



천식의 약물치료 : 스마트요법

A New Treatment Strategy for Asthma : SMART (Symbicort[®] Maintenance And Reliever Therapy)

박 해 심 · 예 영 민 | 아주의대 내과 | Hae Sim Park, MD · Young Min Ye, MD

Department of Internal Medicine, Ajou University College of Medicine

E-mail : hspark@madang.ajou.ac.kr · ye9007@hanmail.net

J Korean Med Assoc 2007; 50(3): 279 - 283

Abstract

Asthma is characterized by chronic inflammation of the airways with variable airflow limitation resulting in recurrent wheezing, chest tightness, and cough. Long term management is essential to prevent symptom and asthma exacerbation with using daily controller medications. Asthma control was much improved by combining inhaled corticosteroids with long-acting β 2 agonists. Recent several studies demonstrated the effectiveness of a new asthma management strategy, a single inhaler containing budesonide and formoterol for both maintenance therapy and symptom relief (called SMART) which was approved in GINA guideline, 2006. This SMART strategy could reduce the frequency of severe exacerbations and the need for rescue medicine with systemic steroids as well as improved lung function and asthma controls at relatively lower doses of corticosteroid with lesser costs for treatment.

Keywords : Asthma; ICS and LABA combination; SMART

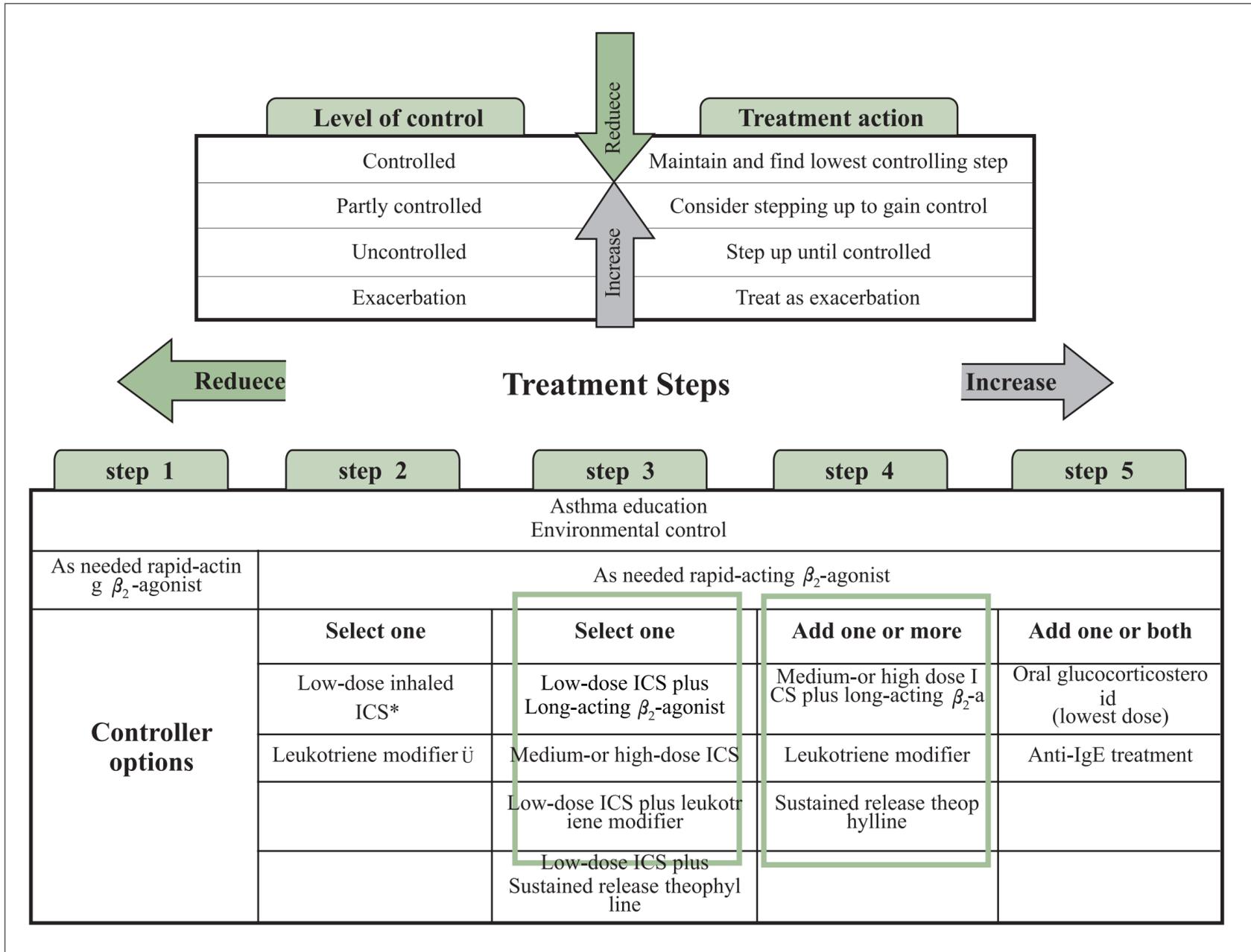
핵심용어 : 천식; 흡입 스테로이드와 베타2 항진제 복합제; 스마트요법

국내 천식 치료 현황

천식은 알레르기 염증 반응에 의한 기도 질환으로 기도 과민성과 기도 평활근의 수축을 특징으로 하는 만성 질환이다. 주로 반복적인 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등의 증상을 일으키며, 평상시 증상이 경미하더라도 중증 악화 시에는 치료를 받지 않으면 생명이 위협할 수도 있다(1). 따라서 천식의 증상 소실과 정상 폐기능 유지, 천식 증상 악화와 발작을 예방하기 위하여 장기적인 약물치료 및 관리가 필요하다. 천식의 유병률은 전 세계적으로 증가하고 있으며, 우리나라에서도 설문조사를 통해 시행한 역학조사

에서 천식의 유병률이 소아에서 1981년 5.6%, 2001년 11.1%로 증가하였다. 또한 2,467명의 성인을 대상으로 증상에 대한 설문조사와 메타콜린 기관지 유발시험을 시행한 최근 연구에서도 연령별로 차이가 있어 40세 미만에서는 2.0%, 55~64세는 7.7%였으며, 65세 이상에서는 12.7%의 높은 유병률을 보였다(2). 또한 지속적인 관리를 요하고, 악화와 호전을 반복하는 만성 질환으로 직접적인 의료비용 및 생산성 손실, 삶의 질 저하 등 무형비용까지 합치면 연간 총 4조 이상의 비용이 든다는 보고도 있다(3).

빠른 국내 및 국제 의료 환경의 흐름에 맞춰 천식의 적절한 치료에 대한 개념도 변하고 있다. 이러한 변화는 'GINA

Table 1. Management approach based on control (GINA, 2006)

치료지침' 및 여기에 우리나라의 연구성과와 치료경험을 추가한 '한국 기관지 천식 치료지침'을 비롯한 다양한 치료지침을 통해 진료 일선까지 효율적으로 전달될 수 있게 되었다. 국제적으로 가장 널리 통용되는 지침서인 GINA 치료지침에서는 천식의 치료목표를 ① 증상을 최소화하거나 또는 무증상으로 유지, ② 천식 악화의 예방, ③ 정상 폐기능 및 정상적인 활동 유지, ④ 약제 부작용을 없애거나 최소화, ⑤ 비가역적인 기도폐쇄의 예방, ⑥ 천식으로 인한 사망 방지로 설정하여 장기적인 관리 및 항염증제를 근간으로 한 증상 조절의 중요성을 강조하고 있다. 예로, 최근 발표된 개정판 2006 GINA 치료지침에서는 천식을 중증도와 함께 조절 정도에 따라 분류하고, 천식의 조절 정도를 평가하고, 조

절에 도달하고 그 상태를 유지할 수 있도록 하는 천식의 조절 상태에 따른 치료접근을 새로이 도입하였다. 그러나 천식에 대한 인식 및 실태조사(Asthma Insights and Reality In Asia-Pacific, ARIAP)에서는 최근 4주간을 기준으로 환자가 주관적으로 느끼는 천식의 조절 정도를 분석한 결과 "완전히 또는 잘 조절되고 있다"고 느끼는 경우 우리나라는 49%로 아시아지역 전체의 결과인 65%에 비해 훨씬 낮은 것으로 나타났다. 더욱이 환자의 주관적인 조절 정도에 비해 천식 증상점수를 통해 객관적으로 평가하였을 때는 "잘 조절되는 상태"가 20%에 불과하였다(3). 한편 천식의 치료지침을 잘 따른 경우, 그리고 정기적으로 병원을 방문하여 천식 조절 상태를 점검받은 경우가 천식 조절의 정도가 더

욱 향상된 것으로 나타나 적절한 치료지침의 확립과 이에 대한 교육 및 진료일선에서 이를 숙지하고 이행하는 것이 중요함을 알 수 있다. 이러한 관점에서 최근의 치료지침에서 변화된 주요 내용 중 하나인 스마트요법을 중심으로 천식의 약물치료에 대해 약술하고자 한다.

1. 지속성 천식의 약물치료 : 조절제 vs 증상 완화제

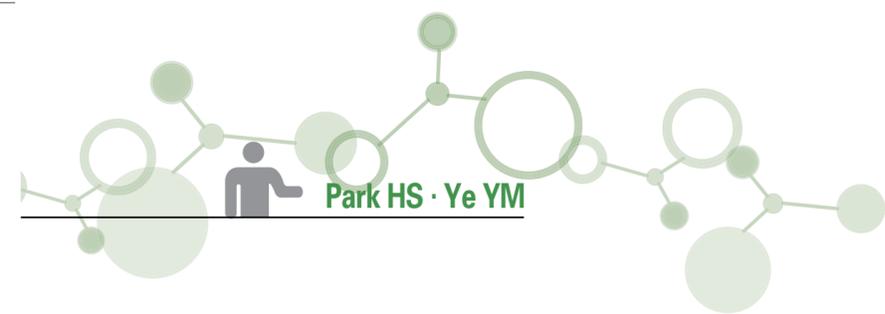
천식 치료약제는 크게 질병조절제(controller)와 증상완화제(reliever)로 구분된다. 조절제는 천식을 조절하기 위해 매일 사용하는 약제로 기도내 염증을 억제하여 천식 발작을 예방하기 위해 사용된다. 반면, 완화제는 빠른 시간 내에 기도확장 효과를 나타내는 약물로서 기도폐쇄의 증상을 완화시켜 천식 발작을 빨리 멈추게 할 목적으로 사용한다.

흡입 또는 경구 스테로이드, 류코트리엔 조절제, 흡입 스테로이드와 지속성 흡입 베타2-항진제 복합제, 서방형 테오필린, 크로몰린, 항-IgE 항체, 기타 면역억제제 등의 조절제는 천식 증상이 지속적으로 나타나는 경증 지속성 천식 단계부터 한 가지 혹은 두 가지 이상의 약제를 중증도 단계별로 사용하고 있다. 이러한 조절제의 효과는 천식 악화의 빈도, 만성 증상의 정도, 폐기능, 기도과민증 및 환자의 삶의 질에 대한 영향을 통해 평가할 수 있다.

흡입 스테로이드는 천식 증상을 줄이고, 삶의 질을 개선시키며, 폐기능을 호전시키고, 기도과민성 및 기도염증을 줄이고, 악화 횟수와 정도 및 천식 사망을 줄이는 것으로 밝혀졌다. 현재 지속성 천식을 치료하는 가장 효과적인 항염증제로서 최근 경증 지속성 천식으로까지 사용범위가 확대되었다. 그러나 2000년 국내 천식에 대한 인지 및 실태조사에 따르면 흡입 스테로이드의 사용빈도는 0.2%로 아시아 지역 평균인 9%에 비해 매우 낮은 것으로 나타나 천식 조절상태가 저조한 주요 원인으로 지목 받았다. 이후 2005년의 실태조사에서는 흡입 스테로이드를 비롯한 흡입제의 사용빈도가 50% 이상으로 증가하고 있어 점차 치료지침에 부합된 방향으로 진행하고 있으나 아직 부족한 현실이다. 실제 환자의 주관적 천식조절 상태 및 의료진에 의해 평가된 객관적인 천식조절 정도는 이에 미치지 못해 보다 효과적인 조절제의 개발 및 새로운 치료전략이 요구된다.

특히 각각 14%와 19%의 국내 유병률을 보이는 중증 및 중등증 지속성 천식 환자에 대해서는 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제 복합제를 사용하는 것이 류코트리엔조절제 또는 서방형 테오필린을 병용하는 것보다 더 효과적이라는 것이 다양한 임상 연구를 통해 증명되었다. 지속성 흡입 베타2 항진제(LABA)에는 포모테롤(formoterol)과 살메테롤(salmeterol)이 있으며, 흡입 스테로이드 단독으로 사용하는 것보다 지속성 흡입 베타2-항진제를 추가하는 것이 더 적은 용량의 흡입 스테로이드로도 증상 및 폐기능을 호전시키고, 속효성 베타2 항진제 사용과 천식 악화를 줄여서 천식 조절상태를 향상시키는 것으로 나타났다. 또한 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 하나의 흡입제에 함께 사용하는 것이 동시에 같은 세포에 도달하여 스테로이드와 베타2 항진제 간의 상승효과로 치료 효능이 우수하고, 순응도도 높기 때문에 플루티카손과 살메테롤 및 부데소니드와 포모테롤 등 두 약제를 혼합한 복합 흡입제를 주로 사용하고 있다. 최근 기존의 천식 치료에 지속성 베타2 항진제를 추가로 사용한 치료군에서 위약군에 비해 높은 천식 관련 사망률 및 심각한 천식발작이 발생하여 지속성 베타2 항진제의 안전성에 대한 경고문이 발표되었으나, 흡입 스테로이드를 함께 투여한 환자에서는 천식 관련 사망 및 치명적 천식발작이 보고된 경우가 없어 반드시 스테로이드와 함께 사용하도록 권고하고 있다. 반면, 서방형 살부타몰(salbutamol), 터부탈린(terbutaline), 밤부테롤(bambuterol) 등 경구용 지속성 베타2 항진제 및 패치형으로 된 툴로부테롤(tulobuterol)도 다른 조절제로 천식 조절이 되지 않아 추가적인 기관지확장 효과가 필요할 때 사용할 수는 있으나 흡입제에 비해 부작용이 커서 장기간 사용시 주의를 요한다.

증상개선제는 속효성 흡입 베타2-항진제(short-acting inhaled β_2 -agonist), 항콜린제, 속효성 테오필린, 그리고 속효성 경구 베타2-항진제 등이 있으며 필요에 따라 사용한다. 가장 흔히 처방되고 있는 속효성 흡입 베타2 항진제는 작용시간이 4~6시간으로 경구용 베타2-항진제보다 효과가 우수하고 부작용이 적기 때문에 천식의 급성 악화에 우선 선택되는 증상완화제이다. 그러나 심폐 자극 증상, 불안 등의 부작용이 나타날 수 있고, 사용 횟수가 1



달에 1개 이상으로 늘어나면 조절제 및 예방 약제를 투여해야 한다. 항콜린제는 콜린성 신경에서 분비되는 아세틸콜린의 효과를 억제하는 물질로 기관지확장을 일으키지만 베타2-항진제보다 효과가 적고, 작용시작시간도 느리다. 경구 혹은 정주용 테오필린이 증상완화제로 상용될 수 있으나 흡입용 베타2 항진제에 비해 효과가 떨어지며, 충분한 용량의 속효성 베타2 항진제와 병용할 경우 부가적인 기관지 확장효과도 없다. 단지 호흡근력의 향상에 도움이 되며 속효성 베타2 항진제의 반응을 지속하는 데 도움이 된다. 그리고 지속성 흡입 베타2-항진제 중 포모테롤은 약효발현 시간이 빨라서 조절제의 역할뿐 아니라 완화제로도 사용될 수 있다는 것이 2006 GINA 지침에 추가 기재되었다.

2. 새로운 천식의 약물치료 전략 : 스마트요법

최근 다양한 치료약제의 개발과 천식 치료지침의 보급 및 교육에 따라 적절한 치료를 함에도 많은 환자들은 현재의 천식조절 정도에 만족하지 못하고 있으며, 천식 악화에 대한 두려움이 큰 것으로 나타났다. 또한 약 88%의 환자는 천식 증상이 상황에 따라 변함을 인식하고 있으며, 일부는 천식 악화의 전조증상을 느낄 수 있어 스스로 조절하고자 하는 바램을 표현하였다. 이러한 이유로 천식의 치료전략을 점검하고, 새로운 치료전략을 확립하려는 목적의 임상연구들이 수행되었고, 긍정적인 결과에 대해 최근 제정된 2006 GINA 지침에서는 흡입스테로이드와 지속성 베타2 항진제 복합제 중 부데소니드와 포모테롤 혼합제(symbicort®)를 유지치료 및 악화시 증상완화제로도 사용하는 스마트 요법을 도입하였다.

지속성 베타2 항진제는 약제에 따라 효과발현시간 및 지속시간에 차이가 있다. 포모테롤은 완전 지용성인 살메테롤에 비해 지용성과 수용성의 특성을 모두 지니고 있어서 수용체와 쉽게 결합하여 약효발현시간이 빠르고(3분), 속효성 베타2 항진제와는 달리 세포막 안으로 내재화(internalization) 되지 않아 작용지속시간은 길다. 이러한 특징을 바탕으로 유지치료로 포모테롤과 부데소니드를 사용하는 천식 환자에게 포모테롤과 부데소니드를 증상완화의 목적으로

로 필요할 때 추가로 더 사용하는 스마트요법을 기존의 흡입스테로이드와 지속성 흡입 베타2 항진제 복합제 또는 고용량의 흡입스테로이드 유지요법에 추가로 속효성 흡입 베타2 항진제를 필요에 따라 증상완화제로 사용하는 치료방법과 비교하는 대규모 연구결과들이 최근 발표되었다(4~6).

스마트 요법에 따라 치료한 군이 부데소니드와 포모테롤 복합제(80/4.5ug)를 1일 2회, 회당 2번씩 고정적으로 흡입하면서 필요에 따라 속효성 흡입 베타2 항진제를 사용한 군에 비해 심각한 천식 악화의 발생률을 낮추고, 악화발생까지의 시간을 지연시키며, 전신 스테로이드의 사용빈도 및 천식 증상, 야간발작을 줄이고, 폐기능을 개선시키는 효과가 더 우수한 것으로 나타났다. 증상완화제로 흡입스테로이드가 함께 흡입되면서 환자당 소요된 흡입스테로이드의 양은 스마트요법 군에서 일일 평균 80ug 정도 더 많았지만 연구기간 동안 약물치료와 관련한 부작용의 빈도 및 정도에는 차이가 없어 안전성에는 문제가 없는 것으로 나타났다. 이미 FACET, OPTIMA 등 기존의 연구결과에서 밝혀진 것처럼 부데소니드의 용량을 4배로 증량하고 필요에 따라 속효성 베타2 항진제를 추가한 군에 비해 스마트요법 군에서 증상점수, 천식 악화, 폐기능 및 삶의 질 등으로 평가한 천식조절이 더 잘 이루어졌으며 완화제의 사용빈도도 현저히 낮았다. 천식은 증상이 계속 변화하는 만성 기도 질환으로 기도염증의 정도에 따라 천식의 조절상태가 좌우된다. 따라서 악화징후가 나타나고 완전히 회복될 때까지 소요되는 악화전후의 약 6일간의 시간 동안 증상완화제와 함께 기도염증을 억제할 수 있는 충분한 항염증제의 투여가 병행되어야 하는데 지속성 베타2 항진제 또는 속효성 베타2 항진제 단독 사용으로는 증상의 일시적인 호전으로 악화에 대한 차폐효과만 있을 뿐 기도의 염증은 지속되어 심각한 악화를 초래할 수도 있는 것이다. 이러한 점에서 스마트요법은 악화전후로 환자가 필요에 따라 지속성 베타2 항진제와 함께 흡입스테로이드를 함께 흡입하게 되므로 보다 천식 악화를 줄이고, 더 적은 용량의 유지 흡입스테로이드로도 보다 나은 천식 조절을 이룰 수 있는 것이다. 또한 비용효과의 측면에서도 더 우수한 결과를 얻었다.



결론

최근 개정된 2006년 GINA 치료지침에서는 천식 조절에 도달하고 이를 유지하기 위한 새로운 치료전략으로 스마트 요법을 도입하였다. 부데소니드와 포모테롤 복합 흡입제(160/4.5ug)를 유지요법으로 1일 2회 혹은 4회씩 흡입하고, 증상 악화시 완화제의 목적으로 추가 흡입하면서 천식 조절의 상태에 따라 단계적으로 흡입스테로이드의 용량을 줄여나가는 방법이다. 그러나 이러한 용량과 용법의 결정은 환자 스스로 하는 것이 아니라 정기적으로 병원을 방문하여 주관적 증상지수와 삶의 질 및 폐기능 등 객관적 지표를 통해 전반적인 조절의 상태를 주치의가 판단하여 결정해야 한다.

참고문헌

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. National Institutes of Health: National Heart, Lung, and Blood Institute. Bethesda, MD: National Institutes of Health; Revised 2006.
2. Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. J Korean Med Sci 2006;21:181-187.
3. Cho SH, Kim YK, Chang YS, Kim SS, Min KU, Kim YY. Asthma insights and reality in Korea. Korean J Medicine 2006;70:69-76.
4. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, Ekström T, Bateman ED. Budesonide/Formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:129-136.
5. Rabe KF, Pizzichini E, Ställberg B, Romero S, Balanzat AM, Atienza T, Atienza T, Lier PA, Jorup C. Budesonide/Formoterol in a single inhaler for maintenance and relief in mild-to-moderate asthma: A randomized, double-blind trial. Chest 2006; 129:246-256.
6. Johansson G, Andreasson EB, Larsson PE, Vogelmeier CF. Cost effectiveness of Budesonide/Formoterol for maintenance and reliever therapy versus Salmeterol/Fluticasone plus Salbutamol in the treatment of asthma. Pharmacoeconomics 2006;24: 695-708.



Peer Reviewer Commentary

조영주 (이화여대 내과)

본 논문은 최근 천식 치료에서 그 중요성이 재조명되고 있는 약물요법, 특히 흡입제제의 사용에 관한 소개와 최근 2006년 11월에 전반적인 재개정 작업이 이루어진 GINA 가이드라인의 최신정보를 함께 기술하고 있다. 최근 개정된 2006년 GINA 치료지침에서는 천식 조절에 도달하고 이를 유지하기 위한 새로운 치료전략으로 이전에 이미 여러 임상 연구 등에서 확립된 스마트요법을 도입하였으며, 이는 천식이란 질환의 다양성 및 조절의 개념에 입각한 현실에 맞는 치료법으로 인정하고 있다. 스마트요법이란 부데소니드와 포모테롤 복합 흡입제(160/4.5ug)를 유지요법으로 1일 2회 혹은 4회씩 흡입하고, 증상 악화시 완화제의 목적으로 추가 흡입하면서 천식조절의 상태에 따라 단계적으로 흡입스테로이드의 용량을 줄여나가는 방법이다. 그러나 필자가 밝힌 대로 이러한 용량과 용법의 결정은 환자 스스로 하는 것이 아니라 정기적으로 병원을 방문하여 주관적 증상지수와 삶의 질 및 폐기능 등 객관적 지표를 통해 전반적인 조절의 상태를 주치의가 판단하여 결정해야 한다는 것을 꼭 고려해야 하겠다.