

기관지천식의 최신 치료전략

서울대학교 의과대학 알레르기내과

김 유 영

New Strategy for Asthma Management

You Young Kim, M.D.

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

1. 배경

최근 기관지천식을 비롯한 알레르기성 질환에 대한 치료지침이 세계보건기구(WHO)와 미국 국립보건원(NIH)의 공동명의로 발표되었다. 이 치료지침이 나오게 된 배경은 두가지로 요약 될 수 있다.

첫째, 최근에 기관지천식의 발병률이 세계적으로 증가하고 있다는 사실이다. 예를 들면 영국에서 소아천식의 경우 1961년에 1.8%이었던 것이, 1983년에 11%, 1991년에는 13.5%로 증가하고 있다. 우리나라의 경우도 소아천식의 경우 1981년 5.8% 이었으나 1990년 10.1% 로 증가하였다. 또한 파푸아뉴기니의 고산족 성인에서 천식의 유별률이 1960년대에는 0%로 알려져 있었으나, 1980년대에는 7.3%로 증가하고 있다. 이는 파푸아뉴기니의 고산족에게 담요를 지급한 것과 관련이 있는데, 담요는 천식의 가장 중요한 원인 항원인 집먼저 진드기의 좋은 서식처가 되기 때문이다. 천식의 발병에 있어 유전적 소인도 물론 중요하지만 환경적 요소가 매우 중요하다는 것을 시사하는 예라고 생각된다.

둘째, 최근에 천식의 사망률이 증가한다는 사실이다. 그 이유는 아직 확실히 밝혀져 있지 않으나 적어도 천식의 심한 정도에 대한 정확한 진단과 그에 따른 적절한 치료를 하지 않은 것이 한 원인인 것으로 생각되고 있다(under diagnosis & under treatment).

또한 천식의 치료면에서 볼 때 나라마다 혹은 한 나

리에서도 의사 개개인에 따라 그 치료약의 선택폭이 매우 다양하다.

따라서 천식의 진단 및 치료에 대한 국제적 합의의 필요성이 대두되었다. 그래서 미국 국립보건원 내의 국립 심장, 폐, 혈액연구소(National Heart, Lung and Blood Institute)가 주관이 되어 각 나라에서 관련 전문 학자들이 모여 천식의 진단과 치료에 대한 국제적 합의안을 마련하게 되었다.

천식의 치료에 있어서 이러한 국제적 합의의 보고서를 우리가 수정없이 그대로 이용하는 것도 한 방법이 될 수 있으나, 우리나라의 특징적인 환자의 행태라든지, 환자의 약제에 대한 선호도 및 관습적인 문제들을 감안해서 국제적 합의보고서를 토대로 최소한의 수정으로 우리나라에서의 치료지침을 마련하게 되었다.

2. 천식의 병태 생리와 치료원칙

기관지 천식은 임상적으로는 가역적인 기도 폐색을 보이는 질환이고, 병태생리학적으로는 기도의 과민성을 특징으로 하는 질환이며, 병리학적으로는 기도의 염증성 반응을 보이는 질환이다. 즉 과거에는 기관지 천식은 단순히 기관지 평활근의 이상 수축에 의한 질환으로 생각하였으나, 최근에는 기관지 천식에 대한 개념이 기도의 만성 염증성 질환으로서 새로이 정립되었다. 따라서 기관지 천식의 치료는 기도의 염증성 반응과 이에 따른 기도의 협착을 원상으로 회복시키는 것을 목표로

하고 있다.

알레르기성 천식환자는 원인 항원의 흡입후 10~20분에 FEV₁이 감소하는 조기 천식반응을 보이고 일단 회복되었다가 4~12시간 후에 다시 FEV₁이 감소하는 후기 천식반응이 나타나는데, 후기 천식반응은 조기 천식반응보다 더 오래 지속한다. 조기 천식반응은 베타 아드레날린 자극제의 흡입에 의해 수분 이내에 회복되는데, 이는 조기 천식반응이 기관지 평활근의 수축에 의한 것임을 의미한다. 후기 천식반응은 베타 아드레날린 자극제에 반응하지 않고 부신피질스테로이드 같은 항염증 약제의 투여에 의해서 수시간, 수일, 혹은 수주에 걸쳐 회복된다. 이는 후기 천식반응에 의한 기관지 협착이 기관지벽의 부종 및 염증세포의 침윤 등 기도의 염증성 반응에 의한 것이기 때문이다.

경증 천식환자에서도 기도의 염증성 반응을 볼 수 있는데, 따라서 기관지 천식의 치료에는 처음부터 항염증 약제를 사용토록 하는 것이 이론적으로 타당하다.

3. 치료 목표

기관지 천식은 만성 질환이지만 갑작스런 증상의 악화, 즉 급성 천식발작을 수반한다. 만성천식의 유지요법도중에 천식발작이 자주 발생한다면 유지요법 실패로 인정하고 그 치료방법을 재조정하여야 한다.

기관지 천식의 발병기전에 있어서 기도염증 반응의 중요성이 강조되고 있는 바 따라서 만성 천식의 유지요법에서 항염증 약제의 사용은 필수적이다.

천식발작의 예방은 천식치료에 있어서 매우 중요한 원칙이며 약물요법과 더불어 원인 항원등의 방아쇠 인자로부터의 회피가 매우 중요하다.

천식의 성공적인 치료를 위한 목표는 다음과 같다,

- 1) 천식증상이 나타나지 않도록 잘 조절하고 그 상태로 유지
- 2) 천식발작 예방
- 3) 폐기능을 가능한 한 정상상태로 유지
- 4) 운동을 포함한 정상 활동을 할 수 있도록 유지
- 5) 천식약제로 인한 부작용 회피
- 6) 비가역적 기도협착 예방
- 7) 천식으로 인한 사망 예방

4. 비약물적 요법

1) 환자 교육

환자로 하여금 천식의 발병요인 및 치료원칙들을 이해토록 하여 스스로 환경관리 등을 할 수 있도록 한다.

2) 회피 요법

천식을 유발시키거나 악화시키는 원인이 되는 모든 방아쇠인자들, 즉 원인항원, 달리기 같은 운동, 비선택성 베타 수용체 차단제(propranolol 등)와 비스테로이드성 항염증제(아스피린 등) 같은 약물, 바이러스성 상기도 감염, 환자 자신의 불안, 초조, 분노 등 정서적 스트레스, 급격한 기온 및 습도변화 등으로부터 회피토록 한다.

3) 면역 요법

외인성 천식환자에서는 피부시험, RAST, 기관지유발시험 등으로 찾아낸 원인 항원 특히, 꽃가루 및 집먼지진드기 항원에 대한 면역요법이 좋은 효과를 보인다. 면역요법을 받는 환자에서는 항원 특이적 IgE는 감소하고, 차단항체 역할을 하는 항원 특이적 IgG 특히 IgG₄가 증가함으로써 면역관용을 유도하는 것으로 이해되어 왔다. 그러나 최근에 기관지천식 등 알레르기 환자에서는 조력 T세포(Th)가 Th₂ 이형으로 특별히 분화되고 활성화됨으로써 알레르기 반응을 총 지휘하게 되는데 이 Th₂ 세포가 면역요법에 의해 Th₁ 세포로 전환됨으로써 알레르기 반응을 억제시킨다는 설이 유력하게 대두되고 있다.

4) 수액 공급

과거에는 과호흡에 의한 수분의 손실과 수분의 섭취 부족에 의한 탈수를 방지하고, 점액의 점도를 약화시켜 객담배출을 쉽게 하기 위하여 급성 천식발작시 1일 3,000 ml의 수액공급이 필요한 것으로 알고 있었으나 최근에는 천식발작시 항이노 호르몬이 분비되기 때문에 수액공급을 너무 과도히 하지 않아도 좋은 것으로 인식되고 있다.

5) 체위를 이용한 객담배출(Postural Drainage)

급·만성 천식발작 환자에서 점액성 객담의 배출에 유용하다. 중등증 천식환자에서는 환자가 체위의 변화에 잘 견디어 내지만, 중증 천식환자에서는 오히려 천명 등의 증상을 악화시킬 수 있으므로 주의를 요하며,

일단 증상이 악화되는 경우에는 중지하여야 한다.

6) 산소 요법

저산소증이 심한 급성 천식발작시에 필요하다. 충분한 기습이 필요하며, 분당 3~5 l의 속도로 PaO₂가 70~100 mmHg가 유지되도록 한다.

5. 약물 요법

천식에서 가역적인 기도폐색은 기관지평활근 수축, 기관지점막의 부종 및 점액의 과다분비에 의한 것인데, 천식에 쓰이는 여러 약제들은 이러한 기도폐색의 요인들 중, 어떤 것에 선택적으로 작용하고 있으며(표 1), 따라서 개개의 환자에서 어떤 것이 기도폐색의 주요소인가를 아는 것이 효과적인 치료를 위한 선결과제이다. 일반적으로 천식에서 심한 대발작은 기관지평활근 수축보다는, 기관지점막의 부종이나 점액 등 염증성 요소에 의해 결정된다. 기관지평활근 수축이 주요소인 천식은 통상의 기관지 확장제에 의해 쉽게 호전되지만, 기관지의 염증성 부종이나 점액이 주요소인 경우에는 기관지 확장제만으로는 잘 반응하지 않고, 부신피질 스테로이드에만 반응하게 된다.

1) 만성천식의 치료지침

천식의 심한 정도에 따라서 천식을 4단계로 분류하

표 1. 작용기전에 따른 천식치료제의 분류

작용기전	약제
기관지 확장제	1. β_2 아드레날린 자극제 2. Methylxanthine 계 1) 테오필린 2) 아미노필린 3. 부교감신경 차단제 1) ipratropium bromide
항염증제	1. 부신피질 스테로이드 2. Cromolgn sodium Nedocromil sodium
항알레르기 약제	1. Ketotifen 2. Azelastine 3. Tazanolast 4. 기타

고 각 단계별로 치료지침을 정해 줌으로써 천식정도에 따라서 적절한 치료를 한다는 원칙이다.

(1) 제 1단계 : 경증 간헐성 천식
단기작용성 β_2 아드레날린 자극제의 필요시 흡입

① 치료전 임상상

- 간헐적 한시적 증상: 주 1회 미만
- 보통 증상이 없다가 한시적으로 악화(수시간~수일)
- 야간 천식 증상: 월 2회 미만
- 최대호기유속(PEFR) 또는 FEV₁: 정상기대치의 80% 이상, 변화도 20% 이하

② 치료

- 단기 작용성 β_2 아드레날린 자극제 필요시 흡입 (주 3회 미만)
- 운동전 또는 원인항원 노출전 단기작용성 β_2 아드레날린 자극제 또는 cromolyn 흡입

(2) 제 2단계: 경증 지속성 천식
흡입용 항염증제 또는 서방형 테오필린을 매일 규칙적으로 사용

① 치료전 임상상

- 증상: 주 1회 이상, 1일 1회 미만
- 증상 악화시 일상생활 또는 수면에 영향을 줄 수 있음
- 야간 천식증상: 월 2회 이상
- PEFR 또는 FEV₁: 정상기대치의 80% 이상
 변화도 20~30%

② 치료

- 흡입용 부신피질스테로이드 1일 200~400~800 μ g, 또는 cromolyn, nedrocromil
- 또는 서방형 테오필린
- 단기작용성 β_2 아드레날린 자극제의 필요시 흡입 (1일 3~4회를 초과하지 않도록 한다)

(3) 제 3단계: 중등증 지속성 천식
고용량의 흡입용 부신피질스테로이드와 기관지 확장제를 동시에 규칙적으로 투여

① 치료전 임상상

- 증상: 매일 발생
- 증상악화시 일상생활 또는 수면에 영향을 줄 수 있음
- 야간 천식 증상: 주 1회 이상
- 단기 작용성 β_2 아드레날린 자극제 매일 흡입
- PEFR 또는 FEV₁: 정상기대치의 60~80%
 변화도 30% 이상

② 치료

- 흡입용 부신피질스테로이드 1일 800~1600 μ g (1,000 μ g 이상 사용시는 반드시 전문의의 지시를 받도록 한다)
- 동시에 기관지확장제의 규칙적 투여:
 서방형 테오필린, 경구용 β_2 아드레날린 자극제, 장기 작용성 흡입용 β_2 아드레날린 자극제, 또는 흡입용 항콜린제
- 단기 작용성 β_2 아드레날린 자극제의 필요시 흡입 (1일 3~4회를 초과하지 않도록 한다)

(4) 제 4단계: 중증 지속성 천식
제 3단계 약제에 더하여 부신피질스테로이드를 규칙적으로 경구 투여

① 치료전 임상상

- 증상이 지속적
- 증상악화가 자주 발생
- 야간 천식증상이 자주 발생
- 천식으로 일상생활에 지장 초래
- PEFR 또는 FEV₁: 정상 기대치의 60% 이하
 변화도 30% 이상

② 치료

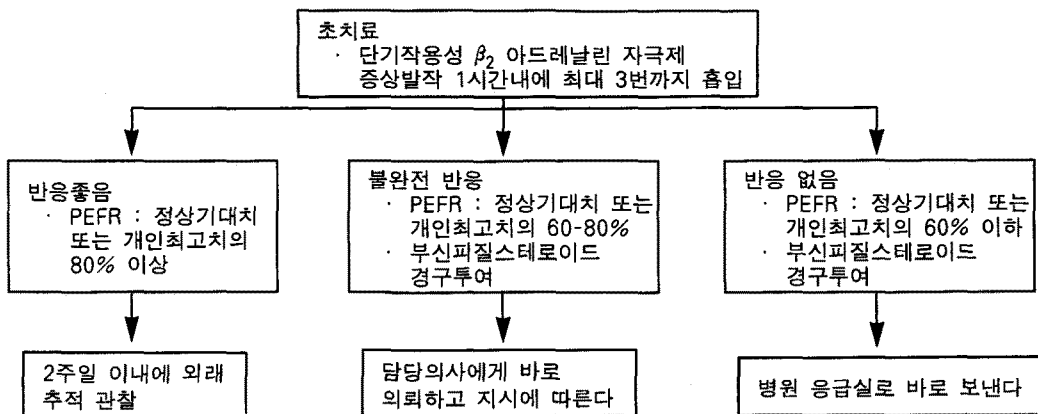
- 흡입용 부신피질스테로이드 1일 800~1,600 μ g (1,000 μ g 이상 사용시는 반드시 전문의의 지시를 받도록 한다)
- 동시에 기관지확장제의 규칙적 투여:
 서방형 테오필린, 경구용 β_2 아드레날린 자극제, 장기 작용성 흡입용 β_2 아드레날린 자극제, 또는 흡입용 항콜린제
- 동시에 부신피질스테로이드를 규칙적으로 경구 투여(48시간에 1회 복용)
- 단기 작용성 β_2 아드레날린 자극제의 필요시 흡입 (1일 3~4회를 초과하지 않도록 한다)

(5) 치료단계 낮춤

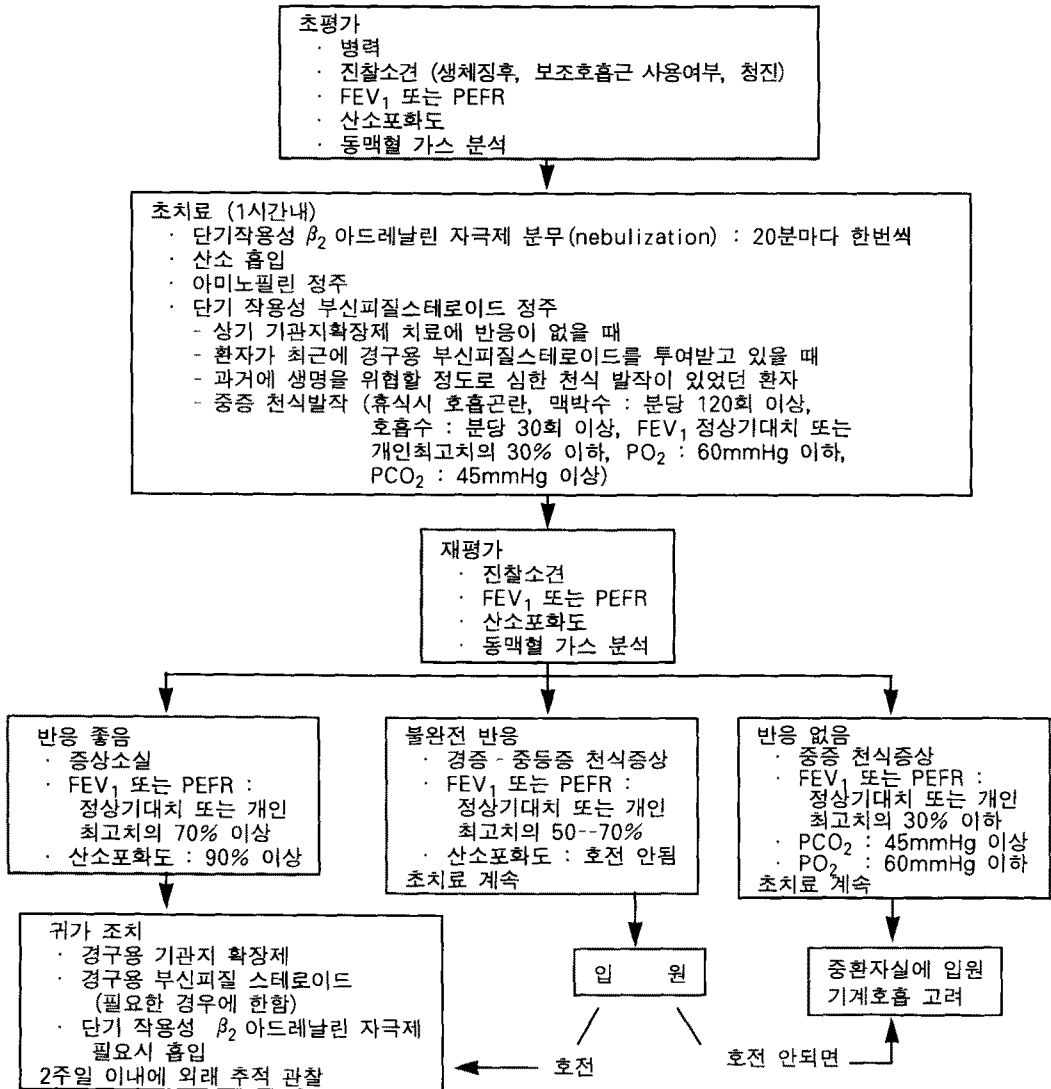
- 천식이 잘 조절되고 3개월 이상 유지되면 치료단계를 낮춘다
- 천식의 증상, 징후 및 폐기능을 정기적으로 관찰, 측정한다

2) 급성천식의 치료지침

(1) 가정치료지침



(2) 병원치료 지침



(3) 데오필린 혈중치료 농도와 타 약제와의 상호 작용

무수(anhydrous) 데오필린 제제는 강력한 기관지확장 작용을 갖고 있으며, 그 작용효과와 부작용은 혈중 데오필린농도에 비례해서 나타난다(표 2). 혈중 적정 치료농도는 5~15 μg/ml이다. 흔한 부작용으로는 오심, 구토, 설사, 이뇨, 두통, 불안증 등이 있다(표 2). 데오필린의 혈중 농도는 데오필린의 간에서의 대사속도에 의해 좌우되는데, 소아(0.6~2.2 mg/kg/min)에서 성인

(0.37~1.57 mg/kg/min)보다 대사 속도가 더 빠르다. 데오필린 청소율은 간질환이나 심부전증이 있을 때 감소하여 반감기가 길어지고, 반면 흡연에 의해 그 청소율이 증가하여 반감기가 짧아진다. erythromycin, clindamycin, lincomycin, troleandomycin 등과 같이 복용하거나, cimetidine, ranitidine 같은 H2 수용체 길항제를 같이 사용하면 데오필린 농도가 기대치보다 증가하여 독성작용이 나타날 수 있으므로 주의를 요한다. 최근 1일 2회 혹은 1일 1회 복용으로 약효가 지속되는 서

방형(徐放型) 제제가 나와 있어 편리하다.

아미노필린은 테오필린의 ethylenediamine 유도체로서, 같은 용량으로 무수 테오필린의 약 80%의 약효를 나타내며 체내에서 테오필린으로 대사된다. 테오필린보다 물에 잘 녹아 정맥주사가 가능하다. 아미노필린 주사용량은(표 3)에 나와 있다.

아미노필린은 테오필린의 ethylenediamine 유도체로서, 같은 용량으로 무수 테오필린의 약 80%의 약효를 나타내며 체내에서 테오필린으로 대사된다. 테오필린보다 물에 잘 녹아 정맥주사가 가능하다. 아미노필린 주사용량은(표 3)에 나와 있다.

표 2. 혈중 테오필린 농도와 부작용

혈청 테오필린 농도 ($\mu\text{g/ml}$)	부 작용
15~25	복통 불안증 설사 위장관 불쾌감 두통 구역 진전 구토
25~35	동성 빈맥 (분당 120회 이상) 심실기의 수축
35 이상	빈발성 심실기의 수축 심실성 빈맥 위장관 출혈 대발작 경련

표 3. 각 환자군에서의 Aminophylline 정주량(Theophylline 제제를 투여받고 있지 않는 경우)

환 자 군	부하량*, **	처음 12시간 동안의 유지량**, **	12시간 이후의 유지량**, **
소아(1~9세)	6 mg/kg(5)	1.2 mg/kg/hour(1.0)	1.0 mg/kg/hour(0.85)
소아(9~16세) 및 건강 흡연자	6 mg/kg(5)	1.0 mg/kg/hour(0.85)	0.8 mg/kg/hour(0.7)
건강 비흡연자	6 mg/kg(5)	0.7 mg/kg/hour(0.6)	0.5 mg/kg/hour(0.43)
노인환자 혹은 폐심성 환자	6 mg/kg(5)	0.6 mg/kg/hour(0.5)	0.3 mg/kg/hour(0.26)
울혈성 심부전 혹은 간환자	6 mg/kg(5)	0.5 mg/kg/hour(0.4)	1.0~0.2 mg/kg/hour(0.1)

* 용량은 이상체중에 근거한 것임.

** 등가의 무수 theophylline 용량은 괄호 안에 표기되어 있음.

6. 특별한 경우의 천식환자의 치료

1) 임신부 천식의 치료

임신시 천식의 증상은 호전되는 경우도 있으며, 경우에 따라서는 더 심해지기도 한다. 치료의 일반원칙은 비임신부 천식과 다를 바 없으나, 몇가지 약제는 피하여야 한다. 즉 옥도(iodide) 제제는 태아에 갑상선종을 일으킬수 있으므로 사용하지 안 되고, hydroxyzine 이나 tetracycline도 태아의 기형을 발생시킬 수 있으므로 금기이다.

임신부 천식에서 이상적인 치료약제는 국소적으로만 작용하고 전신적으로 흡수되지 않는 것이어야 하는데, 흡입용 β_2 아드레날린 자극제, 흡입용 부신피질스테로이드제, 흡입용 disodium cromoglycate도 다소 흡수가 된다.

경증 임신부 천식시는 흡입용 β_2 아드레날린 자극제가 비교적 안전하게 쓰이고 있으며, 다소 심한 천식시는 흡입용 β_2 아드레날린 자극제와 아미노필린을 병합 사용할 수 있는데, 될 수 있으면 투약을 간헐적으로 시도하는 것이 안전하다. 심한 천식 발작시에는 임신부에서도 부신피질스테로이드제제를 사용한다. 그러나 장기간 스테로이드를 써야 할 경우, 임신 첫 3개월은 피하는 것이 안전하다. 분만 전 1년내에 부신피질스테로이드를 투여받았던 환자는 분만시 부신피질스테로이드를 보조적으로 투여하는 것이 필요하다.

2) 천식환자의 수술시 처치

응급수술이 아닌 경우, 천식환자는 수술 전 수주부터 적절한 치료를 받아 수술에 최적한 기관지폐기능을 유

지하여야 한다. 즉 흡연자는 적어도 수술 1주일 전부터 금연하여야 하며, 알고 있는 원인 항원으로부터 회피하여야 한다. 환자는 수술 후 퇴원시까지 β_2 아드레날린 자극제나 테오필린 제제의 투여를 계속한다. 필요에 따라 항생제를 사용하며, 수술 전후에 걸쳐 흉곽 물리요법의 시행도 중요하다. 상기 치료에도 불구하고 조금이라도 천식의 증상이나 징후가 남아 있으면, 부신피질스테로이드를 사용해서 완전히 가라앉힌다. 수술 전 1년 내에 부신피질스테로이드를 투여받았던 환자는, 수술 전과 수술 중에 부신피질스테로이드를 투여한다(정상적인 부신피기능을 갖고 있다고 판단되지 않는 한).

투여방법은 hydrocortisone 100 mg을 수술전 자정에 근육에 투여하고, 환자가 경구투약이 가능할 때까지 매 8시간마다 반복한다. 이후 유지량으로 감량하거나 3~5일내에 중단한다. 마취 전 진정제로는 hydroxyzine 이 가장 좋은데, 호흡중추를 가장 적게 억제하기 때문이다. 전신마취를 하는 경우에는 halothane이 가장 우수한데, 이것은 기관지분비를 가장 적게 시키고 기관지평활근을 이완시키는 작용이 있기 때문이다.

참 고 문 헌

- 1) 김유영: 기관지천식. 알레르기질환의 진단과 치료 (강석영 편), 일조각, p129, 1987
- 2) You-Young Kim: Prophylactic treatment of adult asthma. In S. Makino, Y. Teramich. (eds.), More about treatment of chronic asthma. Proceedings of the 2nd West Pacific Symposium on Clinical Allergy, Tokyo, Japan. 1988
- 3) 김유영: 기관지천식. 임상 호흡기학(한용철 편), 일조각, p208, 1990
- 4) You-Young Kim: Advanced treatment of asthma

- in Korea. XIII World Congress of Asthmology Maebashi, Japan. 1990
- 5) National Heart, Lung and Blood Institute, NIH: International consensus report on the diagnosis and management of asthma. Clinical and Experimental Allergy 22:(Suppl) 1:1 1992
 - 6) You-Young Kim: Asthma in Korea. XII Asia Pacific Congress on Diseases of the Chest. Seoul, Korea, 1992
 - 7) National Heart, Lung and Blood Institute, NIH and World Health Organization: Global Strategy for Asthma Management, Draft IV, V, VI, 1993
 - 8) You-Young Kim: Guideline of diagnosis and management of adult asthma in Korea. The 4th West Pacific Allergy Symposium, Utsunomiya, Japan, 1994
 - 9) 김유영: 우리나라 성인 천식의 치료지침. 제 5회 알레르기 강습회 초록집 6, 1994
 - 10) 김유영: 우리나라 성인 천식의 치료지침. 제 80차 대한결핵 및 호흡기학회 춘계학술대회 초록집 49, 1995
 - 11) You-Young Kim: Drug therapy of bronchial asthma in Korea. The 7th Clinical Meeting of the Japanese Society of Allergology. Okayama, Japan, 1995
 - 12) 김유영: 기관지천식의 WHO 표준 치료지침. 1995년도 알레르기 연수 강좌, 알레르기 질환의 최신 진단과 치료 초록집 p36, 1995
 - 13) National Heart, Lung and Blood Institute, NIH and World Health Organization: Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report, 1995