Management of Severe Asthma: Updates from the KATRD Guidelines

SNUH SMG-SNU BORAMAE MEDICAL CENTER

Speaker

Hyun Woo Lee
(Seoul National University College of Medicine,
Seoul Metropolitan Government Boramae Medical Center)

Contents

- Diagnosis and epidemiology
- Phenotype assessment
- Treatment for T2-High severe asthma
- Treatment for non-T2 severe asthma
- Evolving treatment goals

Contents

- **Diagnosis and epidemiology**
- Phenotype assessment
- Treatment for T2-High severe asthma
- Treatment for non-T2 severe asthma
- Evolving treatment goals

중증 천식의 정의와 역학

단원 VI

중증 천식

- 난치성 천식(difficult-to-treat asthma)은 중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 경우 또는 증상 조절 및 악화 위험 감소를 위하여 고용량 흡입스테로이드 이상의 치료가 필요한 경우를 말한다.
- 중증 천식(severe asthma)은 난치성 천식 중 최적화된 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 치료에 대한 순응도가 양호하고 기여 요인(예: 부적절한 흡입기 사용)들을 교정했음에도 불구하고 조절되지 않거나, 고용량 치료를 감소시킬 때 악화되는 천식을 의미한다. 천식 환자의 약 3-10%가 중증 천식에 해당한다.
- 중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하고 이에 따라 추가 치료제를 선택한다.
- 2형 염증반응을 동반한 중증 천식인 경우 생물학적 제제 추가를 고려하고, 그렇지 않은 경우에는 비생물학적 제제 추가를 고려한다.
- 생물학적 제제를 추가하였을 경우 투여 시작 3-4개월 후, 이후 3-6개월마다 그 반응을 평가하여 투여 지속 여부를 결정하여야 한다.

1. 중증 천식의 정의

중증 천식의 정의에 대해 명확한 동의는 없으나, 고용량 흡입스테로이드 및 그 이상의 조절제를 쓰고도 조절이 잘 되지 않는 천식으로 정의된다. 영문 표기도 다양해서 "difficult-to-treat asthma, difficult-to-control asthma, therapy-resistant asthma, steroid-dependent resistant asthma, brittle asthma, refractory asthma, severe asthma" 등의 이름으로 불렸다. 최근 유럽 연구에 의하면, 25-45%의 환자들이 천식 조절 상태에 도달하지 못하고 있었으며[1], 환자 순응도를 철저히 관리한 임상연구에서도 20% 정도의 환자는 천식의 조절에 이르지 못하고 있었다[2]. 이렇듯, 천식의 높은 유병율과 잘 조절되지 않은 천식 환자의 비율이 적지 않은 점을 감안할 때, 중증 천식에 대한 치료들은 향후 지속적으로 중요한 과제가 될 것으로 보인다.

역사적으로 각 지침에서의 중증 천식의 정의는 다음과 같다(표 6-1).

2019년 GINA는 조절되지 않는 천식(uncontrolled asthma), 난치성 천식(difficult-to-treat asthma), 중증 천식(severe asthma)의 개념을 명확히 정리하여 발표하였고 이는 큰 변화 없이 2021년까지 이어지고 있다. GINA 2021에서 중증 천식의 정의는 아래와 같다[6].

- 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 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	중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 천식
	Severe asthma	고용량 흡입스테로이드 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절에도 불구하고 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 천식

- 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
- 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.

정리하면, 중증 천식의 진단을 위해서는 임상 병력과 진단적 검사를 토대로 하여 천식의 진단을 확실히 하여야 하며, 이때 천식으로 오인할 수 있는 다른 감별 질환들을 함께 고려하여야 한다. 또한 교정 또는 치료가 가능한 동반 질환에 대한 치료가 함께 이루어져야 하며, 천식 자체에 대한 치료의 최적화를 최소 3-6개월동안 거쳐야 한다[7]. 특히, 중증 천식으로 진단하기 전에 환자가 약물을 잘 사용하는지 약물 순응도의 확인이 매우 중요하다[8,9].

2. 중증 천식의 역학과 부담

중증 천식은 전체 천식 인구의 일부를 차지하지만, 높은 질병부담 및 사망률 등으로 인하여 천식 치료의 큰 부분을 차지하고 있는 문제이다. 일반적으로 전문가들의 추정에 따르면 전체 천식의 약 5-10% 가 중증 천식으로 추정되나[10,11], 각 연구에서의 정의가 다양하며 몇몇 역학 연구에서도 그 결과는 차이가 크다[7]. 일례로 29개 국가에서 증상 및 천식의

Definition of severe asthma

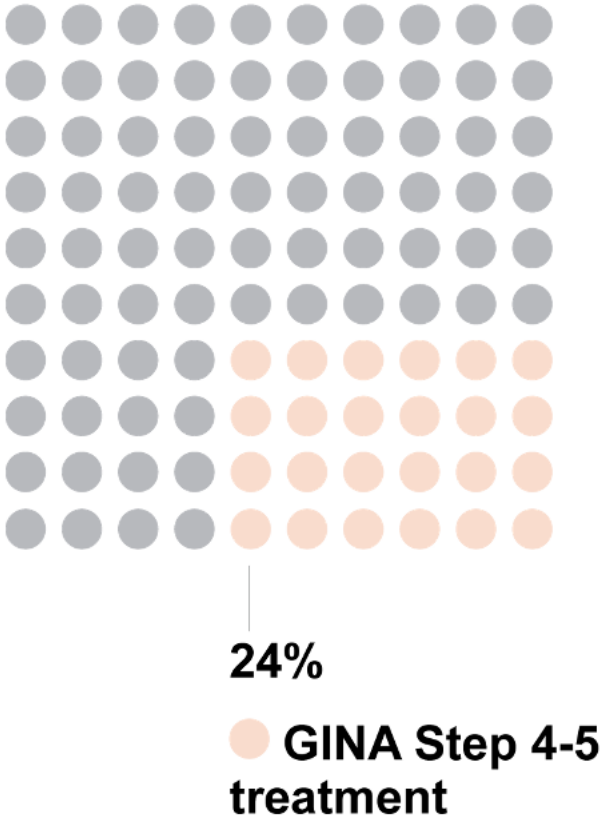
- "**고용량 흡입스테로이드 및 그 이상의 조절제**를 쓰고도 **조절이 잘 되지 않는** 천식"

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	중간 또는 고용량의 흡입스테로이드와 다른 조절제 또는 유지 용량의 경구용 스테로이드를 사용하는데도 불구하고 여전히 조절되지 않는 천식
	Severe asthma	고용량 흡입스테로이드 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절에도 불구하고 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 천식

Diagnosis of severe asthma

- 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

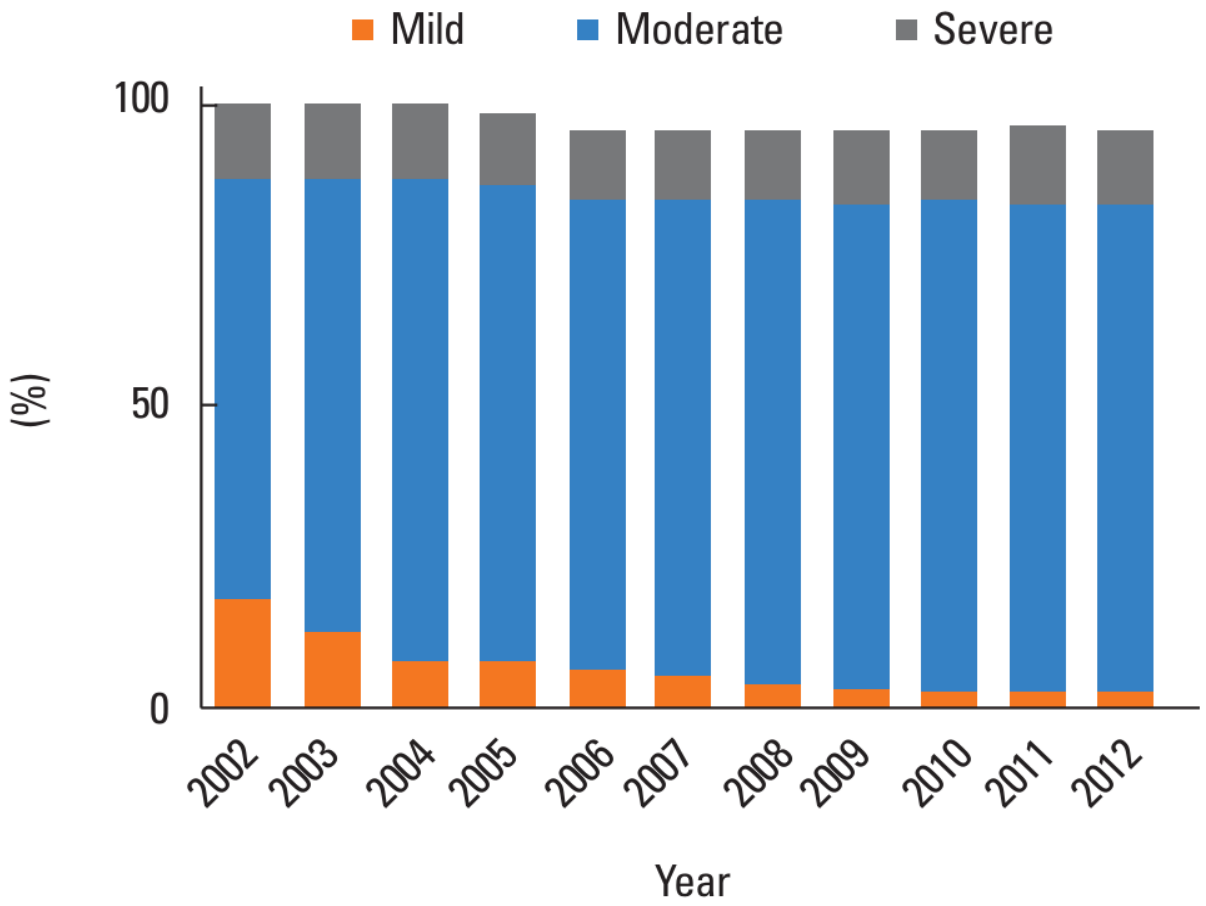
Proportion of severe asthma



GINA report 2026

Prevalence of severe asthma in Korea

- Prevalence of high-dose ICS user among elderly women: **11%**



Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Jul;10(4):387-396.

Contents

- Diagnosis and epidemiology
- **Phenotype assessment**
- Treatment for T2-High severe asthma
- Treatment for non-T2 severe asthma
- Evolving treatment goals

난치성/중증 천식의 평가 및 관리

조절정도, 치료 약제 등을 토대로 이루어진 Asthma Insights and Reality surveys (AIR) 연구에서, 성인의 중증 지속성 천식의 유병율은 아시아-태평양지역에서 약 12.5%, 서유럽에서 약 20.5% 로 보고되었다[12,13]. GINA에서는 약물의 지속적인 사용을 엄격하게 평가한 네덜란드의 연구를 바탕으로 천식에서 난치성 천식과 중증 천식이 차지하는 비율을 각 17%, 3.7%로 추정하였다[14].

또한 중증 천식의 질병 부담은 일반적인 천식에 비하여 상당히 크다. 상대적으로 적은 비율에도 불구하고 중증 천식의 누적 사망률은 일반적인 천식과 비교하여 1.5배 이상 더 높다고 보고되었으며[15], 소요되는 의료 비용 역시 훨씬 더 높은 것으로 보고되었다[16].

한국의 경우 최근 중증 천식의 정의에 따라 조사한 신뢰도가 높은 연구는 많지 않으나 몇몇 주목할 만한 연구들이 존재한다[7]. 국민건강보험공단 자료를 이용한 연구에서 천식 환자 중 3-5%가 입원을 경험하며 2-4%가 응급실을 방문한다고 보고되었으며[17], 고용량의 흡입스테로이드를 사용하는 중증 천식이 전체 천식의 약 11%를 차지한다는 보고가 있었다[18].

중증 천식의 사망률에 대한 국내 자료는 아직 미미한 실정이나, 경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD) 자료에 따르면 국내 천식의 표준 사망률은 인구 십만명당 4.2명으로 OECD 평균보다 3배가량 높으며[19], 이중 상당한 부분이 중증 천식과 연관이 있을 것으로 추정된다. 한 연구에 따르면 한국에서 중증 천식의 의료비용은 경증 천식과 비교하여 약 9배가량 더 높다고 보고되었다[20].

3. 난치성/중증 천식의 평가 및 관리

1) 진단 확인

(1) 전문가 혹은 중증 천식 클리닉에 의뢰하여야 할 경우

다음과 같은 경우에는 우선적으로 전문가 혹은 중증천식 클리닉에 의뢰할 것을 고려한다.

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

(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

(3) 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

중증 천식이 의심되는 환자의 12-50%에서 최종적으로 천식으로 진단되지 않기 때문에 정확한 진단 확인이 매우 중요하다[21]. 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 표3-5를 참고한다.

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)
- 최적이 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환: 비만, 만성 비부비동염, 위식도역류, 수면무호흡증, 기관지확장증, 만성폐쇄성폐질환, 심장질환
- 수정 가능한 위험 요인 및 유발 요인: 흡연, 전자담배, 알레르겐 노출, 실내외 대기오염, 베타차단제, NSAID
- 속효성베타작용제의 규칙적 사용 혹은 과용
- 불안, 우울증, 사회 및 경제적 문제
- 약물 부작용

3) 천식 관리의 검토 및 최적화

천식, 동반 질환, 확인된 증상과 악화에 영향을 주는 요인에 대한 치료를 검토하고 최적화한다.

- 천식 자가관리교육을 제공하고 개인화된 천식행동지침을 가지고 있고 적용가능한지를 확인한다.
- 흡입 조절제 약물의 최적화: 흡입기가 환자에게 적합한지 확인한다. 환자의 흡입기 사용법을 확인하여 교육하고 방문할 때마다 흡입기 사용법을 다시 확인한다[22]. 의도적 또는 비의도적인 치료에 대한 순응도 저하에 대해서 환자와 상의한다[23]. 악화 위험을 줄이기 위해서 가능하다면 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법으

Assessment of severe asthma

1) 진단 확인

(1) 전문가 혹은 중증 천식 클리닉에 의뢰하여야 할 경우

다음과 같은 경우에는 우선적으로 전문가 혹은 중증천식 클리닉에 의뢰할 것을 고려한다.

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

Assessment of severe asthma

(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

(3) 폐기능검사 등을 통한 객관적 진단

중증 천식이 의심되는 환자의 12-50%에서 최종적으로 천식으로 진단되지 않기 때문에 정확한 진단 확인이 매우 중요하다[21]. 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 표3-5를 참고한다.

Assessment of severe asthma

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)
- 최적이 아닌 치료 순응도 (최대 75%의 환자에서 관찰됨)
- 동반 질환: 비만, 만성 비부비동염, 위식도역류, 수면무호흡증, 기관지확장증, 만성폐쇄성폐질환, 심장질환
- 수정 가능한 위험 요인 및 유발 요인: 흡연, 전자담배, 알레르겐 노출, 실내외 대기오염, 베타차단제, NSAID
- 속효성베타작용제의 규칙적 사용 혹은 과용
- 불안, 우울증, 사회 및 경제적 문제
- 약물 부작용

Assessment of severe asthma

3) 천식 관리의 검토 및 최적화

천식, 동반 질환, 확인된 증상과 악화에 영향을 주는 요인에 대한 치료를 검토하고 최적화한다.

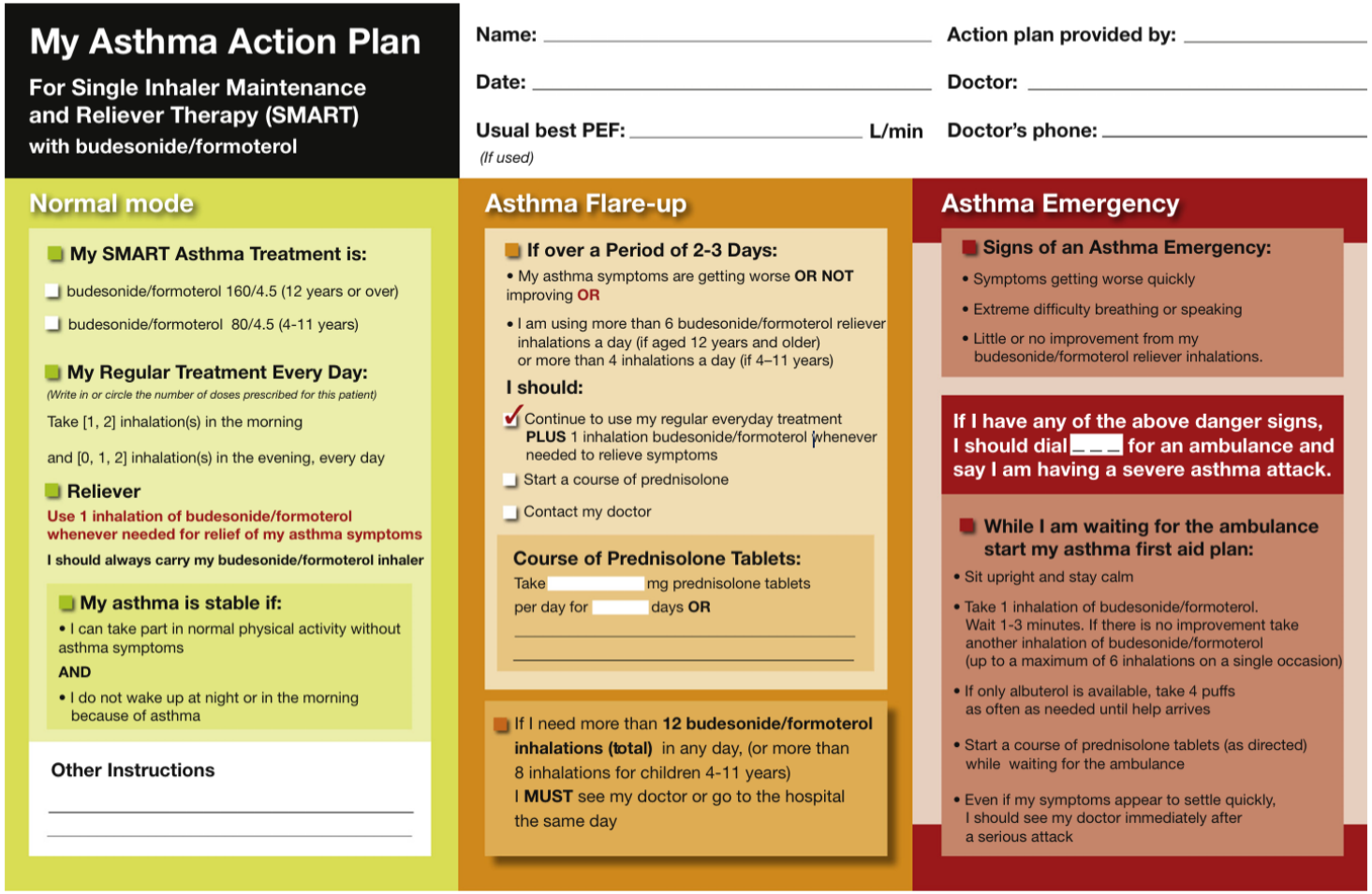
- 천식 자가관리교육을 제공하고 개인화된 천식행동지침을 가지고 있고 적용가능한지를 확인한다.
- 흡입 조절제 약물의 최적화: 흡입기가 환자에게 적합한지 확인한다. 환자의 흡입기 사용법을 확인하여 교육하고 방문할 때마다 흡입기 사용법을 다시 확인한다[22]. 의도적 또는 비의도적인 치료에 대한 순응도 저하에 대해서 환자와 상의한다[23]. 악화 위험을 줄이기 위해서 가능하다면 흡입스테로이드-formoterol 유지 및 완화 요법으로 전환한다[24].
- 환자에게 도움이 되는 경우, 동반질환, 조절 가능한 증상, 그리고 악화에 영향을 미치는 요인에 대한 치료를 한다. 천식을 악화시키는 약물은 피하도록 한다. 필요한 경우 정신 건강 문제도 관리하도록 한다.
- 금연, 운동, 체중감소 등 필요한 비약물적 추가 요법을 고려한다 (표4-2 참고).
- 중간/고용량 흡입스테로이드에 이전에 투여하지 않았던 지속성베타작용제, 지속성항콜린제, 항류코트리엔제 등 비생물학적 약물의 추가 투여를 고려한다.
- 현재 사용하고 있지 않은 경우, 고용량 흡입스테로이드-흡입지속성베타작용제를 3-6개월간 투여하고 반응을 평가한다.

Self action plan for severe asthma patients

3) 천식 관리의 검토 및 최적화

천식, 동반 질환, 확인된 증상과 악화에 영향을 주는 요인에 대한 치료를 검토하고 최적화한다.

- 천식 자가관리교육을 제공하고 개인화된 천식행동지침을 가지고 있고 적용가능한지를 확인한다.
- 흡입 조절제 약물의 최적화: 흡입기가 환자에게 적합한지 확인한다. 환자의 흡입기 사용법을 확인하여 교육하고 방문할 때마다 흡입기 사용법을 다시 확인한다[22]. 의도적 또는 비의도적인 치료에 대한 서 환자와 상의한다[23]. 악화 위험을 줄이기 위해서 가능하다면 흡입스테로이드-formoterol -



My Asthma Action Plan

For Single Inhaler Maintenance and Reliever Therapy (SMART) with budesonide/formoterol

Name: _____ Action plan provided by: _____

Date: _____ Doctor: _____

Usual best PEF: _____ L/min (If used) Doctor's phone: _____

Normal mode

My SMART Asthma Treatment is:

- ☐ budesonide/formoterol 160/4.5 (12 years or over)
- ☐ budesonide/formoterol 80/4.5 (4-11 years)

My Regular Treatment Every Day:

(Write in or circle the number of doses prescribed for this patient)

Take [1, 2] inhalation(s) in the morning

and [0, 1, 2] inhalation(s) in the evening, every day

Reliever

Use 1 inhalation of budesonide/formoterol whenever needed for relief of my asthma symptoms

I should always carry my budesonide/formoterol inhaler

My asthma is stable if:

- I can take part in normal physical activity without asthma symptoms

AND

- I do not wake up at night or in the morning because of asthma

Other Instructions

_____

_____

Asthma Flare-up

If over a Period of 2-3 Days:

- My asthma symptoms are getting worse **OR NOT** improving **OR**
- I am using more than 6 budesonide/formoterol reliever inhalations a day (if aged 12 years and older) or more than 4 inhalations a day (if 4–11 years)

I should:

- ☑ Continue to use my regular everyday treatment **PLUS** 1 inhalation budesonide/formoterol whenever needed to relieve symptoms
- ☐ Start a course of prednisolone
- ☐ Contact my doctor

Course of Prednisolone Tablets:

Take _____ mg prednisolone tablets per day for _____ days **OR**

_____

_____

If I need more than **12 budesonide/formoterol inhalations (total)** in any day, (or more than 8 inhalations for children 4-11 years) I **MUST** see my doctor or go to the hospital the same day

Asthma Emergency

Signs of an Asthma Emergency:

- Symptoms getting worse quickly
- Extreme difficulty breathing or speaking
- Little or no improvement from my budesonide/formoterol reliever inhalations.

If I have any of the above danger signs, I should dial ___ for an ambulance and say I am having a severe asthma attack.

While I am waiting for the ambulance start my asthma first aid plan:

- Sit upright and stay calm
- Take 1 inhalation of budesonide/formoterol. Wait 1-3 minutes. If there is no improvement take another inhalation of budesonide/formoterol (up to a maximum of 6 inhalations on a single occasion)
- If only albuterol is available, take 4 puffs as often as needed until help arrives
- Start a course of prednisolone tablets (as directed) while waiting for the ambulance
- Even if my symptoms appear to settle quickly, I should see my doctor immediately after a serious attack

Modified from Australian action plan with permission from National Asthma Council Australia and AstraZeneca Australia

2026 천식 진료지침
J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jan;10(1S):S31-S38

Assessment algorithm for severe asthma

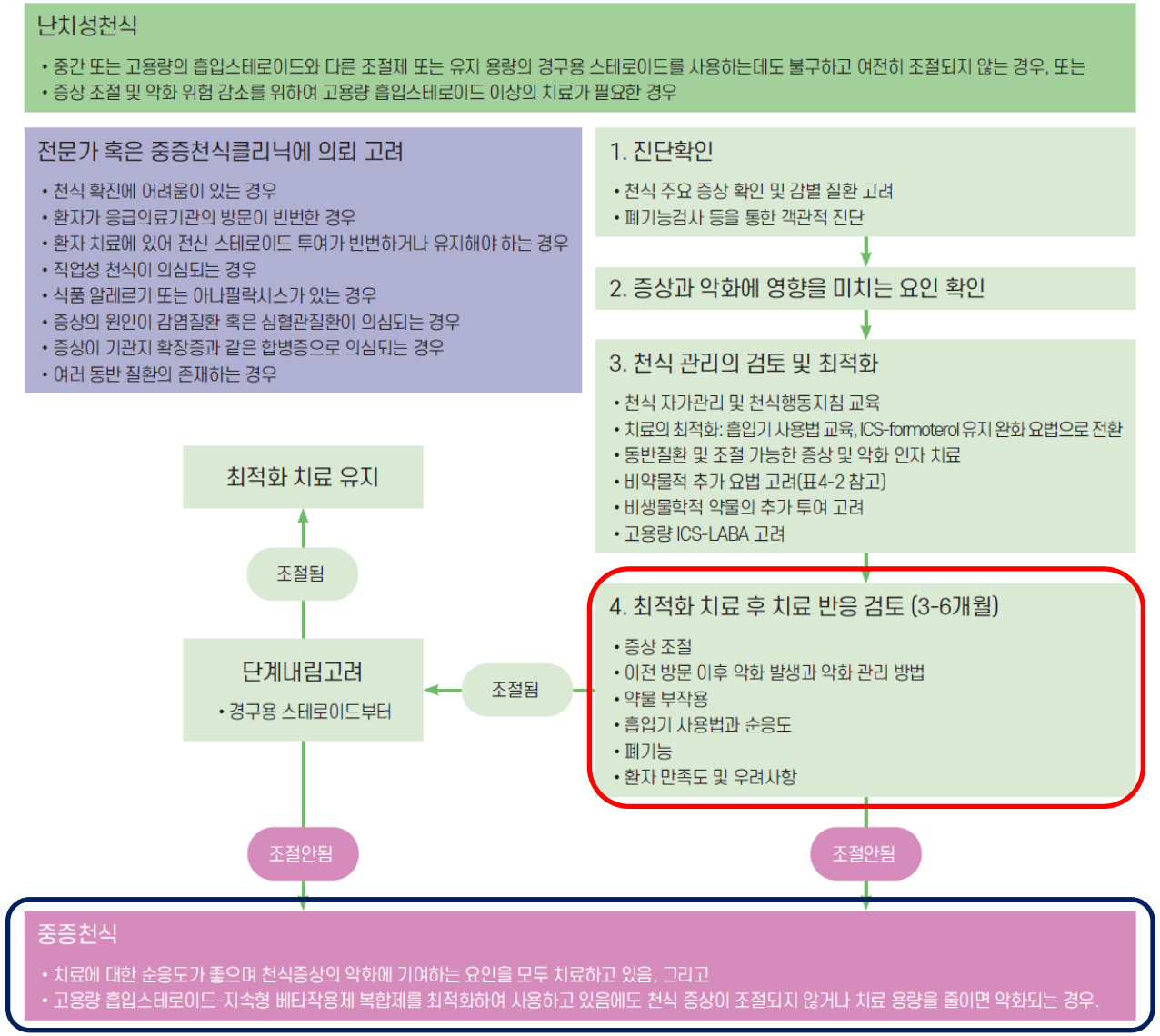
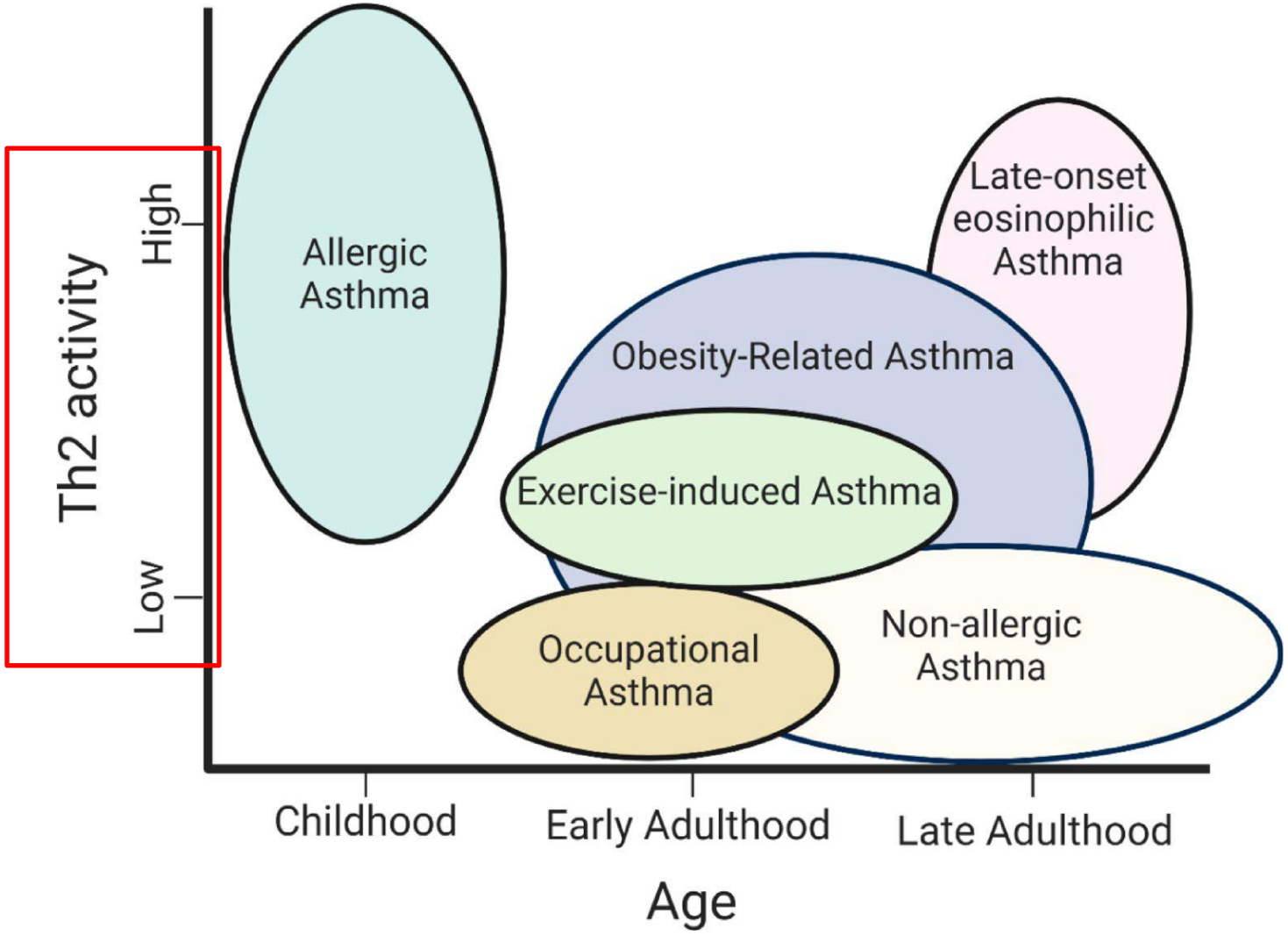


그림 6-1. 난치성 천식의 평가 및 관리 알고리즘

Various phenotypes of severe asthma



Lung. 2025 Dec 8;203(1):108.

Phenotype of severe asthma

4. 중증 천식의 표현형

중증 천식으로 진단된 환자는 염증형태에 따른 표현형을 평가하고 이에 따라 추가 치료제를 선택할 수 있다. 중증 천식의 염증 반응은 2형 염증과 비2형 염증으로 분류할 수 있다.

1) 2형 염증성 천식

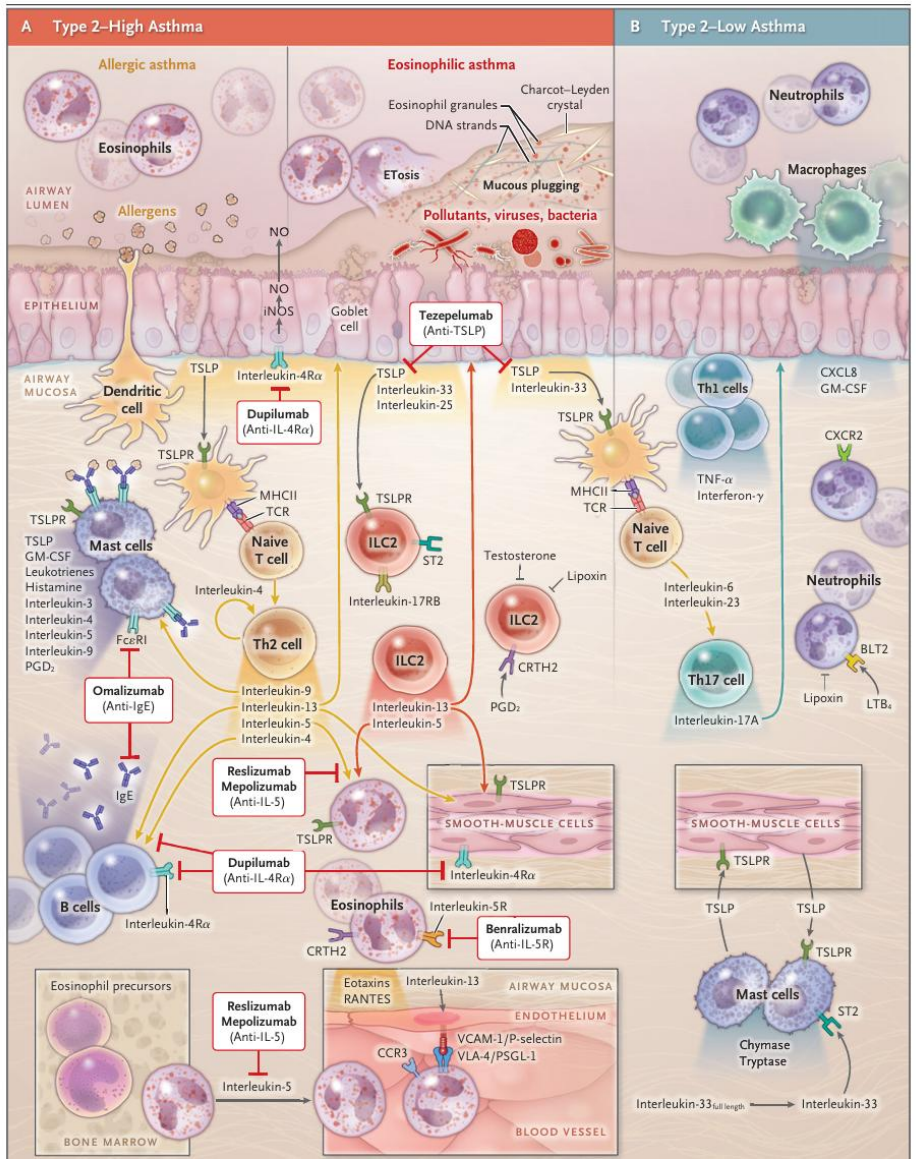
2형 염증은 천식의 환자의 50%-70%에서 나타난다[25-28]. 알레르기 항원에 의한 알레르기성 천식과 비알레르기 호산구성 천식 모두 2형 염증성 천식에 포함된다[29]. 호산구, Th2 세포, B 세포, type 2 innate lymphoid cells (ILC2), 그리고 호염기구 등이 2형 염증에 관여한다. 흡입 알레르기항원, 세균, 바이러스, 또는 자극성물질이 기도상피세포를 자극하면 thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33 등의 매개체가 활성화되고 이로 인해 분비되는 IL-4, IL-5, IL-13 등의 Th2 사이토카인이 2형 염증에 중요한 역할을 한다. IL-4와 IL-13은 호산구의 기도로의 이동을 촉진시키고 IL-5는 호산구의 분화 및 생존에 중요한 역할을 한다. 객담 및 혈액 호산구 수치, FeNO 수치, IgE는 2형 염증과 관련된 생물학적 지표이다[30,31]. 말초 혈액 및 객담 호산구 수치, FeNO와 같은 2형 염증 지표는 경구 스테로이드에 의해 억제될 수 있으므로, 가능하다면 이러한 검사는 경구 스테로이드 투여 전(단기 또는 유지요법 시작 전), 또는 경구 스테로이드 복용 종료 후 1~2주가 지난 시점, 또는 가능한 한 낮은 용량의 경구 스테로이드 상태에서 시행해야 한다[32].

대체로 2형 염증성 천식은 흡입스테로이드에 좋은 반응을 보이지만[33], 심한 2형 염증은 조절되지 않는 천식 증상과 삶의 질의 저하, 폐기능의 저하, 그리고 경구스테로이드 치료의 높은 필요성과 연관 있으며[34], 이로 인한 장기간 경구스테로이드 투여로 인해 발생하는 합병증이 큰 문제이다[16,35]. 2형 염증 천식 환자에서 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 비부비동염, 그리고 호산구성 식도염이 높은 빈도로 동반된다[36-38].

불응성 2형 중증 천식의 진단은 고용량의 흡입스테로이드 (또는 최소 용량의 경구스테로이드) 치료 중에 측정한 말초혈액 호산구치 ≥150/μl, FeNO ≥20 ppb, 객담호산구 ≥2%, 혹은 천식이 알레르기항원에 의해 유발되었을 경우 중 하나 이상을 만족할 경우에 고려해야 한다[25].

2) 비2형 염증성 천식

비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보인다. 일반적으로 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다. 비만, 흡연, 또는 직업성 천식이 이에 속한다.



2026 천식 진료지침

N Engl J Med. 2022 Jan 13;386(2):157-171.

천식 표현형 평가

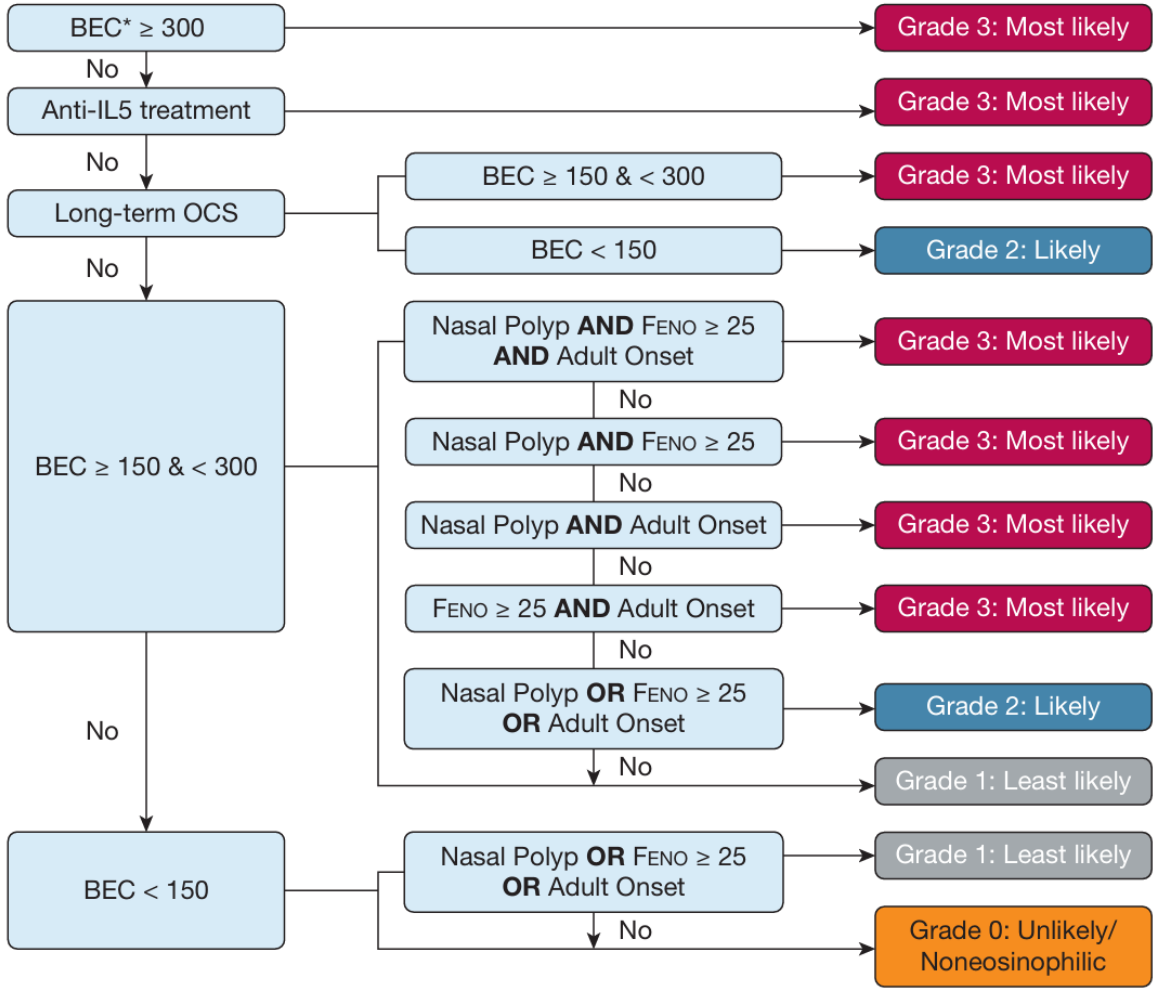
중증천식

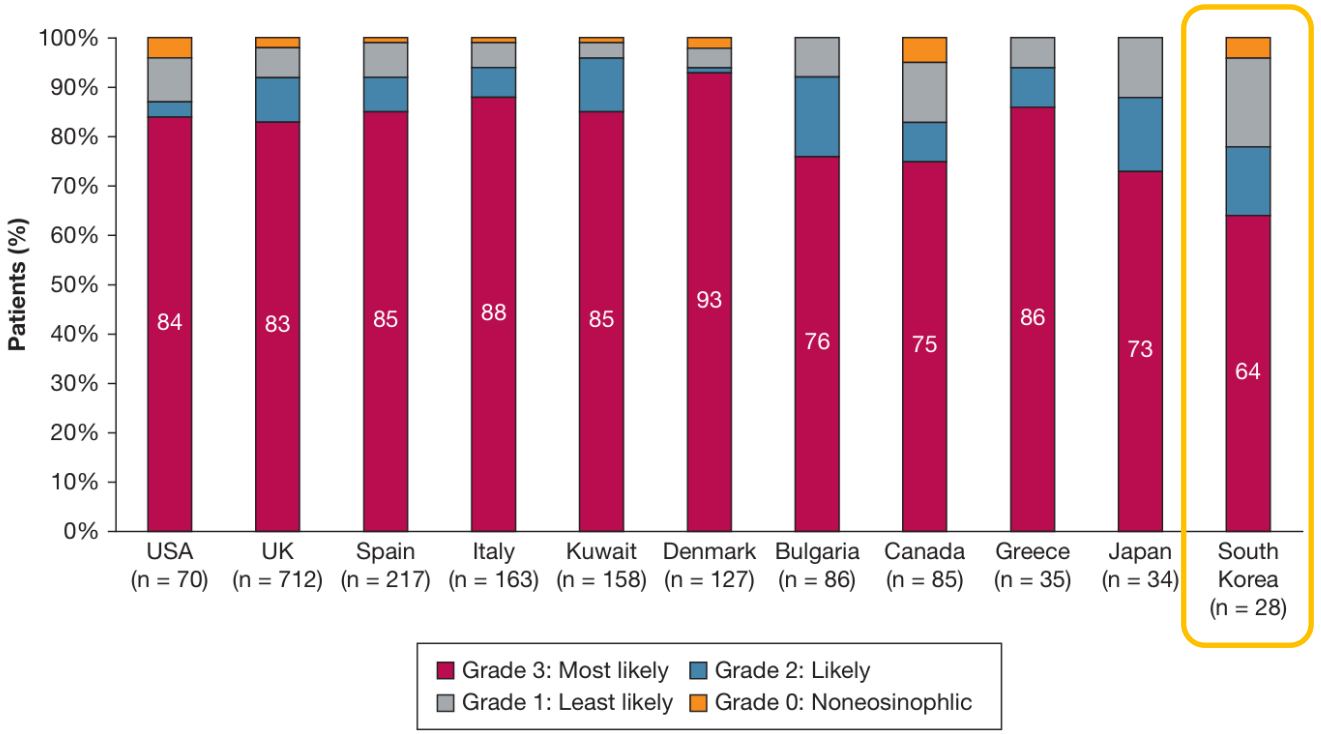
- 치료에 대한 순응도가 좋으며 천식증상의 악화에 기여하는 요인을 모두 치료하고 있음, 그리고
- 고용량 흡입스테로이드-지속형 베타작용제 복합제를 최적화하여 사용하고 있음에도 천식 증상이 조절되지 않거나 치료 용량을 줄이면 악화되는 경우.

1. 중증천식의 표현형 평가

- 다음 중 하나 이상 해당되는 경우 2형 염증성 천식의 가능성이 높음
  : 혈중 호산구 ≥ 150/μl , FeNO ≥ 20ppb, 객담 호산구 ≥ 2%, 알레르기 항원에 의해 유발 , 전신스테로이드 유지요법 필요
  (혈중 호산구 또는 FeNO가 상승되어 있지 않은 경우, 가능한 최소 용량의 전신스테로이드 용량에서 최소 1-2주 간격으로 3회까지 반복 측정한다.)

Eosinophilic severe asthma phenotype





Chest. 2021 Sep;160(3):814-830.

Contents

- Diagnosis and epidemiology
- Phenotype assessment
- **Treatment for T2-High severe asthma**
- Treatment for non-T2 severe asthma
- Evolving treatment goals

2형 중증 천식의 추가 치료

스테로이드 복용 종료 후 1~2주가 지난 시점, 또는 가능한 한 낮은 용량의 경구 스테로이드 상태에서 시행해야 한다[32].

대체로 2형 염증성 천식은 흡입스테로이드에 좋은 반응을 보이지만[33], 심한 2형 염증은 조절되지 않는 천식 증상과 삶의 질의 저하, 폐기능의 저하, 그리고 경구스테로이드 치료의 높은 필요성과 연관 있으며[34], 이로 인한 장기간 경구 스테로이드 투여로 인해 발생하는 합병증이 큰 문제이다[16,35]. 2형 염증 천식 환자에서 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 비부비동염, 그리고 호산구성 식도염이 높은 빈도로 동반된다[36-38].

불응성 2형 중증 천식의 진단은 고용량의 흡입스테로이드 (또는 최소 용량의 경구스테로이드) 치료 중에 측정한 말초혈액 호산구치 ≥150/㎕, FeNO ≥20 ppb, 객담호산구 ≥2%, 혹은 천식이 알레르기항원에 의해 유발되었을 경우 중 하나 이상을 만족할 경우에 고려해야 한다[25].

2) 비2형 염증성 천식

비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보인다. 일반적으로 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다. 비만, 흡연, 또는 직업성 천식이 이에 속한다.

5. 중증 천식의 추가 치료

동반질환을 치료하고, 흡입 스테로이드 사용에 문제가 없음에도 불구하고 증상이나 악화가 지속되는 중증 천식 환자에서는 추가 치료를 고려해야 한다. 비용-효과를 고려하여 우선 생물학적 제제 이외의 약물을 추가한다. 2형 염증 반응을 동반한 경우에는 고용량 ICS를 3-6개월간 유지한 후 재평가하며, 이후에도 조절되지 않을 경우 생물학적 제제 추가를 고려할 수 있다(그림 6-2).

1) 생물학적 제제 (biologics)

생물학적 제제는 2형 중증 천식의 추가 치료로 투여할 수 있으며 현재 국내에서는 항 IgE (omalizumab), 항 IL-5 (mepolizumab과 reslizumab)/항 IL-5R (benralizumab), 항 IL-4Rα (dupilumab)의 5가지 제제를 사용할 수 있다. 생물학적 제제는 2형 천식환자의 특성에 따라 치료효과가 다르지만 치료 전 반응을 예측할 수 명확한 생물학적 지표는 현재까지 없으며, 말초혈액과 객담 호산구 수, FeNO 수치, 2형 염증반응과 관련된 동반 질환, 그리고 비용 등을 잘 고려하여 약제를 선택해야 한다[30].

(1) 항 IgE 제제

항 IgE 제제(Omalizumab)는 알레르기 항원의 자극으로 유리된 IgE에 결합하여 IgE가 비만세포와 호염기구의 표면에 있는 IgE 고친화성 수용체에 결합을 방해하는 단일클론 항체이다[39]. 가장 먼저 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 생물학적 제제이며, 국내에서는 2020년도에 급여 적용이 되었다. 급여인정 기준은 성인 및 12세 이상 청소년 중증 알레르기성 천식 환자 중 고용량 흡입용 스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2

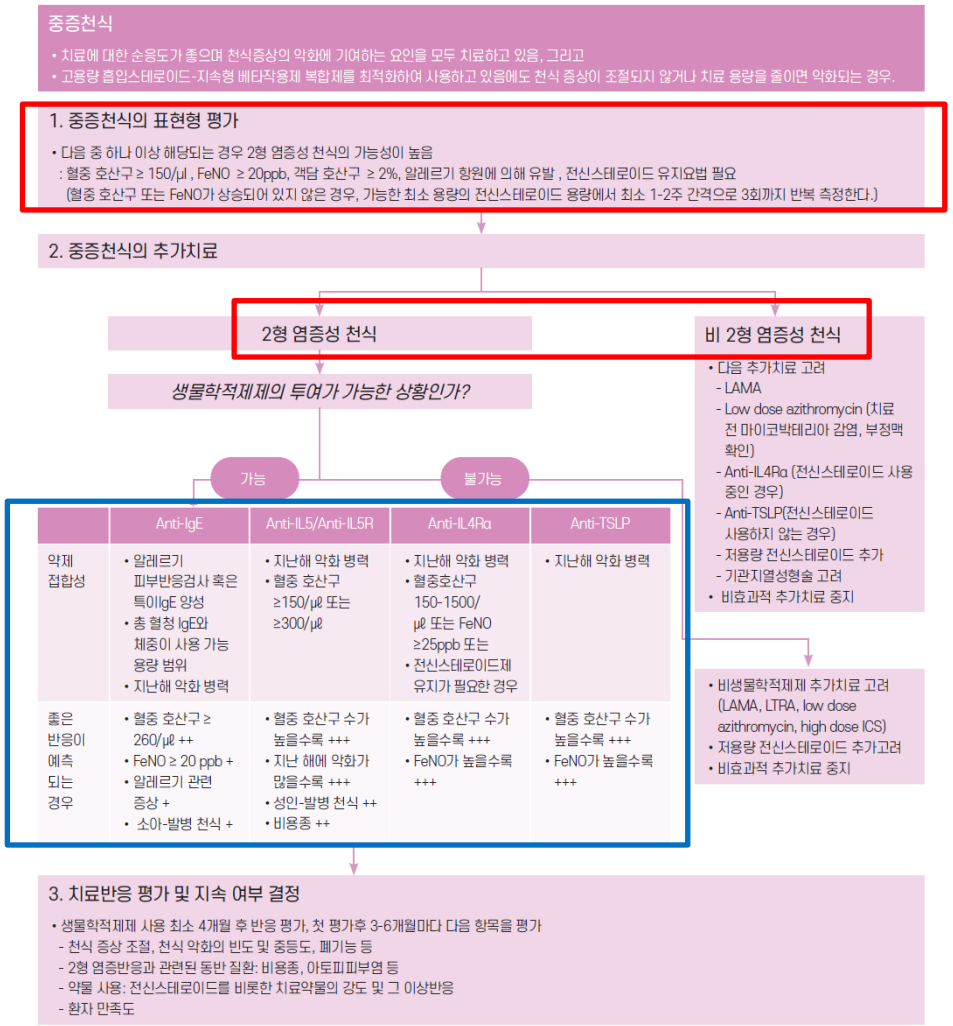


그림 6-2. 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘

Biologics for T2 high severe asthma

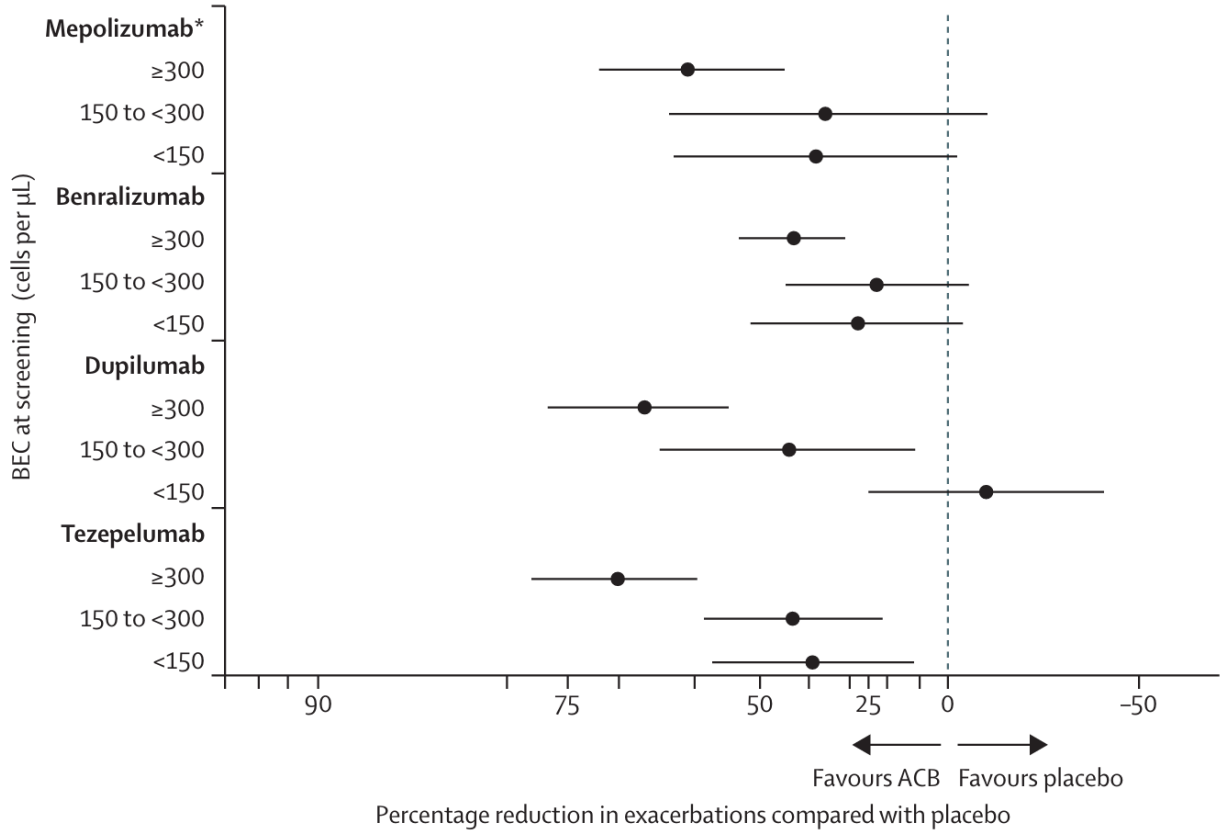
	Omalizumab[a]	Mepolizumab	Benralizumab	Reslizumab	Dupilumab	Tezepelumab
Target	IgE	IL-5	IL-5Rα	IL-5	IL-4Rα	TSLP
Mechanism of action	Prevents circulating IgE binding to high-affinity IgE receptor on mast cells and basophils, reducing degranulation	Binds to IL-5 and prevents binding to IL-5Rα on eosinophils	Binds to IL-5Rα on eosinophils and basophils, marking for cell-mediated cytotoxicity	Binds to IL-5 and prevents binding to IL-5Rα on eosinophils	Binds to receptor subunit shared by IL-4 and -13, blocking upstream signaling in type 2 cascade	Prevents TSLP binding to TSLP receptor on dendritic cells, mast cells, type 2 innate lymphoid cells, and T helper 2 cells
Administration route, dosing interval, and age[b]	SC every 2 or 4 wk, ≥6 y[c]	SC every 4 wk, ≥6 y	SC every 8 wk, ≥6 y[d]	Intravenous every 4 wk, ≥18 y	SC every 2 or 4 wk, ≥6 y[e]	SC every 4 wk, ≥12 y
Key biomarker eligibility criteria	Sensitization to a perennial aeroallergen and pretreatment total serum IgE	Peripheral blood AEC ≥150/μL	Peripheral blood AEC ≥150/μL	Peripheral blood AEC ≥400/μL	Peripheral blood AEC ≥150/μL	Effective across broad range of peripheral blood AECs, but higher AEC counts predict better responses
Potential adverse effects	Anaphylaxis occurs in ~0.2% of patients; SSLRs and EGPA reported	Herpes zoster reactivation; case reports of anaphylaxis	Case reports of anaphylaxis	Anaphylaxis occurs in 0.3% of patients	Transient blood eosinophilia, EGPA, and eosinophilic pneumonia; live vaccines should be avoided	Live vaccines should be avoided

JAMA. 2025 Oct 1. Online ahead of print.

Biomarkers for biologic agents

	Anti-IgE	Anti-IL5/Anti-IL5R	Anti-IL4Rα	Anti-TSLP
약제 접합성	• 알레르기 피부반응검사 혹은 특이IgE 양성 • 총 혈청 IgE와 체중이 사용 가능 용량 범위 • 지난해 악화 병력	• 지난해 악화 병력 • 혈중 호산구 ≥150/㎕ 또는 ≥300/㎕	• 지난해 악화 병력 • 혈중호산구 150-1500/㎕ 또는 FeNO ≥25ppb 또는 • 전신스테로이드제 유지가 필요한 경우	• 지난해 악화 병력
좋은 반응이 예측되는 경우	• 혈중 호산구 ≥ 260/㎕ ++ • FeNO ≥ 20 ppb + • 알레르기 관련 증상 + • 소아-발병 천식 +	• 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • 지난 해에 악화가 많을수록 +++ • 성인-발병 천식 ++ • 비용종 ++	• 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • FeNO가 높을수록 +++	• 혈중 호산구 수가 높을수록 +++ • FeNO가 높을수록 +++

2026 천식 진료지침



Lancet. 2025 Nov 8;406(10516):2282-2294.

Subset population with ≥2 AE & BEC ≥ 300/uL

	Mean reduction in AEX* *vs* placebo (95% CI)	Mean change in FEV_1 *vs* placebo (95% CI)	Mean improvement in ACQ score (95% CI)	Absolute difference in percentage of patients achieving remission with drug *vs* placebo†
Mepolizumab[23]	61% (45–72)	128 mL (25–232)	–0·73 (–0·95 to –0·50) ACQ-5	NA
Reslizumab‡[24]	65% (51–74)	223 mL (117–329)	–0·53 (–0·77 to –0·28) ACQ-6	NA
Benralizumab[25,26]	43% (31–53)	146 mL (82–206)	–0·29 (–0·43 to –0·16) ACQ-6	11–12%[44]
Dupilumab[45]	67% (55–77)	230 mL (150–310)	–0·44 (–0·24 to –0·64)† ACQ-5	15%[46]
Tezepelumab[28]	70% (60–78)	230 mL (150–310)	–0·50 (–0·69 to –0·31) ACQ-6	7%[47]

Lancet. 2025 Nov 8;406(10516):2282-2294.

Anti-IgE, Omalizumab

INNOVATE trial (2005)

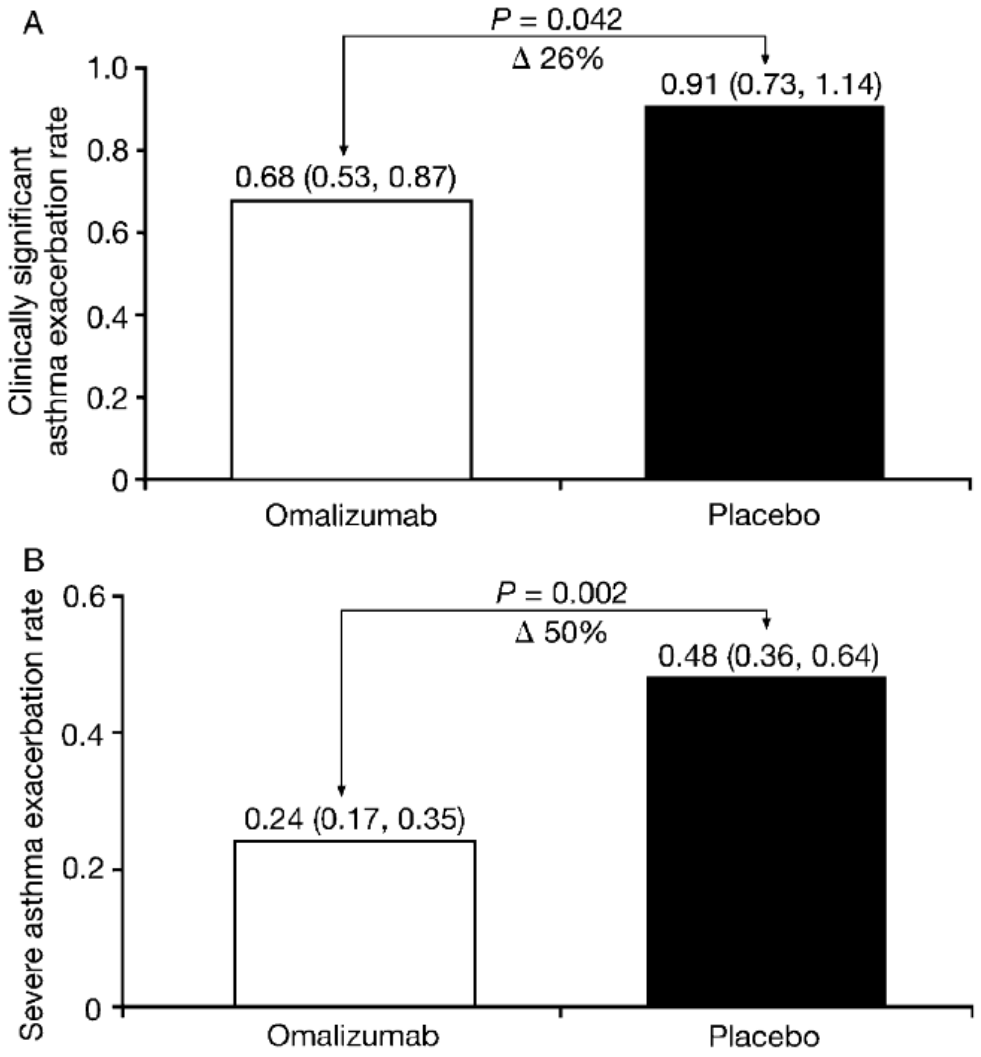
- **High-dose ICS/LABA**
- **RCT (28wks)**

N = 419
중증 알레르기 천식

- **Omalizumab SC** (Bwt & Total IgE based dosing)
- **Placebo SC**

Inclusion criteria

- ✓ Severe persistent asthma
- ✓ Atopy positivity + FEV1< 80%
- ✓ ≥2 prior exacerbation history

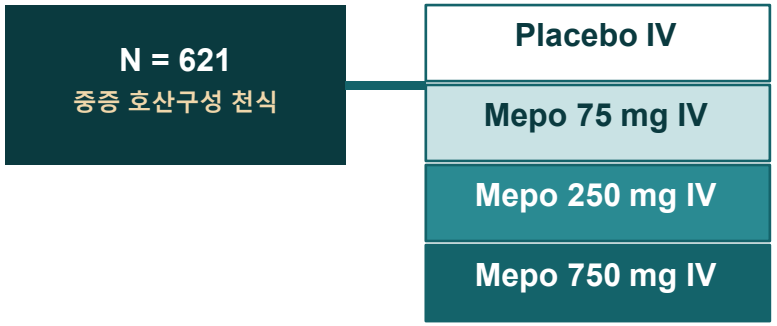


Allergy. 2005 Mar;60(3):309-16.

Anti-IL5, Mepolizumab IV

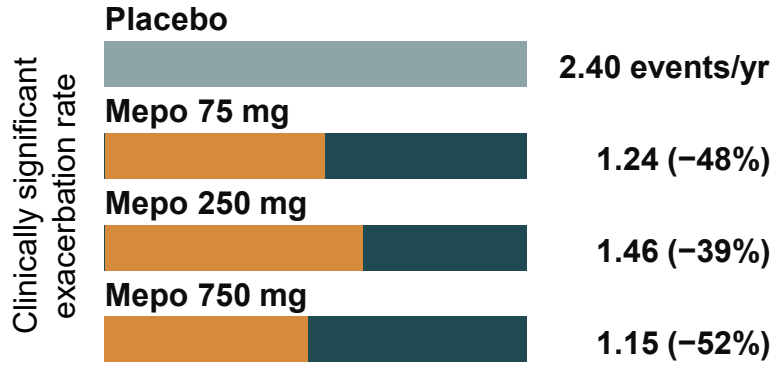
DREAM trial (2014)

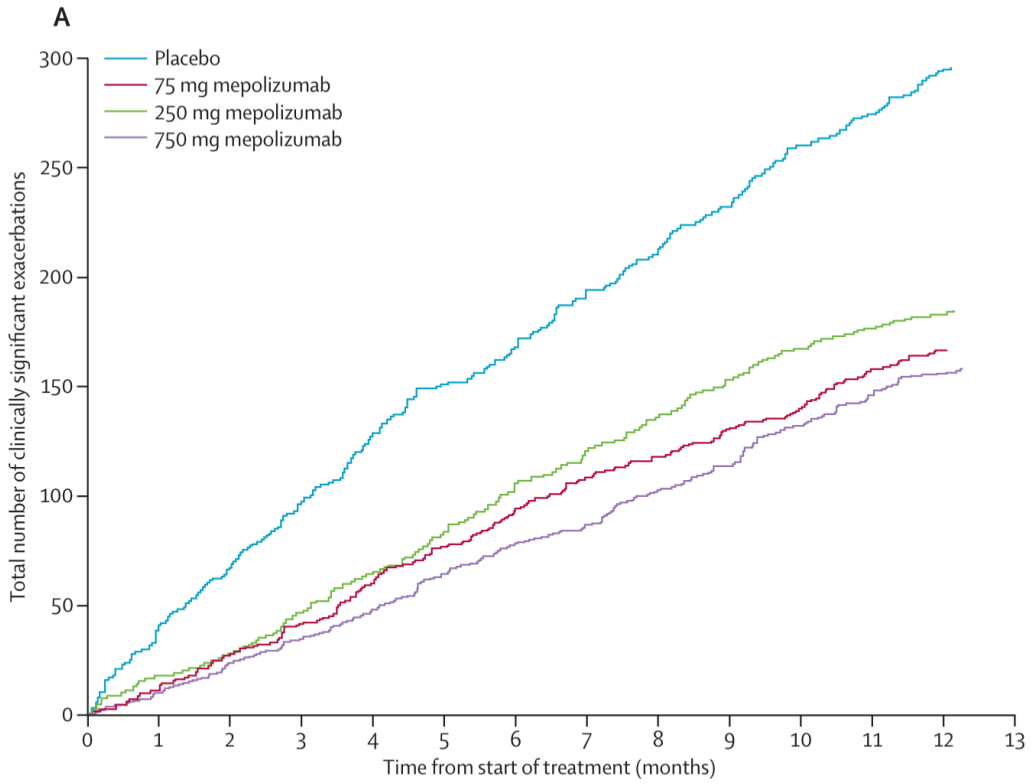
- High-dose ICS/LABA
- RCT (52wks)



Inclusion criteria

- ✓ Severe eosinophilic asthma
- ✓ Sputum Eosinophil ≥3% OR Blood Eosinophil ≥300/μL OR FeNO ≥50 ppb OR Aggravation after steroid tapering
- ✓ ≥2 prior exacerbation history





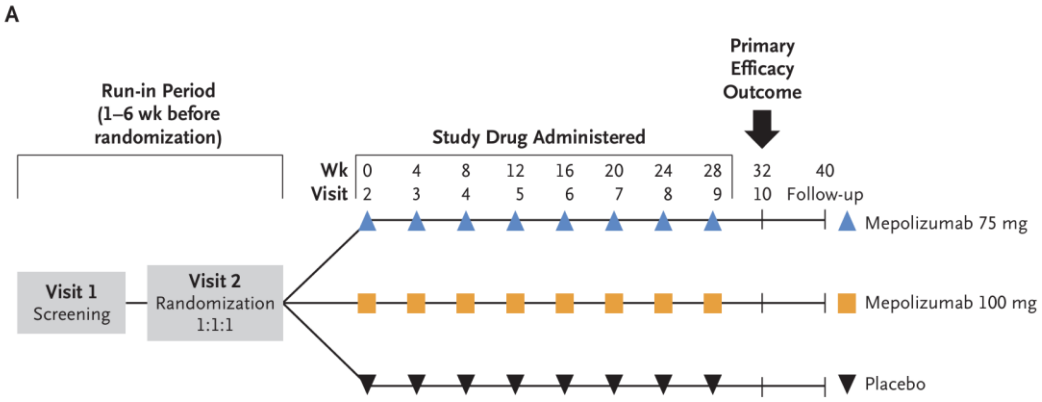
Lancet. 2012 Aug 18;380(9842):651-9.

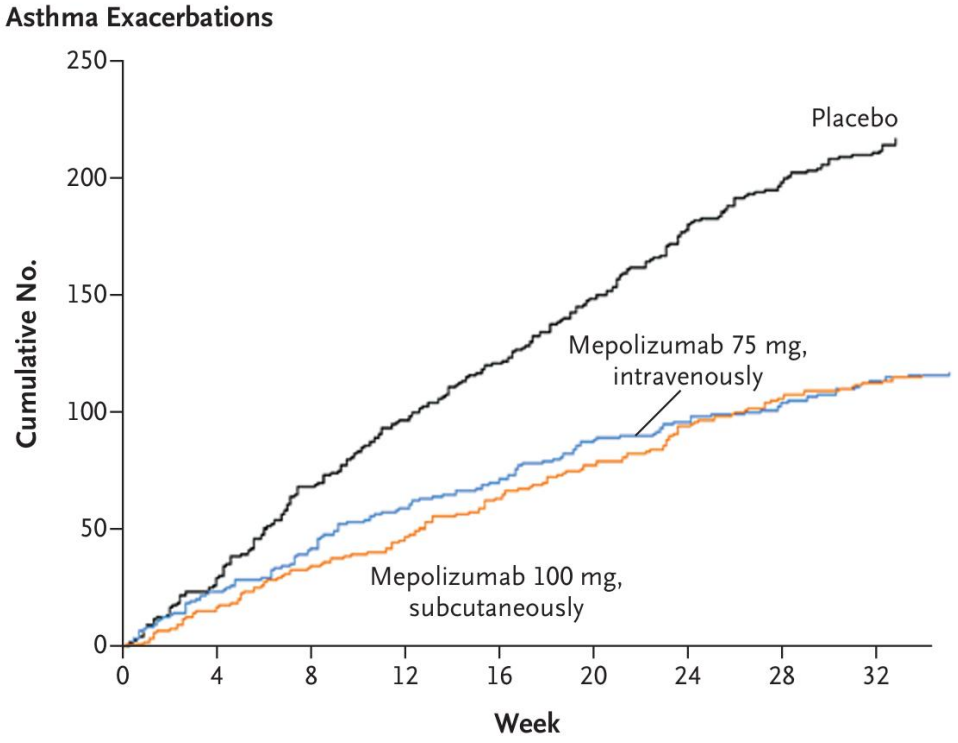
Anti-IL5, Mepolizumab IV ➔ SC

MENSA trial (2016)

- **High-dose ICS/LABA**
- **RCT (32wks)**
- **Mepo 100mg SC vs. Mepo 75mg IV**

Outcome	Placebo (N=191)	Intravenous Mepolizumab (N=191)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value	Subcutaneous Mepolizumab (N=194)	Difference from Placebo (95% CI)	P Value
Mean rate of clinically significant exacerbations	1.74	0.93	47 (28 to 60)†	<0.001	0.83	53 (36 to 65)†	<0.001
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization or emergency department visit	0.20	0.14	32 (–41 to 67)†	0.30	0.08	61 (17 to 82)†	0.02
Mean rate of exacerbations requiring hospitalization	0.10	0.06	39 (–66 to 77)†	0.33	0.03	69 (9 to 89)†	0.03





Inclusion criteria

- ✓ BEC ≥150 at screening or 300/μL during previous year
- ✓ ≥2 prior exacerbation history

N Engl J Med. 2014 Sep 25;371(13):1198-207.

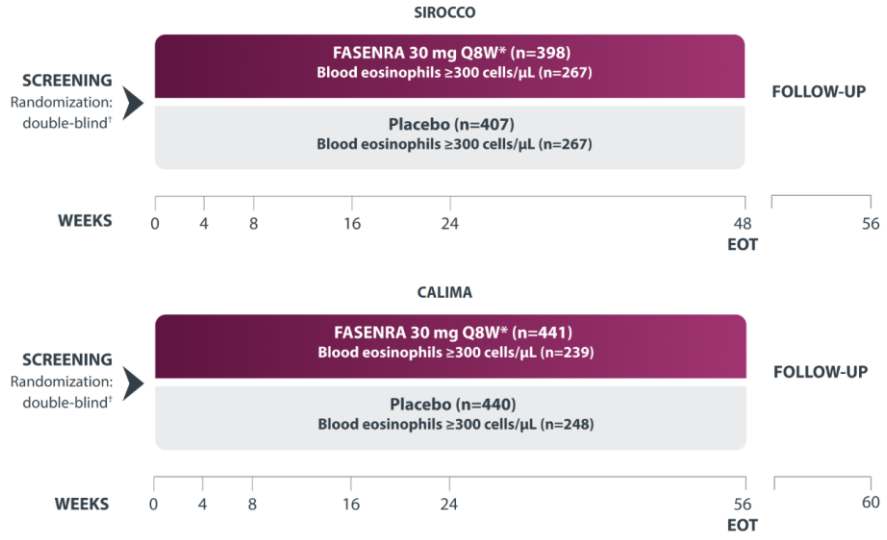
Anti-IL5R, Benralizumab for AE reduction

SIROCCO, CALIMA trials (2016)

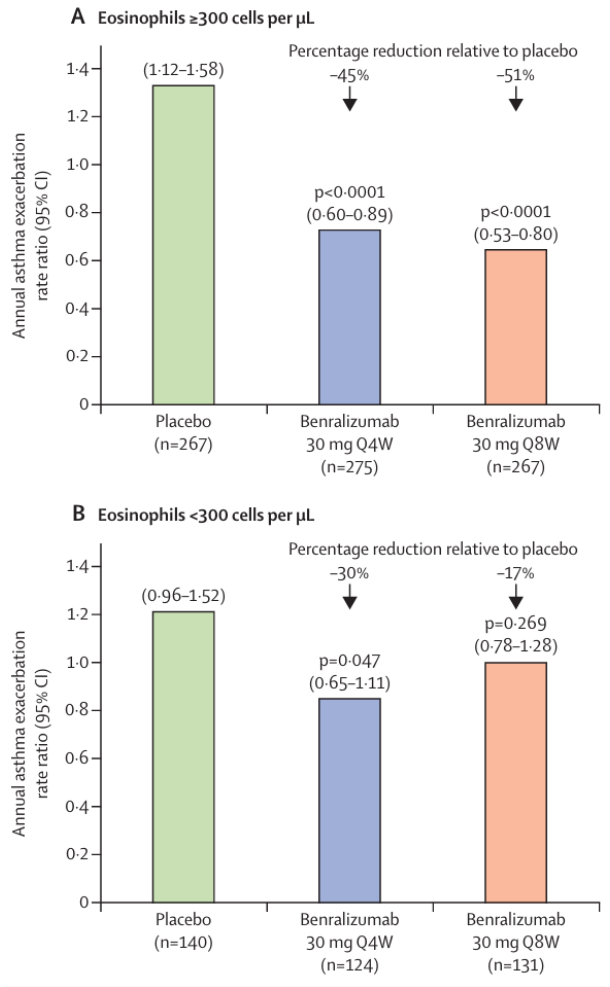
- **High-dose ICS/LABA**
- **RCT (48, 52wks)**

Inclusion criteria

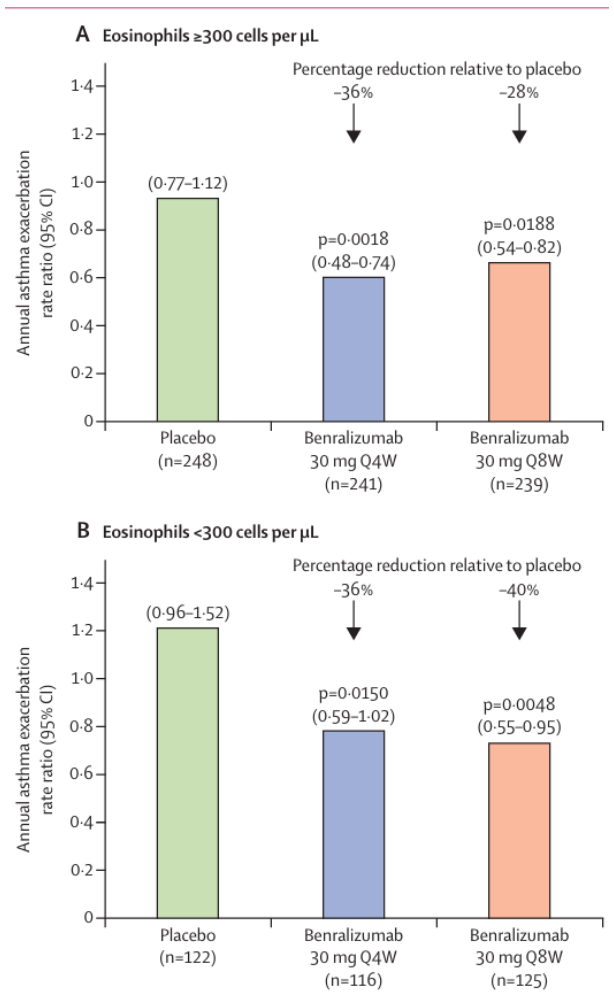
- ✓ Severe persistent asthma
- ✓ Stratified 2 (BEC ≥300/uL) :1 (BEC< 300/uL)
- ✓ ≥2 prior exacerbation history



SIROCCO



CALIMA



Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2115-2127.
Lancet. 2016 Oct 29;388(10056):2128-2141.

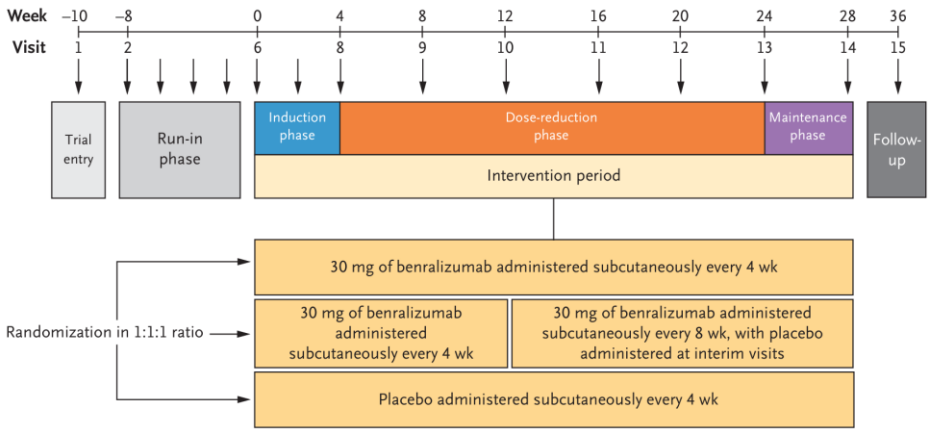
Anti-IL5R, Benralizumab for OCS tapering

ZONDA trial (2017)

- **High-dose ICS/LABA**
- **RCT (28wks)**

Inclusion criteria

- ✓ Severe persistent asthma with oral steroid (Pd ≥7.5mg qd) for ≥6m
- ✓ BEC ≥150/uL
- ✓ ≥2 prior exacerbation history



Outcome	Placebo (N=75)	Benralizumab, Every 4 Wk (N=72)	Benralizumab, Every 8 Wk (N=73)
Primary outcome			
Median oral glucocorticoid dose (range) — mg/day*			
At baseline	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)	10.0 (7.5 to 40.0)
At final visit	10.0 (0.0 to 40.0)	5.0 (0.0 to 45.0)	5.0 (0.0 to 30.0)
Median reduction from baseline (range) — % of baseline value†	25.0 (–150 to 100)	75.0 (–100 to 100)	75.0 (–50 to 100)
P value†	—	<0.001	<0.001
Reduction from baseline in final oral glucocorticoid dose — no. (%)			
≥90%	9 (12)	24 (33)	27 (37)
≥75%	15 (20)	38 (53)	37 (51)
≥50%	28 (37)	48 (67)	48 (66)
>0%	40 (53)	55 (76)	58 (79)
Any increase or no change in dose	35 (47)	17 (24)	15 (21)
Analysis of percentage reduction from baseline in oral glucocorticoid dose			
Odds ratio (95% CI)	—	4.09 (2.22 to 7.57)	4.12 (2.22 to 7.63)
P value	—	<0.001	<0.001

N Engl J Med. 2017 Jun 22;376(25):2448-2458.

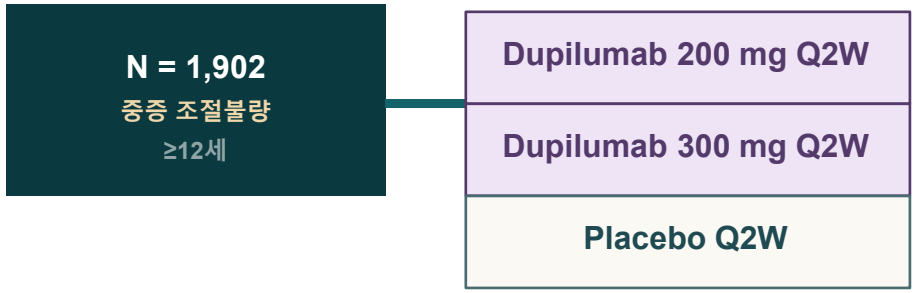
Benralizumab *vs.* Mepolizumab

Feature	Benralizumab (Fasenra)	Mepolizumab (Nucala)
Target	**IL-5 receptor alpha (IL-5Rα)**	**IL-5 ligand**
Binding site	IL-5Rα on eosinophils and basophils	Free IL-5 in the blood and tissues
Main mechanism	Targets IL-5Rα–expressing cells for destruction by natural killer cells	Prevents IL-5 from binding to its receptor
How eosinophils are reduced	Induces antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC), causing eosinophil apoptosis and depletion	Suppresses eosinophil production, differentiation, activation, and survival
Effect on eosinophils	Rapid and near-complete depletion	Marked reduction
Key mechanism	**Directly eliminates eosinophils**	**Blocks the eosinophil survival signal**

Anti-IL4Rα, Dupilumab

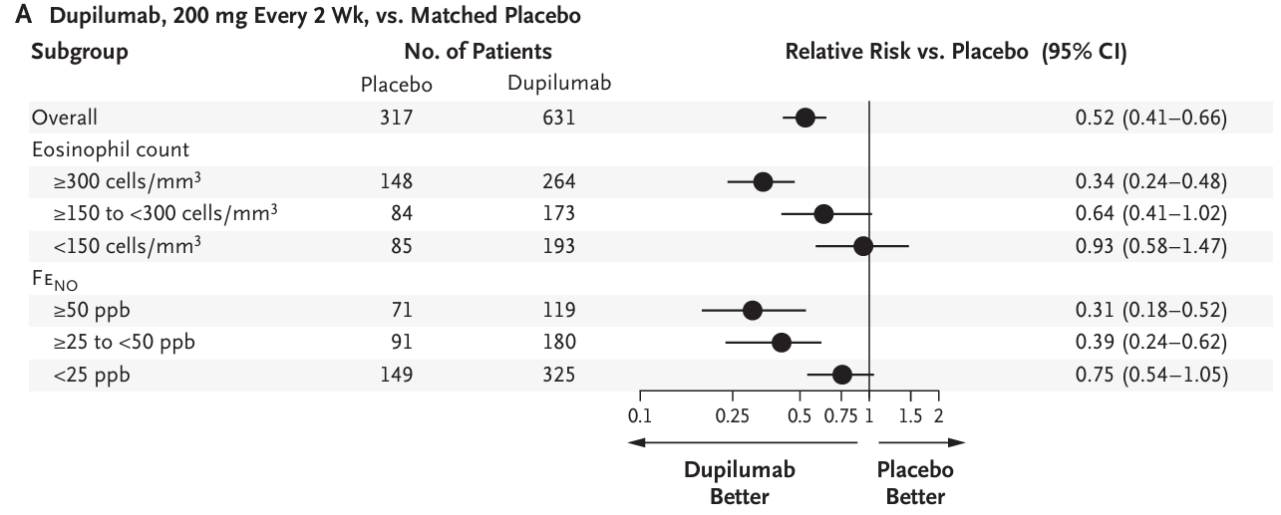
LIBERTY ASTHMA QUEST (2016)

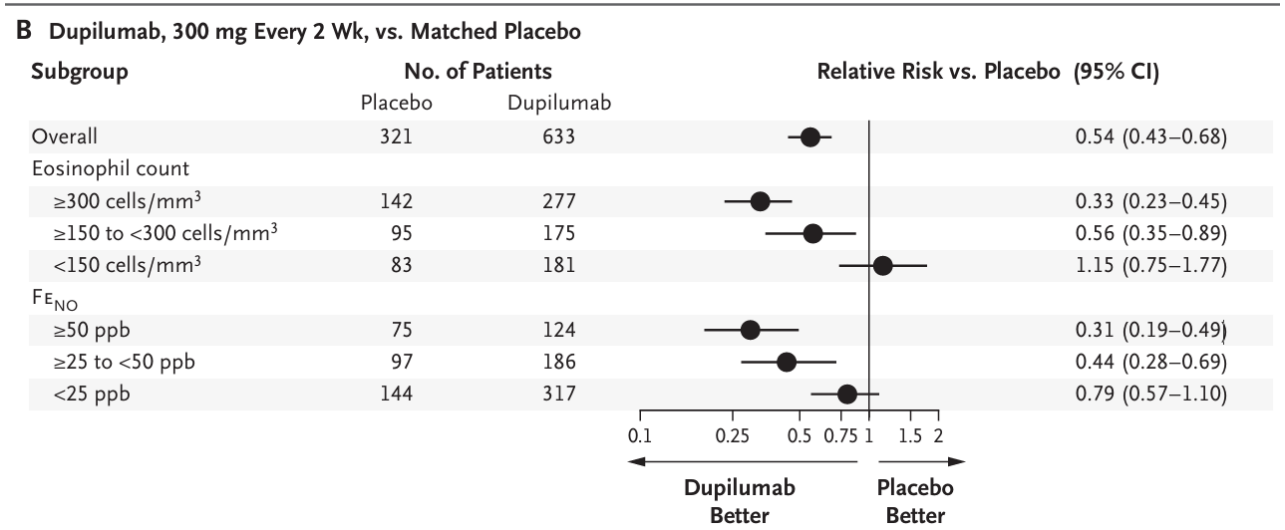
- **Medium- or High-dose ICS/LABA**
- **RCT (52wks)**



Inclusion criteria

- ✓ Severe persistent asthma (ACQ-5 ≥1.5)
- ✓ **Regardless of T2 biomarkers**
- ✓ **≥1 prior exacerbation history**





N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2486-2496.

Tezepelumab (Anti-TSLP)

NAVIGATOR (2021)

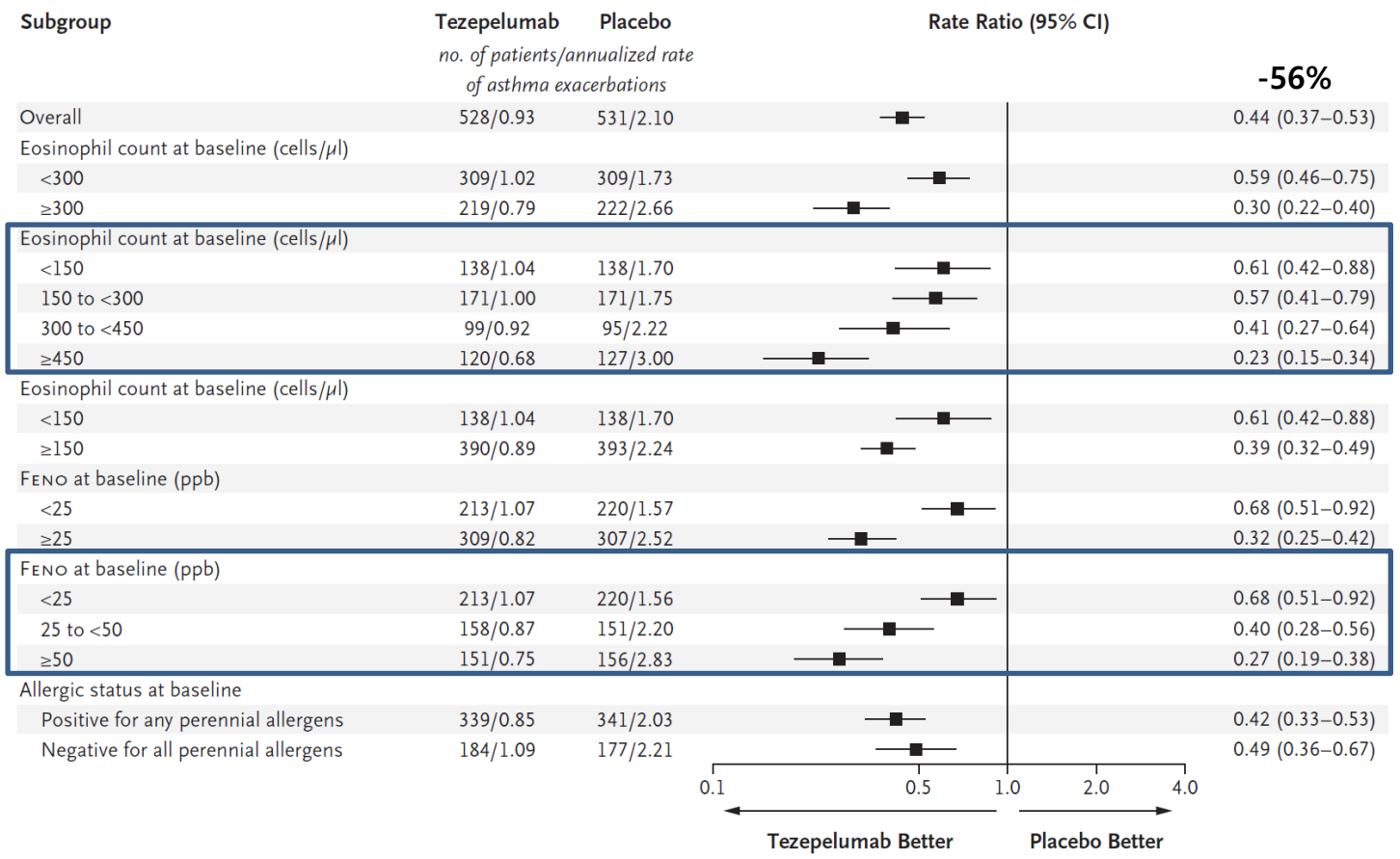
- **Medium- or High-dose ICS**
  + ≥1 additional controller
- **RCT (52wks)**

N = 1,061
중증 조절불량
≥12세

- **Tezepelumab 210 mg Q4W SC**
- **Placebo Q4W SC**

Inclusion criteria

- ✓ Severe persistent asthma
- ✓ **Regardless of T2 biomarkers**
- ✓ ≥2 prior exacerbation history

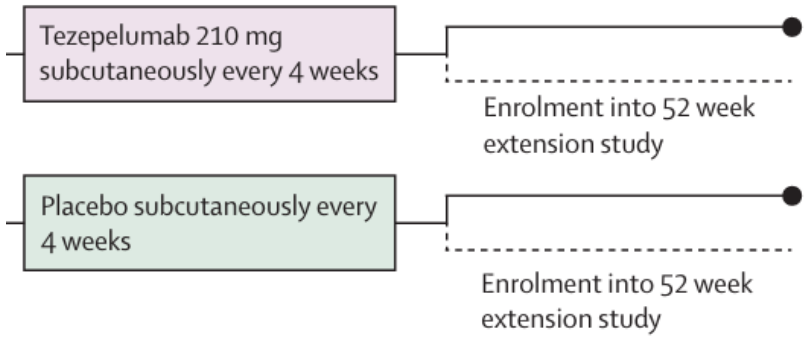


N Engl J Med. 2021 May 13;384(19):1800-1809.

Tezepelumab (Anti-TSLP) in OCS dependent asthma

SOURCE (2022)

- **High-dose ICS/LABA + maintenance OCS**
- **RCT (48wks)**

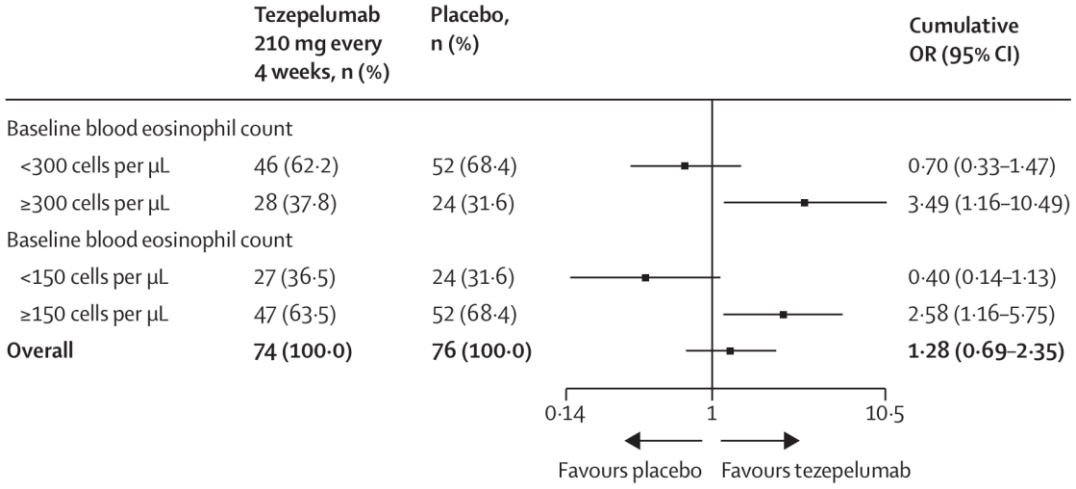


Inclusion criteria

- ✓ OCS-dependent asthma (prednisone 7.5–30 mg/day)
- ✓ Regardless of T2 biomarkers
- ✓ ≥1 prior exacerbation history

	Tezepelumab 210 mg every 4 weeks (n=74)	Placebo (n=76)	OR (95% CI)	p value
Primary endpoint				
Categorised percentage reduction from baseline in the daily oral corticosteroid dose at week 48 while not losing asthma control	NA	NA	1·28 (0·69–2·35)*	0·43
90–100%	40 (54%)	35 (46%)	NA	NA
75–<90%	5 (7%)	4 (5%)	NA	NA
50–<75%	10 (14%)	14 (18%)	NA	NA
0–<50%	5 (7%)	9 (12%)	NA	NA
No change or any increase	14 (19%)	14 (18%)	NA	NA
Additional secondary endpoints				
Patients with 100% reduction from baseline in daily oral corticosteroid dose at week 48	40 (54%)	35 (46%)	1·35 (0·68–2·68)	NA
Patients with ≥50% reduction from baseline in daily oral corticosteroid dose at week 48	55 (74%)	53 (70%)	1·24 (0·60–2·57)	NA
Patients with daily oral corticosteroid dose of ≤5 mg at week 48	53 (72%)	55 (72%)	0·88 (0·40–1·94)	NA

Data are n (%), unless otherwise specified. The primary endpoint was analysed using a proportional odds model with the ordered percentage reduction category number (1–5) at week 48 as the response variable. Treatment, region, and baseline oral corticosteroid dose were included in the model as covariates. Additional binary secondary endpoints were analysed using logistic regression with the same covariates as primary model. OR=odds ratio. NA=not applicable. *Cumulative OR.



Lancet Respir Med. 2022 Jul;10(7):650-660.

중증 제2형 염증성 천식 생물학적 제제 건강보험 급여기준

구분	Mepolizumab (누칼라주)	Benralizumab (파센라주)	Reslizumab (싱케어주)	Dupilumab (듀피젠트주)
투여 대상 (공통)	고용량 ICS-LABA + LAMA 투여에도 불구하고 적절하게 조절되지 않는 중증 제2형 염증성 천식 환자			
적용 연령	성인	성인	성인	12세 이상
세부 조건	혈중 호산구 ≥300/μL (12개월 이내) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥4회/년 또는 - Prednisolone ≥5 mg/day 6개월 이상 지속 혈중 호산구 ≥400/μL (12개월 이내) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥3회/년	혈중 호산구 ≥300/μL (12개월 이내) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥4회/년 또는 - Prednisolone ≥5 mg/day 6개월 이상 지속 혈중 호산구 ≥400/μL (12개월 이내) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥3회/년	혈중 호산구 ≥400/μL (치료 시작 시 측정) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥3회/년(치료 시작 전 12개월 이내)	혈중 호산구 ≥150/μL 또는 FeNO ≥25 ppb (12개월 이내) - 전신스테로이드 요구 급성악화 ≥4회/년 OCS 의존성 바이오마커 기준과 무관 - Prednisolone ≥5 mg/day 6개월 이상 지속
치료 반응 평가	투여 전 및 이후 매 1년마다 평가 시행, 다음 중 1가지 이상 충족 시 지속 투여 인정: - 급성악화 빈도가 치료 시작 전 대비 50% 이상 감소 - 경구스테로이드 용량을 50% 이상 감소하면서 천식 조절 유지 (단, Dupilumab을 OCS 의존성 기준으로 투여하는 경우에는 6개월마다 평가)			
병용·교체 투여	- 중증 천식 생물학적 제제 간 병용투여 불인정 - 생물학적 제제(mepolizumab, benralizumab, reslizumab, dupilumab) 간 교체투여 불인정			

2026 천식 진료지침

현재 급여기준의 문제점

- ① LAMA 병용을 필수로 규정 ➔ 2형이 뚜렷한 환자에서 적시 투여 지연
- ② 임상시험 등록 기준 (연 2회) 보다 엄격 (연 3-4회) ➔ 대상 환자 제한
- ③ 생물학적 제제 간 교체 투여 불인정 ➔ 첫 선택으로 투여약제 확정 및 치료 옵션 제한

➔ 급여기준의 재검토가 필요함.

Contents

- Diagnosis and epidemiology
- Phenotype assessment
- Treatment for T2-High severe asthma
- **Treatment for non-T2 severe asthma**
- Evolving treatment goals

비 2형 중증 천식의 추가 치료

스테로이드 복용 종료 후 1~2주가 지난 시점, 또는 가능한 한 낮은 용량의 경구 스테로이드 상태에서 시행해야 한다[32].

대체로 2형 염증성 천식은 흡입스테로이드에 좋은 반응을 보이지만[33], 심한 2형 염증은 조절되지 않는 천식 증상과 삶의 질의 저하, 폐기능의 저하, 그리고 경구스테로이드 치료의 높은 필요성과 연관 있으며[34], 이로 인한 장기간 경구스테로이드 투여로 인해 발생하는 합병증이 큰 문제이다[16,35]. 2형 염증 천식 환자에서 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 비부비동염, 그리고 호산구성 식도염이 높은 빈도로 동반된다[36-38].

불응성 2형 중증 천식의 진단은 고용량의 흡입스테로이드 (또는 최소 용량의 경구스테로이드) 치료 중에 측정한 말초혈액 호산구치 ≥150/㎕, FeNO ≥20 ppb, 객담호산구 ≥2%, 혹은 천식이 알레르기항원에 의해 유발되었을 경우 중 하나 이상을 만족할 경우에 고려해야 한다[25].

2) 비2형 염증성 천식

비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보인다. 일반적으로 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다. 비만, 흡연, 또는 직업성 천식이 이에 속한다.

5. 중증 천식의 추가 치료

동반질환을 치료하고, 흡입 스테로이드 사용에 문제가 없음에도 불구하고 증상이나 악화가 지속되는 중증 천식 환자에서는 추가 치료를 고려해야 한다. 비용-효과를 고려하여 우선 생물학적 제제 이외의 약물을 추가한다. 2형 염증반응을 동반한 경우에는 고용량 ICS를 3-6개월간 유지한 후 재평가하며, 이후에도 조절되지 않을 경우 생물학적 제제 추가를 고려할 수 있다(그림 6-2).

1) 생물학적 제제 (biologics)

생물학적 제제는 2형 중증 천식의 추가 치료로 투여할 수 있으며 현재 국내에서는 항 IgE (omalizumab), 항 IL-5 (mepolizumab과 reslizumab)/항 IL-5R (benralizumab), 항 IL-4Rα (dupilumab)의 5가지 제제를 사용할 수 있다. 생물학적 제제는 2형 천식환자의 특성에 따라 치료효과가 다르지만 치료 전 반응을 예측할 수 명확한 생물학적 지표는 현재까지 없으며, 말초혈액과 객담 호산구 수, FeNO 수치, 2형 염증반응과 관련된 동반 질환, 그리고 비용 등을 잘 고려하여 약제를 선택해야 한다[30].

(1) 항 IgE 제제

항 IgE 제제(Omalizumab)는 알레르기 항원의 자극으로 유리된 IgE에 결합하여 IgE가 비만세포와 호염기구의 표면에 있는 IgE 고친화성 수용체에 결합을 방해하는 단일클론 항체이다[39]. 가장 먼저 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)의 승인을 받은 생물학적 제제이며, 국내에서는 2020년도에 급여 적용이 되었다. 급여인정 기준은 성인 및 12세 이상 청소년 중증 알레르기성 천식 환자 중 고용량 흡입용 스테로이드-장기지속형 흡입용 베타2

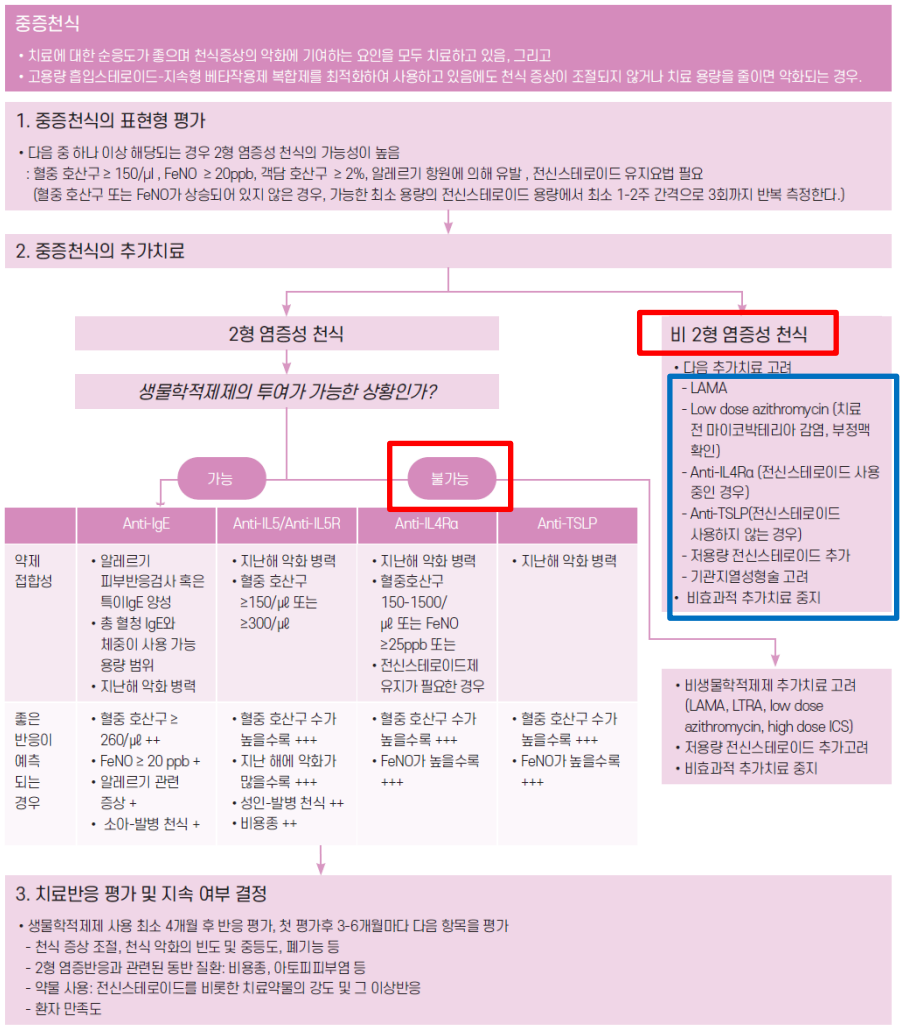


그림 6-2. 중증 천식의 평가 및 관리 알고리즘

Add-on treatments for non-T2 severe asthma

비 2형 염증성 천식

- 다음 추가치료 고려
  - LAMA
  - Low dose azithromycin (치료 전 마이코박테리아 감염, 부정맥 확인)
  - Anti-IL4Rα (전신스테로이드 사용 중인 경우)
  - Anti-TSLP(전신스테로이드 사용하지 않는 경우)
  - 저용량 전신스테로이드 추가
  - 기관지열성형술 고려
- 비효과적 추가치료 중지

2026 천식 진료지침

Severe asthma with low Type 2 biomarkers

- Review the basics: differential diagnosis, inhaler technique, adherence, comorbidities, side-effects
- Avoid exposures (tobacco smoke, allergens, irritants)
- Consider investigations (if available and not done)
  - Sputum induction
  - High resolution chest CT
  - Bronchoscopy for alternative/additional diagnoses
- Consider trial of add-on treatments (if available and not already tried)
  - LAMA
  - Low dose azithromycin
  - Anti-IL4Rα* if taking maintenance OCS
  - Anti-TSLP* (but insufficient evidence in patients on maintenance OCS)
  - Only as last resort, consider add-on low dose OCS, but implement strategies to minimize side-effects
- Consider bronchial thermoplasty (+ registry)
- Stop ineffective add-on therapies

2026 GINA report

Add-on LAMA

CAPTAIN (2021)

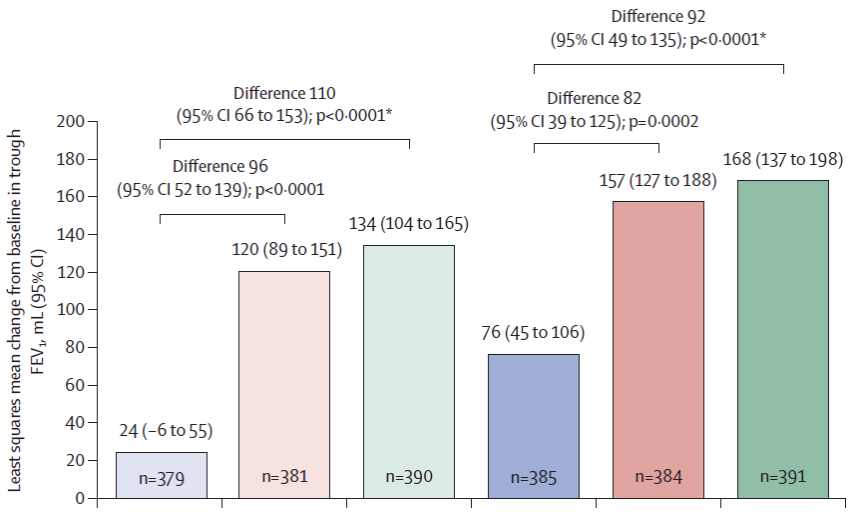
- **Medium- or High-dose ICS/LABA**
- **RCT (24~52wks)**

N = 2,439
중증 조절불량

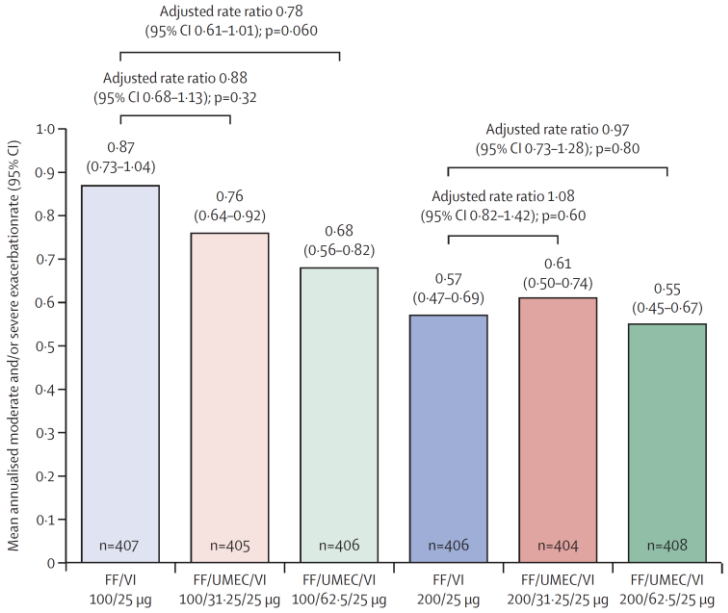
- FF/VI 100/25 μg
- FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μg
- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg
- FF/VI 200/25 μg
- FF/UMEC/VI 200/31.25/25 μg
- FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μg

Inclusion criteria

- ✓ Uncontrolled severe asthma
- ✓ **Regardless of T2 biomarkers**
- ✓ ACQ-6 ≥1.5 despite ICS/LABA (**exacerbation history not required**)



Significant FEV1 improvement (82~110ml)



No significant difference in exacerbation by add-on LAMA

Lancet Respir Med. 2021 Jan;9(1):69-84.

Add-on LAMA based on T2 markers

CAPTAIN (2021)

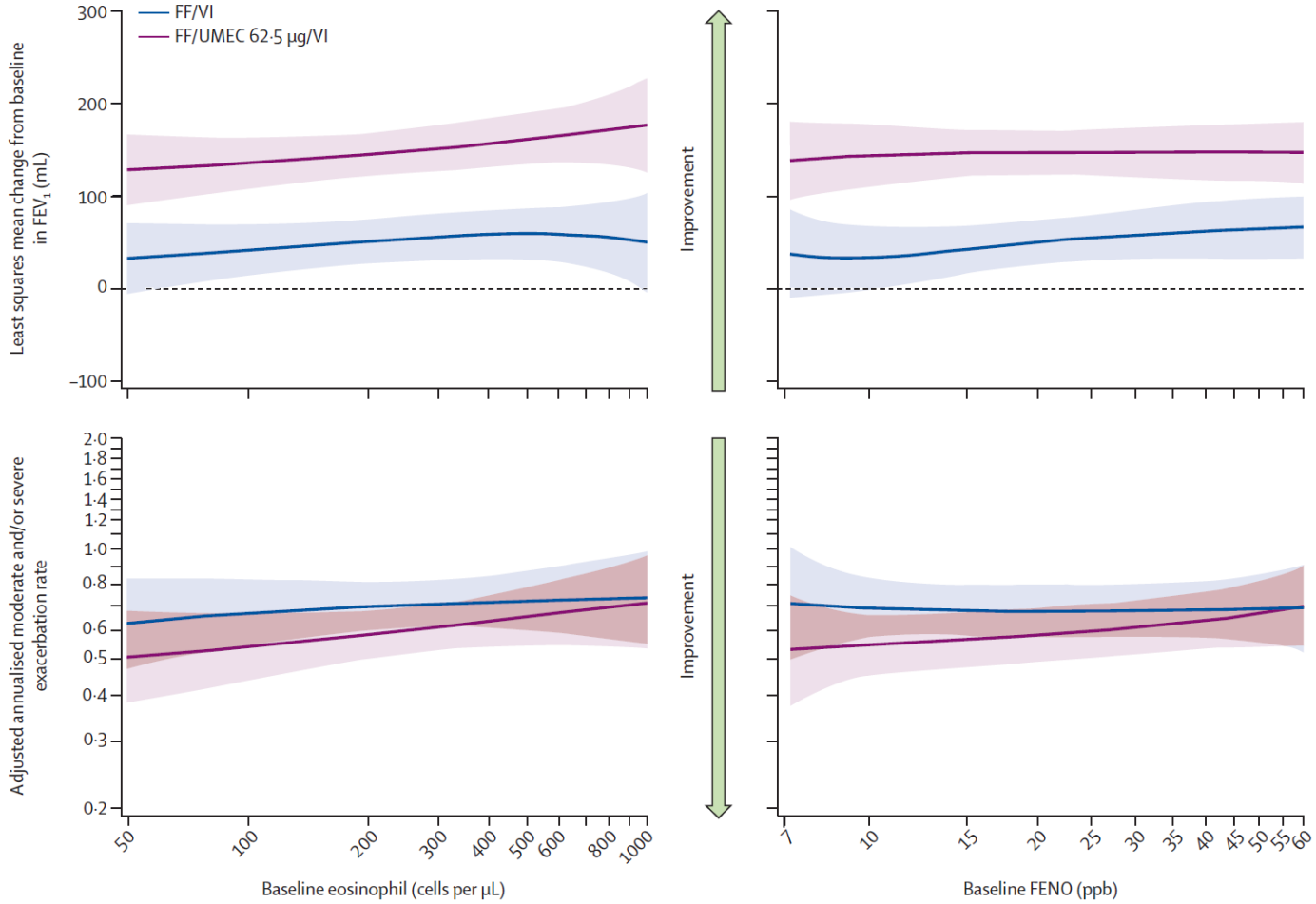
- **Medium- or High-dose ICS/LABA**
- **RCT (24~52wks)**

N = 2,439
중증 조절불량

- FF/VI 100/25 μg
- FF/UMEC/VI 100/31.25/25 μg
- FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μg
- FF/VI 200/25 μg
- FF/UMEC/VI 200/31.25/25 μg
- FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μg

Inclusion criteria

- ✓ Uncontrolled severe asthma
- ✓ **Regardless of T2 biomarkers**
- ✓ ACQ-6 ≥1.5 despite ICS/LABA (**exacerbation history not required**)

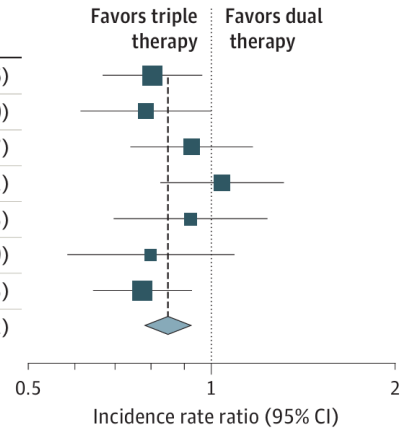


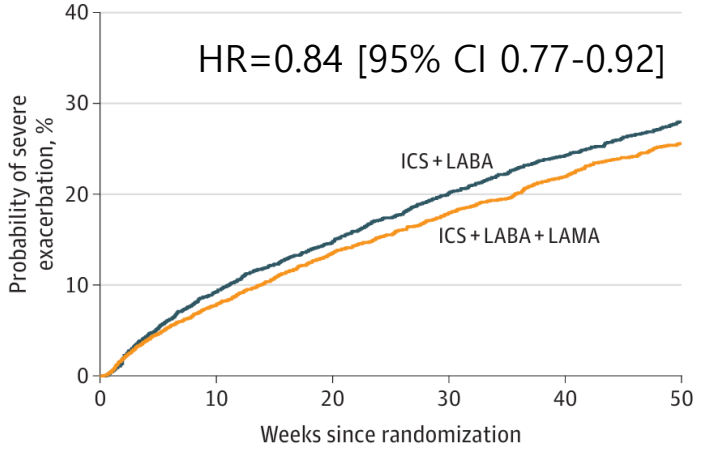
Lancet Respir Med. 2021 Jan;9(1):69-84.

Add-on LAMA; Reduced AE in SR with MA

Incidence rate ratio of exacerbations

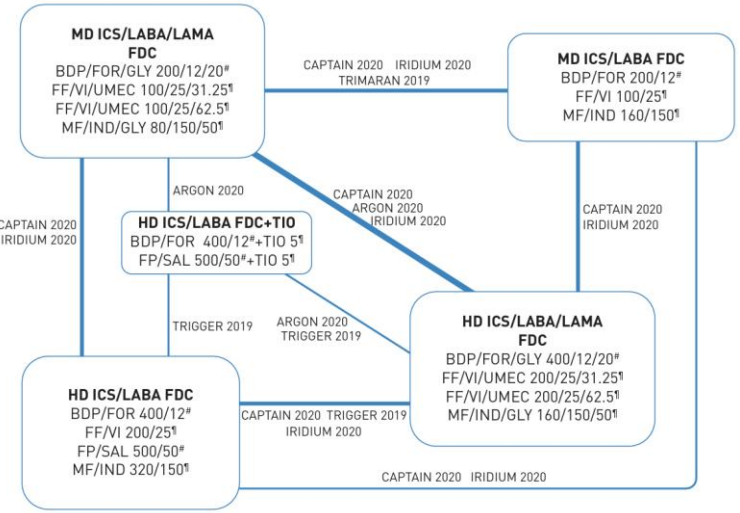
Source	Mean annualized exacerbation rate[a] Triple	Dual	Incidence rate ratio (95% CI)
Kerstjens et al,[46] 2012	0.53	0.66	0.80 (0.66-0.96)
Kerstjens et al,[55] 2020[b]	0.26	0.33	0.78 (0.61-1.00)
Kerstjens et al,[55] 2020[b]	0.38	0.41	0.93 (0.74-1.17)
Lee et al,[56] 2020[b]	0.38	0.41	1.04 (0.82-1.31)
Lee et al,[56] 2020[b]	0.39	0.38	0.92 (0.69-1.23)
Pearl Therapeutics,[57] 2017	0.44	0.55	0.79 (0.58-1.09)
Virchow et al,[45] 2019	0.27	0.35	0.77 (0.64-0.93)
Overall: $I^2 = 0\%$			0.85 (0.78-0.92)

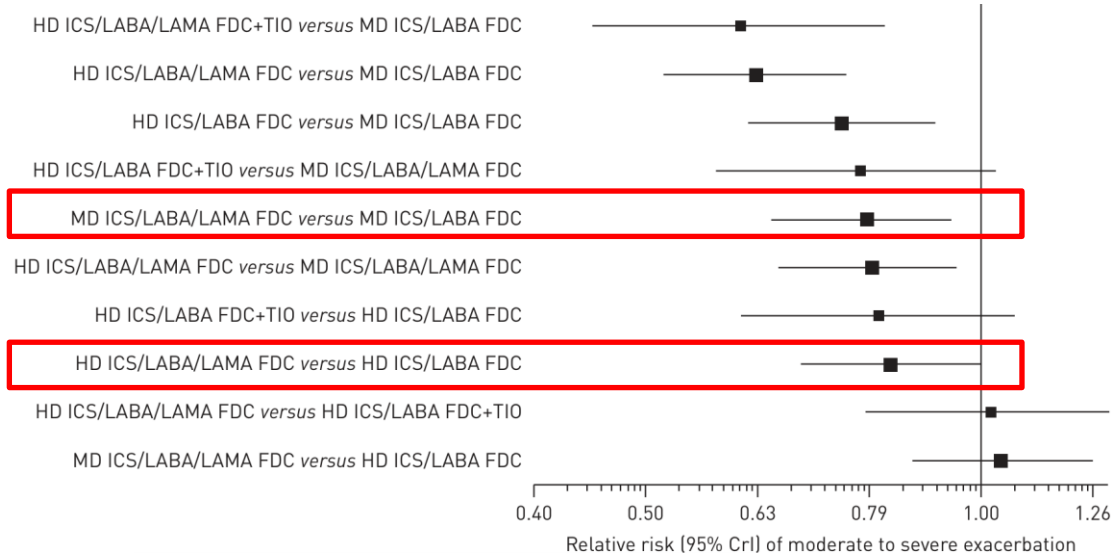




No. at risk						
ICS + LABA	4137	3650	3320	2922	2540	1760
ICS + LABA + LAMA	4159	3774	3396	2871	2332	1475
No. of studies	6	6	6	6	6	4

JAMA. 2021 Jun 22;325(24):2466-2479.



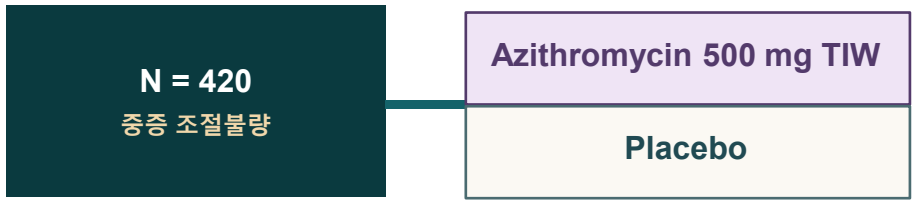


Eur Respir J. 2021 Sep 2;58(3):2004233.

Azithromycin

AMAZES (2017)

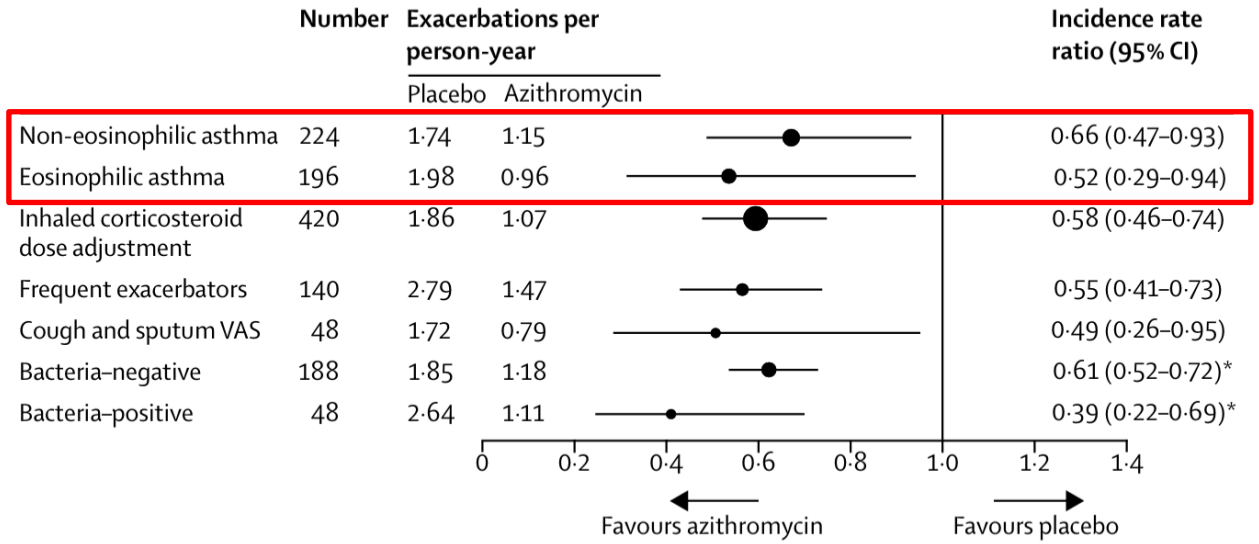
- **Medium-to-high dose ICS + LABA**
- **RCT (48wks)**



Inclusion criteria

- ✓ Symptomatic persistent asthma
- ✓ **Regardless of eosinophilic phenotype**
- ✓ ACQ6 ≥0.75 despite maintenance ICS/LABA
- ✓ **Regardless of exacerbation history**

	Placebo	Azithromycin
Primary endpoints		
Asthma exacerbation rate		
Number of patients analysed	207	213
Rate estimate (95% CI)	1·86 (1·54 to 2·18)	1·07 (0·85 to 1·29)
Absolute difference estimate (95% CI)	..	−0·46 (−0·79 to −0·14)
Incidence rate ratio *vs* placebo (95% CI)*	..	0·59 (0·47 to 0·74), p<0·0001
Quality of life		
Number of patients analysed	204	209
AQLQ mean score end of treatment (mean, 95% CI)	5·55 (5·40 to 5·70)	5·73 (5·58 to 5·88)
AQLQ mean score end of treatment difference *vs* placebo (adjusted mean, 95% CI)†	..	0·36 (0·21 to 0·52), p=0·001‡



Lancet. 2017 Aug 12;390(10095):659-668.

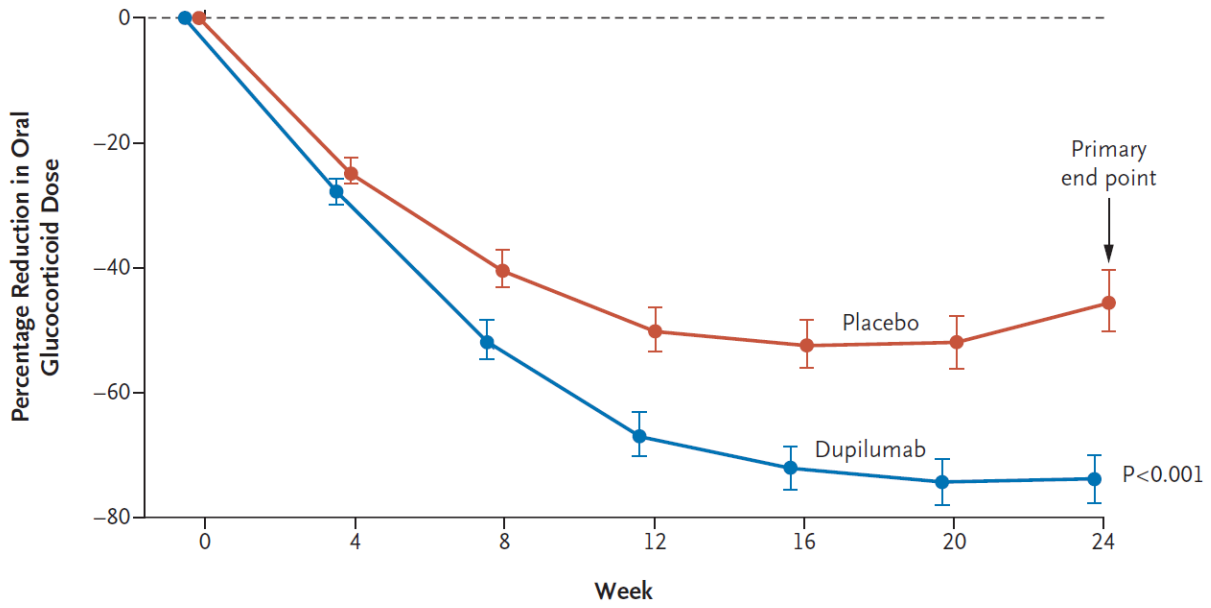
Anti-IL4Rα, Dupilumab during low dose OCS

LIBERTY ASTHMA VENTURE (2018)

- **High-dose ICS + up to 2 controllers + maintenance OCS**
- **OCS-sparing RCT (24wks)**

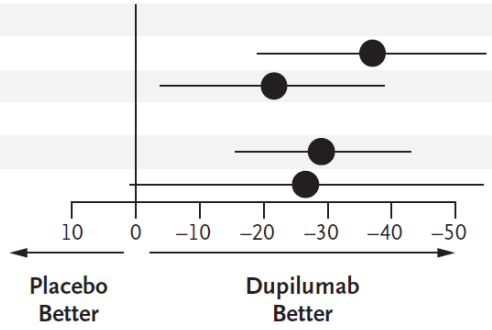
N = 210
중증 조절불량

- **Dupilumab Q2W**
- **Placebo Q2W**



A Percentage Reduction in Oral Glucocorticoid Dose, According to Blood Eosinophil Subgroup

Subgroup	Placebo (N=107)	Dupilumab (N=103)	Least-Squares Mean Difference (95% CI)	Overall P Value for Interaction
	no. of patients		*percentage points*	
≥300 or <300 cells/mm³				0.24
≥300	41	48	−36.8 (−54.7 to −18.9)	
<300	66	55	−21.3 (−38.8 to −3.9)	
≥150 or <150 cells/mm³				0.71
≥150	69	81	−29.4 (−43.1 to −15.7)	
<150	38	22	−26.9 (−54.5 to 0.7)	



Inclusion criteria

- ✓ OCS-dependent asthma (prednisolone 5–35 mg/day, ≥6 months)
- ✓ **Regardless of T2 biomarkers**
- ✓ **Exacerbation history not required** as a separate criterion

J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 Jul;10(7):1835-1843.

Evidence beyond current guideline

Depemokimab (Ultra-long-acting anti-IL-5); Phase 3

Itepekimab (Anti-IL33); Phase 2

Tozorakimab (Anti-IL33); Phase 2

Astegolimab (Anti-ST2); Phase 2

Rilzabrutinib (BTK inhibitor); Phase 2

Dexpramipexole; Phase 2

Verekitug (Long-acting anti-TSLP receptor); Phase 1

GLP-1 agonist

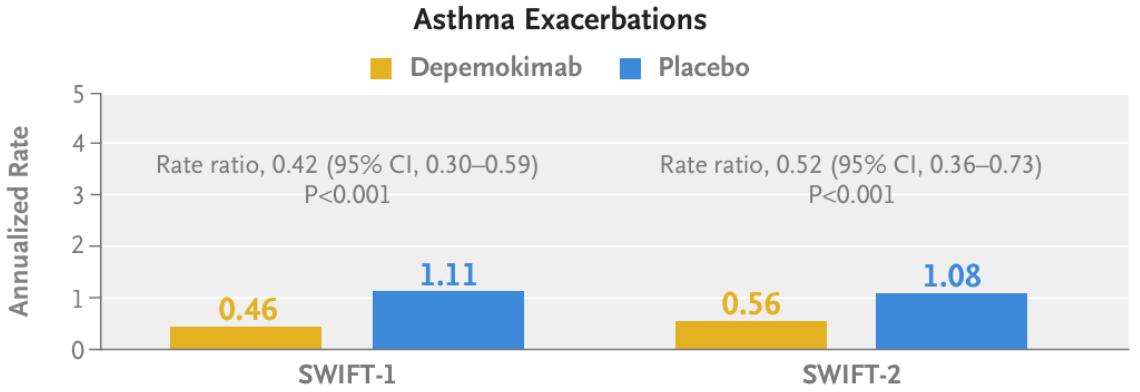
Depemokimab (Ultra-long-acting anti-IL-5)

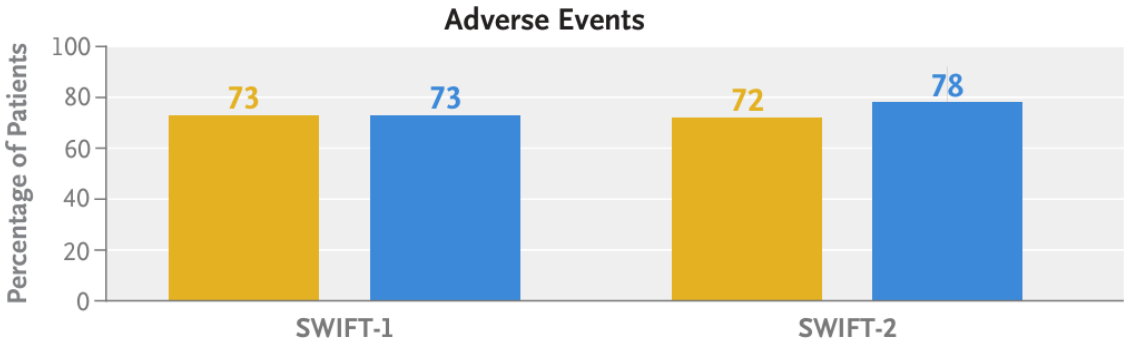
SWIFT-1 & SWIFT-2 (2024)

- **Medium- or High-dose ICS**
  + ≥1 additional controller
- **Replicate RCTs (52wks)**

N = 726
중증 조절불량
≥12세

- **Depemokimab 100 mg Q26W SC**
- **Placebo Q26W SC**



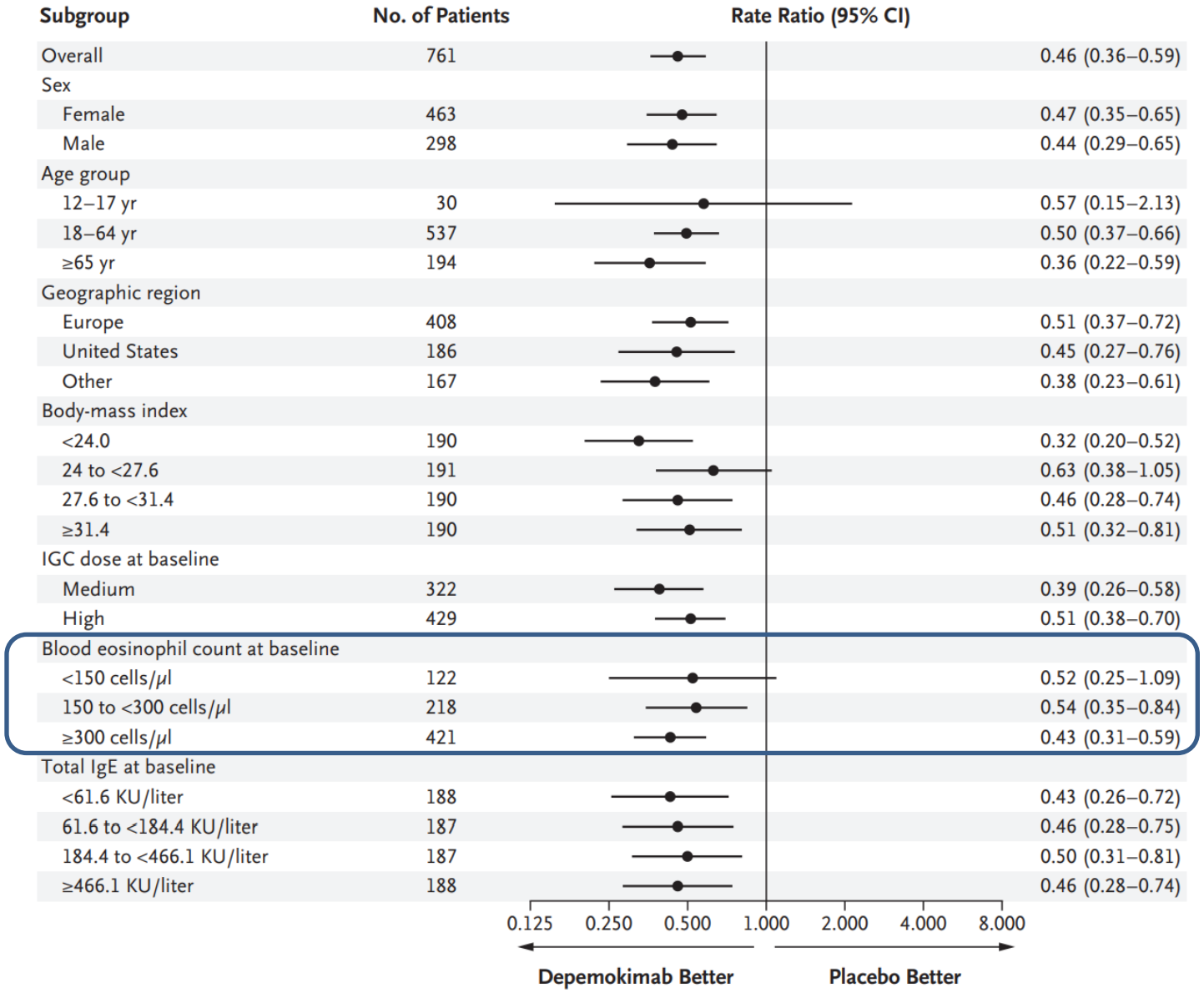


Inclusion criteria

- ✓ Severe asthma with eosinophilic phenotype
- ✓ BEC ≥300/μL in prior 12 months or ≥150/μL at screening
- ✓ ≥2 prior exacerbation history

N Engl J Med. 2024 Dec 19;391(24):2337-2349

Subgroup analysis



- Treatment effect was **consistent** across all prespecified subgroups
- **BEC** did not show a clear gradient of response
- **Chinese subpopulation** showed markedly greater benefit

N Engl J Med. 2024 Dec 19;391(24):2337-2349

Contents

- Diagnosis and epidemiology
- Phenotype assessment
- Treatment for T2-High severe asthma
- Treatment for non-T2 severe asthma
- **Evolving treatment goals**

중증 천식의 치료 목표

Exacerbation
2013-2016

- **INNOVATE (2005):** Omalizumab
- **DREAM (2012):** Mepolizumab
- **SIROCCO / CALIMA (2016):** Benralizumab

Exacerbation + Oral steroid tapering
2017-2022

- **ZONDA (2017):** Benralizumab (OCS)
- **LIBERTY QUEST (2018):** Dupilumab
- **NAVIGATOR (2021):** Tezepelumab
- **PONENTE (2022):** Benralizumab (OCS)

ICS tapering + Clinical remission
2024-2026

- **SHAMAL (2024):** Benralizumab (ICS tapering)
- **SWIFT-1/2 (2024):** Depemokimab (Q26w)
- **VESTIGE (2024):** Dupilumab (reduced mucus plug)
- **WAYPOINT (2025):** tezepelumab (CRSwNP)

Summary

- **Severe asthma** is asthma that remains **uncontrolled despite high-dose ICS plus additional controllers** (adherence, comorbidities, and misdiagnosis must be excluded before treatment escalation).

- **Biologic selection should be guided by phenotype** and **biomarkers**.

- **Current reimbursement criteria** (mandatory LAMA co-administration, stricter exacerbation thresholds than trial criteria, no switching between biologics) **warrant reconsideration**.

Summary

- For **non-T2/low-T2 severe asthma**, **add-on LAMA or azithromycin** are reasonable options.
  - **Anti-TSLP (tezepelumab)** can be used in both T2-high and non-T2 severe asthma (favorable for T2-high asthma in those with OCS maintenance).
  - **Anti-IL4Ra (Dupilumab)** can be used in severe asthma with OCS maintenance regardless of BEC.

- **Treatment goals in severe asthma** have evolved from reducing exacerbations, to steroid tapering, to **clinical remission**.

Thank you for your attention

SNUH SMG-SNU
BORAMAE MEDICAL CENTER