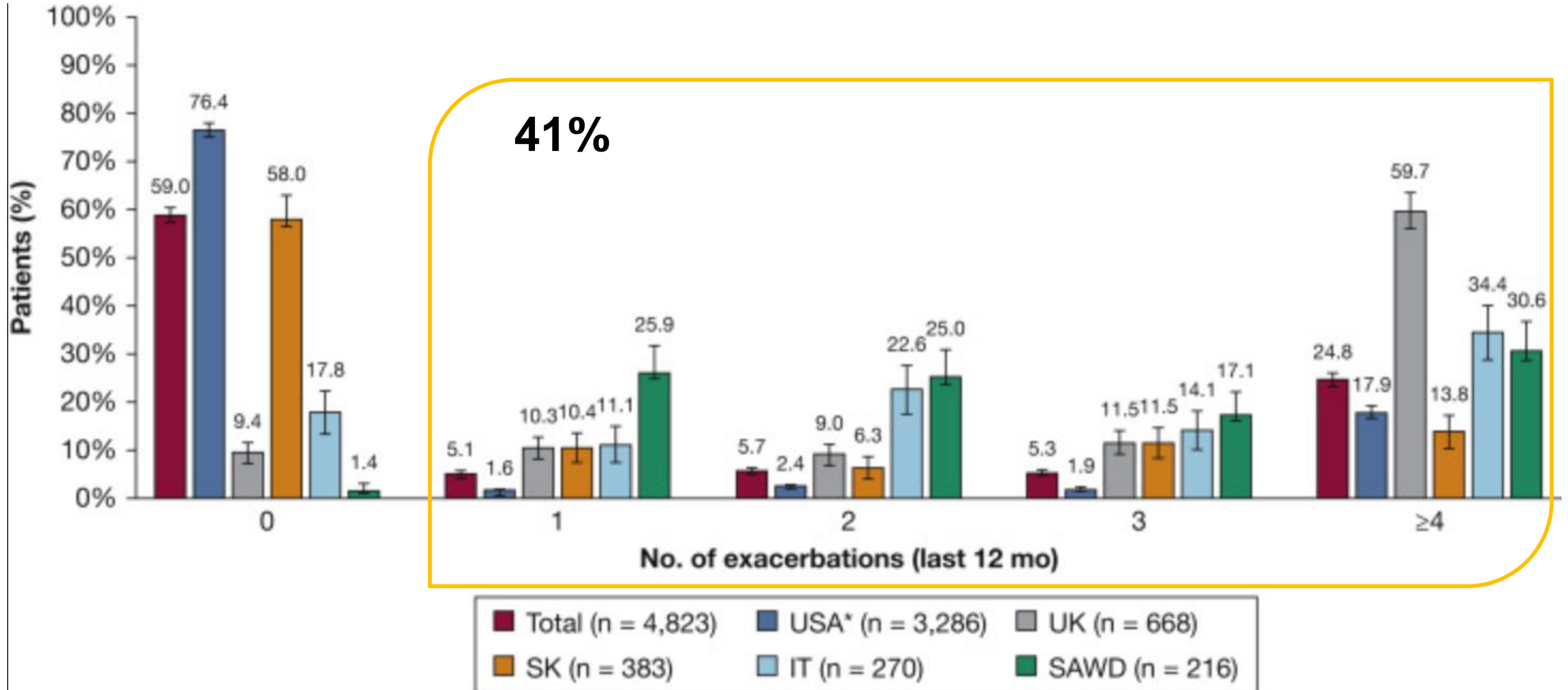
Adverse effect of regular OCS



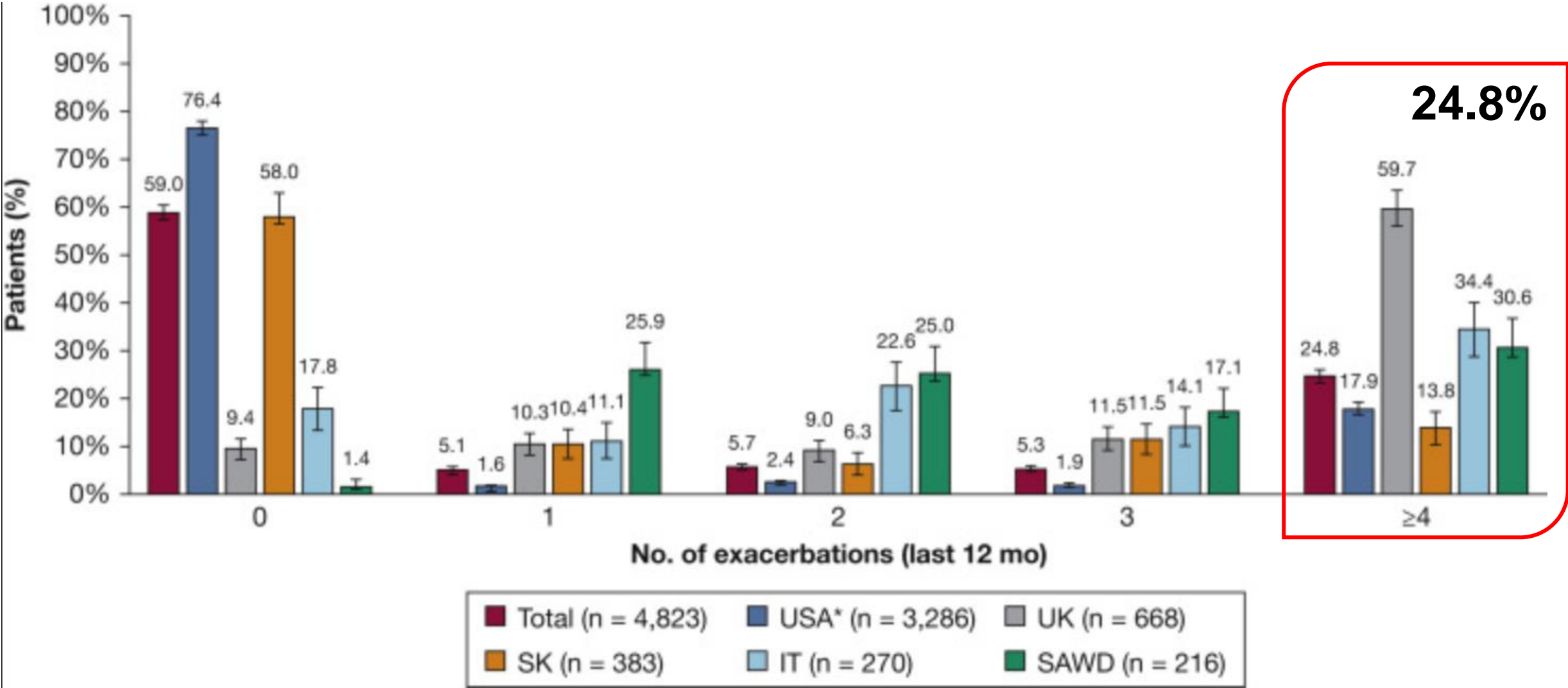
Adverse effect of regular OCS



Acute exacerbations in the International Severe Asthma Registry population



Acute exacerbations in the International Severe Asthma Registry population



Costs for severe asthma

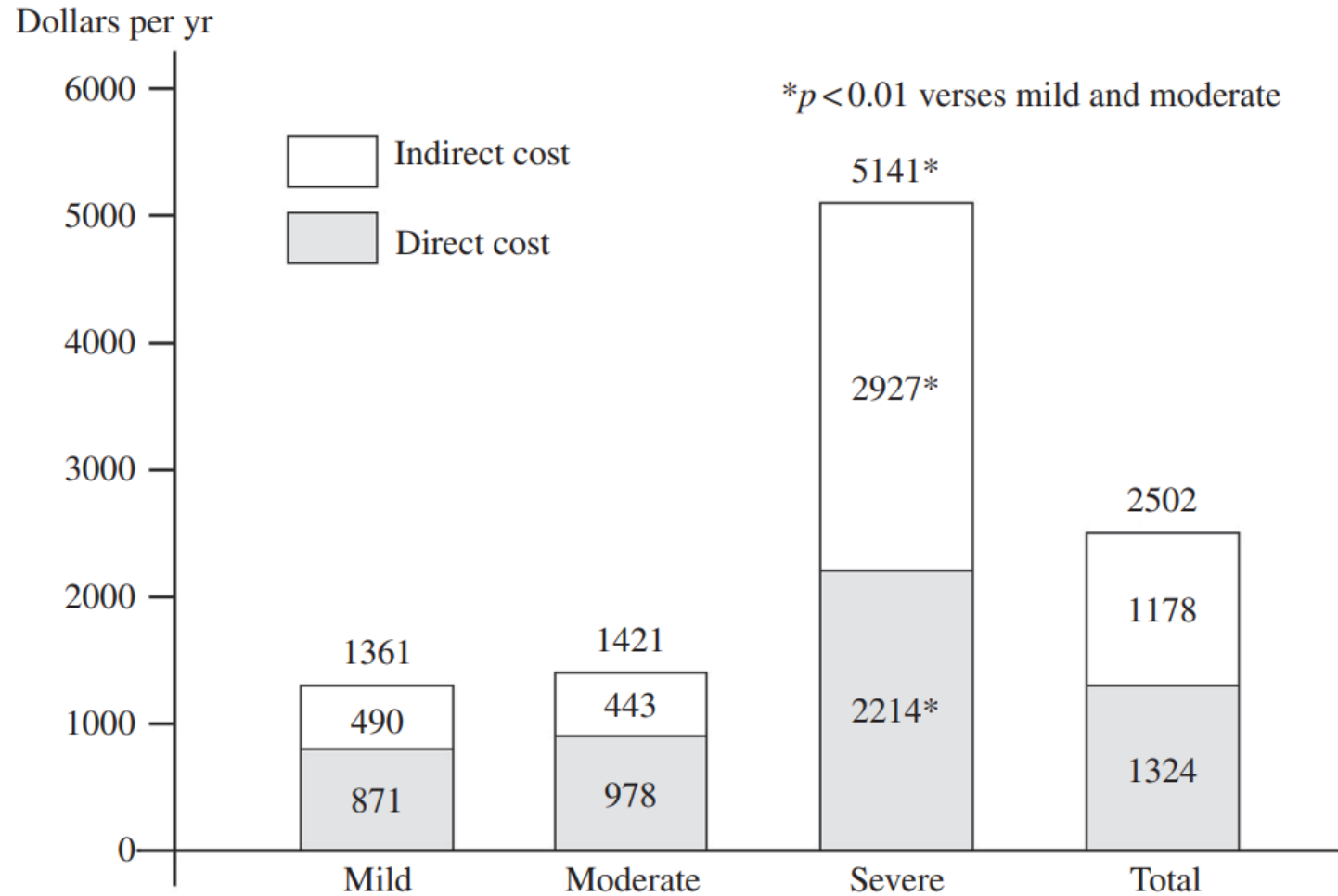


FIGURE 1.—Estimated costs for asthma according to severity.

Table IV. Asthma-related costs and acute exacerbation costs according to the severity of asthma.

	Level 1 (N = 29,785)	Level 2 (N = 6670)	Level 3 (N = 232)	<i>P</i>
For all patients				
No. of patients	29,785	6670	232	
Total cost	\$5,180,846	\$4,229,475	\$379,369	
Per-patient cost	\$174	\$634	\$1635	<0.01
Outpatient cost	\$130 (74.7)	\$458 (72.3)	\$787 (48.2)	<0.01
ED visit cost	\$1 (0.5)	\$4 (0.7)	\$13 (0.8)	<0.01
Hospitalization cost	\$43 (24.7)	\$171 (27.0)	\$835 (51.0)	<0.01

Contents

- 1 중증 천식의 정의
- 2 중증 천식의 역학과 부담
- 3 난치성/중증 천식의 평가 및 관리**
- 4 중증 천식의 표현형
- 5 중증천식의 추가 치료
- 6 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려

(2) 천식 주요 증상 확인

철저한 병력 청취와 신체 진찰을 통해 환자가 호소하는 증상이 전형적인 천식에 의한 것인지 아니면 천식 이외의 질환이나 동반 질환에 의한 것인지 확인이 필요하다.

천식 주요 증상에 대한 천식 이외의 고려할 상태 혹은 질환은 다음과 같다.

- 호흡곤란: 만성폐쇄성폐질환, 비만, 심혈관질환, 컨디션저하
- 기침: 성대기능부전, 상기도기침증후군, 위식도역류질환, 기관지확장증, ACE억제제 복용
- 천명: 비만, 만성폐쇄성폐질환, 기관-기관지연화증, 성대기능부전

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

(3) 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

중증 천식이 의심되는 환자의 12-50%에서 최종적으로 천식으로 진단되지 않기 때문에 정확한 진단 확인이 매우 중요하다²¹. 우선 기준 폐기능을 평가하고 가변적인 호기 기류제한을 객관적으로 확인하기 위해서 기관지확장제 투여 전후로 폐활량을 측정한다. 만약 초기 가역성 검사가 음성이라면 증상이 있을 때 반복적으로 검사하는 것을 고려한다. 기류-용적 곡선을 평가하여 상기도 폐쇄가 있는지 확인한다. 가역성 검사가 정상이거나 불가능한 경우에는 매일 최대호기유량을 측정하여 변동성이 있는지 평가한다. 만약 기관지확장제 등의 약제를 중단할 수 있다면 기관지유발검사를 고려한다. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서의 천식 확진의 방법에 대한 자세한 내용은 표 3-5를 참고한다.

표 3-5. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

현재상태	천식을 확진 하는 단계
가변적인 호흡기 증상들과 가변적인 기류제한이 있는 경우	<u>천식의 확진 단계로</u> 천식의 조절을 평가하고 조절제를 점검한다.

표 3-5. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

현재상태	천식을 확진 하는 단계
가변적인 호흡기 증상들은 있으나 가변적인 기류제한이 없는 경우	<p>흡입속효성베타작용제를 4시간, 흡입지속성베타작용제를 종류에 따라 24시간(하루2번 사용) 혹은 36시간(하루 1번 사용) 이상 끊거나 증상이 있을 때 기관지확장제를 이용한 <u>기도가역성을 재측정한다</u>. 정상이면 다른 감별진단을 고려한다.</p> <p>FEV₁이 예측치의 70%를 초과하는 경우 <u>기관지유발 검사를 고려한다</u>. 음성이라면 조절제를 감량하고 2-4주 후에 재평가한다(표 3-5).</p> <p>FEV₁이 예측치의 70% 미만인 경우 조절제를 3개월 동안 증량하고 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가거나 천식전문가에게 의뢰한다.</p>

표 3-5. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

현재상태	천식을 확진 하는 단계
호흡기증상이 거의 없고 정상 폐기능을 보이고 가변적인 기류제한이 없는 경우	<p>흡입속효성베타작용제를 4시간, 흡입지속성베타작용제를 종류에 따라 24시간(하루2번 사용) 혹은 36시간(하루 1번 사용) 이상 끊거나 증상이 있을 때 기관지확장제를 이용한 기도가역성을 재측정한다. <u>정상이면 다른 감별진단을 고려한다.</u></p> <p><u>조절제를 감량한 후에(표 3-5)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> (1) 증상이 생기고 폐기능이 감소하면 천식으로 확진한다. 이전에 효과적이었던 가장 낮은 단계로 조절제를 증량한다. (2) 가장 낮은 조절제 사용 단계에서 증상이나 폐기능의 변화가 없는 경우 조절제를 끊고 12개월 이상 주의 깊게 관찰한다.

표 3-5. 조절제를 이미 사용 중인 환자에서 천식의 확진

현재상태	천식을 확진 하는 단계
지속적인 호흡곤란과 고정된 기류제한이 있는 경우	조절제를 3개월 동안 증량한 후에 증상과 폐기능을 재평가한다. 반응이 없다면 이전 치료로 돌아가고 천식전문가에게 의뢰한다. 중복지증후군일 가능성을 고려한다.

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단



2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

2) 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

조절되지 않는 증상, 악화, 삶의 질 저하에 영향을 주는 요인과 치료가 가능한 요인에 대해서 체계적으로 검토한다.

수정 가능한 주요 요인은 다음과 같다.

- 잘못된 흡입기 사용법 (최대 80%의 환자에서 관찰됨)
- 최적이지 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)

2) 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

조절되지 않는 증상, 악화, 삶의 질 저하에 영향을 주는 요인과 치료가 가능한 요인에 대해서 체계적으로 검토한다.
수정 가능한 주요 요인은 다음과 같다.

- 잘못된 흡입기 사용법 (최대 80%의 환자에서 관찰됨)
- 최적이지 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환 **CRS, GERD, OSA, obesity, VCD, Cardiac disease, ABPA, EGPA, CEP**

2) 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

조절되지 않는 증상, 악화, 삶의 질 저하에 영향을 주는 요인과 치료가 가능한 요인에 대해서 체계적으로 검토한다.
수정 가능한 주요 요인은 다음과 같다.

- 잘못된 흡입기 사용법 (최대 80%의 환자에서 관찰됨)
- 최적이지 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환
- 수정 가능한 위험 요인 및 유발 요인
- Smoking
- Environmental tobacco exposure
- Occupational exposures
- Indoor and outdoor air pollution

2) 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

조절되지 않는 증상, 악화, 삶의 질 저하에 영향을 주는 요인과 치료가 가능한 요인에 대해서 체계적으로 검토한다.
수정 가능한 주요 요인은 다음과 같다.

- 잘못된 흡입기 사용법 (최대 80%의 환자에서 관찰됨)
- 최적이지 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환
- 수정 가능한 위험 요인 및 유발 요인
- 속효성베타작용제의 규칙적 사용 혹은 과용
- 불안, 우울증, 사회 및 경제적 문제
- 약물 부작용

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단



2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인



3. 천식 관리의 검토 및 최적화

- 천식 자가관리 및 천식행동지침 교육
- 치료의 최적화: 흡입기 사용법 교육, ICS-formoterol 유지 완화 요법으로 전환
- 동반질환 및 조절 가능한 증상 및 악화 인자 치료
- 비약물적 추가 요법 고려(표4-2 참고)
- 비생물학적 약물의 추가 투여 고려
- 고용량 ICS-LABA 고려

표 4-2. 비약물 치료요법

비약물치료	조언/제안
금연과 담배연기 노출 환경 차단	<ul style="list-style-type: none"> - 진료 시마다 금연을 강력하게 권고하고, 상담과 금연 프로그램을 제공한다. - 천식 소아의 부모와 돌보미에게 금연을 권고하고, 방이나 이용 공간에서 흡연을 금지한다. - 담배연기의 환경적 노출을 피하도록 강력하게 권고한다. - 추가적 치료가 필요할 수 있으므로, 흡연 경험이 있는 경우 COPD나 ACO에 대해 평가한다.
신체 활동	<ul style="list-style-type: none"> - 규칙적인 운동을 권고한다. - 흡입스테로이드를 규칙적으로 사용하여 운동유발성 기도수축을 예방하도록 조언한다. - 운동 전 준비운동과 흡입속효성베타차단제나 저용량 흡입스테로이드-formoterol의 사용을 통해 돌발적 운동유발성 기도수축을 예방하도록 조언한다. - 규칙적 신체 활동은 심폐 건강을 증진시키며, 젊은 천식환자에서 수영등은 천식 조절 및 폐기능에 약간의 이점을 줄 수 있습니다. - 특정 신체 활동이 더 권장된다는 증거는 미약하다.
직업적 노출 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 성인발생천식 환자는 직업력과 노출 환경을 조사한다. - 직업성천식 치료를 위해 직업성 감작물질을 가능한 빨리 발견하여 제거하고 더 이상 노출시키지 않게 한다. - 직업성천식이 의심되거나 확진된 환자는 평가와 조언을 위해 가능하다면 전문가에게 보낸다.
천식 악화 약제의 회피	<ul style="list-style-type: none"> - NSAID를 처방하기 전에 천식 유무를 항상 확인하고, 복용 후 천식이 악화되면 중단하도록 권고한다. - 동시에 투여되는 약제에 대해 환자에게 확인한다. - 이전에 아스피린과 NSAID에 의한 증상 악화가 없었다면, 일반적으로 사용의 금기는 아니다. - 경구 또는 점안용 베타차단제의 처방은 환자에 따라 결정하고, 전문가의 의학적 관리하에 투여를 시작한다. - 급성 관상동맥 질환으로 심장선택적 베타차단제가 필요한 경우, 천식은 약제 사용의 절대 금기사항은 아니나 상대적인 위험과 이득을 고려하여 투여한다.
건강 식이	<ul style="list-style-type: none"> - 전반적 건강을 위해 과일과 채소 섭취를 권장한다.
실내 항원 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 알레르기 항원 회피요법은 천식에서 일반적으로 권장되지는 않는다.

실내 항원 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 알레르기 항원 회피요법은 천식에서 일반적으로 권장되지는 않는다. - 감작된 환자에서 항원을 회피하기 위한 한가지 항원 회피 전략은 대부분 임상적 근거가 약하다. - 성인에서 집안의 습기와 곰팡이를 줄이는 것은 천식 증상 완화와 약물 사용량 감소 효과가 있다. - 집먼지 진드기와 동물에 감작된 환자에서, 회피 전략은 아이들을 제외하고는 임상적인 근거가 약하다. - 항원 회피는 보통 복잡하고 비싸며, 도움을 받을만한 대상자 선별에 대한 명확한 기준이 없다.
체중감량	<ul style="list-style-type: none"> - 비만 환자에게 체중 감량을 권장한다. - 성인 비만 환자의 경우 체중 감량 프로그램과 함께 주 2회 유산소 운동과 근력 운동을 병행하는 것이 체중 감량 단독 치료보다 천식 증상 조절에 효과적이다.
호흡법 교육	<ul style="list-style-type: none"> - 호흡 운동을 약물 요법에 추가하면 증상 완화 및 삶의 질 향상에 효과를 줄 수 있으나, 악화를 줄이거나 폐기능에는 영향을 주지 못한다.
실내공기 오염 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 실내공기 오염을 발생시키지 않는 난방과 요리기구 사용, 그리고 환기시설을 잘 갖추도록 권고한다
실외 항원 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 꽃가루와 곰팡이의 농도가 높을 때 창과 문을 닫고, 실내에서 공기 청정기를 사용하여 실외 항원으로부터 노출을 피한다.
감정적 스트레스 조절	<ul style="list-style-type: none"> - 감정적 스트레스가 천식을 더 악화시킨다면 이를 조절하는 전략을 세우고 환자를 격려한다. - 특정 스트레스 완화 전략이 더 낫다는 근거는 충분하지 않으나, 긴장완화요법과 호흡요법은 도움이 될 수 있다. - 불안감과 우울감이 있는 환자는 정신건강 상태를 평가한다.
실외공기 오염 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 실외환경 온도가 매우 낮거나, 공기 오염이 심할 때 야외 운동을 피하고 실내에서 지내는 것은 도움이 될 수 있다. - 바이러스에 감염된 시기에는 오염된 환경을 피하는 것도 도움이 될 수 있다.
음식, 식품화학물질 회피	<ul style="list-style-type: none"> - 경구 유발검사를 통해 확인되지 않았다면 음식물 회피는 추천되지 않는다. - 음식 알레르기가 확인된 경우에는, 이를 회피하는 것이 천식 급성악화를 줄일 수 있다. - 식품화학물질에 대한 민감성이 있어도 일반적으로 철저한 회피는 필요하지 않으며, 천식조절이 호전됨에 따라 민감한 정도 또한 감소할 수 있다.

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

전문가 혹은 중증천식클리닉에 의뢰 고려

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신 스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스가 있는 경우
- 증상의 원인이 감염질환 혹은 심혈관질환이 의심되는 경우
- 증상이 기관지 확장증과 같은 합병증으로 의심되는 경우
- 여러 동반 질환의 존재하는 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

3. 천식 관리의 검토 및 최적화

- 천식 자가관리 및 천식행동지침 교육
- 치료의 최적화: 흡입기 사용법 교육, ICS-formoterol 유지 완화 요법으로 전환
- 동반질환 및 조절 가능한 증상 및 악화 인자 치료
- 비약물적 추가 요법 고려(표4-2 참고)
- 비생물학적 약물의 추가 투여 고려
- 고용량 ICS-LABA 고려

4. 최적화 치료 후 치료 반응 검토 (3-6개월)

- 증상 조절
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

최적화 치료 유지

단계내림고려

• 경구용 스테로이드부터

조절됨

조절안됨

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하였음
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

그림 6-1. 난치성 천식의 평가 및 관리 알고리즘

난치성천식

- 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우, 또는
- 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우

전문가 혹은 중증천식클리닉에 의뢰 고려

- 천식 확진에 어려움이 있는 경우
- 환자가 응급의료기관의 방문이 빈번한 경우
- 환자 치료에 있어 전신 스테로이드 투여가 빈번하거나 유지해야 하는 경우
- 직업성 천식이 의심되는 경우
- 식품 알레르기 또는 아나필락시스가 있는 경우

1. 진단확인

- 천식 주요 증상 확인 및 감별 질환 고려
- 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

2. 증상과 악화에 영향을 미치는 요인 확인

최적화 치료 유지

단계내림고려

- 경구용 스테로이드부터

조절안됨

4. 최적화 치료 후 치료 반응 검토 (3-6개월)

- 증상 조절
- 이전 방문 이후 악화 발생과 악화 관리 방법
- 약물 부작용
- 흡입기 사용법과 순응도
- 폐기능
- 환자 만족도 및 우려사항

조절됨

조절안됨

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

Contents

- 1 중증 천식의 정의
- 2 중증 천식의 역학과 부담
- 3 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
- 4 중증 천식의 표현형
- 5 중증천식의 추가 치료**
- 6 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

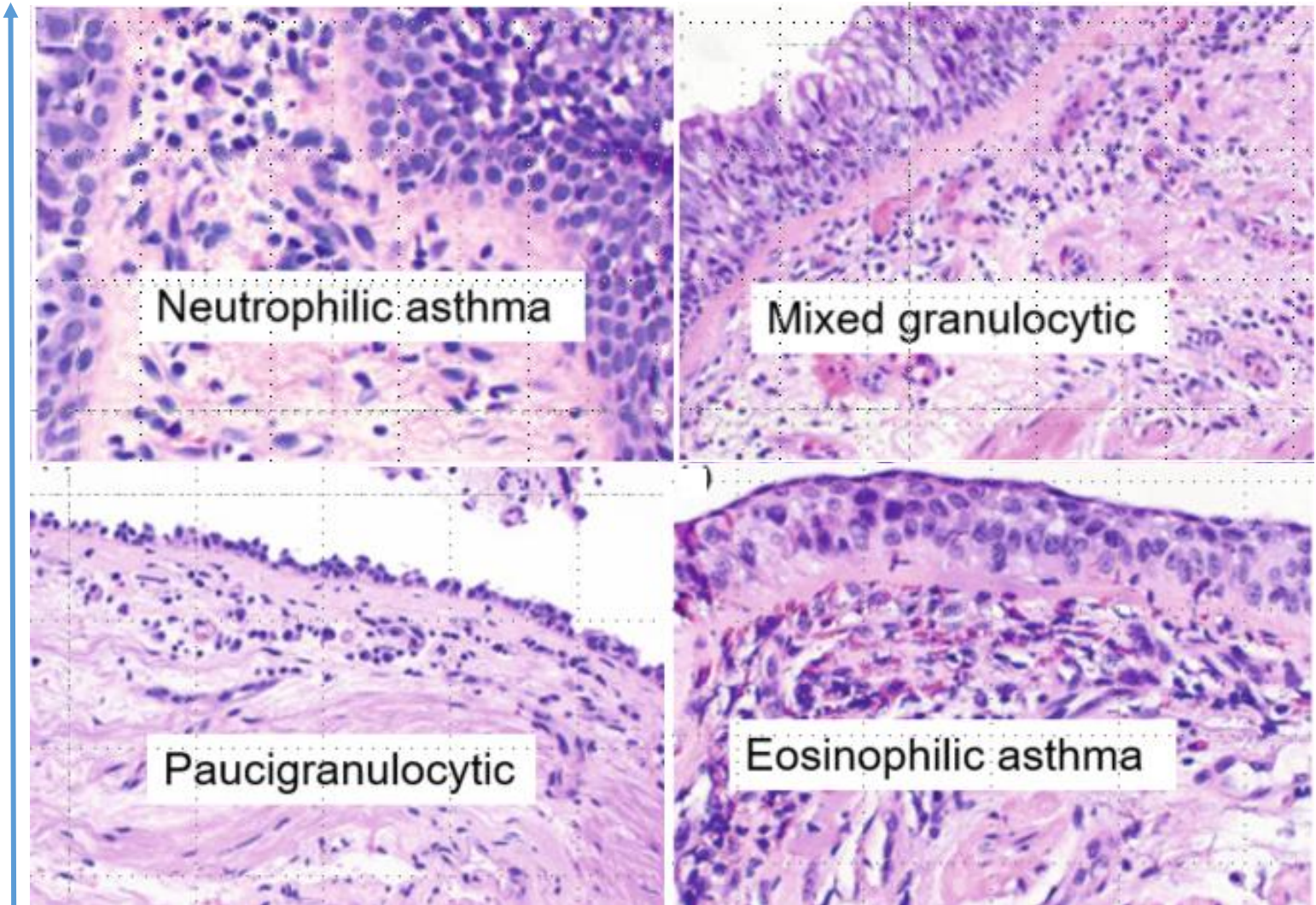
1. 중증천식의 표현형 평가

표 3-1. 천식의 표현형²

1. 알레르기천식: 유년기부터 시작하며 습진, 알레르기비염, 음식알레르기 또는 약제 알레르기 등의 알레르기 질환의 과거력이나 가족력을 동반함. 치료 전 유도객담검사서 호산구성 기도 염증이 주로 확인되며, 흡입스테로이드 치료에 잘 반응.
2. 비알레르기천식: 알레르기와 연관되지 않은 기전의 천식으로, 유도객담검사는 호중구성, 호산구성, 또는 비과립백혈구성일 수 있으며, 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않음.
3. 성인발병(후기발병)천식: 일부 성인, 특히 여성에서 성인기에 처음으로 발병하는 천식으로, 대부분 비알레르기천식이며 고용량의 흡입스테로이드가 필요하거나 상대적으로 스테로이드치료에 반응하지 않음. 직업성 천식의 감별이 필요함.
4. 지속적 기류제한을 동반한 천식: 일부 지속적인 천식 환자에서 기도 리모델링으로 인한 기류제한이 지속되거나 불완전한 가역성을 보임.
5. 비만이 동반된 천식: 일부 비만환자의 천식은 심한 호흡기 증상이 동반되고 호산구성 기도 염증은 적음.

Inflammatory phenotypes

**Sputum neutrophil
≥ 40%~76%**

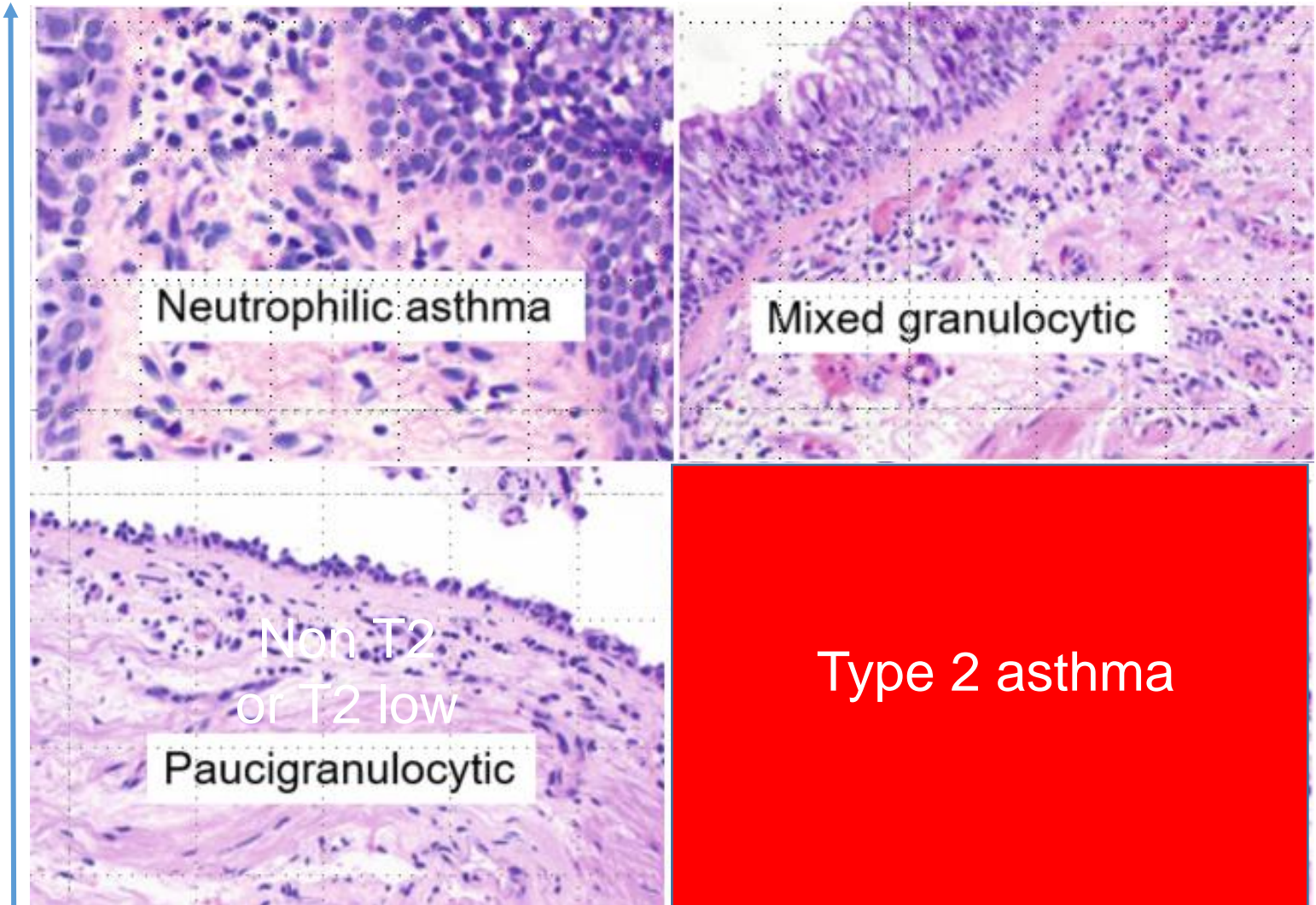


Sputum eosinophil ≥ 3%

1. Crisford H, et al. Thorax 2021;76:835–844
2. Pathobiology of Human Disease: Asthma

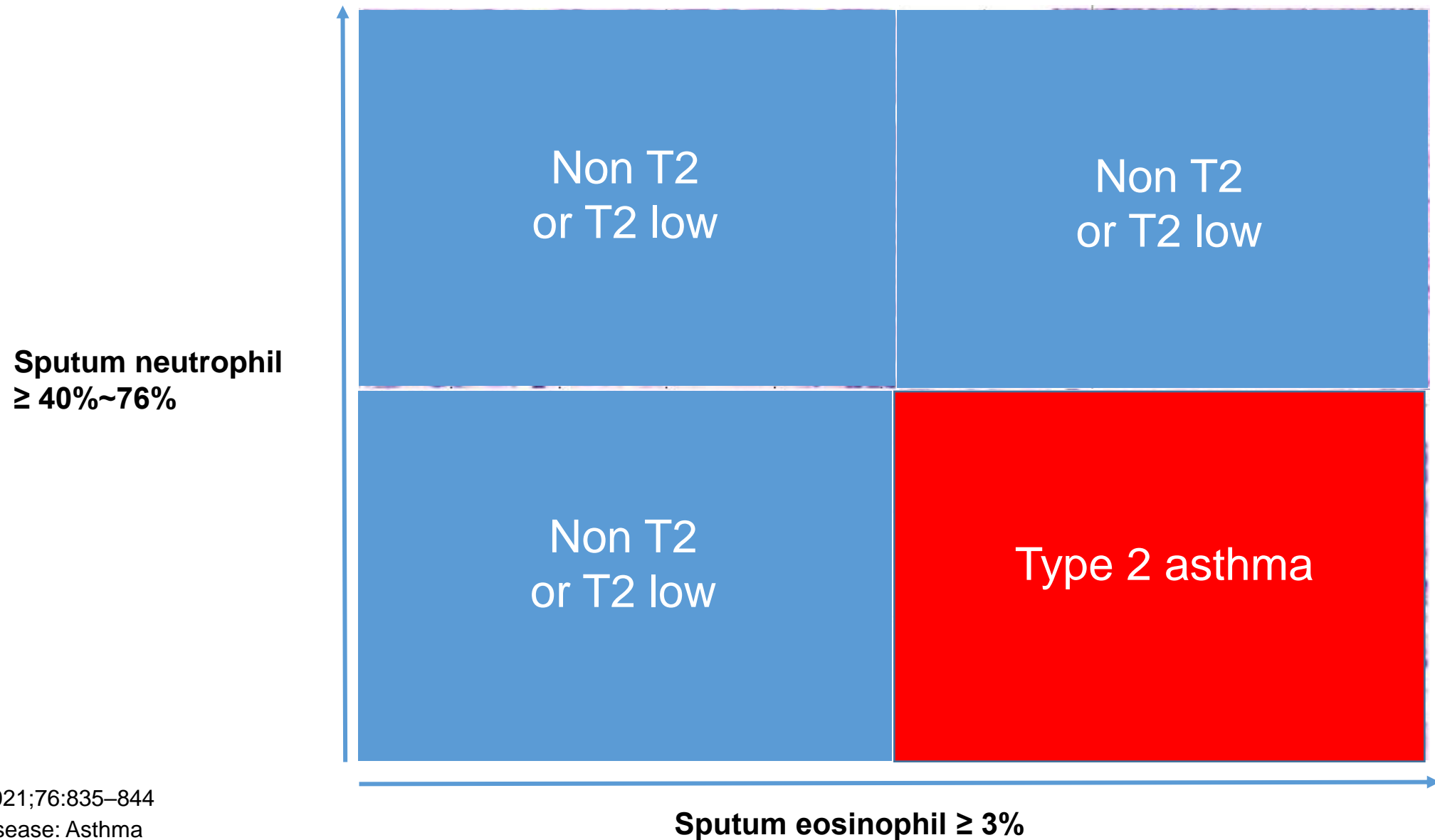
Inflammatory phenotypes

Sputum neutrophil
 $\geq 40\% \sim 76\%$



Sputum eosinophil $\geq 3\%$

Inflammatory phenotypes



1. Crisford H, et al. Thorax 2021;76:835–844
2. Pathobiology of Human Disease: Asthma

Inflammatory phenotypes

2형 염증성 천식

Allergic

Eosinophilic asthma

비 2형 염증성 천식

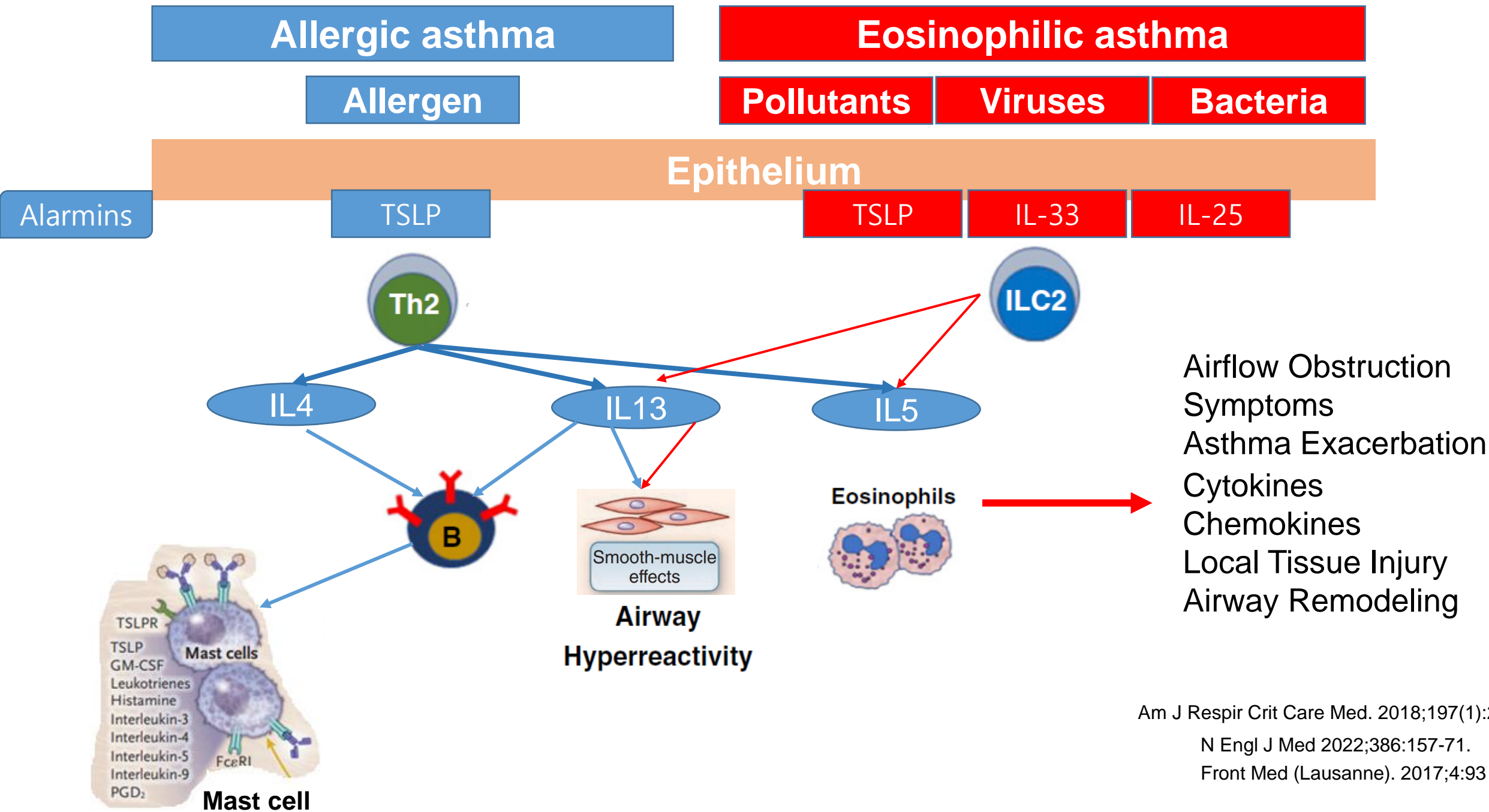
Neutrophilic
asthma

Paucigranulocytic
asthma

Type 2 asthma: Asthma characterized by type 2 airway inflammation

Type 2 inflammation: Inflammation mediated by one or more type 2 cytokines

Type 2 cytokines: IL-4, IL-5, and IL-13 cytokines



Am J Respir Crit Care Med. 2018;197(1):22-37
 N Engl J Med 2022;386:157-71.
 Front Med (Lausanne). 2017;4:93

Clinical features of type 2-high versus T2-low asthma

	2형 천식	비 2형 천식
Onset	Early	Late
Obesity	May be present	Often present
Smoking	May be present	Often present
Bronchodilator response	More	Less
Response to ICS	Usually good	Often poor
Asthma control	Variable	Often poor
Life threatening exacerbation	More	Fewer

Inflammatory phenotypes

2형 염증성 천식

Allergic
eosinophilic

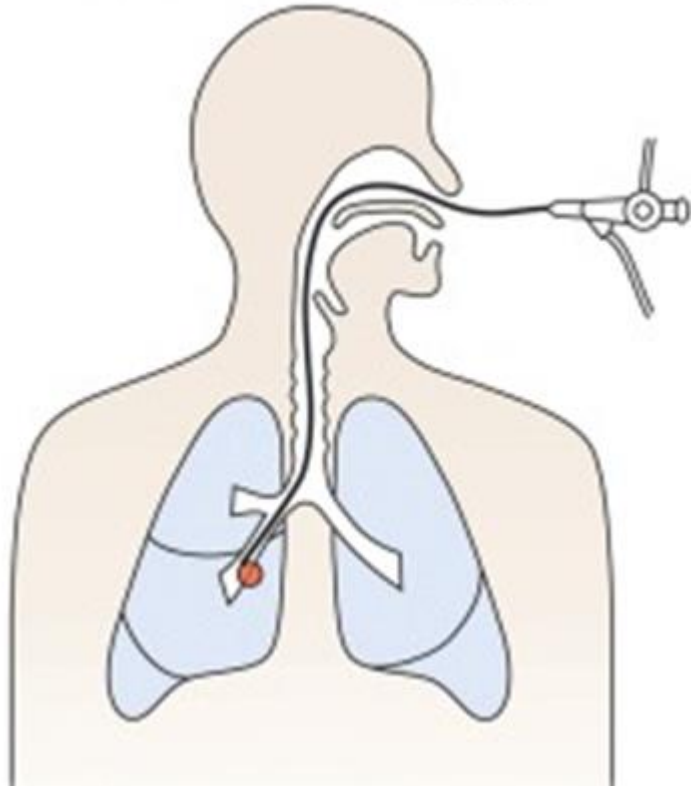
Non-allergic
eosinophilic asthma

비 2형 염증성 천식

Neutrophilic
asthma

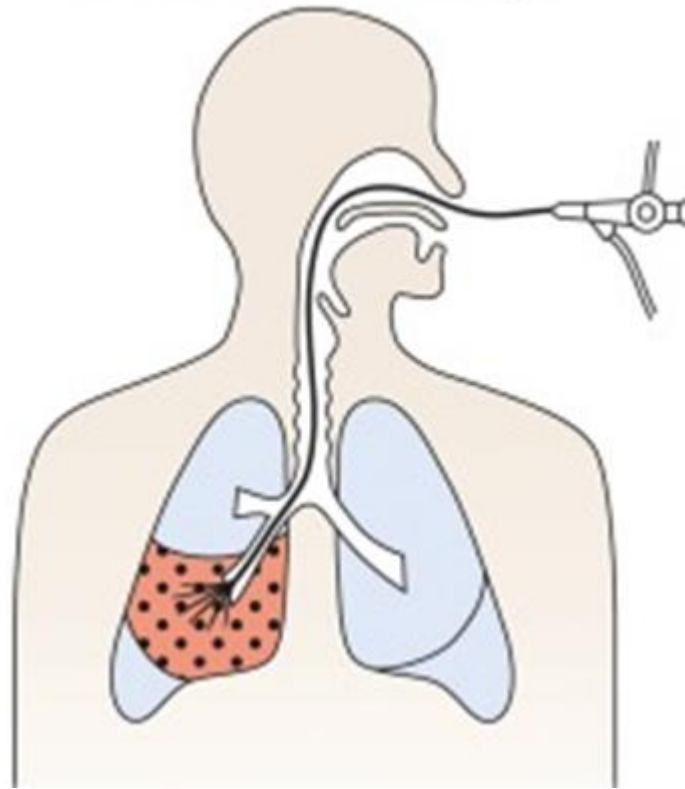
Paucigranulocytic
asthma

Endobronchial biopsy



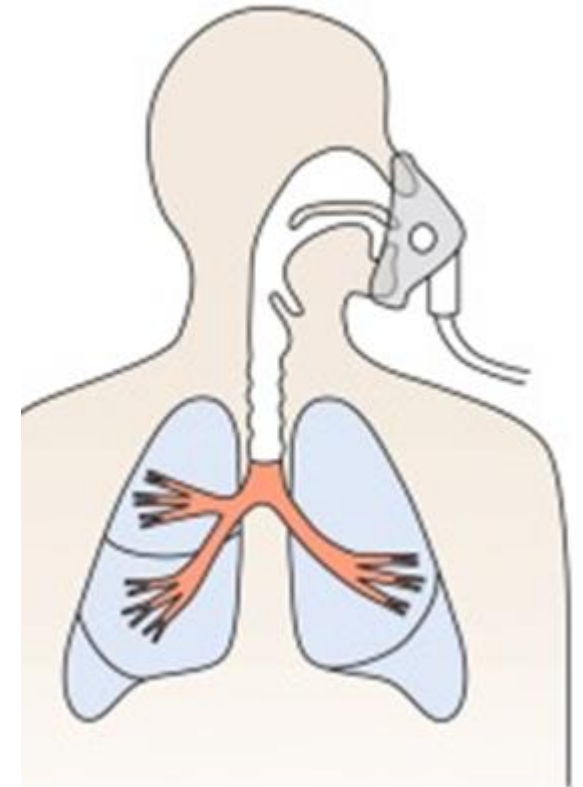
Eosinophils $> 237 \mu\text{m}^2$

Bronchoalveolar lavage



Eosinophil count $> 2\%$

Induced sputum



Eosinophil count $> 2-3\%$

Standard procedure: step by step

Induced sputum

1. Explain the procedure in detail to the subject (rinse mouth before procedure, saline inhalation with tidal breathing, saliva handling during inhalation; after 5 min intervals cough and try to expectorate into the sputum cup).
2. Set nebuliser (output $\sim 1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$), fill it with sterile saline solution (usually with concentration of 4.5%).
3. Measure baseline (pre-salbutamol) FEV₁ (or PEF).
4. Premedicate the subject with inhaled salbutamol (200 μg) and repeat FEV₁ (or PEF) measurement after 10 min.
5. Start nebulisation and ask the subject to perform tidal breathing (set the clock for 15–20 min). Ask the patient to perform inhalation for 5 min intervals followed by coughing and expectoration (the clock should be stopped at each coughing episode). Encourage the subject to cough and spit at any time during the induction if he/she feels the urge to do so.
6. After each 5 min interval carry out FEV₁ (or PEF) repeat spirometry. If FEV₁ or PEF falls more than 20% from the post-salbutamol value, stop the procedure. If induction is stopped due to an adverse effect (or for any other reason), record the total induction time.

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

Biomarker: FeNO, Blood eosinophil

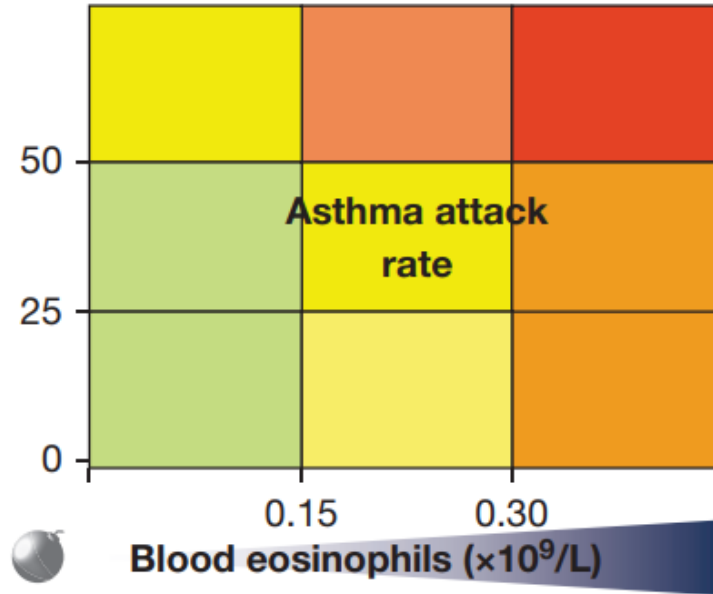
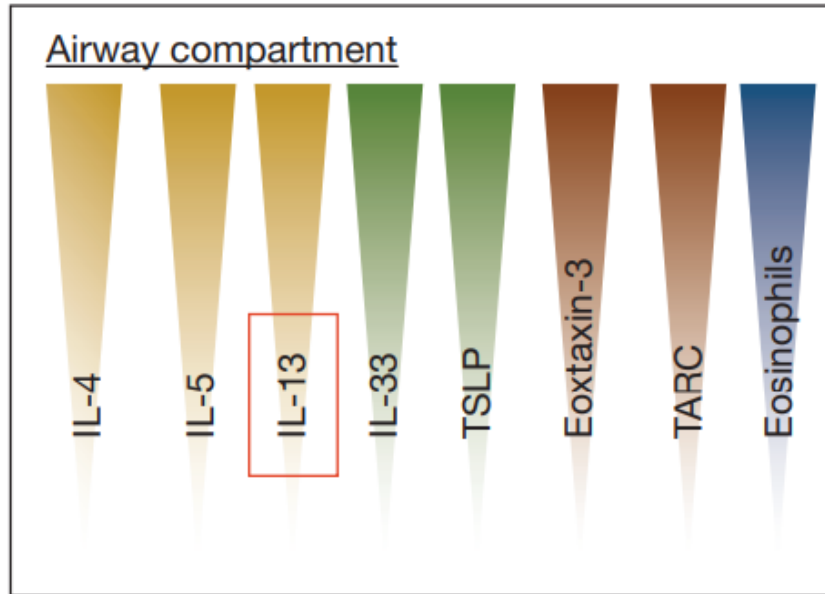
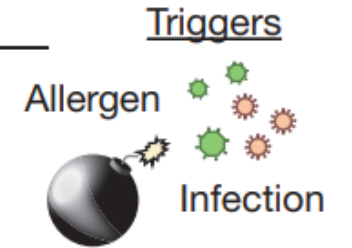
Difficult-to-treat asthma



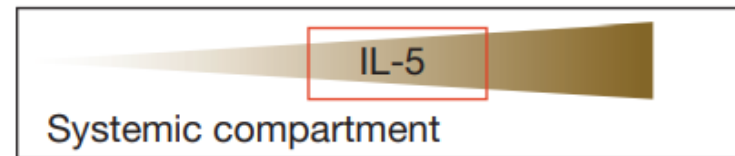
FeNO suppression test / Biomarker directed therapy

~~ICS-responsive / nonadherent asthma~~

ICS-resistant T2-inflammation



- Causal mechanism for \uparrow biomarker
- Correlation



Diagnostic accuracy of FeNO in asthma and predictive value for inhaled corticosteroid responsiveness: A prospective, multicentre study

Antonius Schneider,^{a,1*} Benjamin Brunn,^{a,1} Alexander Hapfelmeier,^{a,b} Konrad Schultz,^c Christina Kellerer,^a and Rudolf A. Jörres^d

Patient group	FeNO	Sensitivity [%] (95%CI)	Specificity [%] (95%CI)	PPV [%] (95%CI)	NPV [%] (95%CI)	Youden	n
Primary outcome: diagnostic accuracy of FeNO	>70	0.15 (0.10-0.21)	0.99 (0.95-1.00)	0.92 (0.75-0.99)	0.51 (0.45-0.57)	0.14	26
	>50	0.24 (0.18-0.32)	0.99 (0.95-1.00)	0.95 (0.83-0.99)	0.54 (0.48-0.60)	0.23	41
	>40	0.32 (0.25-0.39)	0.97 (0.93-0.99)	0.93 (0.82-0.98)	0.57 (0.50-0.63)	0.29	55
	>37	0.34 (0.27-0.42)	0.96 (0.91-0.98)	0.90 (0.80-0.96)	0.57 (0.51-0.63)	0.30	61
	>35	0.37 (0.29-0.45)	0.95 (0.90-0.98)	0.89 (0.79-0.96)	0.58 (0.51-0.64)	0.32	66
	>34	0.38 (0.30-0.46)	0.95 (0.90-0.98)	0.90 (0.80-0.96)	0.58 (0.52-0.65)	0.33	68
	>33	0.40 (0.32-0.48)	0.93 (0.87-0.96)	0.85 (0.75-0.92)	0.58 (0.52-0.65)	0.32	75
	>32	0.42 (0.34-0.50)	0.93 (0.87-0.96)	0.86 (0.76-0.93)	0.59 (0.52-0.66)	0.34	78

European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults

PICO 3: Can measuring fractional exhaled nitric oxide (FeNO) help diagnose asthma in adults with episodic/chronic suggestive symptoms?

Recommendation

- In patients suspected of asthma, in whom the diagnosis is not established based on the initial spirometry combined with bronchodilator reversibility testing, the TF suggests measuring the fraction of exhaled nitric oxide (FeNO) as part of the diagnostic work-up of adults aged >18 years with suspected asthma (conditional recommendation for the intervention, moderate quality of evidence)

European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults

- A cut-off value of 40 ppb offers the best compromise between sensitivity and specificity while a cut-off of 50 ppb has a high specificity >90% and is supportive of a diagnosis of asthma
- A FeNO value <40 ppb does not rule out asthma and similarly high FeNO levels themselves do not define asthma
- FeNO values are markedly reduced by smoking, impaired airway calibre, treatment with ICS or anti-IL4/IL13-receptor alpha antibody

중증천식

- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음
: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

FeNO ≥ 20 , Blood eosinophil $\geq 150\mu\text{l}$, Sputum eosinophil $>2\%$

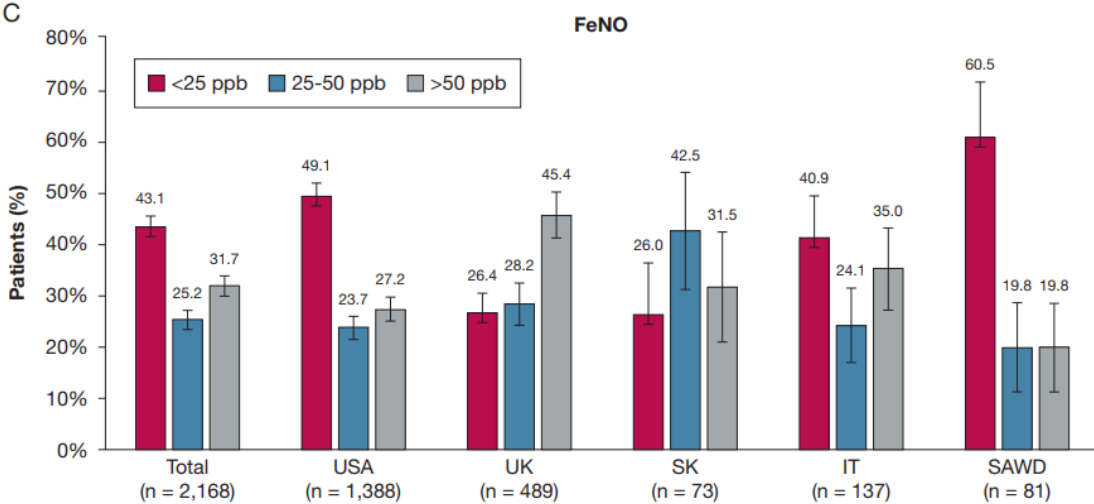
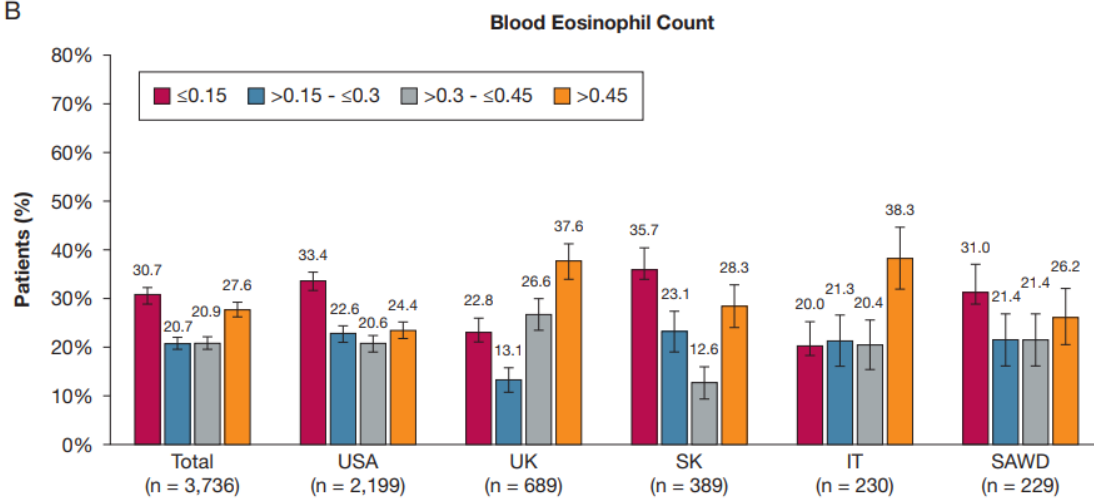
Confirming atopy: skin-prick testing, allergen-specific IgE

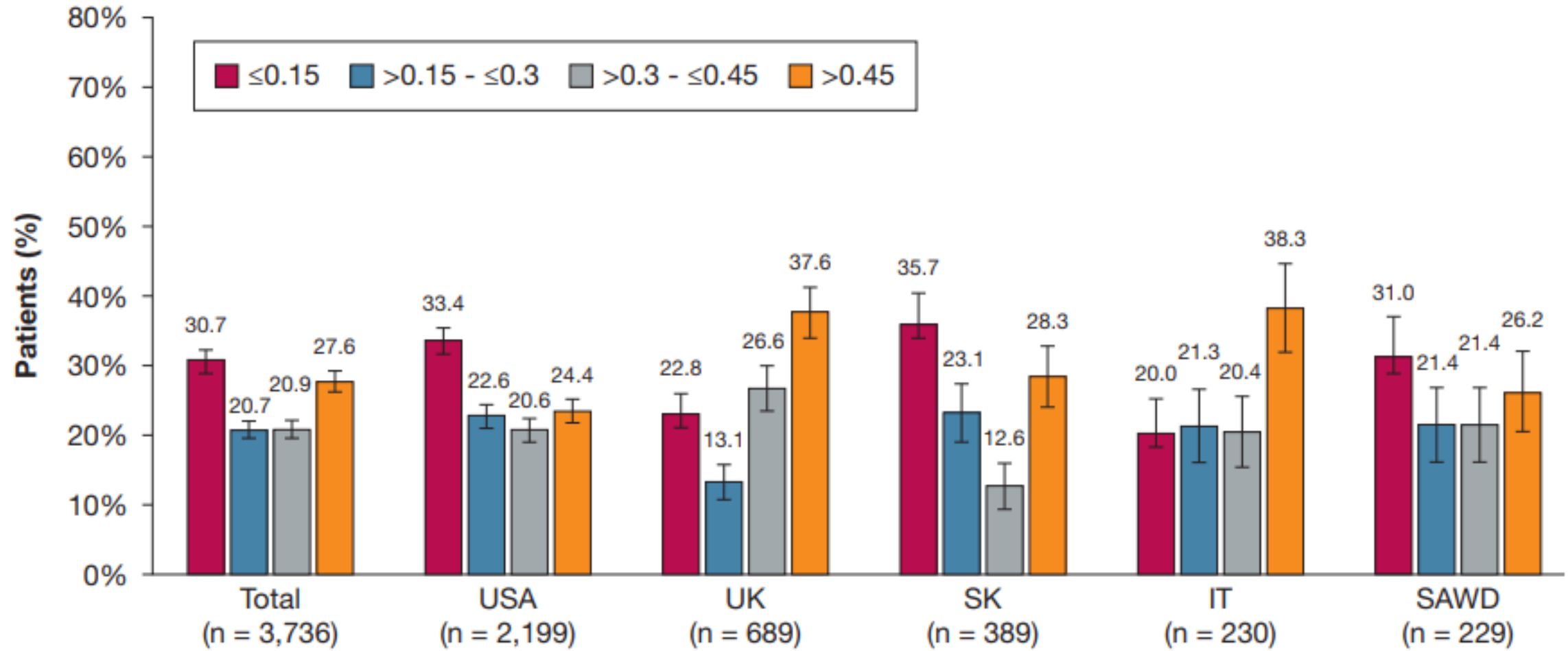
Characterization of Severe Asthma Worldwide

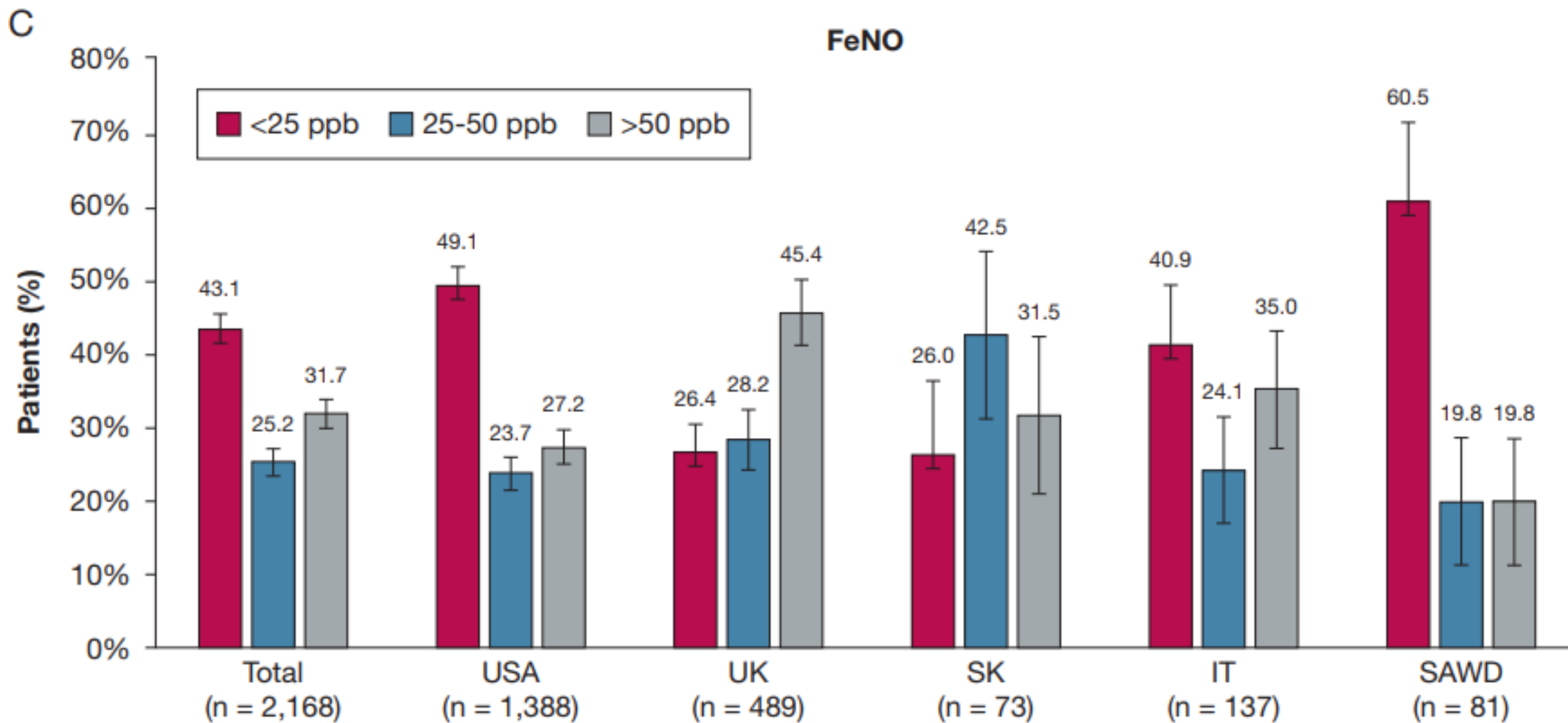
Data From the International Severe Asthma Registry



The prevalence of subtypes of T2 high asthma in severe asthma



B**Blood Eosinophil Count**



1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음

: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

2. 중증천식의 추가치료

2형 염증성 천식

비 2형 염증성 천식

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음

: 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$, FeNO $\geq 20\text{ppb}$, 객담 호산구 $\geq 2\%$, 알레르기 항원에 의해 유발, 전신스테로이드 유지요법 필요
(가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 호산구와 FeNO를 3번이상 반복 측정하여 결정)

2. 중증천식의 추가치료

2형 염증성 천식

비 2형 염증성 천식

- 다음 추가치료 고려
 - LAMA 혹은 azithromycin
 - 저용량 전신스테로이드 추가
 - 비효과적 추가치료 중지
- 기관지열성형술 고려

2. 중증천식의 추가치료

2형 염증성 천식

생물학적제제의 투여가 가능한 상황인가?

가능

불가능

비 2형 염증성 천식

- 다음 추가치료 고려
 - LAMA 혹은 azithromycin
 - 저용량 전신스테로이드 추가
 - 비효과적 추가치료 중지
- 기관지열성형술 고려

	Anti-IgE	Anti-IL5/Anti-IL5R	Anti-IL4R
약제 접합성	<ul style="list-style-type: none"> • 알레르기피부반응검사 혹은 특이IgE 양성 • 총 혈청 IgE와 체중이 사용 가능 용량 범위 • 지난해 악화 병력 	<ul style="list-style-type: none"> • 지난해 악화 병력 • 혈중 호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 $\geq 300/\mu\text{l}$ 	<ul style="list-style-type: none"> • 지난해 악화 병력 • 혈중호산구 $\geq 150/\mu\text{l}$ 또는 FeNO $\geq 25\text{ppb}$ 또는 • 전신스테로이드 유지가 필요한 경우
좋은 반응이 예측 되는 경우	<ul style="list-style-type: none"> • 혈중 호산구 $\geq 260/\mu\text{l}$ ++ • FeNO $\geq 20\text{ppb}$ + • 알레르기 관련 증상 + • 소아-발병 천식 + 	<ul style="list-style-type: none"> • 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • 지난 해에 악화가 많을수록 +++ • 성인-발병 천식 ++ • 비용종 ++ 	<ul style="list-style-type: none"> • 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • FeNO가 높을수록 +++

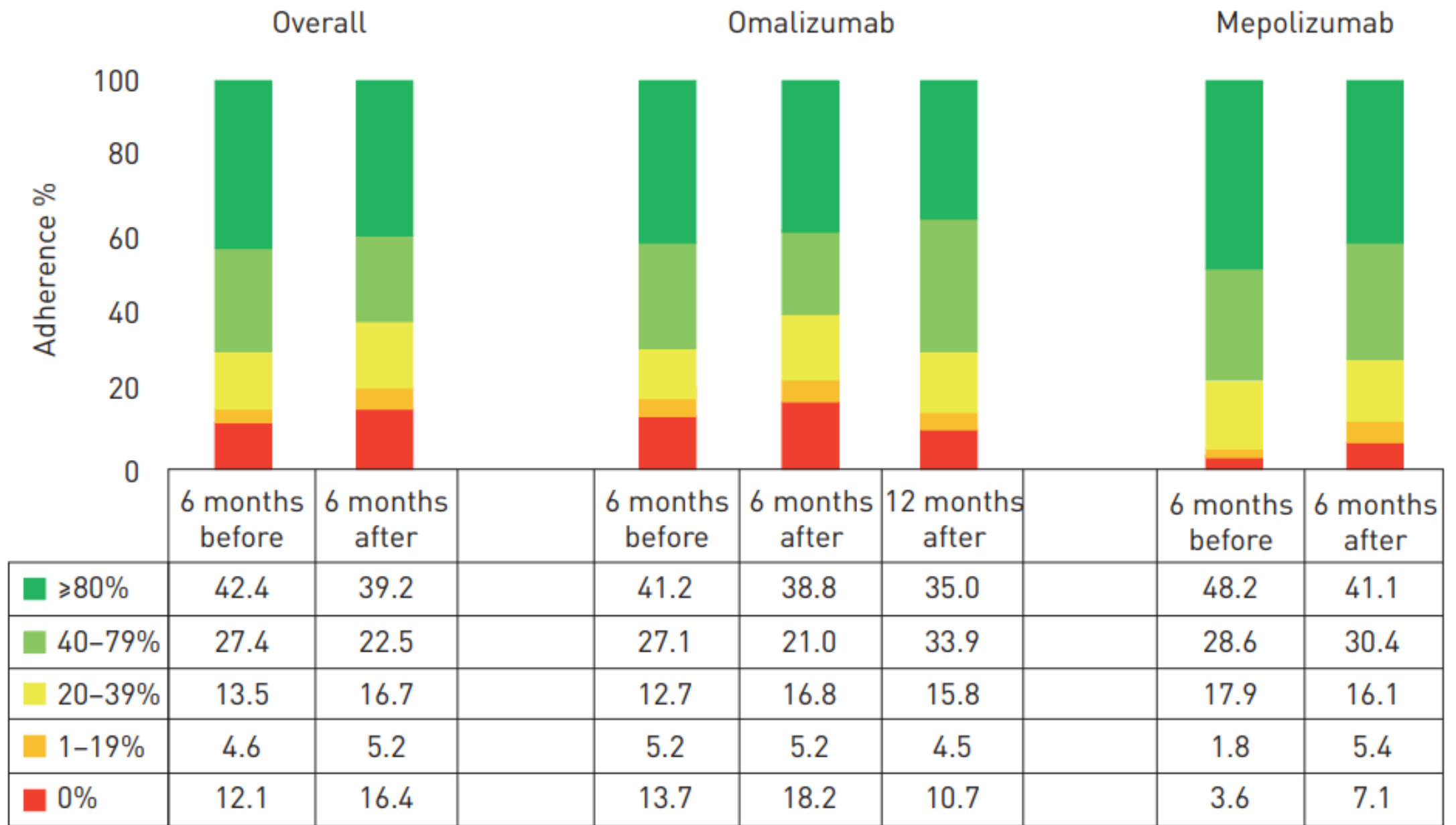
- 비생물학적제제 추가치료 고려
(LABA, LAMA, LTRA, azithromycin)
- 비효과적 추가치료 중지
- 저용량 전신스테로이드 추가고려

Contents

- 1 중증 천식의 정의
- 2 중증 천식의 역학과 부담
- 3 난치성/중증 천식의 평가 및 관리
- 4 중증 천식의 표현형
- 5 중증천식의 추가 치료
- 6 치료반응 평가 및 지속 여부 결정**

3. 치료반응 평가 및 지속 여부 결정

- 생물학적제제 사용 시작 3-4개월, 첫 평가후 3-6개월마다 다음 항목을 평가
 - 천식 증상 조절, 천식 악화의 빈도 및 중등도, 폐기능 등
 - 2형 염증반응과 관련된 동반 질환: 비염, 아토피피부염 등
 - 약물 사용: 전신스테로이드를 비롯한 치료약물의 강도 및 그 이상반응
 - 환자 만족도



경청해 주셔서 감사합니다.