

증상의 중증도에 따른 천식의 접근과 자연경과

차의과학대학교 분당 차병원 소아과학교실

한 만 용

천식은 만성 기도 염증을 특징으로 한다. 증상은 천명음, 숨찬증상, 가슴 답답함과 기침과 같은 호흡기 증상이 시간에 따라 다양한 강도로 나타난다. 이러한 특징적인 증상과 폐기능으로 기도 폐쇄가 확인이 되면 진단할 수 있다. 기도 폐쇄 또는 가역성을 확인하기 위해 기본 폐기능이외에 기관지 확장제 반응 검사 또는 유발검사를 시행할 수 있다. 이러한 과민도와 호기산화질소 또는 객담 호산구로 확인된 기도 염증 소견은 천식을 진단하는데 꼭 필요하지는 않다. 또한 어떤 경우에는 충분하지 않을 수 있다. 천식 치료를 시작한 후 새롭게 천식 여부를 진단하기 어렵기에 가능하다면 천식 조절제 치료 시작 전에 천식 진단이 필요하다. 최근에 천식 환자의 특징을 다양한 군으로 나누어서 “천식의 표현형”을 나누기도 하지만 이러한 표현형이 치료와 병리적 기전과 연관된 것은 아직 밝혀지지 않았다. 그러므로 이번 강의에서는 천식이 진단 된 후 증상 기준으로 하여 어떻게 치료 전략을 세워야 하는지, 증상에 따른 중증도가 얼마나 유용한지, 이런 중증도가 소아 환자의 경우 향후 천식 예후에 어떻게 영향을 미치는 지에 대해 정리해 보겠다.

천식 접근 방법

천식 평가는 두 항목을 기준으로 한다. 증상 조절정도와 위험요소 분석이다. 이 두 항목을 기준으로 천식 치료 전략을 세운다. 증상 조절정도는 낮증상과 밤증상의 횟수, 활동의 제한 여부와 속효성 사용 횟수로 판단한다. 증상 조절이 잘 안되면 향후 천식 악화 가능성을 시사한다. 위험요소 분석이라함은 지난 1년간 천식 악화 횟수, 치료 순응도, 적절한 호흡기기 사용여부, 폐기능, 흡연 여부와 호산구와 같은 천식 악화 요인을 찾아내는 것이다. 폐기능은 천식 악화와 같은 미래 위험도를 예측할 수 있는 가장 강력한 예측 도구이기에 진단 및 추적에 활용해야 한다. 그러므로 폐기능은 천식 진단 당시에 시행하고 이후 3~6개월 간격으로 시행한다. 그러나 증상과 폐기능과는 밀접하게 연관되어 있지 않다.

천식 증상 조절 정도를 파악하는 방법으로 간단한 스크리닝과 GINA 에서 제안한 천식 조절정도와 같은 범주화된 분류 방식, 천식 조절정도를 점수화하여 분석하는 방법이 있다. 간단한 스크리닝 방법으로는 환자나 보호자에게 다음과 같은 질문을 한다. 1) “당신(아이)은 지난 한 달 동안 천식 증상으로 잠을 뒤척이지

않았는지요? 2) 낮에 증상이 없었는지요? 3) 활동에 제한을 받지 않았는지요?” 이렇게 세가지 질문을 통해 천식 증상 정도를 대략 파악할 수 있다. 점수로 측정된 천식 조절정도와 범주화 천식 분류는 상관성이 있다. 점수 방식은 범주화 분류 방식보다 증상 변화를 더욱 민감하게 찾아 낼 수는 있다. 가장 흔하게 사용되는 방법에는 ACQ (Asthma Control Questionnaire), ACT (Asthma Control Test)와 소아에서 활용되고 있는 C-ACT (Childhood Asthma Control Test) 등이 있다(Table 1).

경증, 중등증과 중증으로 나뉘는 천식 중증도는 천식 조절제 치료 단계와 천식 악화 횟수에 기반하여 판단한다. 몇 개월 동안 조절제로 치료한 천식 환자에서 천식 중증도 판정이 유용하며 이후 천식 조절정도에 따라 천식 조절제 단계를 올리거나 내릴 수 있다. 천식 중증도는 고정된 형태의 표현형이 아니라 매달 또는 매년 바뀔 수 있다. 경증 천식은 몇 개월 동안 천식 치료를 시행한 환자에서 평가를 하게 되는데 단계 치료 1 또는 2 단계 일때 판단한다. 중등도 천식은 단계 치료 3 단계, 중증 천식은 단계 4 또는 5 단계로 판단한다. 첫 천식 환자와 대면을 하였을 때에는 대부분 중증 천식 정도의 천식 증상을 호소한다. 그러므로 초기에는 천식 약물 단계로 판단을 하고 이후 적절한 천식 조절이 된다면 천식 중증도로 판단할 수 있다.

천식 조절이 잘 안되면 중증천식일 수 있지만 이때, 조절이 안되는 이유가 천식 중증도보다는 다른 요인, 예를들어 흡입치료기 사용 실패, 약물 순응도, 천식의 적절한 진단 여부, 동반질환 또는 알레르겐이나 자극 물질에 지속적으로 노출 여부를 먼저 파악하는 것이 중요하다. 동반질환으로 가장 흔한 것은 부비동염,

Table 1. GINA assessment of asthma control in adults, adolescents and children 6~11 years

A. Asthma symptom control		Level of asthma symptom control		
In the past 4 weeks, has the patient had:		Well controlled	Partly controlled	Uncontro-lled
• Daytime asthma symptoms more than twice/week?	Yes <input type="checkbox"/>	None of these	1~2 of these	3~4 of these
	No <input type="checkbox"/>			
• Any night waking due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/>			
	No <input type="checkbox"/>			
• Reliever needed for symptoms* more than twice/week?	Yes <input type="checkbox"/>			
	No <input type="checkbox"/>			
• Any activity limitation due to asthma?	Yes <input type="checkbox"/>			
	No <input type="checkbox"/>			

B. Risk factors for poor asthma outcomes

Assess risk factors at diagnosis and periodically, particularly for patients experiencing exacerbations. Measure FEV1 at start of treatment, after 3~6 months of controller treatment to record the patient's personal best lung function, then periodically for ongoing risk assessment.

Potentially modifiable independent risk factors for exacerbations : Uncontrolled asthma symptoms, Excessive SABA use (>1×200 dose canister/month), Inadequate ICS, Low FEV1, especially if <60% predicted, Major psychological or socioeconomic problems, Exposure smoking or allergen, Comorbidities with obesity, rhinosinusitis, conformed food allergy, Sputum or blood eosinophilia, Pregnancy

Other major independent risk factors for exacerbations : Ever intubated or in ICU for asthma, ≥1 severe exacerbation in last 12 months.

위식도염, 비만과 수면 무호흡 증후군이 있다.

천식 치료

천식 치료 목표는 현재 환자의 증상을 줄여주고 향후 천식 악화나 고정형 기도 폐쇄 또는 치료 약물의 부작용을 줄이는 것이다. 적절한 치료는 환자 또는 환자 보호자와 의사간에 천식 치료 목표에 대해 공유를 하며 적절한 교육을 통해서 치료 성공률과 순응도를 높일 수 있다. 환자 또는 보호자와 천식 치료 전략에 대해 소통하는 것은 치료 성공율을 높이는 가장 핵심적인 전략이다. 천식 치료는 고정된 형태의 방식이 아니라 치료 후 치료 반응을 평가하고 이후 치료 정도를 조절한 후 다시 확인하는 연속적인 작업에 있다. 천식 조절에 따른 치료 단계 설정과 치료 전략 수립은 효과적으로 치료 목표 달성에 유리하다(Fig. 1).

다양한 연구를 통해 얻어진 가이드라인은 적절한 천식 치료 전략을 권고하고 있다. 그러나 개별적인 환자를 대상으로 치료 전략을 수립할 때에는 여러 조건, 천식 표현형, 환자 성향, 특징, 환자의 관심도 등에 바탕을 두고 치료 전략을 세워야 한다.

흡입 스테로이드는 천식 증상, 천식 악화 횟수, 입원 가능성과 사망 가능성을 줄여준다. 흡입 스테로이드 사용 후 증상 조절이 안되거나 악화된다면 천식 치료 단계를 높여야 한다. 이에 는 지효성 기관지 확장제 추가 또는 흡입 스테로이드 용량 증량이 가능하다. 성인에서는 지효성 기관지 확장제 추가를 권고하고 있다. 6세에서 11세 소아는 흡입 스테로이드 용량 증량을 권고하고 있다. 단계 치료를 한다면 3개월 정도 치료 전략을 유지하여 증상과 악화를 확인한다. 천식 악화 가능성이 높다고 여겨지면 전신스테로이드 처방을 해주고 교육을 하고 악화 소인을 찾아주어 회피할 수 있는 전략을 알려주어야 한다.

초기 치료제로 흡입용 스테로이드 사용함에 유리한 환자는 1) 천식 증상이 가끔 있으나 천식 악화 위험 요소가 한 개 이상 있는 경우, 예를들어 폐기능 저하나 지난 1년간 천식 악화로 전신 스테로이드가 필요하였던 경우 또는 천식으로 중환자실 치료를 받은 경우 등이다. 2) 일주 두 번 천식 증상이 있거나 속효성 기관지 확장제 투여를 한 경우가 있다.

초기 치료제로 중등도 또는 고용량의 흡입용 스테로이드 또는 지효성 기관지 확장제 추가 치료 전략이 유용한 경우는 1) 거의 매일 천식 증상이 있었던 경우 2) 천식으로 일주에 한번 정도 잠에서 깬 경우, 특히

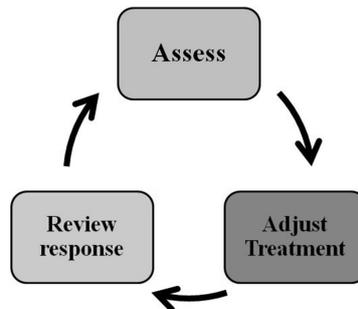


Fig. 1. The control-based asthma management cycle.

위험요소가 있는 경우이다.

자가 천식 측정도구의 사용, 천식 행동 계획 설명, 주기적인 치료 평가는 천식 치료의 핵심이다.

흡입용 스테로이드 천식 조절 용량은 아래와 같다(Table 2).

속효성 기관지 확장제는 증상 완화제로 유용할 뿐만 아니라 천식 악화의 위험도에 놓인 천식 환자에서 단기간 사용 또한 유용하다. 항콜린제, 경구용 속효성 기관지 확장제와 속효성 세오필린 또한 기관지 확장 효과가 있지만 흡입용 속효성 기관지 확장제보다 발효시간이 늦고, 경구용과 세오필린은 부작용 빈도는 더 높다.

Table 2. Low, medium and high daily doses of inhaled corticosteroids

Adults and adolescents (12 years and older)			
Drug	Daily dose (mcg)		
	Low	Medium	High
Beclometasone dipropionate (CFC)*	200~500	500~1,000	>1,000
Beclometasone dipropionate (HFA)	100~200	200~400	>400
Budesonide (DPI)	200~400	400~800	>800
Ciclesonide (HFA)	80~160	160~320	>320
Fluticasone propionate (DPI)	100~250	250~500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100~250	250~500	>500
Mometasone furoate	110~220	220~440	>440
Triamcinolone acetonide	400~1,000	1,000~2,000	>2,000
Children 6~11 years			
Beclometasone dipropionate (CFC)*	100~200	200~400	>400
Beclometasone dipropionate (HFA)	50~100	100~200	>200
Budesonide (DPI)	100~200	200~400	>400
Budesonide (Nebules)	250~500	500~1,000	>1,000
Ciclesonide (HFA)	80	80~160	>160
Fluticasone propionate (DPI)	100~200	200~400	>400
Fluticasone propionate (HFA)	100~200	200~500	>500
Mometasone furoate	110	≥220~440	≥440
Triamcinolone acetonide	400~800	800~1,200	>1,200
Low daily doses of inhaled corticosteroids for children 5 years and younger			
Beclometasone dipropionate (HFA)		100	
Budesonide pMDI + Spacer		200	
Budesonide nebulized		500	
Fluticasone propionate (HFA)		100	
Ciclesonide		160	
Mometasone furoate		Not studied below age 4 years	
Triamcinolone acetonide		Not studied in this age group	

CFC: chlorofluorocarbon propellant; DPI: dry powder inhaler; HFA: hydrofluoroalkane propellant. *Beclometasone dipropionate CFC is included for comparison with older literature.

흡입용 스테로이드는 증상완화, 폐기능 호전, 삶의 질, 악화 빈도, 입원과 사망 예방에서 효과적이다. 대체 약물로는 류코트리엔 길항제를 사용할 수 있지만 흡입용 스테로이드보다 효과는 떨어진다. 그러나 흡연과 관련된 기관지 과민도, 알레르기 비염 동반, 흡입용 스테로이드 사용에 따른 부작용 걱정하는 보호자, 흡입용 스테로이드 사용을 거부하는 환자에서 활용할 수 있다. 초기 치료제로 저용량 흡입용 스테로이드 대신 복합치료를 시도해 볼 수 있고 증상완화나 폐기능 호전에 더 유리하다. 그러나 가격과 천식 악화 위험도가 줄지 않는다는 점을 고려해야 한다. 계절성 기관지 천식 환자에서는 증상이 나타난 후 치료를 시작하고 꽃가루 유행이 지난 후 4주까지 치료 후 치료를 종료한다.

현재 복합제제로는 Fluticasone furoate/vilanterol, fluticasone propionate/formoterol, fluticasone propionate/salmeterol, beclometasone/formoterol, budesonide/formoterol, mometasone/formoterol이 상품화되어 있다. 현재 ICS/formoterol을 유지와 치료제로 활용하고 있는데, 고정된 용량의 ICS/LABA 또는 ICS 고용량 치료와 속효성 기관지 확장제 치료전략보다 치료효과가 더 좋다. 치료 효과는 치료 후 며칠 이내에 나타나지만 최대치는 3~4개월 후에 나타날 수 있다.

천식 조절 중 조절이 안되면 흡입 기구를 적절하게 사용하고 있는지, 약물 치료를 제대로 하고 있는지, 동반질환이 발생하였는지, 감기나 환경 요인에서 악화인자가 생겼는지를 확인해 보아야 한다. 특히 소아에서는 적절한 흡입기구를 사용하는 것이 중요하다(Table 3).

치료 단계를 올린 후 치료 기간은 최소 2~3개월 치료제로 전략을 세울 수 있지만 감기에 걸렸다면, 알레르기 노출 되었다든지 하는 경우에 단기간, 즉 1~2주 단계 올림 치료를 할 수 있다. 복합제제로 formoterol을 사용하는 경우에는 환자 자신이 필요한 경우 증상에 따라 용량 조절을 시도해 볼 수 있다.

단계 내림을 언제 해야 하는가에 대한 연구 결과는 부족하다. 3개월 치료 후 흡입용 스테로이드를 25~50% 감량을 할 수 있다. 성인에서 완전한 흡입용 스테로이드를 끊는 것은 권고하고 있지 않으나 저용량 흡입용 스테로이드를 사용하고 있는 환자가 6~12개월 치료를 하였고 하루 한번 용량으로 줄인 후, 위험도가 없으면서 폐기능이 잘 유지되면 소아에서 끊어볼 수 있다.

천식의 자연경과

천식은 다양한 형태로 나타나는 질병이며 학동 전기 소아 천명음 또한 다양한 표현형을 가지고 있다. 지난 20 여년 동안 이러한 천명음 표현형이 역학조사에서 밝혀졌다. 천명음은 어린 연령의 소아에서 세기

Table 3. Choosing an inhaler device for children 5 years and younger

Age	Preferred device	Alternate device
0~3 years	Pressurized metered-dose inhaler puls dedicated spacer with face mask	Nebulizer with face mask
4~5 years	Pressurized metered-dose inhaler puls dedicated spacer with mouthpiece	Pressurized metered-dose inhaler puls dedicated spacer with face mask or nebulizer iwth mouthpiece of face mask

관지염으로 진단되고 세기관지염은 1세 전에 10%, 2세 전에 90%의 소아가 앓는 흔한 병이다. RS 바이러스는 세기관지염의 가장 흔한 원인균이다.

학동전기 소아에서 천식 진단은 천명음으로 대표되는 증상과 결부되어 자연경과를 예측하기 어려운 점이 있다. 인구역학 연구에서 학동 전기 소아는 학동기에 대부분 천명음이 소실된다. Tucson 연구에 따르면 3세 전에 천명음이 발생한 60%의 소아는 6세 때 천명음이 사라진다. 캐나다 연구에 따르면 6세 때 천식으로 진단 받은 환자의 48%는 12세 때 관해되었다. 그러나 천식 관련하여 1세 동안 입원하였거나 4번 적어도 의사 방문을 한 경우에는 12세 때 지속적으로 천식 증상이 남아있을 가능성이 많다. 이러한 사실로 보아 어린 시기 천식 중증도와 강도는 향후 천식 지속의 예측인자로 활용할 수 있다.

증상이 자연 소실되는 것과 달리 학동 전기 소아에서 천명음이 발생한 환자는 이후 지속적으로 폐기능 저하를 보이는 경우가 많다. 1957년 호주에서 시작한 연구, 영국의 1958년 연구, 1972년 뉴질랜드 연구와 1980년대 미국에서 시작한 추적 연구에 따르면 6세 전에 천식 증상이 있었던 소아는 천식이 없는 소아에 비해 3~40년 후 FEV₁이 10%, FEV₁/FVC가 5% 정도 떨어진 것을 알 수 있다. 이러한 폐기능 저하는 4세 전에 이미 결정되고 이 시기에 기도 리모델링과 비가역적 변화, 호산구 염증 반응이 1~3세 시기에, 10개월 이전에 발생하는 것으로 알려져 있다.

일시적 천명음 군과 지속적 천명음 군은 6세 이후 천명음이 발생한 환자 군에 비해 폐기능이 떨어져 있다. 이것으로 보아 천명음 시작 시기는 중요하다. 그러나 일시적 천명음 군에서 폐기능 저하가 지속되는지 아니면 일시적인 현상인지는 불확실하다.

천식 앓는 기간이 천식 예후에 또한 중요하다. 천명음이 가끔 생기는 환자와 달리 지속적으로 증상을 호소하는 환자는 성인이 되어 천식 재발이나 천식 지속 여부에 중요한 인자이다. 22세에 새로 진단받은 환자의 63%는 이미 3~6세 때 첫 천명음이 있었다. 또한 천식으로 입원하는 성인은 9세 때 폐기능이 저하되어 있고 잦은 호흡기 증상을 호소하였다. 1회 이상 입원한 성인은 증상이 어린 소아 연령에서 증상이 이미 발현하였고, 알레르기 양성 반응과 폐기능이 떨어져 있었다. 이러한 소견으로 보아 천명음이 시작한 나이, 중증도와 강도는 성인 천식 유병율에 중요한 예측인자이다.

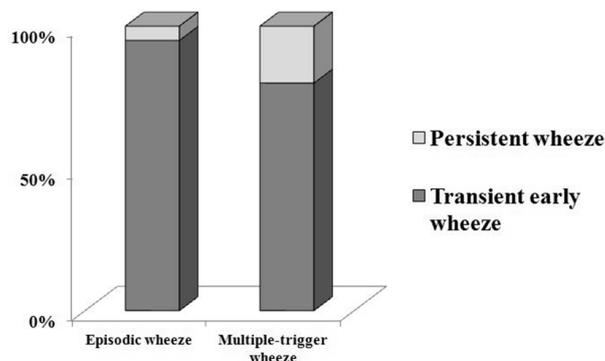


Fig. 2. Disagreement between classification of episodic wheeze and multiple trigger wheeze and longitudinally derived wheezing phenotypes in the Tucson birth cohort study.

흥미롭게도 학동전기에 반복적이고 지속적인 천식 증상을 호소하는 소아들은 대부분 천식 진단의 어려움으로 인해 천식 치료로 항 염증 치료를 하지 않는다. 질병이 발생한 시기와 약물 치료를 유지하는 시간 사이에 상당한 시간 간격이 있고 대부분의 소아에서는 저용량의 흡입용 스테로이드를 예방적으로 사용하기도 하는데 이는 적절한 예방효과가 있는지에 대해선 아직 확인된 것이 없다.

최근에 이러한 추적 연구에서 확인된 천명음 표현형이 아닌 임상 자체 기준으로 천명음을 두 군으로 나누어 분류하기도 하였다. 바이러스에 의해서 간헐적으로 천명음이 나타나는 군을 Episodic 천명군, 잦은 천명음과 천명음 사이에 호흡기 증상이 나타나는 경우를 Multiple trigger 천명음군으로 나눈다. 이들을 기존의 역학조사에 따른 분류는 Fig. 2와 같다.

이러한 분류는 기존의 역학조사 연구결과와 달리 아직 충분한 예후를 알 수 있는 연구 결과는 없다.

결론적으로 천명음이 발생한 후 향후 천식으로 이행되는 예측 인자를 찾는 것은 중요한 과제로 남겨져 있고 다양한 표현형이 이의 해결책으로 제시되고 있지만 아직 이를 임상에 활용할 정도의 정보는 갖고 있지 않다.

Take Home Messages

1. 천식은 다양한 증상과 진찰소견을 보인다. 이러한 다양한 형태를 "표현형"으로 나누지만 치료 전략으로선 아직 유용하지 않다.
2. 천식 치료는 증상에 기반하여 세우며 지난 한달 동안 발생한 낮 증상, 밤 증상, 활동 제한이 얼마나 많았는지 확인하여 판단한다.
3. 천식 치료 평가는 위험요소와 더불어 치료 기구 사용과 순응도, 동반질환 그리고 알레르겐을 포함한 자극물질을 확인하는 것이 중요하다.
4. 천식 치료 초기 치료제로 흡입용 스테로이드 또는 복합제를 선택할 수 있으며 이는 증상 정도와 위험요소로 결정한다.
5. 치료 유지는 최소 3개월 한 후 평가하여 단계올림, 내림을 한다.
6. 학동전기 천식 또한 다양한 표현형을 가지고 있다.
7. 학동전기 천명음의 예후는 천명음 시작 시점, 반복 정도와 강도가 성인 천식으로 이행하는 데 중요한 예측인자이다.
8. 이미 어린 시기에 폐기능 저하가 시작하고 이것이 향후 천식 유병율에 중요하다.

REFERENCES

1. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. Lancet 2014;383:1593-604.
2. Savenije OE, Kerkhof M, Koppelman GH, Postma DS. Predicting who will have asthma at school age among

- preschool children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):325-31.
3. Bel EH. Clinical Practice. Mild asthma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 8;369(6):549-57.
 4. Miraglia del Giudice M, Matera MG, Capristo C, Conte M, Santaniello F, Chinellato I, et al. LABAs in asthmatic children: highlights and new inside. *Pulm Pharmacol Ther*. 2013 Oct;26(5):540-3.
 5. Global strategy for asthma management and prevention, revised 2014
 6. Scott JP, Peters-Golden M. Antileukotriene agents for the treatment of lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 1;188(5):538-44.
 7. Pijnenburg MW, Baraldi E, Brand PL, Carlsen KH, Eber E, Frischer T, et al. Monitoring asthma in children. *Eur Respir J*. 2015 Mar 5. [Epub ahead of print]
 8. Martinez FD. New insights into the natural history of asthma: primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Nov;128(5):939-45.
 9. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Aug;130(2):287-96; quiz 297-8.
 10. Szefer SJ, Chmiel JF, Fitzpatrick AM, Giacoia G, Green TP, Jackson DJ, et al. Asthma across the ages: knowledge gaps in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Jan;133(1):3-13; quiz 14.