

■연수강좌(L2)

한국의 기관지천식 치료지침

박 해 심

아주의대 알레르기·면역내과

서 론

천식은 우리나라를 비롯하여 세계 대부분의 지역에서 급증하는 질환으로 천식의 국내 유병율은 5%(성인)-10(소아)% 이상으로 매우 흔한 질환이다. 최근 들어 천식의 병인이 기도 점막의 만성 알레르기성 염증 반응에 기인한다는 학설이 정립되었고, 이에 따라 조기 항염증제 치료의 필요성이 강조되고 있다. 이렇듯 흔한 천식은 소수의 전문가가 모든 환자를 진료할 수 없어 1998년 8월 천식 및 알레르기학회에서 '천식에 대한 치료지침'을 보고하였다. 이러한 지침은 천식환자의 1차적 진료에서 필요한 최소한의 요구 내지 합의 사항으로 모든 환자에게 적용되는 것은 아니며, 치료의 개별화가 필요하다. 따라서 최근 발간된 한국의 천식 치료지침에 대한 설명과 천식 환자에서 흔히 동반되는 질환에 대해 살펴보기로 한다.

1. 천식의 증상 및 진단

천식은 기도의 알레르기성 염증 반응으로 생각하고 있으며, 이때 생겨난 기도과민증(airway hyperresponsiveness)에 의해서 호흡곤란, 천명, 기침, 객담 등이 발생되며 이러한 증상이 반복적으로 발생하며, 이러한 현상은 치료제 사용후, 혹은 저절로 증상이 좋아질 수 있지만("기도 가역성"), 기도 반응이 적절히 치료되지 않고 지속되면 기도의 변형을 초래해서 초기에는 가역적이던 기도폐쇄가 비가역적으로 영구화될 수 있다. 병리학적으로 기도점막을 살펴보면 비만세포(mast cell), 호산구(eosinophil)와 같은 작동세포뿐 아니라 T-림프구, B-림프구, 호중구, 상피세포

포 등 각종 염증 세포들이 함께 염증반응을 지속시키며 이러한 현상은 원인 항원이 쉽게 밝혀질 수 있는 외인성(extrinsic) 천식뿐 아니라 내인성(intrinsic) 천식에서도 동일한 소견이 관찰된다.

천식의 진단은 상기에 기술한 특징적인 증상 및 진찰 소견 이외에 폐기능 검사상 가역적인 기도폐쇄를 증명함으로써 가능하다. 가역적 기도폐쇄란 속효성 기관지확장제 사용후에 감소되었던 강제호기량(FEV1)이 15%, 200ml 이상 증가하거나 최대 호기유속(PEFR)이 15% 이상 증가되는 것을 말한다. 만약 폐기능검사가 정상일 경우 약물이나 운동을 이용한 기관지유발시험으로 기도과민증을 증명할 수 있으며, 이완기간이 오래된 환자이거나 노인성 천식인 경우 기관지확장제에 즉각적인 반응을 보이지 않을 수 있으므로 수주간 항염증 치료를 투여한 후에 기도폐쇄 가역성을 증명하기도 한다. 모든 천식 환자에서는 아토피 여부를 판별하고 원인 항원을 검출하기 위해 알레르기 피부반응시험이 반드시 필요하다. 원인 항원을 감별하기 위해서 알레르기 피부반응시험뿐 아니라, 혈중 특이 IgE, IgG 항체를 측정하는 것이 도움이 되며, 또한 이 두가지 검사로 원인 항원이 애매한 경우에는 기관지유발시험을 시행하기도 한다. 기도과민성을 측정하기 위해 널리 쓰여지는 약제로 메타콜린과 히스타민이 있으며 국내에서는 안전성, 반복성 또는 예민도 등을 고려하여 메타콜린 기관지유발시험이 널리 사용되고 있다. 그러나 이러한 검사가 천식 환자 모두에서 기도과민증을 반영할 수 없는 한계가 있어 기도과민증을 측정할 수 있는 다른 약물이나 생리학 적 검사를 시행하기도 한다(adenosine, hypertonic,

hypotonic, cold air-challenge test 등). 원인 물질을 이용한 특이적 기관지유발시험은 인과관계를 확진할 수 있는 확실한 방법으로, IgE-매개반응이 아닌 약물이나 음식물첨가제에 의한 과민성 천식의 기관지유발 시험이나 경구유발시험을 통해 인과관계를 확진할 필요가 있다. 알레르겐 기관지유발시험은 알레르겐을 저농도에서 고농도로 올리면서 천식 반응이 나타나는 것을 관찰하는 것으로 인과관계를 확진하는 검사이다. 각 항원에 따라 알레르기 피부단자시험이나 혈중 특이 IgE 항체치로 이루어진 천식유발시험 결과를 예측할 수 있으나 병사용 진단서와 같이 확진을 요하는 경우에도 쓰이고 있다. 또는 면역요법을 시작할 때 원인 항원을 확진하기 위해 사용되고 있으며, 직업성 천식인 경우에는 인과관계를 확진하여 산재를 신청할 때 원인물질을 이용한 기관지유발시험이 반드시 필요하다.

약물이나 식품첨가물, 방부제와 같은 화학물에 과민증을 보이는 환자가 전체 내인성천식 환자의 40% 이상을 차지하고 있다. 따라서 이러한 환자들의 원인 물질을 확진하기 위해서는 아스피린 기관지유발시험 또는 셀파이트, 소듐 벤조에이트, 타트라진 등의 흔한 방부제 및 화학물질을 이용하여 경구유발시험을 이용하고 있으며, 이들 검사도중 심한 천식반응뿐 아니라 간혹 혈압도 떨어지는 아나필락시스도 있을 수 있어 입원을 요하기도 한다.

2. 기관지천식을 일으키는 흔한 원인

국내에 흔한 실내 항원으로 두가지 집먼지진드기

(*D.farinae*, *D.pteronyssinus*), 바퀴벌레, 동물털, 곰팡이 등이 있으며, 실외 항원으로는 꽃가루(수목, 목초, 잡초), 곰팡이 등이 포함되어 있다. 그밖에 직업적으로 작업환경에서 노출될 수 있는 각종 물질이 천식을 일으킬 수 있는데, 그중에 우리나라에서 가장 흔한 것으로 isocyanate가 있고 반응성 염료, 곡물가루, 각종 화학물질, 금속, 약제 등이 있다. 또한 국내 환경에서 새로운 원인 항원이 계속 발전되고 있어 계속적인 관심이 필요하다.

천식은 유전적 소인이 있으며, 아토피는 천식 발생에 가장 확실한 영향을 미치는 것으로서 알레르기 질환을 지닌 환자의 자녀에서 천식의 발생이 일반 인구 집단보다 2배이상 높다. 그외에 원인으로는 약물이나 식품첨가물, 기타 약제, 대기오염, 찬공기, 자극성 가스, 감정 변화 등에 의해서도 천식이 발병될 수 있다.

3. 천식의 중증도 분류

천식 치료를 위해 중증도를 평가하는 것은 필수적이다. 전반적인 중증도는 경증 간헐성(mild intermittent), 경증 지속성(mild persistent), 중등증 지속성(moderate persistent), 중증 지속성(severe persistent), 네가지로 분류되며(표 1), 환자의 증상이나 폐기능의 지표, 장기적 증상조절을 위해 필요한 약제등을 이용하여 분류하고 있다. 또한 이러한 중증도는 치료경과에 따라서 변할 수 있어 3개월 정도의 치료 후 재평가를 하고 있다.

4. 천식의 치료

표 1. 천식의 중증도 분류

분 류	증 상	FEV1(%예측치)	PEFR 일중 변동률
경증 간헐성	천식 증상 ≤ 2회/주 무증상시 정상 폐기능 야간 증상 ≤ 2회/월	≥ 80%	≤ 20%
경증 지속성	천식 증상 > 2회/주 야간 증상 > 2회/월	≥ 80%	20-30%
중등증 지속성	매일 천식 증상 증상 악화 > 2회/주 야간 증상 > 1회/주	60-80%	≥ 30%
중증 지속성	지속적인 천식 증상 활동제한, 잦은 증상 악화 및 야간증상	≤ 60%	≥ 30%

천식의 치료에는 환경관리 및 회피요법과 약물요법, 면역요법 세가지로 나눌수 있으며, 환경관리는 원인 항원을 찾아내어 주위환경에서 제거하는 것이 필수적이다. 약물요법은 앞서 언급한대로 천식이 만성 알레르기 염증 질환이기 때문에 항염증제의 규칙적인 투여가 필요하며, 간헐적인 악화에 대해서는 여기에 따른 약물의 추가가 필요하다. 흔히 쓰이는 천식약물 치료를 표 2와 같이 분류하였다.

속효성 베타2 항진제는 일시적이 증상 완화나 운동 유발성 천식, 급성 천식 발작시 사용되어 왔으며, 최근들어 많이 사용되는 지속성 베타2 항진제는 1회 투여후 기관지확장 효과가 12시간 이상 지속되는 약제로 장기적인 천식증상 조절에 사용되고 있다. 메틸잔틴(methylxanthin)계 확장제는 기관지 확장효과 이외에 저용량으로 항알레르기 염증 효과가 있음이 보고되면서 천식 조절 약제로 널리 사용되고 있다. Theophylline은 연령과 동반 질환, 사용중인 약물에 따라 혈중 농도가 차이가 있어 부작용 발생 여부에 주의를 해야 한다. 항콜린제는 기도의 기저상태를 유지하는 역할을 하며 경구약제는 효과도 많지 않으며 부작용으로 인해 널리 사용되지 않으나, 흡입제인 ipratropium bromide는 기도에 효과적으로 작용하며 만성 폐쇄성폐질환이 동반된 노인 천식 환자나 급성 천식 발작에 사용할 수 있다. 부신피질 스테로이드는 기도의 염증 반응을 효과적으로 줄일 수 있는 약제로서 중증 천식뿐 아니라 경한 천식 환자에도 조기 치료로 널리 사용되고 있다. 일반적으로 경구용 부신피질 스테로이드는 부작용으로 인해 사용 제한이 많으나, 흡입용 스테로이드는 천식의 중등도에 따라서 저용량부터 고용량까지 사용되고 있으며, 기관지에만 국소적으로 작용하므로 기관지 염증을 효과적으로 줄이고 부작용도 최소화 한다. 흡입제의 부작용은 구강내 이물감, 선목소리, 기침 등이 있을 수 있으며, 폐경기 여성에서 골다공증의 위험도 있다. 최근 많이 사용되는 흡입제는 triamcinolon, flunisolide, budesonide, fluticasone 등이 국내에서사용되고 있다. 예로부터 예방약제로 많이 사용되는 크로몰린과 네도크로밀은 비반세포막을 안정화시킴으로 예방목적뿐 아니라 운동이나 찬공기, 자극물질에 의한 기도수축에 효과적이다. 이 약제의 장점은 부작용이 거의 없으며, 항염증 효과는 그다지 높지 않아 경증 천식 환자나

표 2. 작용기전에 따른 천식치료제의 분류

작용기전	약제
기관지확장제	1. 제타2 항진제 2. 메틸잔틴제 1) 테오필린 2) 아미노필린 3. 부교감신경 차단제 : 이프라트로피움 브로마이드
항염증제	1. 부신피질 스테로이드제 2. 크로몰린제 1) 크로몰린 소디움 2) 네도크로밀 소디움
항알레르기제	1. 아라키돈산 대사물 조절제 1) 류코트리엔 조절제 2) 트림복산 조절제 2. 항히스타민제 비반세포막 안정제 메트트렉세이트, 사이클로스포린 A, 금제제
기타	

부작용이 우려되는 소아에게 1차적으로 사용되고 있다. 최근 개발되고 있는 약제로 leukotriene modifier는 항알레르기 염증 반응을 차단하는 경구용제로 하루 1-2회를 복용하면서 기도 염증을 감소시킬 수 있는 보고들이 있어 향후 기대되는 약제중의 하나이다.

스테로이드 저항성 또는 스테로이드 의존성 천식의 경우 경구 스테로이드 용량을 줄이기 위해 면역억제제 혹은 항암제인 MTX와 cyclosporin A, cytoxan, oral gold 등도 사용되고 있다.

천식의 약물치료의 기본 원칙은 표 1에 기술한 중증도에 따라, 경증 간헐성인 경우 속효성 β_2 -항진제를 사용하고 경증 지속성의 경우 항염증제를 시작하는데, 흡입성 항염증제 또는 서방형 테오필린의 규칙적 투여가 요구된다. 중등증 지속성 천식은 고용량의 스테로이드 흡입제와 지속적인 β_2 항진제 사용이 요구되며, 중증 지속성 천식의 경우 상기 3단계 치료와 함께 부신피질 스테로이드 경구 투여가 필요하다.

5. 면역요법

알레르겐 면역요법은 최근 수십년간 천식, 알레르기성 비염, 발독 알레르기 등에 널리 사용되어 왔다. 알레르기 면역요법의 적응증은 원인 항원과 IgE-매개반응과의 연관성이 확실한 환자를 대상으로 해야 하며, 우리나라 환경에서 주요 흡입 알레르겐으로 알

표 3. 면역요법의 적응증

1. 원인 항원에 대한 IgE-매개 반응과의 연관성이 확실한 경우
2. 항원 회피가 불가능한 경우
3. 약제 사용에 부작용이 있거나 약물 요법으로 증상 조절이 되지 않는 경우
4. 해당 항원: 집먼지진드기(Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus), 꽃가루(수목, 목초, 잡초)
5. 환자의 순응도가 좋은 경우

려진 항원이면서, 효과가 입증된 항원으로 시행해야 하며, 반드시 양질의 항원을 준비하고 전문의사가 시행하는 것이 바람직하다. 또한 항원간의 교차 항원성을 고려하여 항원의 수도 최소화해야 한다. 그외에 천식 환자에서 면역치료를 시행할 경우 적응증을 표 3에 나열하였으며 이때 환자의 천식 증상과 원인 항원과의 연관성이 확실한 경우, 환자의 순응도, 동반 질환(심한 고혈압, 관상 동맥질환, 베타 차단제를 장복해야 하는 질환)이나 천식의 중증도, 나이, 임신 여부 등을 고려해서 치료를 시작해야 한다. 방법은 일주일에 1-2회씩 초기 치료와 유지요법으로 나누어 시행하는 것이 널리 사용되나, 최근에는 경우에 따라서 입원후 3-4일내 초기 치료를 마치는 급속 치료(rush immunotherapy), 또는 집중 치료(cluster immunotherapy)를 할 수도 있다.

6. 천식 환자에서 흔한 동반질환

1) 비염/부비동염/비음

천식 환자는 흔히 알레르기성 비염 및 부비동염 또는 비염을 동반하며 비염과 부비동염의 병리적 변화는 천식의 기도염증 상태와 거의 유사하며, 이러한 상기도 염증 반응이 하기도 기도과민증의 발생에 기여하고 있다. 따라서 상기도 염증 반응의 치료는 천식치료의 필수적이다. 알레르기 비염의 점막 염증 반응도 천식과 마찬가지로 호산구와 비만세포, T-림프구, 호중구 등에 의한 것으로, 기도와 다른점은 하기도는 기도평활근에 의해 기관지 수축 반응이 일어날 수 있으나, 비강내에는 혈관 울혈에 의해 비폐색이 유발된다. 따라서 알레르기 비염의 치료에는 비강점막 염증을 줄여주는 항소염제 치료뿐 아니라 점액 분비와 신경에서 분비되는 히스타민을 차단할 수 있는 항히스타민제 치료제 및 비충혈 제거제가 도움이 된

다. 일반적으로 알레르기성 비염 환자가 지속적으로 원인 항원에 노출되면 천식으로 이행될 수 있는데, 실제 알레르기성 비염 환자의 50-60%에서 잠재적 천식을 동반하며, 실제 기도과민증이 없는 환자에서도 반복적인 항원에 노출시 알레르기성 비염에서 기관지 천식으로 이행할 수 있다. 따라서 알레르기성 비염 환자가 기도과민증을 지닌 경우 천식으로의 이행을 막기위해 적극적인 치료가 필요하다. 또한 비염에 동반되는 부비동염의 치료로 급성 항생제의 치료가 필요하며, 이러한 부비동염의 치료는 postnasal drip으로 인한 nasobronchial reflex을 방지하여 천식 증상 악화를 방지한다. 그밖에 천식을 악화시키는 것으로는 위식도 역류나 기도내 감염이나 운동 등이 있다.

2) 바이러스 감염과 천식

호흡기 알레르기를 지닌 환자는 감기에 잘 걸리며, 감기가 천식의 가장 중요한 방아쇠 인자이다. 흔히 생기는 원인 바이러스로 감염은 rhino-, influenza-, parainfluenza-, adeno-, RS- 바이러스가 있고 mycoplasma 등의 상기도 감염증은 천식 악화에 직접적인 원인이 될 수 있으며, 소아의 경우 특히 rhinovirus와 respiratory syncytial virus가 중요하다. 소아는 기도 직경이 작기 때문에 천식이 없어도 바이러스 감염에 의해 기도폐쇄가 흔히 일어난다. 일반적으로 지속적 천식 환자에는 매년 influenza의 예방접종을 추천한다.

3) 운동과 천식

많은 천식환자에서 운동유발성천식을 동반하고 있으며, 일부 환자의 경우 기관지천식은 없으면서 운동유발성 천식만 지닐 수 있다. 운동유발성천식은 운동으로 인한 과호흡시 수분의 소실로 인한 기도점막내 비만세포 자극에 의한다. 운동유발성천식을 예방하는

약제로는 베타2 항진제를 운동 5-10분전에 흡입하거나 또는 크로몰린을 30분전에 흡입하면 예방할 수 있으며, 수영과 볼링, 야구, 골프 등은 준비운동 후에는 천식이 잘 발생되지 않는다. 그밖에 달리기나 농구, 축구, 테니스 등은 천식을 악화시킬 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) 천식 및 알레르기학회. 한국의 기관지천식 치료 지침. 천식 및 알레르기 18 : 345-90, 1998
- 2) 박해심. 약물과 식품첨가물에 의한 기관지천식. 알레르기 16 : 279-85, 1996
- 3) 박해심, 김윤정, 남동호, 윤윤보. 아스피린 과민성천식 : Lysine-aspirin 기관지유발시험의 유용성. 알레르기 17 : 171-9, 1997
- 4) Park HS. Early and late asthmatic response following lysine aspirin challenge test. Clin Exp Allergy 25 : 38-40, 1995
- 5) 김유영. 우리나라 성인 천식의 치료지침. 알레르기 14 : 147, 1994
- 6) 김유영. Guideline of diagnosis and management of adult asthma in Korea. The 4th West Pacific Allergy Symposium, Utsunomiya, Japan, 1994
- 7) 대한알레르기학회. 사천만의 알레르기, 소화인쇄소, 1993
- 8) 문희범. 미국국립보건원 천식 교육 및 예방 프로그램 expert panel report II에 관한 일고. 알레르기 17 : 3, 1997
- 9) 윤혜선. 소아천식의 치료지침. 알레르기 14 : 152, 1994
- 10) 윤혜선. Guideline of diagnosis and management of childhood asthma in Korea. The 4th West Pacific Allergy Symposium, Utsunomiya, Japan, 1994
- 11) 이기영. 알레르기의 진료(이기영 편), 한국의학사, 1992
- 12) 이기영. 면역요법. 알레르기 13 : 20, 1993
- 13) 이상일. 우리나라 어린이 청소년의 천식 유병률 변천과 ISAAC 활동. 알레르기 16;172, 1996
- 14) 조상헌. 한국의 면역치료 현황 및 지침. 알레르기 15 : 390, 1995
- 15) 홍천수. 집먼지진드기와 임상 알레르기. 알레르기 11 : 293, 1991