

흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 병용요법으로 완전히 조절되지 않는 천식 환자에서 추가 montelukast의 효과

¹한림대학교 의과대학 내과학교실, ²아주대학교 의과대학 내과학교실, ³영남대학교 의과대학 내과학교실, ⁴고려대학교 의과대학 내과학교실, ⁵순천향대학교 의과대학 내과학교실, ⁶가천대학교 의과대학 내과학교실, ⁷전북대학교 의과대학 내과학교실, ⁸계명대학교 의과대학 내과학교실, ⁹서울대학교 의과대학 내과학교실, ¹⁰인제대학교 의과대학 내과학교실
최정희¹, 박해심², 이관호³, 심재정⁴, 어수택⁵, 이상표⁶, 이용철⁷, 최원일⁸, 이재호⁹, 김주인¹⁰, 이명구¹, 정기석¹

The Efficacy of Added Montelukast in Persistent Asthmatics Who Were Not Completely Controlled on Inhaled Corticosteroids and Inhaled Long-acting β_2 -agonists

Jeong-Hee Choi, M.D.¹, Hae-Sim Park, M.D.², Kwan-Ho Lee, M.D.³, Jae-Jeong Shim, M.D.⁴, Soo-Taek Uh, M.D.⁵, Sang-Pyo Lee, M.D.⁶, Yong-Chul Lee, M.D.⁷, Won-Il Choi, M.D.⁸, Joo-In Kim, M.D.⁹, Jae-Ho Lee, M.D.¹⁰, Myung-Goo Lee, M.D.¹, Ki-Suck Jung, M.D.¹

Department of Internal Medicine, College of Medicine, ¹Hallym University, ²Ajou University, ³Yeungnam University, ⁴Korea University, ⁵Soonchunhyang University, ⁶Gachon University, ⁷Chonbuk National University, ⁸Keimyung University, ⁹Seoul National University, ¹⁰Inje University, Korea

Backgrounds: Although glucocorticoids are one of the most potent anti-inflammatory agents, they have limited effect on cysteinyl leukotriene biosynthesis. In addition, the response to inhaled corticosteroids (ICS) and inhaled long-acting β_2 -agonists (LABA) combination therapy in moderate to severe persistent asthmatics varies. Additional therapy with leukotriene receptor antagonists (LTRA) in patients with moderate to severe asthma suboptimally controlled with ICS and LABA combination therapy would be complementary to asthma control.

Methods: One hundred and ninety eight asthmatics entered a 2 month, open-label descriptive study. Patients suffering from persistent asthma and suboptimally controlled on a combination therapy of fluticasone/salmeterol or budesonide/formoterol were given montelukast 10 mg daily as an add-on therapy. The level of asthma control was assessed using the Asthma Control Questionnaire (ACQ) including FEV₁ % predicted at the baseline and after a 2-month treatment with montelukast. A global evaluation of the treatment was also made by the patients and physicians.

Results: The mean ACQ score decreased significantly on montelukast (11.5±5.4 at baseline vs. 6.7±5.0), with a significant improvement in all individual symptom scores (p<0.01). The FEV₁ % predicted values did not show any significant change. 59.9% of patients and 59.4% of physicians reported global improvement in their asthma ($\kappa=0.85$).

Conclusion: These results suggest that the addition of montelukast in patients with persistent asthma that is suboptimally controlled by combination therapy of ICS and LABA might confer complementary effects on asthma control. (*Tuberc Respir Dis* 2007; 63: 337-345)

Key Words: Asthma control, Inhaled glucocorticosteroid, Long-acting inhaled β_2 -agonist, Montelukast.

서 론

기관지천식은 만성적인 기도염증에 의한 비특이적 기도과민성 및 가역적 기도폐쇄를 특징으로 하는 질환이다^{1,2}. 천식의 병인에 대한 개념이 가역적 기도폐쇄에서 만성 기도염증으로 바뀌면서 천식의 치료 또한 기관지 확장에서 기도염증을 억제하는 방향으로 발전되어 왔으며, 흡입용 스테로이드제는 기도염증을 억제하는 주 치료제로 알려져 있다^{1,2}. 그러나, 이러한 흡입용 스테로이드제의 사용에도 불구하고 천식 증상이 완전히 조절되지 않는 환자군이 있으며, 흡입용 스테로이드에 대한 반응도 개인에 따라 다양하다³. 코르티코스테로이드는 T 림프구, 호산구, 비만세포 등 알레르기성 염증세포에 작용하여 사이토카인이나 화학매체의 유리를 억제함으로써 기도 염증을 감소시키는

Address for correspondence: **Ki-Suck Jung M.D., Ph.D.**
Department of Pulmonology and Allergy, Hallym University Sacred Heart Hospital, 896 Pyungchon-dong, Dongan-gu, Anyang-si, Gyeonggi-do, 431-070, Korea.
Phone: 82-31-380-3715~6, Fax: 82-31-380-3973
E-mail: pulmoks@hallym.or.kr
Received: Aug. 31. 2007
Accepted: Oct. 12. 2007

데⁴ 천식환자의 기도에서 류코트리엔의 생합성에 미치는 영향은 미미하다⁵. 류코트리엔은 천식의 기도염증에서 중요한 염증매개체로서, 기도 평활근의 수축, 점액 분비, 혈관투과성 증가 및 염증세포 침윤을 유발한다^{6,7}. 류코트리엔 조절제는 천식 환자에서 폐기능을 호전시키고, 기도염증을 감소시키며, 천식 발작의 횟수와 속효성 흡입용 베타2 항진제의 사용을 감소시킬 수 있어⁸⁻¹⁰, 천식의 증증도에 따라서 단독으로 또는 지속성 흡입용 베타2 항진제를 대신하여 흡입용 스테로이드제에 추가하여 사용할 수 있다².

한편, Currie 등¹¹은 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 병용제제를 사용하고 있는 환자에서 류코트리엔 조절제의 추가 투여가 기도염증을 조절하는데 보완적인 효과가 있음을 보고하였다. 또한 최근에 벨기에에서 시행한 다기관 임상 연구에서 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제를 사용함에도 불구하고 천식증상이 잘 조절되지 않는 환자들에서 류코트리엔 조절제의 추가 투여가 유의하게 천식 증상을 호전시키고, 폐기능을 향상시키는 것으로 보고하여, 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제에 류코트리엔 조절제의 추가 투여가 상호 보완적인 효과가 있음을 제시한 바 있다 (singulair as complementary therapy to fixed association in real life, STAR study)¹². 이에 저자들은 STAR study의 일환으로 국내 천식 환자들을 대상으로 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제를 사용함에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않는 환자들에서 류코트리엔 조절제의 추가 투여가 천식 증상의 조절과 폐기능에 미치는 영향을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 공개, 기술관찰적 다기관 연구로서 국내 11개 대학병원에서 참여하였다. 대상 환자는 기관지 천식을 진단받은 지 적어도 6개월 이상 된 환자들로서 15세 이상 80세 이하의 남녀 환자들이다. 최초 방

문시(방문1) 폐기능검사에서 FEV₁ %치가 60% 이상이어야 하며, 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제[Symbicort[®] 160/4.5 ug turbuhaler (Astrazeneca, Sweden), 2puff bid; Symbicort[®] 320/9 ug turbuhaler, 1puff bid; Seretide[®] 250/50 ug diskus (GSK, UK), 1puff bid; Seretide[®] 125/25 ug evohaler, 2puff bid]를 방문1 전에 적어도 4주 이상 용량 변화 없이 투약하였으나 천식이 잘 조절되지 않는 상태이어야 한다[Asthma Control Questionnaire (ACQ) 증상점수 \geq 6]. 기관지천식의 진단은 속효성 기관지 확장제 투여 후 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁) 값이 기저치의 12%, 200 mL 이상 증가하거나 메타콜린 유발시험에서 PC₂₀이 16 mg/ml 이하인 경우 진단하였다. 콧물, 재채기, 코 가려움증, 비강 폐색 등의 증상 중 두 가지 이상을 호소하는 경우 비염이 있는 것으로 진단하였으나, 비강 내의 심각한 구조적인 문제로 인한 심한 비강 폐색이 있는 경우는 제외하였다. 방문1 전 4주 이내 천식의 악화로 응급실을 방문하였거나, 4주 이내 후두염, 발열, 부비동염, 감염성 비염의 병력이 있는 경우, 3개월 이내 천식의 급성 악화로 입원한 경우, 4주 이내 경구 H₁-항히스타민제, 경구 및 비강 코르티코스테로이드제, 크로몰린, 케토티펜, 메틸잔틴제, montelukast 이외의 류코트리엔 조절제, 흡입용 항콜린제, 경구용 베타2 항진제 등의 약물을 투여한 경우, 6개월 이내에 면역요법을 시작한 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 천식 이외에 활동성, 급·만성 폐질환의 병력이 있는 경우도 제외하였으며, 현재 비흡연자이고 방문1 전 적어도 1년 이상 흡연력이 없어야 하며, 전체 흡연력이 10갑년 이상인 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 각 기관의 임상시험심사위원회의 심의를 통과하였으며, 모든 대상환자는 연구 절차와 방법에 대한 설명을 듣고 동의서를 작성하였다.

2. 연구 방법

4주간의 준비 기간(run-in period)를 거쳐 선정기준에 적합한 환자를 선정하여 8주 동안 montelukast(싱글레어[®], Merck Co.) 10mg 정을 취침 전 1일 1회 복

용하도록 하였다. 모든 환자는 연구기간 동안 필요에 따라 속효성 베타2 항진제를 흡입할 수 있도록 하였다. Montelukast 투여 시작일 (방문1)과 투여 8주 후 (방문2)에 각각 ACQ를 작성하고, 폐기능검사를 시행하였다. ACQ는 Juniper 등¹³이 발표한 것을 우리말로 번역한 것을 사용하였으며(별첨), 각 문항의 점수를 모두 더한 값을 ACQ 증상 점수로 나타내었다. 또한, 방문2에서 방문1과 비교하여 천식과 비염 증상을 종합적으로 평가하였는데, 연구자와 환자가 각각 '호전되었음, 변화없음, 악화되었음' 중에서 한가지 항목으로 평가하였다.

3. 통계 분석

방문1과 방문2의 ACQ 증상 점수와 FEV₁치의 비교는 평균 변화량과 95% 신뢰구간으로 나타내었으며 paired t-test를 통해 검정하였다. 비염이 있는 군과 비염이 없는 군에서의 ACQ 증상 점수와 FEV₁치의 평균 변화량을 비교하기 위해서, 두 군 간의 나이와

방문1에서의 ACQ 증상 점수의 차이를 보정하여 Least-Square Mean값으로 나타내었으며 ANCOVA로 비교분석하였다. 방문2의 천식과 비염 증상의 종합 평가는 연구자와 환자별로 각각 정리하고 두 평가가 일치하는지 Kappa coefficient를 통해 검정하였다. p 값이 0.05 이하인 경우를 유의하다고 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상적 특성

대상환자들의 임상적 특성은 Table 1에 요약하였다. 2005년 11월부터 2006년 5월까지 국내 11개 기관에서 198명의 환자들이 선정되었으며, 이 중 39명의 환자들이 추적이 되지 않거나, 선정기준에 부적합하거나, 동의 철회, 약제 부작용, 임신 등의 이유로 탈락되었다. 대상 환자들의 평균 연령은 47.8±15.5세였으며, 남자가 69명(43.4%)이었다. 비염을 동반하고 있는 군이 89명(60.0%)였는데, 비염을 동반하지 않은 군에

Table 1. Clinical characteristics of the study subjects at baseline

	All (n=159)	Rhinitis(+) (n=89)	Rhinitis(-) (n=70)	p-value
Sex(M)	69(43.4%)	37(41.6%)	32(45.7%)	0.601
Age(Year)	47.8±15.5	43.1±14.2	53.8±15.1	<0.001
ACQ score	11.5±5.4	10.7±4.3	12.6±6.4	0.028
FEV ₁ % predicted	90.0±19.7	90.3±16.7	89.6±23.0	0.840

ACQ: athma control questionnaire; Data are expressed as mean±SD.

Table 2. Mean changes of the ACQ score and FEV₁ % predicted value in patients from baseline to treatment

	Baseline	Treatment	Mean changes(95% CI)	p-value
<i>Total (n=159)</i>				
ACQ score	11.5±5.4	6.7±5.0	-4.8[-5.7,-3.9]	<0.001
FEV ₁ % predicted	90.0±19.7	91.0±17.5	1.0[-1.0, 3.0]	0.317
<i>Rhinitis(+)(n=89)</i>				
ACQ score	10.7±4.3	6.6±4.7	-4.1[-7.3,-4.4]	<0.001
FEV ₁ % predicted	90.3±16.7	91.0±16.0	0.7[-2.6, 5.3]	0.43
<i>Rhinitis(-)(n=70)</i>				
ACQ score	12.6±6.4	6.8±5.4	-5.9[-5.2,-2.9]	<0.001
FEV ₁ % predicted	89.6±23.0	90.9±19.4	1.4[-1.1, 2.5]	0.488

ACQ: athma qualitycontrol questionnaire; Data are expressed as mean±SD.

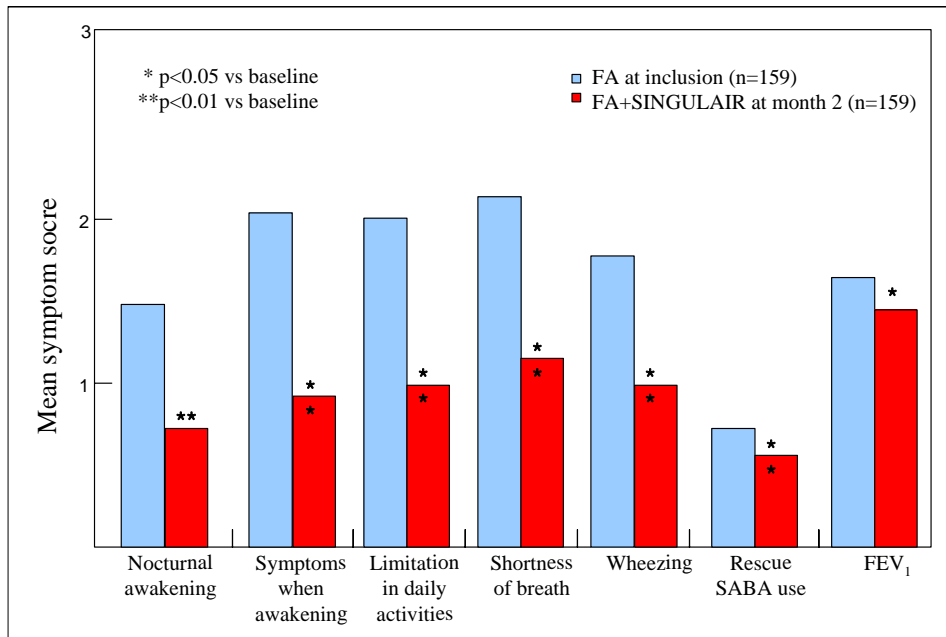


Figure 1. Mean individual symptom scores of the ACQ in patients before and after addition of montelukast to fixed association (FA) of ICS plus LABA.

비해서 연령과 방문1 시점에서의 ACQ 증상 점수가 낮았으나($p < 0.05$), FEV₁% 치는 유의한 차이가 없었다($p > 0.05$). 연구기간동안 2명(1%)의 환자에서 천식의 악화가 있었으며, 천식의 악화로 경구 코르티코스테로이드를 복용한 경우는 1명 (0.6%)이었다. 198명 중 9명(4.5%)의 환자에서 싱글레어® 복용과 관련하여 한가지 이상의 이상반응을 호소하였는데, 소화불량, 가려움증, 복통, 안면홍조, 가슴앓이, 오심, 두드러기 등이었다.

2. ACQ

8주간 싱글레어®를 추가한 후 ACQ 증상 점수의 평균 변화량은 -4.8점[95% CI (-5.7, -3.9)]으로, 유의하게 천식 증상이 호전됨을 보였다 ($p < 0.001$, Table 2). ACQ 증상 점수의 평균 변화량을 비염 유무에 따라 분석하였을 때 비염을 동반하지 않은 군에서 -5.9점 [95% CI (-7.3, -4.4)], 비염을 동반한 군에서 -4.1점 [95% CI (-5.2, -2.9)]으로 각각 통계적으로 유의하게 감소하였으나($p < 0.01$), 두 군간에 호전 정도의 차이는 없었다($p > 0.05$). ACQ 각 문항에 대한 증상 점수도 싱

글레어® 추가 후에 유의하게 감소하였다 ($p < 0.05$, Figure 1).

3. FEV₁ % 치

FEV₁%치의 평균 변화량은 1.0[95% CI (-1.0, 3.0)]으로, FEV₁%치가 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다 ($p > 0.05$, Table 2). FEV₁%치의 평균 변화량은 비염을 동반하지 않은 군에서 1.4점 [95% CI (-2.6, 5.4)], 비염을 동반한 군에서 0.7점 [95% CI (-1.1, 2.5)]으로, 두 군에서 모두 FEV₁%치가 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($p > 0.05$).

4. 천식과 비염의 종합 평가

방문 2시점에서 시행한 천식에 대한 환자와 연구자의 종합 평가에서 각각 약 60%의 환자와 연구자가 '개선되었음'으로 평가하였으며, 환자의 약 36%, 연구자의 약 37%가 '변화 없음'으로 평가하였다(Figure 2). 환자와 연구자의 평가의 일치도를 보기 위한 Kappa

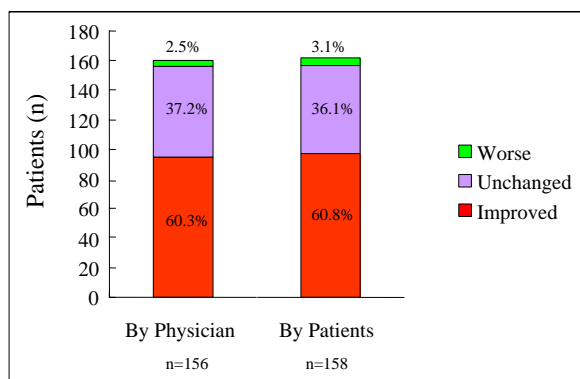


Figure 2. Global evaluation of asthma symptoms at visit 2.

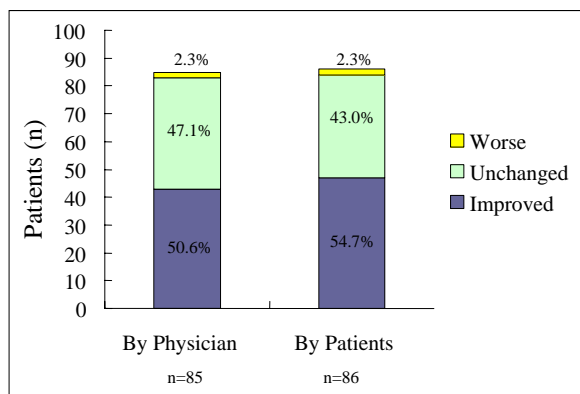


Figure 3. Global evaluation of rhinitis symptoms at visit 2.

값은 0.85로 높았다. 비염을 동반한 군에서 55.2%는 ‘개선되었음’, 41.4%는 ‘변화 없음’으로 평가하였으며, 비염을 동반하지 않은 군에서는 64.4%는 ‘개선되었음’, 34.2%는 ‘변화 없음’으로 평가하였다. ‘개선되었음’으로 평가한 환자군은 ACQ 증상 점수가 11.8±5.8에서 5.0±3.8로 유의하게 감소하였으며(p<0.001), FEV₁% 치는 91.8±20.3에서 94.4±15.6으로 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. ‘변화 없음’으로 평가한 환자군도 ACQ 증상 점수의 평균은 유의하게 감소하였으나(p<0.001), FEV₁%치는 오히려 감소하는 경향을 보였다. ‘개선되었음’으로 평가한 군이 ‘변화없음’으로 평가한 군에 비하여 유의하게 ACQ 증상 점수가 감소하고, FEV₁% 치가 증가하였다 (각 p<0.001).

비염 증상에 대한 종합 평가에서는 환자의 54.7%,

연구자의 50.6%가 ‘개선되었음’으로 평가하였다 (Figure 3).

고 찰

천식 치료의 목표는 최소한의 약물로써 완벽하게 증상을 조절하여 정상인과 다름없는 생활을 영위하는 것이다. 2006 GINA guideline에서는 주·야간 증상이 없고 천식에 의한 활동 제한이 없으며, 응급 약물의 사용이 없고 정상 폐기능을 유지하면서 천식 악화가 전혀 없는 상태를 천식의 완벽한 조절(total control)로 명시하고 있고, 중등증 이상의 천식에서 천식의 완벽한 조절을 위한 주 치료제로 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병합 요법을 제시하였다². 그러나, 2004년 발표된 GOAL study에 의하면 천식의 치료 지침에 맞추어 중증도별로 치료를 하였음에도 불구하고 1년 후 ‘total control’에 도달한 환자는 salmeterol/fluticasone을 사용한 군에서 41%, fluticasone군에서 28%였다¹⁴. 또한, 최근에 9천명 이상의 천식 환자를 대상으로 시행한 연구에 의하면, 90% 이상의 환자들에서 천식 증상이 일상 생활에 지장을 유발한다고 하였는데, 이들 중 85%가 흡입용 스테로이드를 투여 받고 있었고 60%의 환자들은 지속성 베타2 항진제를 병용 투여하고 있었다¹⁵. 이상의 연구들에서 천식의 완벽한 조절은 물론 도달할 수 있는 목표이지만 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제만으로 모든 환자에서 완벽한 조절에 도달할 수 있는 것은 아님을 추측할 수 있다.

흡입용 스테로이드제는 천식의 만성적인 기도 염증을 조절하는데 있어서 가장 중요한 약물이지만⁴, 천식 환자의 기도에서 류코트리엔을 억제하는 데는 그 효과가 미미한 것으로 알려져 있다⁵. 따라서 흡입용 스테로이드제와 류코트리엔 조절제는 천식의 만성 기도 염증을 조절하는데 있어서 상호 보완적일 수 있다. 더욱이 최근의 한 연구에서 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제를 쓰고 있는 환자들에게 류코트리엔을 추가하였을 때 아데노신 PC₂₀치를 증가시키고, 호기 nitric oxide 및 말초혈액 호산구수를 감소시켜, 기도 과민성 및 기도염증을 호전시키는 것은

로 보고하였다¹¹. 본 연구에 앞서 같은 연구 계획으로 벨기에에서 시행한 연구에서는 유의하게 ACQ 증상 점수 및 FEV₁% 치의 향상을 보였고, 치료 후 종합평가에서도 78.6%의 환자들이 천식이 호전되었음을 보고하였다¹². 본 연구에서도 유사한 결과를 보였으나 FEV₁%치는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나, ACQ 점수로 환산하여 FEV₁를 평가하였을 때는 유의하게 호전된 소견을 보여 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제로 천식이 완벽하게 조절되지 않는 환자에서 montelukast의 추가 요법이 천식의 조절에 추가적인 도움이 될 것으로 생각한다. 류코트리엔 조절제는 경증 지속성 천식에서 저용량 흡입용 스테로이드제를 대체할 수 있는 약제이며 중등증 및 중증 지속성 천식에서 흡입용 스테로이드제에 추가하여 사용할 수 있다². 그러나, 류코트리엔 조절제를 흡입용 스테로이드에 추가하는 것이 지속성 흡입용 베타2 항진제를 병용 투여하는 것만큼 천식을 조절하는데 효과가 있다는 일부 보고가 있으나¹⁶, 아직까지는 지속성 베타2 항진제를 병용 투여하는 것보다는 효과가 낮은 것으로 알려져 있다¹⁷. 또한, 최근에 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제와 류코트리엔 조절제 및 지속성 흡입용 베타2 항진제의 병용 요법을 비교한 연구가 있었는데 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제가 유의하게 효과적인 것으로 보고 하였다¹⁸. 그러나, 스테로이드 흡입제의 사용에 의한 구강 칸디다증 등의 국소 부작용이나 드물지만 고용량 스테로이드의 흡입으로 초래할 수 있는 골다공증 등의 전신 부작용²⁴, 소아나 고령자에서 흡입기 조작의 어려움, 환자들이 경구제제를 선호하는 점 등에서 류코트리엔 조절제가 가지는 이점이 있다. 더욱이 기관지 천식 환자의 약 80%에서 알레르기비염을 동반하는데, 류코트리엔 조절제는 천식 및 알레르기비염이 있는 환자에서 두 질환을 모두 효과적으로 조절할 수 있다¹⁹. 본 연구에서도 방문2 시점에서 시행한 비염 증상의 종합 평가에서 각각 55%의 환자와 51%의 연구자가 ‘개선되었음’으로 평가하여, 류코트리엔 조절제가 비염을 동반한 천식 환자에서 천식 및 비염 두 질환에 모두 효과가 있음을 알 수 있었다.

결론적으로, 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제로도 천식증상이 완전히 조절되지 않는 중등증 이상의 지속성 천식 환자에서 류코트리엔 조절제의 추가는 천식의 조절을 향상시키며, 비염을 동반한 천식 환자에서 비염 증상을 동시에 호전시킬 것으로 사료된다. 추후 대규모 환자들을 대상으로 한 무작위 위약-대조군 연구를 시행하여 이상의 결과를 재확인하는 것이 필요하다.

요 약

연구배경: 천식 치료의 근간을 이루고 있는 흡입용 스테로이드제에 대한 반응은 천식 환자마다 다양하다. 또한, 코르티코스테로이드가 천식의 기도염증에서 중요한 매개체인 류코트리엔을 효과적으로 억제하지 못하는 것으로 보고되었다. 이에 저자들은 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 병용요법으로도 증상이 완전히 조절되지 않는 지속성 천식 환자에서 montelukast를 추가하였을 때의 유효성을 평가하고자 하였다.

방 법: 4주간의 준비기간을 거쳐서 흡입용 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 병용요법으로도 증상이 완전히 조절되지 않는 지속성 천식 환자 198명을 선정하여 8주 동안 montelukast 10 mg 정을 1일 1회 취침 전 복용토록 하였다. ACQ 증상 점수와 FEV₁%치를 montelukast 치료 전후로 각각 측정하였으며, 치료 후에 환자와 연구자 각각 천식과 비염에 대하여 ‘호전되었음, 변화없음, 악화되었음’ 중의 하나로 평가하도록 하였다.

결 과: 8주간 montelukast를 추가한 후 ACQ 증상 점수의 평균 변화량은 -4.8점[95% CI (-5.7,-3.9)]으로, 유의하게 천식 증상이 호전됨을 보였다 (p<0.001). FEV₁%치는 증가하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(p>0.05). 방문 2시점에서 시행한 천식에 대한 환자와 연구자의 종합 평가에서 각각 약 60%의 환자와 연구자가 ‘개선되었음’으로 평가하였으며(k=0.85), 비염의 종합 평가에서 각각 55%의 환자와 51%의 연구자가 ‘개선되었음’으로 평가하였다(k=0.93).

결 론: 흡입용 스테로이드 및 지속성 베타2 항진제의 병용제제로도 천식증상이 완전히 조절되지 않는 중등증 이상의 지속성 천식 환자에서 류코트리엔 조절제의 추가는 천식의 조절을 향상시킬 수 있다.

참 고 문 헌

1. Busse WW, O'Byrne PM, Holgate ST. Chapter 66. Asthma pathogenesis. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, editors. Middleton's allergy. Principles and practices. 6th ed. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2003. p. 1175-207.
2. Global strategy for asthma management and prevention (Revised 2006): Global initiative for asthma (GINA). Available from: <http://ginasthma.org>.
3. Szefer SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:410-8.
4. Schleimer RP, Spahn JD, Covar R, Szefer SJ. Chapter 52. Glucocorticoids. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, editors. Middleton's allergy. Principles and practices. 6th ed. Philadelphia: Mosby, Inc.; 2003. p. 870-913.
5. Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119: 1533-46.
6. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of the 5-lipoxygenase pathway. *N Engl J Med* 1990;323:645-55.
7. Henderson WR Jr. The role of leukotrienes in inflammation. *Ann Intern Med* 1994;121:684-97.
8. Lipworth BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.
9. Drazen JM, Israel E, O'Byrne PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
10. Barnes NC, Miller CJ. Effect of leukotriene receptor antagonists therapy on the risk of asthma exacerbations in patients with mild to moderate asthma: an integrated analysis of zafirlukast trials. *Thorax* 2000;55:478-83.
11. Currie GP, Lee DK, Haggart K, Bates CE, Lipworth BJ. Effects of montelukast on surrogate inflammatory markers in corticosteroid treated asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1232-8.
12. Dupont L, Potvin E, Korn D, Lachman A, Dramaix M, Gusman J, et al. Improving asthma control in patients suboptimally controlled on inhaled steroids and long-acting β 2-agonists: addition of montelukast in an open-label pilot study. *Curr Med Res Opin* 2005;21:863-9.
13. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
14. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
15. Malonne H, Lachman A, Van den Brande P. Impact of montelukast on symptoms in mild-to-moderate persistent asthma and exercise-induced asthma: results of the asthma survey. *Curr Med Res Opin* 2002;18:512-9.
16. Bjermer L, Bisgaard H, Bousquet J, Fabbri LM, Greening AP, Haahtela T, et al. Montelukast and fluticasone compared with salmeterol and fluticasone in protecting against asthma exacerbation in adults: one year, double blind, randomized, comparative trial. *BMJ* 2003;327:891.
17. Ducharme FM, Lasserson TJ, Cates CJ. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;18:CD003137.
18. Deykin A, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, Kunselman SJ, Craig TJ, et al. Combination therapy with a long acting β -agonist and a leukotriene antagonist in moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:228-34.
19. Philip G, Nayak AS, Berger WE, Leynadier F, Vrijens F, Dass SB, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:1549-58.

(별첨)

Asthma Control Questionnaire (ACQ)

천식관리에 관한 설문지(Korean version)

아래에 제시된 1-6번 질문에 응답해 주십시오.

지난 일주일 동안 당신의 상태를 가장 잘 설명하는 번호에 V표해 주십시오.

1. 당신은 지난 일주일 동안 평균적으로 천식 때문에 밤에 얼마나 자주 잠에서 깬습니까?

- 0 한 번도 깬 적이 없다.
- 1 거의 깬 적이 없다.
- 2 조금 깬 적이 있다.
- 3 여러 번 깬 적이 있다.
- 4 많이 깬 적이 있다.
- 5 매우 많이 깬 적이 있다.
- 6 천식 때문에 잠을 잘 수가 없다.

2. 지난 일주일 동안 아침에 일어났을 때, 당신의 천식증상은 평균적으로 얼마나 심했습니까?

- 0 증상이 전혀 없었다.
- 1 증상이 매우 약했다.
- 2 증상이 약했다.
- 3 증상이 중간 정도였다.
- 4 증상이 조금 심했다.
- 5 증상이 심했다.
- 6 증상이 매우 심했다.

3. 당신은 지난 일주일 동안 천식 때문에 대체로 활동에 얼마나 지장을 받았습니까?

- 0 전혀 지장이 없었다.
- 1 아주 약간 지장을 받았다.
- 2 약간의 지장을 받았다.
- 3 어느 정도 지장을 받았다.
- 4 심한 지장을 받았다.

5 매우 심한 지장을 받았다.

6 전혀 활동할 수 없었다.

4. 당신은 지난 일주일 동안 천식 때문에 대체로 숨이 얼마나 찼습니까?

- 0 전혀 숨이 차지 않았다.
- 1 아주 약간 숨이 찼다.
- 2 약간 숨이 찼다.
- 3 어느 정도 숨이 찼다.
- 4 많이 숨이 찼다.
- 5 매우 많이 숨이 찼다.
- 6 숨을 쉬기 어려웠다.

5. 당신은 지난 일주일 동안 천식 때문에 가슴속 색소리가 얼마 동안 났습니까?

- 0 전혀 색색거리지 않았다.
- 1 거의 색색거리지 않았다.
- 2 약간 동안 색색거렸다.
- 3 어느 정도 색색거렸다.
- 4 오래 동안 색색거렸다.
- 5 매우 오래 동안 색색거렸다.
- 6 항상 색색거렸다.

6. 지난 일주 동안에 평균 하루에 속효성 기관지확장제 흡입제 (예를 들면, 벤토린 또는 브리카닐)를 몇번 사용하였습니까? (이 질문에 어떻게 응답해야 할지 모르시는 분은 도움을 요청해주시십시오.)

- 0 전혀 사용하지 않았다.
- 1 하루 1-2번 사용하였다.
- 2 하루 3-4번 사용하였다.
- 3 하루 5-8번 사용하였다.
- 4 하루 9-12번 사용하였다.
- 5 하루 13-16번 사용하였다.
- 6 하루 16번 이상 사용하였다.

임상전문가만 응답해 주시기 바랍니다.

7. 실제 값들은 ()안에 기록해 주시고, 예측된 FEV₁ %는 옆 칸에 V표시해 주십시오.
- () 기관지 확장제 사용전(FEV₁ prebronchodilator)
 - () 실측 FEV₁ 예측치(FEV₁ predicted)
 - () FEV₁ % 예측치(FEV₁% predicted)

FEV₁ % 예측치(FEV₁% predicted)

- ___0: > 95% 예측
 - ___1: 95 - 90%
 - ___2: 89 - 80%
 - ___3: 79 - 70%
 - ___4: 69 - 60%
 - ___5: 59 - 50%
 - ___6: < 50% 예측
-