

호흡기내과 의사를 위한 Respiratory Review of 2011

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

유광하

Respiratory Review of 2011: Asthma

Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is the most common chronic illness to affect children and is a major cause of morbidity in adults, affecting 4~17% of children and 7.3~10.1% of adults, which translates to approximately 300 million people globally. This article reviews recently published data over the past 1~2 years on asthma, and covers the 3 aspects of current advancement for the diagnosis of severe asthma, including the controversy to long-acting bronchodilator treatment for treatment of asthma, and the role of long-acting anticholinergics treatment in asthma patients.

Key Words: Asthma; Chronic Disease

서 론

전 세계적으로 약 3억 명의 환자가 천식을 앓고 있으며 매년 25만 명 정도가 이로 인해 사망하는 것으로 추정되고 있다¹. 일반적으로 천식은 약물치료에 양호한 반응을 보여 치료를 받고 있는 대부분의 환자는 조절성 상태를 유지하지만 치료에 반응하지 않고 사망과 같은 합병증을 보이는 중증 난치성 천식도 천식환자의 약 5~10% 정도를 차지하고 있다. 이러한 난치성 천식환자는 전체 천식 치료비용과 병원이용률의 50% 정도를 소비하기 때문에 개인적, 사회적으로 문제가 되고 있다². 현재까지 중증 난치성 천식에 대한 정의가 통일되어 있지 않아 연구자마다 서로 다른 기준을 사용하고, 연구결과도 일부 상충되는 경우가 있어 오히려 혼란을 주고 있다. 따라서 일반적 치료에 반응하지 않는 중증 난치성 천식을 명확하고 통일되게 정의하고 이 기준을 바탕으로 환자의 특성을 확인하고

병태생리학적 기전을 연구하여 이들 환자에게 적합한 치료를 개발하고 효과를 확인하는 것이 환자와 사회보건 측면 모두에서 매우 시급하고 중요한 과제로 생각된다.

최근 중요한 천식치료약물인 지속성 베타2-기관지확장제(long-acting β 2 agonist, LABA)에 대한 안정성 문제가 대두되고 있으나 이를 확인할 수 있는 대규모 전향적 연구가 이루어지고 있지 않으며, 따라서 안정성에 대한 결론을 내릴 수 있을 정도의 충분한 자료가 없어 논란이 계속 진행되고 있다. 한편으로 흡입용 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)치료에 충분한 치료반응을 보이지 않는 환자에게 LABA를 병합하는 경우 그 치료효과가 매우 증가하는 것을 고려할 때 안정성 논란이 있는 LABA를 대체할 수 있는 기관지확장제 약물이 필요하게 되었다. 이런 면에서 만성 폐쇄성 폐질환환자에게 효과가 입증된 항콜린제의 천식치료 효과에 대한 자료가 차츰 증가하고 있다. 본 논고는 이러한 내용에 기초를 둔 최근 2년 간의 임상연구에 대해 고찰하고 정리하였다.

중증 난치성 천식

중증 난치성 천식환자는 전체 천식환자의 5~10% 정도를 차지하고 있으나 의료비용 및 병원이용률은 매우 높아 사회적 문제가 되고 있으며 따라서 이들 환자를 치료하

Address for correspondence: Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Konkuk University Hospital, 4-12, Hwayang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Phone: 82-2-2030-7522, Fax: 82-2-2030-7458
E-mail: khyou@kuh.ac.kr

Received: Jun, 1, 2011

Accepted: Jun, 2, 2011

기 위한 개별화된 치료전략이 필요한 실정이다^{3,4}. 이를 위해서는 중증 난치성 환자의 정확한 특성을 파악하고 병태생리적 원인을 규명하여 각 환자에게 적합한 치료를 제공해야 한다. 하지만 난치성 천식을 어떤 기준으로 정의하는가에 따라 환자의 비율, 특성, 병태생리학적 원인이 달라지기 때문에 통일된 기준으로 연구를 시행하는 것이 반드시 필요할 것으로 생각된다.

그러나 최근까지도 난치성 천식에 대한 통일된 기준이 없고, 난치성 천식의 특성을 파악하기 위한 대규모의 국제적 다기관연구에서도 연구자마다 서로 다른 정의를 사용하고 있어 환자의 특성이 다르고 위험인자도 연구자마다 다른 결과를 보여주고 있다. 예를 들어 국제적 천식치료 지침서(Global Initiative for Asthma, GINA)는 난치성 천식을 4단계 치료약물에도 불구하고 적절한 천식 조절 상태가 유지되지 않는 경우로 정의하여 다소 모호하게 표현하고 있다⁵. 미국을 중심으로 구성된 대표적 난치성 천식 연구그룹인 Severe Asthma Research Program (SARP)의 경우 미국흉부학회에서 권장하는 좀 더 체계적인 정의를 사용하고 있으며(Table 1)⁶, 유럽을 중심으로 구성된 The European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma (ENFUMOSA)그룹은 유럽호흡기학회의 난치성 천식 기준에 따라 최소 1년 간의 고용량 ICS 사용에도 불구하고 경구용 스테로이드가 필요한 정도의 급성 악화가 최근 1년간 최소 한 번 이상 발생한 경우로 정의하고 있다⁷.

이와 같이 연구그룹마다 서로 다른 기준을 사용하기 때

문에 난치성 천식에 대한 연구결과가 서로 달라질 수 밖에 없다. SARP그룹의 경우 고령, 위 식도 역류증이 있는 경우 난치성 천식의 발생비율이 더 높고 성별 및 체질량지수(body mass index, BMI)와는 무관하다고 보고하였으나, ENFUMOSA의 경우 나이 및 위 식도 역류증은 난치성 천식 발생 위험과 무관하며 BMI가 증가되어 있는 여성에서 위험도가 더 높다고 보고하여 서로 상반된 결과를 보여주었다⁸.

2008년 미국흉부학회와 유럽호흡기학회 공동으로 천식 환자에 대한 임상연구에서 천식조절 상태 및 중증도에 대한 통일된 자료수집을 위해 '필요항목'과 '권장항목'을 선정하여 발표하였다. 따라서 서로 다른 연구기관에서 진행된 연구일지라도 공통된 항목에 관해 많은 결과를 확보할 수 있으며 각 연구기관의 결과를 비교할 수 있어 인종별, 지역별 특성을 파악할 수 있게 되었다. 항목들은 치료 반응 정도와 조절 상태를 파악하는데 필요한 지표들로 임상적 지표, 생물학적 지표, 기능적 지표로 구성되어 임상연구 시행 시 다양한 연구자료를 얻는데 도움을 줄 것으로 예상된다⁹.

2009년 세계보건기구(World Health Organization, WHO)를 중심으로 미개발국, 개발도상국, 선진국 등 모든 나라에 적용 가능한 난치성 천식의 정의가 발표되었다. 이것은 기존에 발표되었던 다양한 천식지침서(2006년 GINA, 2007년 EPR-3, 2008년 UNION, 2008년 ATS/ESR TFT)의 내용을 접목하여 공통된 정의를 사용하고자 하였다. 특히 난치성 천식을 확인하기 위해서는 현재의 치료에 대한 천

Table 1. Level of asthma control in patients ≥5 years of age

Control level	Well controlled	Partially controlled	Poorly controlled
Daytime sx in the past 2~4 weeks	≤2 days/week but not more than once a day	>2 days/week or more than once a day but ≤2 days/week	Throughout the day
Limitations of activities in the past 2~4 weeks	None	Some limitation	Extremely limited
Nocturnal sx/awakenings in the past 2~4 weeks	None	≤2 nights/week	>2 nights/week
Need for SABA in the past 2~4 weeks	≤2 days/week	>2 days/week	Several times a day
Lung function			
FEV ₁ or PEFR	≥80% predicted or personal best	60% to 79% pred. or personal best	<60% predicted or personal best
FEV ₁ /FVC (11 years of age)	≥80%	75% to 80%	<75%
Exacerbations	0~1/year	2/year	>2/year

sx: symptom; SABA: short acting beta-agonist; FEV₁: forced expiratory volume in one second; FVC: forced vital capacity.

식조절 정도와 함께 향후 천식이 조절되지 않을 위험성에 대한 평가도 같이 실시하도록 하였고 이후 GINA지침서에서도 위험성 항목이 천식조절 평가항목에 포함되었다. 또한 난치성 천식을 1) 치료를 하지 않고 있는 경우(Untreated severe asthma); 2) 치료가 매우 어려운 경우(Difficult to treat severe asthma); 3) 치료에 불응하는 경우(Treatment resistant severe asthma: Refractory asthma or Patients needing continuous high level treatment)로 분류하여 환자의 치료 유무, 약물 순응도, 동반 질환 유무 등 다양한 면을 평가하도록 하였다¹⁰. 2), 3)번의 경우 2007년 프랑스 파리에서 개최되었던 워크샵의 개념이 포함된 것이며¹¹, 1)번 항목은 치료를 하지 않은 난치성 천식 환자로 주로 빈민국의 의료상황을 포함한 분류로서 대부분의 국가에서 사용할 수 있는 포괄적 내용을 담고 있어 의미가 있다고 판단된다. 난치성 천식을 확인하기 위한 천식조절의 정도를 Table 1에 정리하였다. 기존의 천식지침서 항목과 비슷하지만 증상평가를 2~4주 사이에 할 수 있게 기간에 유연성을 주었으며 '조절 안 됨' 항목을 따로 정리하여 보여 주었다.

2010년 유럽을 중심으로 구성된 U-BIOPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes) 그룹은 WHO의 난치성 천식 정의 중 치료에 불응하는 환자를 좀 더 체계적이며 순차적(stepwise)인 접근을 통해 다시 소분류(sub-phenotype)하기 위한 코호트를 구성하였다. 이로 인해 치료에 불응하는 환자를 더욱 세밀하게 소분류하여 각 환자의 특성에 맞는 치료를 개발할 수 있는 기초를 마련하게 되었다¹². 치료불응성 천식(refractory asthma)을 확인하기 위해 난치성 천식을 'problematic severe asthma', 'difficult asthma', 'severe refractory asthma'로 분류하였으며 severe refractory asthma의 경우 천식 이외의 다른 진단이 배제되었고, 동반 질환이 잘 조절되며, 악화요인이 효과적으로 치료된 이후에도 적극적인 천식치료에 반응하지 않는 경우로 제한하여 환자를 모집할 수 있도록 하였다. 천식조절의 다양한 면을 포괄적으로 포함하여 단계적 접근법 양식을 사용한 것이 WHO의 기준과 유사하지만 치료불응성 천식(refractory asthma)에 초점을 둔 특징이 있다.

난치성 천식에 대한 관심이 점점 높아지면서 통일된 정의를 사용하고자 하는 노력이 WHO를 포함하여 제시되고 있다. 앞으로 이를 바탕으로 통일된 기준으로 환자를 정의하고 자료를 모아 난치성 천식환자의 특성, 위험인자, 병태생리 등을 확인하고 각 환자에게 적합한 개별적 치료

가 개발되어야 할 것이다.

지속성 기관지확장제의 안정성 논란

1990년도에 시판된 LABA는 조절되지 않는 천식환자에서 폐기능을 호전시키고, 증상을 감소시키며 ICS와 병합하는 경우, 급성 악화를 줄여주고 ICS 사용용량을 감소시킬 수 있는 여러 장점으로 인해 천식치료의 주요한 약물로 자리 잡았다^{13,14}. 그러나 Nelson 등¹⁵이 LABA를 사용한 환자군에서 일반적인 천식치료약물을 사용한 군보다 호흡기질환에 의한 사망 및 천식과 관련된 사망의 상대적 위험도가 각각 2.16, 4.37로 증가된 결과를 보고하면서 연구가 초기에 중단됨으로써 LABA의 안정성에 대한 의문이 매우 높아지게 되었다. 그러나 이 연구는 ICS와 LABA를 동시에 처방받은 환자군에서도 위험률이 증가하는지에 대한 결과가 포함되어 있지 않고, 평소 증상이 심하고 ICS를 상대적으로 적게 사용한 흑인에서만 그 위험도가 높아 결과해석에 논란이 되고 있다. 특히 이를 확인하기 위해 흑인을 대상으로 ICS와 LABA를 동시에 사용한 군과 ICS만을 사용한 군에서 급성 악화 및 폐기능 악화를 보기 위한 전향적 무작위연구에서 두 군 사이에 차이가 없음을 보고하여 LABA약물의 안전성에 대한 논란은 여전히 계속되고 있다¹⁶.

2009년 LABA가 포함된 110개의 천식연구를 메타분석한 결과에서(환자 수 60,954명) 천식으로 인한 사망, 기도 삽관, 입원의 위험성이 LABA를 같이 사용한 군에서 대조군에 비해 1,000명 당 3.63명으로 더 높았으나 ICS와 LABA를 병합하여 사용한 군에서는 대조군에 비해 위험발생률이 1,000명 당 0.25명으로 두 군간에 차이가 없어 ICS와 LABA를 같이 사용하는 경우 LABA에 의한 위험성이 줄어드는 결과를 보여 주었다¹⁷. 특히 이 분석결과에서는 4~11세 사이 소아의 경우 LABA를 사용하는 군에서 위험성이 높아 나이가 어릴수록 LABA에 의한 위험성이 더 높아지는 것이 확인되었다(4~11세, 14.83/1,000명; 18~64세, 2.13/1,000명). 이로 인해 소아천식환자에서 LABA의 단독사용은 최근 금지되었다 그러나 Nelson 등¹⁵의 연구 이후 LABA의 안정성을 확인하기 위한 전향적 연구는 현재까지 진행되지 않고 있으며 2008년 미국식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)을 중심으로 LABA의 안전성에 대한 연관학회모임에서도 각 학회마다 LABA의 안정성 및 치료적응증 변경에 대한 의견이 달랐으며 연구자료부족을 이유로 통일된 권고안을 도출하는 데는

실패하였다¹⁸.

이후에도 미국 FDA를 중심으로 LABA의 안전성에 관한 토론과 모임은 계속 진행되어, 2010년 미국 FDA에서 좀 더 강력한 LABA규제를 다음과 같이 발표하였다^{17,19}.

첫째, LABA는 ICS와 같은 조절제와 같이 사용해야 하며 단독약물로는 사용할 수 없다. 둘째, 천식이 조절되는 경우 조절제로 치료를 유지하고 가능하면 LABA 사용은 중지한다. 셋째, 저용량 혹은 중간용량 ICS로 조절되는 환자의 경우 LABA를 사용하지 않는다. 넷째, 소아나 청소년의 경우 LABA 단독사용의 위험성을 줄이기 위해 복합제 형태의 약물을 사용할 것을 권장한다.

2010년 발표된 규제안의 특징은 LABA와 같이 사용할 수 있는 조절제가 이전에는 흡입용 스테로이드로 제한되어 강조되었으나 금번 발표에서는 ICS 이외의 다른 조절제와도 병용사용할 수 있도록 조절제의 범위를 확대한 것이다. 또한 천식이 조절되는 경우 동일약물로 최소 3개월 유지한 이후 증상변화가 없으면 약물을 감소시키는 방법이 아니라 LABA를 바로 중단할 것을 권장하였는데 이는 GINA지침서나 Expert Panel Report의 천식치료지침과 달라 논란이 될 수 있다^{5,20}.

최근에도 계속하여 후향적 혹은 단면적 연구를 통해 LABA의 안정성에 대한 연구결과가 보고되고 있다. 2,400명을 대상으로 LABA가 포함된 약물사용군과 ICS 단독사용군을 비교한 연구에서 LABA에 의한 사망이 없었고 입원율도 차이가 없다고 보고되었으며²¹, 영국에서 18세 이상 천식환자 약 5만 명을 대상으로 실시한 안전성 연구에서도 전체 사망률 및 천식과 연관된 사망률이 LABA군에서 각각 1.4, 1.6, ICS 군에서 1.7, 2.2로 양 군 사이에 차이가 없음을 보고하였다²².

LABA는 실제 임상에서 천식치료에 많이 사용되고 있고 효과면에서도 천식치료에 중요한 약물인 것을 고려할 때, 약물을 안심하고 사용할 수 있도록 안정성에 대한 대규모 전향적 연구결과가 필요하겠으며 이를 위해 약물제조회사의 비용부담으로 강제적인 연구가 필요하다는 주장이 설득력 있어 보인다²³.

천식환자에서 지속성 항콜린제의 효과

현재의 천식치료지침은 저용량의 ICS 사용에도 조절이 잘 되지 않는 천식환자의 경우 저용량의 ICS에 류코트리엔 길항제(Leukotrien Receptor Antagonist, LTRA)나 LABA 추가, 혹은 ICS 용량을 증가시키도록 권장하고 있으며 이

중 뒤의 두 가지를 더 선호하고 있다⁵. ICS의 경우 용량 반응 곡선이 평탄하여 ICS+LABA와 유사한 효과를 얻기 위해서는 ICS 용량을 4배 정도 증가시켜야 하기 때문에 고용량의 ICS으로 인한 부작용이 염려되고 ICS+LTRA의 경우는 ICS+LABA와 비교해 효과가 적은 단점이 있다²⁴. ICS에 LABA를 추가하는 경우 증상 및 폐기능 호전, 급성 악화 감소에 효과가 우수하여 ICS 단독치료에 반응하지 않는 천식환자에 1차적으로 추천되고 있다. 그러나 ICS+LABA의 우수한 효과에도 불구하고, 최근 불거진 LABA 안정성 문제와 천식환자의 약 10% 정도는 일반적인 치료에 반응을 하지 않는 난치성 천식인 것을 고려할 때 LABA를 대신할 수 있는 효과적인 대체약물이 필요하게 되었고^{19,23}, 따라서 기존 만성 폐쇄성 폐질환(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) 환자에게 효과가 입증된 기관지확장제인 지속성 항콜린성 약물의 천식치료에 대한 효과가 관심을 끌게 되었다.

속효성 항콜린제의 천식치료에 대한 효과는 여러 연구 결과가 있다. 일반적인 천식환자를 대상으로 진행된 속효성 항콜린제와 위약을 비교한 13개 연구의 메타분석 결과 속효성 항콜린제가 천식환자의 주간 증상 및 최대 호기 유속 증가에 효과를 보였으나 연구 환자수가 적고 각 연구마다 연구설계가 다르며 최대 호기 유속의 경우 단 7%의 호전만을 보여줘 임상적 의의는 제한적이었다. 또한 속효성 항콜린제와 속효성 기관지확장제의 병합치료군과 속효성 기관지확장제 단독치료군을 비교한 9개의 메타분석 결과에서도 병합치료의 유용한 효과는 없었다²⁵.

그러나 급성 악화에 대한 속효성 항콜린제의 효과는 다른 결과를 보여주고 있다. 급성 악화로 응급실에 내원한 천식환자를 대상으로 속효성 항콜린제와 속효성 기관지확장제를 혼합하여 투여하는 경우 속효성 항콜린제를 사용한 환자군에서 속효성 기관지확장제만 단독으로 사용한 군에 비해 입원위험성(risk ratio [RR], 0.68; 95% confidence interval [CI], 0.53~0.86; p=0.002)이 감소하였으며 특히 소아에서 그 효과가 더 좋아 급성 천식 악화 환자의 경우에는 항콜린제 병합치료가 효과를 보이는 것으로 판단된다²⁶. 현재까지 천식환자에서 속효성 항콜린제는 경증 천식환자에서 1차 치료의 역할은 없으며 기존 치료에 대한 추가요법으로도 일부에서만 효과가 있어 일반적으로 권장되지 않고 있지만 급성 악화의 경우에는 속효성 기관지확장제와 병합요법으로 권장된다. 일반적으로 속효성 항콜린제에 효과가 있는 만성 천식의 특징은 밤 증상이 심한 경우, 기류저하가 심한 경우, 오래된 내인성 천식,

비 아토피성 천식, 흡연력이 있는 경우로 COPD의 특징을 일부 가지고 있는 경우 더 효과가 있는 것으로 생각된다^{27,28}.

최근 새로 개발된 지속성 흡입용 항콜린제(Tiotropium)는 속효성 항콜린제와 비교해 M₁, M₃ 수용체에 선택적으로 작용하여 작용시간이 길고 COPD 환자에게 속효성 항콜린제에 비해 폐기능과 삶의 질을 더 호전시키고 호흡기 증상과 사망률을 감소시키는 효과가 있다^{29,30}. 일부 초기 연구에서 천식의 특징적인 병태생리기전인 기도과민성을 줄이는 효과가 보고되었으나³¹, 아직까지 천식에서 지속성 항콜린제의 역할에 대해서는 자세히 알려져 있지 않다.

Magnussen 등³²은 천식과 COPD를 동시에 가지고 있는 472명의 환자(40세 이상, 10년갑 이상 흡연력, 기관지확장제 검사상 FEV₁ 12% 이상 그리고 200 mL 증가, FEV₁ < 80% 예측치, FEV₁/FVC < 70%)를 대상으로 Tiotropium에 대한 무작위 이중 맹검 연구보고에서 Tiotropium 군에서 폐기능 호전과 응급약물의 사용이 적었다고 발표하여 천식환자에서 지속성 항콜린제의 효과를 보고하였다. 특히 동물실험연구에서 알레르기유도 기관지평활근에 대해 기도평활근의 양을 감소시키고, 근세포 및 수축력을 줄여 알레르기 반응에 의한 기도개형을 예방할 수 있으며³³ 기관지폐포액의 Th2 싸이토카인을 줄이고 기도염증을 감소시켜 기도개형 및 기도과민성 모두에 효과가 있어 면역학적, 조직학적인 면에서 지속성 항콜린제의 가능성을 보여주었다³⁴.

환자를 대상으로 한 임상연구에서 4주간 Tiotropium으로 치료한 중증 천식환자 중 유도 객담 검사상 호산구가 적고 중성구가 높은 환자에서 폐기능 호전이 보고되었다³⁵. 그러나 경구용 스테로이드가 필요한 중증 난치성 천식환자에서 Tiotropium 사용이 경구용 스테로이드의 용량을 감소시킬 수 있는지는 임상 중례 이외에는 보고가 없다³⁶.

Park 등³⁷은 고용량의 ICS와 LABA 병용치료에도 불구하고 조절되지 않는 160명의 중증 천식환자(비 흡연자)를 대상으로 Tiotropium 18 μ g을 하루 한 번 추가한 연구결과를 보고하였다. Tiotropium에 대한 양성 반응을 약물추가 후 FEV₁의 15% 이상 증가(200 mL 이상)가 8주 이상 되는 경우로 정의하였는데 전체 환자의 약 30%에서 Tiotropium 추가치료에 대해 효과적인 양성 반응을 보여 조절되지 않는 중증 천식환자에서 Tiotropium 사용이 효과적인 것을 보여주었다. Peters 등³⁸은 ICS 단독으로는 잘 조절되지 않는(Beclomethasone 80 μ g bid) 201명의 천식환자(비흡연자)를 대상으로 Tiotropium을 추가하는 것

이 ICS 용량을 2배로 증가시키는 것 보다 우월한지, 또 LABA를 추가하는 것과 비교하여 더 나쁘지 않은지를 오전 호기 유속(PEF) 값을 이용한 삼중 맹검, 교차실험을 하여 보고하였다. Tiotropium을 추가한 군에서 ICS 용량을 두 배로 증가시킨 군보다 오전 PEF ($p < 0.001$), 오후 PEF ($p < 0.001$), 천식조절 비율($p = 0.01$) 등 모든 항목에서 우수하였으며 LABA추가군과 비교하였을 때와 유사한 효과를 보여 조절되지 않는 천식환자에서 지속성 항콜린제의 유용성을 보여 주었다. 그러나 Peters 등³⁸의 연구는 각 약물별로 14주 치료효과를 바탕으로 분석하였기 때문에 천식 악화나 장기간 사용으로 인한 안정성 결과가 부족하여 임상에서 중증 천식환자에게 치료약물로 장기간 사용하기에는 아직 연구결과가 부족한 실정이다. 즉 LABA와 마찬가지로 천식환자에서 지속성 항콜린제를 장기간 사용하는 경우 안전성에 문제가 없는지는 아직 확인되지 않았다.

그러나 속효성 항콜린제를 중증 천식 악화 환자에게 속효성 기관지확장제와 병용 투여할 때, 폐기능 및 증상호전을 빠르게 하고 중증 천식환자에서 일관되게 우수한 치료 효과를 보이는 것을 고려할 때 중증 천식환자에서 지속성 항콜린제가 효과가 있을 것으로 예상되며 따라서 장기간 효과 및 안정성을 확인할 수 있는 전향적 연구가 향후 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. World Health Organization (WHO). Bronchial asthma. World Health Organization Fact Sheet No. 307. Geneva, Switzerland: WHO; 2008.
2. Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:3-4.
3. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma. Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
4. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE; TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-33.
5. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for

- asthma management and prevention [Internet]. GINA; 2006 [cited 2011 Aug 10]. Available from: <http://www.ginasthma.org/>.
6. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
 7. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
 8. Wenzel SE, Busse WW; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14-21.
 9. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
 10. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
 11. Chaney P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-48.
 12. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011 May 27 [Epub]. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.153643>.
 13. 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.
 14. Pauwels RA, Löfdahl CG, Postma DS, Tattersfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337:1405-11.
 15. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM; SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
 16. Bailey W, Castro M, Matz J, White M, Dransfield M, Yancey S, et al. Asthma exacerbations in African Americans treated for 1 year with combination fluticasone propionate and salmeterol or fluticasone propionate alone. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1669-82.
 17. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010;362:1169-71.
 18. Kramer JM. Balancing the benefits and risks of inhaled long-acting beta-agonists--the influence of values. *N Engl J Med* 2009;360:1592-5.
 19. Riley K, Jefferson E. FDA announces new safety controls for long-acting beta agonists, medications used to treat asthma [Internet]. Silver Spring, MD: Food and Drug Administration; 2010 [cited 2011 Aug 10]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm200931.htm>.
 20. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI). National asthma education and prevention program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda, MD: NHLBI; 2007.
 21. Nelson H, Bonuccelli C, Radner F, Ottosson A, Carroll KJ, Andersson TL, et al. Safety of formoterol in patients with asthma: combined analysis of data from double-blind, randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:390-6.
 22. de Vries F, Setakis E, Zhang B, van Staa TP. Long-acting β 2-agonists in adult asthma and the pattern of risk of death and severe asthma outcomes: a study using the GPRD. *Eur Respir J* 2010;36:494-502.
 23. Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long-acting beta-agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* 2009;360:1671-2.
 24. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Inhaled corticosteroids for the treatment of chronic asthma in adults and in children aged 12 years and over. NICE technology appraisal guidance 138. London, UK: NICE; 2008.
 25. Westby M, Benson M, Gibson P. Anticholinergic agents for chronic asthma in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD003269.
 26. Rodrigo GJ, Castro-Rodriguez JA. Anticholinergics in the treatment of children and adults with acute asthma:

- a systematic review with meta-analysis. *Thorax* 2005; 60:740-6.
27. Gross NJ. Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 2006;533:36-9.
 28. Ahmad Z, Singh SK. Relative and additional bronchodilator response of salbutamol and ipratropium in smoker and nonsmoker sthmatics. *J Asthma* 2010;47:340-3.
 29. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
 30. Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003;124:1743-8.
 31. Terzano C, Petroianni A, Ricci A, D'Antoni L, Allegra L. Early protective effects of tiotropium bromide in patients with airways hyperresponsiveness. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2004;8:259-64.
 32. Magnussen H, Bugnas B, van Noord J, Schmidt P, Gerken F, Kesten S. Improvements with tiotropium in COPD patients with concomitant asthma. *Respir Med* 2008;102:50-6.
 33. Gosens R, Bos IS, Zaagsma J, Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:1096-102.
 34. Ohta S, Oda N, Yokoe T, Tanaka A, Yamamoto Y, Watanabe Y, et al. Effect of tiotropium bromide on airway inflammation and remodelling in a mouse model of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1266-75.
 35. Iwamoto H, Yokoyama A, Shiota N, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, et al. Tiotropium bromide is effective for severe asthma with noneosinophilic phenotype. *Eur Respir J* 2008;31:1379-80.
 36. Kapoor AS, Olsen SR, O'Hara C, Puttagunta L, Vethanayagam D. The efficacy of tiotropium as a steroid-sparing agent in severe asthma. *Can Respir J* 2009;16:99-101.
 37. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. *Allergy* 2009;64:778-83.
 38. Peters SP, Kunselman SJ, Icitovic N, Moore WC, Pascual R, Ameredes BT, et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1715-26.