

## 만성호흡기질환(Chronic Respiratory Diseases) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

### 요약

만성호흡기질환은 6개월 혹은 1년 이상 지속되는 질환으로 급성 질환과는 다르며, 장기간 동안 서서히 진행되면서 전염되지 않는 비감염성 질환이다. 만성호흡기질환에는 천식, 만성폐쇄성폐질환(폐기종, 만성기관지염) 등이 있으며 완전한 치료가 어렵고 증상도 비슷하게 나타난다.

천식은 만성 기도 염증을 특징으로 다양한 임상 양상을 나타내는 질환이며, 가역적인 호기 시 기류 제한과 함께 시간에 따라 증중도가 변하는 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침과 같은 호흡기 증상의 병력이 있는 질환으로 정의된다.

천식 치료약제는 조절제와 증상 완화제로 나누며, 조절제는 항염증 효과를 통해 천식 증상이 조절되도록 규칙적으로 사용하고, 증상 완화제는 신속히 기도를 확장하여 증상을 개선시키는 약제로 필요할 때만 사용한다. 또한 이들 약제들의 제형은 흡입제, 경구제, 주사제, 패치제 등 다양하다. 이 중 주로 사용하는 흡입제는 약물을 직접 기도에 전달하여 고농도의 미세 약제 성분이 기도점막으로 투여되므로 전신 부작용은 최소화할 수 있다는 장점이 있다.

최근 호산구성 천식에 사용하는 약제들이 소개되고 있으며, 이 약제들은 전호산구성(pro-eosinophilic) 싸이토카인 IL-5 등을 표적으로 한 생물학적 제제이다. 현재 anti-IL5 항체로 mepolizumab (제품명: 누칼라주, Nucala®)을 선두로 하여 reslizumab (제품명: 신퀘어 주, Cinqair®), lebrikizumab(국내 없음) 등이 있고, anti-IL13 항체로 tralokinumab (국내 없음) 및 benralizumab (국내 없음) 등이 있으며, anti-IL4 & IL13 항체로 dupilumab (국내 아토피피부염에만 승인) 등이 미 FDA에서 승인되었거나 승인 절차 중에 있다.

Mepolizumab은 세계 최초의 anti-IL5 항체로 인간화 단클론항체(humanized monoclonal antibody, IgG1 kappa)이며, 미 FDA 승인에 이어 국내에서는 2016년 4월 ‘치료 시작 시 혈중 호산구 150 cells/ $\mu$ l 이

상 또는 치료 시작 전 12개월 이내에 혈중 호산구 300 cells/ $\mu$ l 이상의 중증 호산구성 천식을 앓고 있는 성인 환자에게 천식치료의 추가 유지요법'으로 승인되었다.

Dupilumab (두필루맙, 제품명: 듀피젠트 프리필드 주, Dupixent<sup>®</sup>)는 IL-4R $\alpha$  억제제로 2018년 10월 미 FDA에서 '12세 이상 천식 환자의 치료'에 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다. 이 약제는 인간 단클론 IgG4 항체로서 IL-4와 IL-13 수용체 복합체를 가지고 있는 IL-IL-4R $\alpha$ 에 특이적 결합하여 IL-4와 IL-13을 억제한다. 이 약제는 2017년 3월 미 FDA와 2018년 3월 국내에서 '국소치료제로 적절히 조절되지 않거나 이들 치료제가 권장되지 않는 중등도에서 중증 아토피피부염 성인 환자의 치료에서 이 약은 단독으로 또는 국소 코르티코스테로이드와 병용으로 투여'에 승인된 바 있다.

만성폐쇄성폐질환은 비가역적 기류 제한으로 장기간에 걸쳐 진행되는 폐질환으로서 흡연, 직업적 노출, 실내 오염, 감염 등에 의한 소기도 질환과 폐실질 파괴(폐기종)가 복합적으로 작용하여 발생한다. 소기도의 만성염증은 기도 섬유화에 의해 구조적 변화를 일으켜 소기도를 좁아지게 한다. 또한 폐실질 만성염증은 가스 교환 장소인 폐포를 파괴하여 폐포와 소기도의 연결이 끊어지고 폐의 탄성반동이 감소되어 호기 시 기도가 좁아지거나 개방되지 않아 기류제한이 발생한다.

만성폐쇄성폐질환 치료제는 크게 기관지 확장제, 스테로이드, PDE4억제제로 구분한다. 기관지 확장제는 만성폐쇄성폐질환 치료의 중심 약제이며 효과 및 부작용 등을 고려하여 흡입제를 우선 사용하고 지속적인 증상이 있는 경우에는 속효성보다는 지속성 기관지 확장제 사용을 권장한다.

Revefenacin (레베페나신, 제품명: 유펠리 흡입액, Yupelri<sup>®</sup>)은 최초의 1일 1회 복용 분무형 장기지속형 무스카린 길항제로서, 2018년 10월 미 FDA에서 만성폐쇄성폐질환 환자들을 위한 유지요법제로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

특히 천식의 경우 2007년 개발된 최초의 생물학적 제제 omalizumab이 알레르기 천식에 승인된 이후 중증의 천식 치료를 위한 생물학적제제의 개발의 줄이 잇고 있다. 이들 생물학적 제제들이 임상현장에서 고질적인 호산구성 천식 치료에 좋은 결과를 도출하길 기대해본다.

## ■ 병태생리

COPD의 병리학적 변화는 초기에는 운동 시에, 후기에는 안정시에도 이상소견이 나타나게 된다. 질병의 특징적인 생리학적 변화로는 점액의 과분비, 섬모의 기능장애, 호흡 기류의 제한, 폐 과팽창, 가스교환의 이상, 폐고혈압, 폐성심 등이 포함되며 질환이 진행함에 따라 순서대로 이러한 변화들이 나타나게 된다. 그리고 이러한 다양한 생리학적 변화에 의해 만성기침, 객담의 분비, 호흡곤란 등의 COPD의 특징적인 증상이 나타나게 된다.

### 1. 점액 과분비와 섬모 기능장애

점액 과분비는 만성 가래가 있는 기침을 일으킨다. 이것은 만성기관지염에서 특징적으로 나타나는 증상이지만, 이는 반드시 기류장애와 관련이 있는 것은 아니다. 반대로, 모든 COPD 환자에서 점액 과분비가 나타나지는 않는다. 담배 연기나 유해 물질에 의한 만성적인 기도 자극은 술잔세포(goblet cell) 수의 증가와 점막하샘(submucosal gland)의 증대를 일으키고 이로 인해서 점액 과분비가 일어난다. 일부 염증 매개물질들과 단백질해 효소는 점액 과분비를 촉진시키고, 대부분 표피성장인자수용체(EGFR)의 활성화를 통해서 작용을 나타낸다. 또한 섬모가 존재하는 상피세포들은 편평상피화생(squamous metaplasia)을 일으켜 섬모운동을 통한 청소기능의 장애를 초래한다.

### 2. 기류제한(Airflow limitation)과 공기 결림

호기시 기류제한은 COPD에 있어서 특징적인 생리학적 변화로서 대부분 비가역적이다. 이러한 비가역적인 요소는 주로 고정된 기도폐쇄와 이에 따른 기도 저항의 증가를 유발하는 소기도의 개형(섬유화와 협착)에 의한 것으로 알려져 있다. 기류제한이 심해지면 호기는 정상호흡(tidal breathing) 동안에 유량이 제한된다. 따라서 질병의 초기에는 이러한 현상이 운동 시에만 나타나지만, 나중에는 안정 시에도 나타나게 되며, 동시에 폐 탄성의 감소, 조기 기도폐쇄, 손상된 폐 역학에 적응하기 위해 변형된 호흡 양식을 나타낸다.

기류제한을 유발하는 부위는 내경 2mm 이하인 기관지 및 세기관지를 포함하는 작은 전도성(conducting) 기도이다. 정상 폐에서는 소기도의 저항이 전체 기도 저항의 적은 부분을 차지하지만, COPD 환자에서는 전체 하부 기도 저항이 정상인에 비해 약 두 배 정도 증가되어 있고 이러한 증가는 대부분 말초 기도 저항의 증가에 의한다.

호기류의 제한과 기도 저항의 증가는 폐기종에 의해 일어난다. 폐기종은 폐포부착(Alveolar attachment)의 파괴에 의해 소기도의 개방이 유지되지 못하고 폐포 자체의 파괴에 의해 폐탄력 반동(elastic recoil)의 소실이 발생하여 호기를 유도하는 폐포 내 압력의 감소를 일어난다. 하지만 말초 기도벽의 구조적인 변화가 COPD에서의 말초 기도 저항 증가에 가장 중요한 원인이라 할 수 있다.

또한 기류제한의 원인에서 기도 평활근의 수축, 기도 염증의 진행, 기도 내 점액 및 혈장 삼출액의 축적 등은 적은 부분을 차지하며 이는 치료에 의해 호전될 수 있는 부분이다. 하지만 COPD의 악화 시에는 염증과 점액 및 삼출액의 축적이 특히 중요한 역할을 한다.

COPD 환자를 진단하고 추적하는데 필수적인 폐활량 측정치는 COPD가 진행하면서 기도벽의 두께의 증가, 폐포 부착의 소실, 폐의 탄성 반동의 소실이 동반되고 FEV1 및 FVC는 감소하게 된다. FVC에 대한 FEV1의 비(FEV1/FVC)의 감소는 진행되는 기류제한의 최초의 소견으로 나타난다. FEV1은 연령증가와 함께 자연적으로 감소하지만, 일반적으로 COPD 환자의 감소율은 정상인에 비해서 더 크다. 또한 COPD 환자의 변형된 호흡 양식을 반영하는 FRC가 증가한다.

### 3. 폐의 동적 과팽창(Dynamic hyperinflation)

폐의 과팽창은 정적(static) 과팽창과 동적(dynamic) 과팽창이 있다. 정적 과팽창은 폐탄력 반동이 감소하여 EELV가 증가된 상태에서 평형을 이루게 되는 경우이다. 동적 과팽창은 기류제한이 진행함에 따라 호기 시 많은 시간이 필요하지만 이어지는 흡기 노력에 의해 호기가 충분히 이루어지지 못하고 폐 내에 공기가 축적되어 일어난다. 이어 호기 말에는 안으로 수축하려는 폐탄력 반동과 밖으로 팽창하려는 흉곽의 탄력이 평형을 이루어 공기의 흐름이 없는 상태가 되며 이때의 폐용적을 기능적 잔기량 또는 호기말폐용적(EELV)이라고 한다. EELV의 증가는 흡기근의 기능 및 협조의 장애를 유발한다.

이러한 변화는 질병이 진행함에 따라 발생하지만, 질병의 초기에도 운동 시에는 거의 항상 관찰된다. 운동 시에는 환기가 필요한 대사산물이 증가되므로 환기를 위한 여러 장치들의 자극이 증가되어 충분한 호기를 더욱 어렵게 만들기 때문이다. 또한 나이가 들에 따라 기도 주위 결합 조직의 감소 등의 이유로 폐탄력 반동이 감소하게 되는데, 이에 따라 젊은 사람보다 증가하게 된다.

#### 4. 가스교환의 장애(Impaired gas exchange )

COPD에서 가스교환의 장애는 질병이 진행됨에 따라 말초 기도의 폐쇄, 폐 실질의 파괴, 폐혈관의 이상 등으로 폐의 가스교환 능력이 감소하게 되어 저산소혈증이 발생하며 결국에는 고탄산혈증으로 이어진다. 저산소혈증은 환기-관류의 불균형(ventilation-perfusion inequality)이며, 이는 말초 기도에서는 기도 벽의 손상과 관련되어있다. 폐 실질에서는 폐기종에 의한 폐포 표면적의 감소로 폐확산능이 감소하고 가스교환에 장애를 받는다. 그러므로 높은 환기-관류비는 폐포의 파괴와 폐혈관의 소실을 반영하는 폐기종성 변화가 심함을 나타낸다.

A형(pink puffer)은 환기-관류 비율이 높은 부분이 많아 사강호흡(dead space ventilation)이 발생하는 형태로 폐기종 환자가 여기에 속한다. A형 환자에서는 사강호흡의 증가로 인해 고탄산혈증이 발생하기 쉽다.

B형(blue bloater)은 환기-관류 비율이 낮은 부분이 많아 단락(shunt)이 주로 발생하는 형태로서, 만성기 관지염 환자가 이에 속한다. 이 경우는 저산소혈증 발생 가능성이 크다. 그러나 실제로는 A형, B형이 구별이 뚜렷한 경우는 별로 없으며 COPD 환자는 이 둘이 섞인 형태가 대부분이다. 폐기종 환자에서는 폐실질의 파괴와 폐포면적의 감소로 폐확산능의 감소도 흔하게 관찰된다.

#### 5. 폐고혈압(Pulmonary hypertension)과 폐성심(Cor pulmonale)

폐고혈압은 COPD 후기에 나타날 수 있으며, 대개 심한 저산소혈증 이후에 발생하고 고탄산혈증 이후에도 나타난다. 폐고혈압은 혈관수축, 폐동맥의 구조재형성(remodeling)에 의한 폐혈관벽 두께의 증가 및 내경의 감소, 폐기종에 의한 모세혈관의 파괴로 인한 폐 관류 압력의 증가 등에 의해 발생한다.

폐혈관수축은 저산소증에 의한 폐혈관 평활근 수축, 산화질소(nitric oxide)의 합성이나 분비의 감소와 같은 혈관내피세포에 의존하는 혈관 확장기전의 손상, 혈관 수축관련 펩티드들(염증 관련 세포에서 분비되는 엔도텔린-1 등)의 비정상적인 분비 등이 있다.

또한 폐고혈압은 COPD의 주요한 심혈관계 합병증으로 폐성심으로의 진행 및 불량한 예후와 관련되어 있다. 따라서 점진적인 폐고혈압은 폐의 구조나 기능에 영향을 미치는 우심실 비대를 초래하고 이후에는 우심실 부전을 일으킬 수 있다.

## 6. 전신적인 효과(Systemic effects)

COPD의 기류제한과 폐과다 팽창은 심장 기능에 영향을 미칠 수 있고, 혈액 내 증가된 염증 매개물질들은 골격근 허약, 악액질(cachexia) 및 다른 동반 질환(허혈성 심장질환, 심부전, 골다공증, 빈혈, 당뇨병, 대사성증후군 및 우울증 등)의 발생 또는 악화에 관여할 수 있다. COPD에 의한 전신적 염증반응으로는 전신적인 산화스트레스의 존재, 순환 사이토카인의 농도 변화, 염증세포의 활성화 등이 알려져 있다.

### ▣ 천식 및 COPD의 중복지증후군(Asthma COPD Overlap Syndrome, ACOS)

천식 및 COPD 중복지증후군(ACOS, asthma-COPD overlap syndrome)은 천식과 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다. 즉 천식의 특징인 알레르기 감작, 기도 과민성, 가역성 기류제한과 COPD의 특징인 흡연력, 폐기종, 지속적인 기류제한을 함께 갖는 증후군이다. 두 질환은 기도 염증이라는 공통된 병태생리를 가지고 있다. 40세 이상, 특히 노인에서는 연령에 따른 폐기능 감소와 기류제한으로 기도 질환 환자를 천식과 COPD로 구분하기가 쉽지 않다.

천식, COPD, ACOS의 흔한 임상특징(국내 천식 진료지침, 2015년)

표 2-5. 천식, COPD, ACOS의 흔한 임상특징			표 2-6. 천식, COPD, ACOS 감별점		
	천식	COPD	ACOS	천식에 가까움	COPD에 가까움
발생 시기	대체로 아동기에 발생하지만, 어느 연령에서나 발생할 수 있음	대체로 >40세	대체로 ≥40세이지만, 아동기 혹은 이른 성인기에서도 증상이 발생할 수 있음	<input type="checkbox"/> 20세 이전 발생	<input type="checkbox"/> 40세 이후 발생
호흡기 증상의 양상	시간에 따라 다양함(날마다, 혹은 좀 더 긴 기간에 걸쳐, 종종 활동에 제한이 있음, 종종 운동, 감점변화, 먼지 혹은 알레르기 항원 노출에 의해 유발)	만성적이고 대체로 지속적임, 특히 운동 시, 더 좋은 날도 있고 더 나쁜 날도 있음	운동성호흡곤란을 포함한 호흡기 증상은 지속적이거나 가변성이 현저할 수 있음	<input type="checkbox"/> 분, 시, 날에 따라 증상이 달라짐 <input type="checkbox"/> 밤이나 이른 아침에 증상이 악화됨 <input type="checkbox"/> 운동, 감점변화, 알레르기항원에 대한 노출에 의해 증상 유발	<input type="checkbox"/> 치료에도 불구하고 지속 <input type="checkbox"/> 좋거나 나쁜 날이 있지만 항상 매일의 증상과 운동성호흡곤란이 있음 <input type="checkbox"/> 유발인자에 관계 없이 호흡곤란 발생에 앞서 만성적 기침, 가래 있음
폐기능	현재 그리고/혹은 과거의 가변적 기류제한 (예: 기관지확장제 가역성, 기도 과민성)	치료 후 FEV <sub>1</sub> 이 호전될 수 있으나, 기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7은 지속	기류제한이 완전히 가역적이지는 않으나 종종 현재 혹은 과거의 가변적 기류제한	<input type="checkbox"/> 가변적 기류제한 (폐활량, 최대호기유량)	<input type="checkbox"/> 지속적 기류제한(기관지확장제 투여 후 FEV <sub>1</sub> /FVC <0.7)
증상 사이의 폐기능	정상일 수 있음	지속적인 기류제한	지속적인 기류제한	<input type="checkbox"/> 정상	<input type="checkbox"/> 비정상
과거력/가족력	다수의 환자가 아동기에 알레르기나 천식의 과거력 그리고/혹은 천식 가족력 있음	유해입자와 가스에 노출 과거력(주로 흡연과 생체연료)	과거에 의사에 의해 천식 진단받은 적 있음, 알레르기 과거력, 천식 가족력 그리고/혹은 유해입자 노출 과거력 있음	<input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의사에 의한 천식 진단 <input type="checkbox"/> 천식이나 다른 알레르기 질환가족력	<input type="checkbox"/> 과거에 의사에 의한 COPD, 만성 기관지염, 혹은 폐가종 진단 <input type="checkbox"/> 위험인자에 심한 노출: 흡연, 생체연료
경과	저질로 혹은 치료로 호전되거나 고정된 기류제한이 발생할 수 있음	일반적으로, 치료에도 불구하고 수년에 걸쳐 서서히 진행됨	증상이 치료에 의해 부분적이거나 하나 유의하게 감소됨 일반적으로 진행되며 치료가 필요함	<input type="checkbox"/> 시간 경과에 따른 증상 악화 없음, 증상은 계절 혹은 해에 따라 가변적임 <input type="checkbox"/> 저질로 호전되거나 기관지확장제나 흡입스테로이드제에 대해 수주에 걸쳐 호전	<input type="checkbox"/> 증상은 시간 경과에 따라 서서히 악화됨(수년에 걸쳐 진행) <input type="checkbox"/> 속효성기관지확장제는 제한된 증상 호전만을 제공
흉부X선 사진	대체로 정상	심한 과팽창과 COPD의 다른 변화들이 보임	COPD와 유사	<input type="checkbox"/> 정상	<input type="checkbox"/> 심한 과팽창
급성악화	급성악화가 발생하나, 급성악화의 위험은 치료에 의해 상당히 감소됨	치료에 의해 감소될 수 있음. 동반질환이 있을 경우 장애에 기여	급성악화가 COPD보다 더 흔할 수 있으나 치료에 의해 감소됨 동반질환이 장애에 기여할 수 있음	<b>기도질환의 중후군적 진단: 표 2-6 사용법</b> 천식과 COPD를 가장 잘 감별해 주는 특징을 나열함. 한 환자에 대해 해당사항에 대해 박스에 체크했을 때 천식이나 COPD에 대해 3가지 이상 해당하면, 그 진단을 시사함. 양쪽 수가 비슷하다면, ACOS를 고려해야 함	
전형적인 기도 염증	호산구 그리고/혹은 중성구	가래 중성구, 기도 림프구, 전신적 염증 있을 수 있음	가래에서 호산구 그리고/혹은 중성구		

## 약물치료

### ■ 천식

#### ■ 천식 유지 치료와 치료 단계의 조절(국내 천식 진료지침, 2015년)

대부분의 천식 환자들은 증상 조절이 잘 되는 경우 급성 악화를 감소시킬 수 있다. ICS를 천식 치료에 사용한 이후 천식 환자들은 증상 조절, 급성 악화 감소, 사망률 감소, 폐기능 호전 등 모든 측면에서 큰 개선을 경험하였다. 그러나 일부 중증 천식에서는 평소 증상 조절이 잘됨에도 불구하고 급성 악화가 자주 나타나기도 한다.

#### 천식증상조절과 미래 위험을 최소화를 위한 단계적 접근방식

그림 3-1 천식 증상 조절과 미래 위험 최소화를 위한 단계적 접근 방식

		단계1	단계2	단계3	단계4	단계5
추천 질환조절제			저용량 ICS	저용량 ICS / LABA	중간 / 고용량 ICS / LABA	추가적 치료 위해 천식 전문의 의뢰 (예, 항 IgE 단클론항체 등)
대체 가능 질환조절제	저용량 ICS 고려		류코트리엔 조절제	중간 / 고용량 ICS	고용량 ICS + 류코트리엔 조절제 (또는 서방형 테오필린 추가)	저용량 전신 스테로이드 추가
			저용량 서방형 테오필린	저용량 ICS + 류코트리엔 조절제 (또는 서방형 테오필린 추가)	중간 또는 고용량 ICS/LABA + 류코트리엔 조절제 (추가/또는 서방형 테오필린)  천식 전문가 의뢰	
증상완화제		필요시 속효성 흡입 베타2 항진제	필요시 속효성 흡입 베타2 항진제, 또는 ICS / 포모테롤			

ICS: 흡입 스테로이드제; LABA: 지속성 흡입 베타2 항진제

SABA: short-acting  $\beta 2$ -agonist, SABA(속효성 베타2 항진제 또는 속효성 베타2 작용제)

LABA: long-acting  $\beta 2$ -agonist(지속성 베타2 항진제 또는 지속성 베타2 작용제)

SAMA: short-acting muscarinic antagonist(속효성 항콜린제)

LAMA: long-acting muscarinic antagonist(지속성 항콜린제)

ICS: inhaled corticosteroid(흡입 스테로이드제)

OCS: oral corticosteroid(경구 스테로이드제)

단계적 천식 유지치료는 환자의 현재 천식 조절상태에 따라 약제를 선택한다. 하지만 천식이 조절된 상태로 최소한 3개월 동안 유지되면 치료단계를 낮추어 볼 수 있다. 이는 천식 조절상태를 유지하면서 치료단계와 약제의 투여량을 최소화시키기 위함이다.

1~5단계 치료과정 모두에서 환자의 증상을 신속히 개선하기 위하여 증상 완화제인 속효성 기관지 확장제를 사용하여야 한다. 그러나 증상 완화제를 자주 사용한다는 것은 천식이 조절되지 않는다는 뜻이므로 치료 단계를 올려야 한다.

### ▲ 단계별 접근방법

#### 1단계 치료: 필요할 때 증상 완화제

증상 완화제로서 필요시 흡입SABA를 사용한다. 그러나 흡입SABA는 천식 환자에서 단독으로 사용할 경우 그 안전성이 불충분하여 한 달에 한 번 이하의 주간 증상이 있거나 증상이 수 시간 내로 호전될 때, 야간 증상과 폐기능 감소가 없을 때에만 제한적으로 사용하여야 한다. 증상이 자주 발생하고 야간 증상, 폐기능 감소가 동반되어 있으면 질병 조절제를 규칙적으로 투여하여야 한다(근거수준 B). 따라서 급성 악화의 위험이 있으면 규칙적인 저용량 ICS 추가를 고려한다(근거수준 B).

#### 2단계 치료: 질병 조절제 한 가지와 증상 완화제

증상 완화제로서 필요시 흡입SABA를 사용한다. 치료 2단계부터 5단계까지는 질병 조절제를 규칙적으로 사용하고 필요할 때마다 증상 완화제를 사용한다. 2단계에서는 처음 치료하는 모든 환자에게 저용량의 ICS를 질병 조절제로 사용할 것을 권장한다(근거수준 A).

ICS 대신 사용할 수 있는 질병 조절제로는 류코트리엔 조절제가 있다(근거수준 A). 류코트리엔 조절제는 환자가 ICS를 사용할 수 없거나 사용을 꺼려하는 경우, 또는 ICS 때문에 목이 쉬는 등 상당한 부작용을 경험하거나 알레르기 비염이 동반된 경우에 사용하는 것이 적절하다(근거수준 B). 서방형 테오필린은 항염증 작용과 질병 조절제 효능이 약할 뿐만 아니라(근거수준 B) 부작용이 흔한데 그 정도는 다양하다.

#### 3단계 치료: 질병 조절제 한 가지 또는 두 가지와 증상 완화제

3단계에는 저용량 ICS/LABA 복합제를 유지하면서 필요시 흡입SABA를 사용한다. 같은 용량의 ICS 단독 요법에 비하여 LABA를 함께 사용하는 것은 추가적인 증상 조절 효과, 폐기능 개선 효과, 급성 악화 감소

효과 등이 있어 이를 추천한다(근거수준 A).

ICS/formoterol 복합제는 증상 완화제와 질병 조절제 두 가지 용도로 모두 사용할 수도 있다. 따라서 고 위험 환자에서 ICS/formoterol 복합제를 유지 및 증상 완화제로 사용할 때 같은 용량의 ICS/LABA 복합제 유지치료 또는 더 높은 용량의 ICS 단독 사용보다 더 낮은 용량의 ICS로도 비슷한 증상 조절 효과와 급성 악화 감소 효과를 보인다(근거수준 A).

3단계 치료 조절제로 사용할 수 있는 또 다른 치료 방법은 ICS 용량을 저용량에서 중간용량으로 증량하는 것이다. 그러나 이는 LABA를 추가하는 것보다 덜 효과적이다(근거수준 A). 저용량 ICS를 사용하면서 류코트리엔 조제를 함께 사용할 수 있고(근거수준 A) 서방형 테오필린을 고려해 볼 수도 있다(근거수준 B).

#### 4단계 치료: 질병 조절제 두 가지 이상과 증상 완화제

중간 용량 ICS/LABA 복합제를 유지하고 필요시 흡입SABA를 사용한다. 4단계 치료는 3단계 치료에서 사용하였던 약제를 기반으로 한다. 약제를 증량하기 전에는 흡입제 사용 방법, 환경적인 노출, 증상이 천식에 의한 것이 확실한지 등을 확인한다.

최근 1년간 급성 악화 경험이 있었던 환자에서는 저용량 ICS/formoterol 복합제를 질병 조절제와 증상 완화제로 동시에 사용하는 것이 같은 용량의 ICS/LABA 복합제 또는 더 높은 용량의 ICS 단독 사용보다 급성 악화의 예방에 더 효과적이다(근거수준 A).

저용량 ICS/LABA 복합제를 사용하면서 천식 증상이 잘 조절되지 않을 때에는 중간용량 ICS/LABA 복합제로 증량할 수 있다(근거수준 B).

고용량의 ICS/LABA 복합제가 고려될 수 있지만, 중간용량 이상으로 ICS를 증량하는 것은 추가적인 효과는 크지 않고(근거수준 A) 부작용의 위험을 높인다. 따라서 고용량 ICS는 중간용량 ICS와 류코트리엔 조절제나 서방형 테오필린 등의 추가 약제를 사용하면서 천식 조절이 이루어지지 않을 때 3~6개월 정도로 단 기간 시도해볼 수 있다(근거수준 B).

중간 또는 고용량 ICS에 추가할 수 있는 다른 약제는 류코트리엔 조절제(근거수준 A), 저용량 서방형 테오필린(근거수준 B) 등이 있다. 그러나 흡입LABA 복합제를 추가하는 것에 비하여 효과가 적다.

#### 5단계 치료: 전문가에게 의뢰

천식 전문가의 검진이 필요한 단계이며 중증 천식 치료를 위한 추가 약제를 고려하여야 한다. 올바른 흡

입제의 사용으로 4단계의 약물치료를 시행하였음에도 조절되지 않거나 급성 악화가 발생하였을 경우에는 중증 천식에 대한 경험이 많은 천식 전문가에게 의뢰하는 것을 고려하여야 한다. 또한 5단계에서 추가로 고려할 수 있는 치료 방법은 다음과 같다.

- 항 IgE 항체(omalizumab): 4단계의 치료에도 조절되지 않고 폐기능의 감소와 잦은 천식 악화를 보이는 아토피성 천식 환자에서 사용할 수 있다(근거수준 A).
- 기관지 열성형술: 성인 중증 천식 환자에서 고려할 수 있다(근거수준 B). 아직 장기적 효과는 증명된 바 없다.
- 저용량 OCS 추가(prednisolone 7.5 mg/일 이하): 일부 중증 천식 환자에서 효과적이거나(근거수준 D) 상당한 부작용이 있다(근거수준 B). 4단계의 치료에도 조절되지 않고 폐기능 감소와 잦은 천식 악화를 보이는 환자에서만 고려하여야 한다. 환자에게 가능한 부작용을 설명하여야 하며 3개월 이상 사용할 때에는 정기적으로 골다공증 위험에 대하여 평가가 필요하다.

#### ▲ 치료 반응 평가와 치료 조정

천식 환자가 치료를 시작한 뒤에는 증상 조절과 미래의 위험인자에 대하여 지속적이고 정기적인 모니터링이 이루어져야 하며 치료가 변경된 후에는 치료 반응을 기록하여야 한다. 대부분의 환자에서 질병 조절제 치료를 시작한 후 수일 내에 증상의 개선이 나타나기 시작하지만, 최고의 치료 효과는 3-4개월 동안 꾸준히 치료한 뒤에야 확인할 수 있다.

주기적인 모니터링을 통하여 천식이 잘 조절되면 천식 조절상태를 유지하면서 치료단계를 낮추고, 반대로 증상이 악화되거나 급성 악화가 발생하는 등 천식 조절이 실패하면 치료단계를 올려야 한다.

#### 치료단계 높이기

천식 조절이 실패하거나 그러한 조짐을 보이는 경우, 또는 급성 천식 악화가 발생한 경우에는 치료단계를 올려야 한다.

- 지속적인 치료단계 높이기(2~3개월 이상): 일부 환자는 초기 치료에 충분한 치료 효과를 보이지 않는다. 이 경우 한 단계 치료를 올리는 것이 추천된다. 단, 천식으로 인한 증상이 확실하고 흡입제를 포함한 약제를 정확히 사용하고 있으며 흡연 등의 위험인자가 먼저 교정되어야 한다. 단계를 올린 뒤에는 2~3개월

후에 치료 반응을 평가하여 반응이 없다고 판단되는 경우 이전 단계로 다시 돌린 후에 전문가에게 의뢰하는 것을 고려하여야 한다.

- 일시적 치료단계 높이기(1~2주간): 바이러스 감염이나 계절성 항원에 노출되는 상황에서 1-2주 동안 일시적으로 ICS 용량을 올리는 것이 필요할 수 있다.
- 증상 완화제로서 ICS/formoterol 복합제 사용: 지속적으로 유지 용량을 사용하면서 추가로 증상 악화 시, 또는 운동 시에 증상 완화제로 사용한다.

### 치료단계 낮추기

- 천식이 일단 조절되고 나면 약제의 용량을 줄일 수 있다. 천식이 조절되면 정기적으로 추적 관찰하면서 단계적으로 약제를 줄여 최소 용량을 유지하도록 한다. 3개월 이상 천식 조절상태가 유지되고 폐기능이 개인 최고치로 유지되면 치료단계를 낮출 수 있다.
- 치료단계를 낮추는 방법은 약제의 종류와 용량, 위험인자, 선호도 등에 따라 환자별로 달라진다. 기도 과민성이나 객담 호산구 등은 치료단계를 낮춘 후의 증상 재발을 예측하는데 도움이 될 수 있다. 갑자기 ICS를 중단할 경우 향후 급성 악화의 위험이 증가하므로 주의하여야 한다(근거수준 A).
- 치료단계를 낮출 때에는 증상 조절과 악화 가능성에 대하여 환자와 충분히 상의하여 약제 용량을 줄이는 것이 이상적이다.

치료단계를 낮추는 방법

표 3-9 치료단계를 낮추는 방법

천식 치료단계를 낮추는 원칙

- 3개월 이상 천식 증상이 잘 조절되고 폐기능의 변화가 없을 때 고려(근거수준 D). 급성악화의 위험이 있거나 고정 기류제한이 있을 경우 면밀한 감독이 필요함.
- 적절한 시기 선정(급성 호흡기 감염, 여행, 임신시 변경을 피할 것).
- 환자에게 감광 과정에 대해 설명하고 증상 악화 시 사용할 약제가 준비되어 있는지 확인하며 악화 시의 행동지침에 대해 숙지하도록 함.
- 3개월 간격으로 흡입 스테로이드제 용량을 25-50%씩 감량하는 것이 안전(근거수준 B).

현재 단계	현재 약제와 용량	단계를 낮추는 방법	근거
5단계	고용량 ICS/LABA 복합제 + 전신적 스테로이드제	· 고용량 ICS/LABA 복합제 용량 지속 + 전신적 스테로이드제 감량	D
		· 전신적 스테로이드제 감량 시 기준으로 객담 활용	B
		· 전신적 스테로이드제 격일 사용	D
		· 전신적 스테로이드제를 고용량 흡입 스테로이드제로 대체	D
	고용량 ICS/LABA 복합제 + 기타 약제	· 전문가에게 의뢰	D
4단계	중간용량-고용량 ICS/LABA 복합제	· ICS 용량을 50%씩 감량하여 지속성 베타2 항진제 사용 지속	B
		· LABA를 중단하면 악화 발생 위험 증가	A
	중간용량 흡입 스테로이드제/포모테를 복합제	· ICS/포모테를 복합제를 저용량으로 감량하고 필요시 증상완화제로 사용	D
	고용량 ICS + 다른 질병조절제	· ICS 용량을 50%씩 감량 + 다른 질병조절제 유지	B
3단계	저용량 ICS/LABA 복합제	· ICS/LABA 복합제를 하루 한 번으로 감량	D
		· LABA를 중단하면 악화 발생 위험 증가	A
	저용량 흡입 스테로이드제 /포모테를 복합제	· ICS/포모테를 복합제를 하루 한 번으로 감량하고 필요시 증상완화제로 사용	C
	중간용량, 또는 고용량 ICS	· ICS 용량을 50%씩 감량	B
2단계	저용량 ICS 또는 류코트리엔 조절제	· 하루 한 번 사용	A
		· 6-12개월간 증상이 전혀 없고 위험인자를 가지고 있지 않을 때 중단을 고려하고 지속적 모니터링 필요	D
		· 성인에서 ICS를 완전히 중단하는 것은 급성 악화의 위험을 높이므로 권장되지 않음	A

■ COPD

- 각 군 환자별 약물치료(COPD 국내 진료지침 2018년 개정)

▲ COPD 종합평가

COPD 환자의 증상을 평가하는데, 다음 두 가지를 이용하여 환자의 호흡곤란 정도와 삶의 질을 평가한다. 호흡곤란의 정도는 modified Medical Research Council Dyspnea Scale (mMRC 호흡곤란 점수)을 이용하며, 삶의 질은 COPD 평가검사(COPD Assessment Test, CAT)을 이용한다.

COPD 종합평가(증상, FEV1, 악화)

- COPD를 의심하는 경우는 40세 이상의 성인에서 흡연 등 위험인자에 노출된 적이 있으면서 호흡곤란, 기침, 가래를 만성적으로 동반하는 경우이다.
- COPD를 진단하기 위해서는 폐활량측정이 필요하다.
- COPD 치료를 위해 폐기능, 호흡곤란정도 및 악화력을 평가한다. 이 평가에 따라 COPD 환자를 가, 나, 다군으로 분류한다.
- COPD 환자는 심혈관질환, 골다공증, 우울증 및 폐암 등의 동반질환이 있는 경우에 불량한 예후를 보이기 때문에 이들에 대한 검사가 중요하다.
- 중복증후군은 천식 및 COPD의 특성을 모두 갖고 있는 증후군을 말한다.
- COPD 환자분류

	FEV <sub>1</sub> (% 정상예측치)	지난해 악화횟수	
미만 60%	(다)		≥2 또는 입원할 정도로 심한 악화 ≥1
이상 60%	(가)	(나)	0~1
	mMRC 0~1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10	mMRC 2란 호흡곤란 정도가 “평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걸거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다”이다. mMRC 본문 25쪽 표 2-4, CAT 본문 26쪽 그림 2-2 참조.
	증상 (mMRC 또는 CAT 점수)		

- 가군: 위험 낮음, 증상 경함. FEV1 60% 이상이고 지난해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 0~1 (또는 CAT 점수가 10 미만)인 경우이다.
- 나군: 위험 낮음, 증상 심함. FEV1 60% 이상이고 지난해 악화가 없었거나 한 번이며, mMRC 2 이상(또는 CAT 점수가 10 이상)인 경우이다.
- 다군: 위험 높음. mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV1 60% 미만에 해당하거나 또는 지난해에 2회 이상 급성 악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 1회 이상 있었던 경우이다.
- 참고. 악화(=급성 악화)는 약제를 추가해야 할 정도로 호흡기 증상이 나빠진 급성 상태를 의미한다.

• mMRC 호흡곤란 평가

호흡곤란의 정도는 mMRC를 이용하여 평가하는데, 이를 이용하여 측정한 호흡곤란 점수는 환자의 건강

상태를 평가하는 다른 도구(평가방법)를 이용한 검사 결과와 비교적 일치하며 호흡곤란 점수가 높을수록 예후가 더 나빠서 사망위험도가 더 커진다.

mMRC 호흡곤란점수	호흡곤란 내용
0	힘든 운동을 할 때만 숨이 차다.
1	평지를 빨리 걸거나, 약간 오르막길을 걸을 때 숨이 차다.
2	평지를 걸을 때 숨이 차서 동년배보다 천천히 걸거나, 자신의 속도로 걸어도 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
3	평지를 약 100 m 정도 걸거나, 몇 분 동안 걸으면 숨이 차서 멈추어 쉬어야 한다.
4	숨이 너무 차서 집을 나설 수 없거나, 옷을 입거나 벗을 때도 숨이 차다.

• COPD 평가검사(COPD assessment test, CAT) 삶의 질 평가

COPD 환자의 삶의 질을 평가하는 방법이 개발되었는데 CAT이다. CAT는 8개 항목으로 구성되어 있고 각 항목은 0점에서 5점까지 평가하며 8개 항목 점수를 모두 합한 값을 CAT 점수로 한다. 삶의 질이 가장 좋은 상태는 0점이며 점수가 높아질수록 삶의 질이 나쁜 것을 의미하는데 40점이 가장 나쁜 상태이다. CAT은 mMRC와 달리 호흡곤란 이외의 호흡기 증상과, 일상생활에서 활동 정도(activity), 수면, 자신감을 포함하고 있어 삶의 질을 평가하는 데 유용하게 이용할 수 있다.

### COPD 평가검사

귀하의 만성폐쇄성폐질환(COPD)은 어떠십니까? 만성폐쇄성폐질환(COPD) 평가 검사(CAT)를 해주십시오.

다음 질문들은 귀하와 담당 의료진이 만성폐쇄성폐질환(COPD)이 귀하의 육체적, 정신적 건강과 일상생활에 미치는 영향을 평가하기 위한 것입니다. 답안과 검사 점수는 만성폐쇄성폐질환(COPD) 관리를 향상시키고 치료 효과를 최대화하는 데 사용될 수 있습니다.

아래 각 항목마다 현재 귀하의 건강상태를 가장 잘 표현한 칸에 체크 표시 (✓)를 해 주십시오. 질문에는 반드시 한 개의 답만 선택하셔야 합니다.

예: 나는 매우 행복하다 (0)  (1) (2) (3) (4) (5) 나는 매우 슬프다

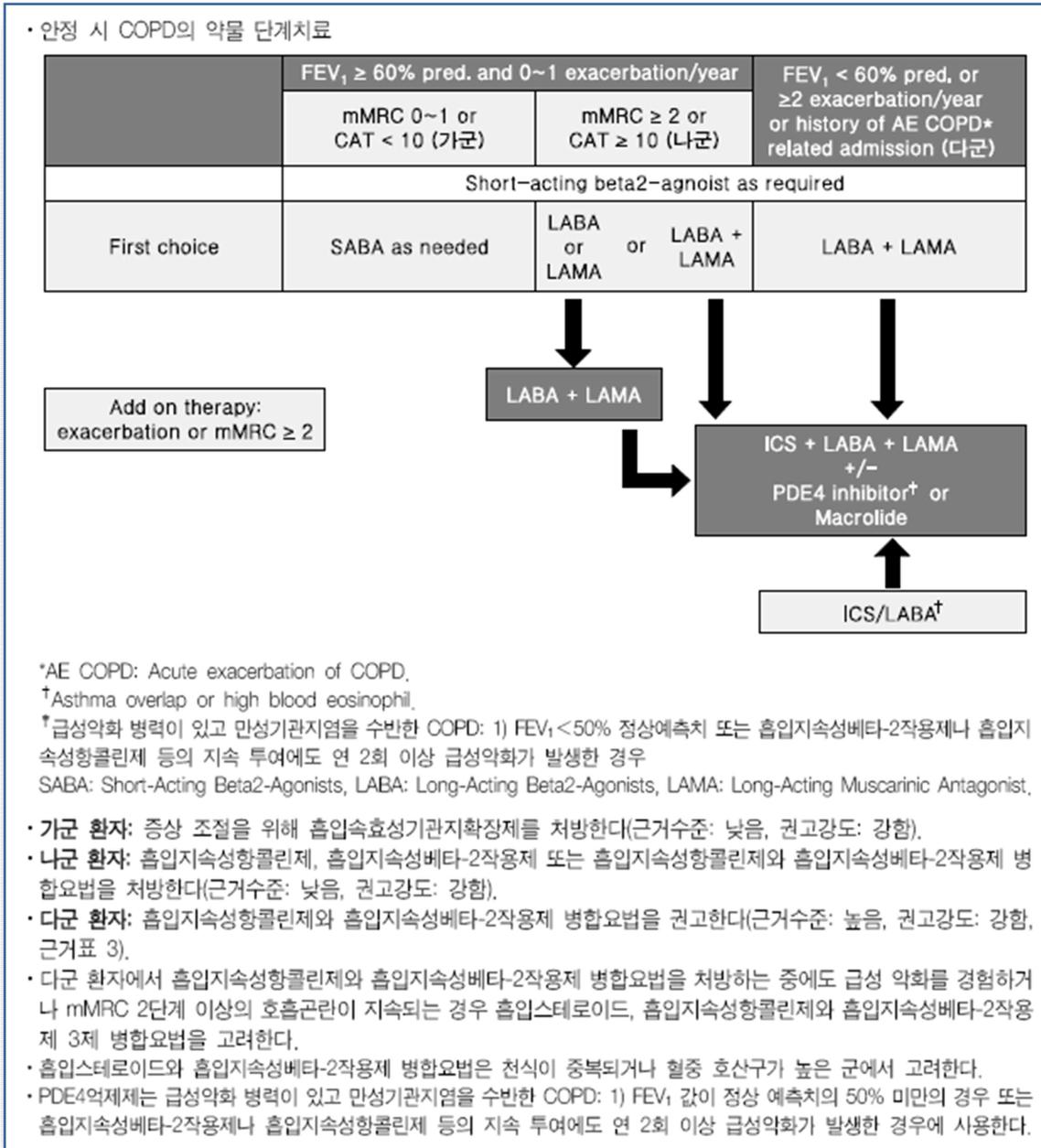
질문	0	1	2	3	4	5	점수
나는 전혀 기침을 하지 않는다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 항상 기침을 한다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 가슴에 전혀 가래가 없다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 가슴에 가래가 가득 차 있다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 전혀 가슴이 답답함을 느끼지 않는다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 가슴이 아주 답답함을 느낀다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 언덕이나 계단을 오를 때 전혀 숨이 차지 않는다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 언덕이나 계단을 오를 때 아주 숨이 차다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 집에서 활동하는 데 전혀 제약을 받지 않는다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 집에서 활동하는 데 많은 제약을 받는다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
폐질환에도 불구하고 나는 외출하는 데 자신이 있다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
폐질환으로 인하여 나는 외출하는 데 전혀 자신이 없다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 잠을 깊이 잔다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
폐질환으로 인하여 나는 잠을 깊이 자지 못한다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 기운이 왕성하다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					
나는 전혀 기운이 없다	<input type="radio"/>	<input type="text"/>					

본 평가지는 환자의 진료에 도움이 되고자 글락소스미스클라인에서 제작되었습니다. 진료 및 질환과 관련된 부분은 의사선생님과 상담해주시십시오.

만성폐쇄성폐질환(COPD) 평가 검사와 CAT 로고는 GlaxoSmithKline 그룹사의 등록상표입니다. ©2009 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

1202-5TD-10-227-PA

▲ 안정 시 COPD의 약물 단계치료



1) 가군 환자(FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 60% 이상이고, 지난 1년 동안 급성 악화가 1회 이하이면서 mMRC 0~1단계 사이의 호흡곤란이나 CAT 10점 미만의 경미한 증상이 있는 환자)

흡입 속효성 기관지 확장제의 경우 폐기능을 호전시키고 호흡곤란을 감소시키는 효과가 있어 일차 치료로 권장한다.

약물치료에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 발생하거나 급성 악화가 발생하는 경우 흡입 지속성 기관지 확장제를 사용할 수 있다. 가군 환자만을 대상으로 진행된 연구는 거의 없기 때문에 가군 환자에 대한 치료 근거는 상당히 약하다.

## 2) 나군 환자(FEV1이 정상 예측치의 60% 이상이고 지난 1년 동안 급성 악화가 1회 이하이면서 mMRC 2단계 이상의 호흡곤란이나 CAT 10점 이상의 증상이 있는 환자)

흡입 지속성 기관지 확장제의 사용을 일차 치료로 권장한다. 이 약물군에는 흡입LABA와 흡입LAMA가 있다. 두 약물의 효과를 비교한 무작위 연구에서 폐기능 증가, 증상 호전, 삶의 질 향상, 급성 악화 감소 등은 두 약물 사이에 차이가 없었지만 연구 기간이 12~24주로 상대적으로 짧아 장기간의 추가 연구가 필요하다. 따라서 나군 환자의 경우 흡입LABA 혹은 흡입LAMA를 사용할 수 있으며 두 약물 간 우열은 없고 진단 당시 증상이 심한 경우 처음부터 흡입LABA와 흡입LAMA를 병합하여 사용할 수 있다.

나군 환자에서 흡입 지속성 기관지 확장제 단독 사용에도 불구하고 환자의 증상 호전이 없거나 악화가 발생하는 경우 흡입LABA와 흡입LAMA 병합요법을 권장한다. 흡입LABA와 흡입LAMA를 같이 사용하는 경우 단독 사용 시보다 FEV1 증가, 호흡곤란의 감소와 삶의 질 향상을 보였다. 또한 단독제제에 비해 유의하게 악화를 줄이는 결과를 보였다. 병합요법이 단일요법에 비해 부작용이 유의하게 더 발생되지 않았다.

## 3) 다군 환자(mMRC 혹은 CAT 점수와 상관없이 FEV1이 정상 예측치의 60% 미만이거나 지난 1년 동안 2회 이상 급성 악화가 있었거나 입원할 정도로 심한 악화가 있었던 환자)

흡입LABA/LAMA 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 이 약제는 ICS/LABA 복합제에 비해 폐기능 향상과 악화 감소에 우월한 효과를 보였다. 또한 ICS/LABA 복합제 사용 군에서 폐렴의 빈도가 증가하였다. 따라서 다군 환자에게 흡입LABA/LAMA 복합제의 사용을 일차치료로 권장한다. 다만 천식과 중복되어 있거나 혈중 호산구가 높은 환자에서는 ICS/LABA 복합제를 일차 약으로 고려해 볼 수 있다.

다군 환자에서 흡입LABA/LAMA 복합제 또는 ICS/LABA 복합제의 사용에도 불구하고 mMRC 2단계 이상의 증상이 지속되거나 급성 악화가 발생하는 경우 세 가지 약제 성분을 모두 병합하여 사용하도록 한다. 3제 병합요법은 흡입LAMA 단독 약제나 ICS/LABA에 비해 폐기능과 삶의 질을 향상시켰고 악화를 유의하게 감소시켰다. 3제 병합요법과 흡입LABA/LAMA 복합제 요법을 비교한 연구는 현재까지 없다.

PDE4 억제제는 급성 악화 병력이 있고 만성기관지염을 수반한 COPD: 1) FEV1 값이 정상 예측치의 50% 미만의 경우 또는 흡입LABA나 흡입LAMA 등의 지속 투여에도 연 2회 이상 급성 악화가 발생한 경우에 사용한다. 흡입 지속성 기관지 확장제나 ICS/LABA에 추가하는 경우 위약에 비해 폐기능을 개선시키고 급성 악화의 빈도를 줄였다.

## ■ 흡입기(Inhaler)

흡입제는 약제를 직접 기도에 전달함으로써 약제의 농도를 높여서 효능을 극대화하고 전신 부작용을 최소화할 수 있다는 장점이 있다. 흡입제에는 정량식 흡입기, 건조분말 흡입기, 연무 흡입기 등이 있다. 이러한 흡입기들은 하부기도로의 약제 전달 능력이 서로 다르므로 흡입기 종류나 약제의 제형, 입자 크기, 분무 속도, 사용 편리성 등에 차이가 있다. 따라서 흡입기의 사용은 환자의 선호에 따라 다르며, 선호하는 흡입기를 사용하면 약제 전달 효과를 최대화할 뿐만 아니라 환자가 약제를 계속 잘 사용함으로써 천식 조절이 더 효과적일 수 있다.

### ■ 종류

#### 1. 정량식 흡입기(Metered dose inhaler, MDI)

정량식 흡입기는 가장 널리 오랫동안 사용되어 온 흡입기 형태로서 일반적으로 가압 금속 통에 고압가스의 추진체(propellant)와 약제 성분의 혼합물로 존재하는데, 상온에서는 액체와 기체 형태가 평형을 이루고 있다. 약제 성분은 호흡에 적절한 크기로 연마된 대개 고체 입자로 액체 속에 포함되어 있다.

이러한 혼합액은 사용 전 흔들어 잘 섞은 다음, 통의 밸브를 누르면 약제 성분이 밸브시스템(valve system)을 통해 일정량이 분출하게 된다. 이때 계량밸브는 분출될 액체의 양을 일정하게 조절하고 분출될 때에 추진체는 기화하면서 고체 입자에게 높은 운동에너지를 제공하게 된다.

추진제에는 chlorofluorocarbon 또는 hydrofluoroalkane 이 있다. Chlorofluorocarbon(프레온가스)은 강한 분사 속도로 인해 구강 및 인두에 대부분의 약물이 침착되고 폐 전달률은 10% 미만으로 적어, 스테로이드를 포함한 흡입기의 경우 구강 칸디다증이나 목이 쉬는 국소 부작용이 많이 생기는 문제가 있으므로 현재 사용하지 않고 있다. 대신 hydrofluoroalkane는 낮은 압력에서 천천히 분사되기 때문에 chlorofluorocarbon보다 구강 침착은 줄이고 폐 전달률을 향상시킬 수 있다는 장점이 있다.

이러한 정량식 흡입기는 크기가 작아 휴대하기 편리하고 간편하며 상대적으로 가격이 저렴한 장점이 있다. 하지만 약물의 전달 정도가 환자의 흡입기 사용기술과 숙련도에 많이 좌우되며, 제대로 사용하지 못했을 경우에는 폐로 전달되는 약제의 양이 적정 수준 이하로 떨어질 수 있다.

## 2. 건조분말 흡입기(Dry powder inhaler, DPI)

건조분말 흡입기는 추진체가 없이 환자가 공기를 들이마시는 흡입력에 의해 작동된다. 흡입기에 함유된 분말 형태의 약제는 순수 약제 성분만으로 구성되거나 흡입할 때 맛이나 느낌을 가질 수 있도록 lactose와 같은 부형제를 같이 포함하는 경우도 있다. 이런 약제 또는 약제-부형물 덩어리는 흡입할 때 환자가 발생시키는 전단력(shearing force)에 의해 입자 형태로 해체되어 기도 내로 흡입된다. 흡입기에 충전된 분말은 공기에 비산하기 위해서는 환자의 호흡에 의해 에너지가 전달되어야 하는데 이를 위해 환자가 비교적 빠르게 흡입을 하여야 한다.

건조분말 흡입기는 습도가 높은 경우 약제가 굳어져서 미세입자 형태로 분산되는 것이 저하될 수 있다. 이러한 현상은 특히 환자가 흡입기 구멍에다 숨을 내쉬는 경우에 주로 잘 발생한다. 따라서 효과적으로 약제 분말을 분산시키는 데에는 빠르고 세게 흡입하여야 한다.

## 3. 연무 흡입기(Nebulizer)

네블라이저는 호흡곤란을 심하게 호소하는 경우 또는 일반적인 흡입기로는 약물이 기도에 제대로 전달되지 않는 경우에 사용한다. 이 흡입기에서 분무 되는 에어로졸은 직경이  $1\sim 5\mu\text{m}$ 이며 이는 대부분 압축 공기(jet) 또는 초음파를 이용하여 분무 된다.

제트 연무 흡입기는 매우 구멍을 통해 압축 공기를 통과시키는데, 이때 음압이 형성되어 액체가 끌려 올려지게 되고 가는 액체 줄기로 밖으로 나오면서 표면 장력에 의해 작은 물방울로 변하게 된다. 이러한 일차 구조에서는 직경  $15\sim 500\mu\text{m}$ 의 물방울을 형성하게 된다. 비교적 큰 물방울은 차폐장치에 충돌하게 되고, 좀 더 작은 물방울은 흡입되거나 내벽에 붙었다 다시 저장소로 흘러 들어가게 된다.

초음파 연무 흡입기도 차폐 장치가 있어서 큰 입자는 제거되어 이들의 대부분은 저장통으로 되돌아간다. 최근에는 에어로졸을 만들기 위해 압전판(piezoelectric crystal)의 진동을 간접적으로 이용한다. 이 흡입기는 제트방식에 비해서 소음이 적고, 같은 시간에 더 많은 양의 연무를 만들어낼 수 있으나 스테로이드와 같은

현탁액에서는 사용이 제한된다.

네블라이저는 주로 마우스피스를 이용하여 흡입하는 것이 선호되지만, 일부 협조가 안 되는 경우에는 마스크를 이용할 수 있다. 안면 마스크를 사용하여 흡입할 경우에는 마스크가 안면에서 1cm 떨어져 있으면 약물전달이 50%, 2cm 떨어져 있으면 80% 감소한다는 보고가 있기 때문에, 안면 마스크를 얼굴에 완전히 밀착시켜 사용하도록 한다.

#### 4. 보조 흡입기구(Spacer)

스페이서는 정량식 흡입기에 부착하는 보조기구 기구로서, 이를 사용하면 누름과 흡입 동작을 일치시키기 어려운 유아나 노인에서 효과적이다. 스페이서 부착 정량식 흡입기는 흡입하는 약물의 입자 크기를 줄여 주고 기구를 작동시킬 때 정확히 박자를 맞추어 흡입하지 않아도 된다. 또한 약물이 구인 두부에 침착되는 것을 감소시켜 부작용을 줄일 수 있다.

스페이서는 사용한 후 매일 한 번씩 미지근한 물로세척하여 보조기구 내벽에 약물이 축적되지 않도록 해 주고 공기 중에서 자연 건조시켜야 한다. 하지만 잘못된 방법으로 소독을 할 경우 기구 내부에 정전기가 발생하여 전달되는 약물의 양에 영향을 줄 수도 있다.

##### ■ 흡입기의 선택

흡입기는 종류에 관계없이 제대로 사용한 경우에는 각각의 흡입기의 효과는 유의한 차이가 없다. 그러므로 흡입기의 선택은 그 종류에 따라 장단점이 각각 있으므로 환자의 연령, 선호도, 임상 상황 등을 고려하여야 한다. 따라서 흡입기 선택에 있어서 제일 중요한 것은 환자가 제대로 사용할 수 있는지의 여부가 매우 중요하다.

## 치료약제

### 국내 천식·COPD 흡입제 현황

구분	성분명	작용 시간 (hrs)	제품명	허가사항	
				천식	COPD
SABA	Salbutamol	0.2-6	벤토린 네블, 에보할러, 흡입액	○	만성기관 지염
	Procaterol	중시간형	메프친 스윙헬러	○	-
SAMA	Ipratropium	0.2-6	아트로벤트 흡입액 유디비	○	○
ICS	Budesonide(micronized)	-	풀미코트 레스폴 분무용 현탁액, 터부헬러	○	-
	Ciclesonide	-	알베스코 흡입제	○	-
	Fluticasone	-	후릭소타이드 네블, 디스커스 100, 250	○	-
ICS /LABA	Fluticasone /Salmeterol	- 12	세레타이드 디스커스 세레타이드 에보할러	디스커스	
				100, 250, 500	250
				에보할러	
				50, 125, 250	-
	Fluticasone /Formoterol				
	Micronized budesonide /Formoterol	- 12	심비코트터부헬러 80/4.5, 160/4.5, 320/9	80, 160, 320	320
	Beclomethasone /Formoterol	- 12	포스터100/6 에이치에프에이	○	○
Micronized fluticasone /Micronized vilanterol	- 24	렐바100엘립타, 렐바200엘립타	100, 200	100	
LABA	Indecaterol	24	온브리즈 흡입용캡슐 150, 300	-	○
LAMA	Aclidinium	12	에클리라 제뉴에어400	-	○

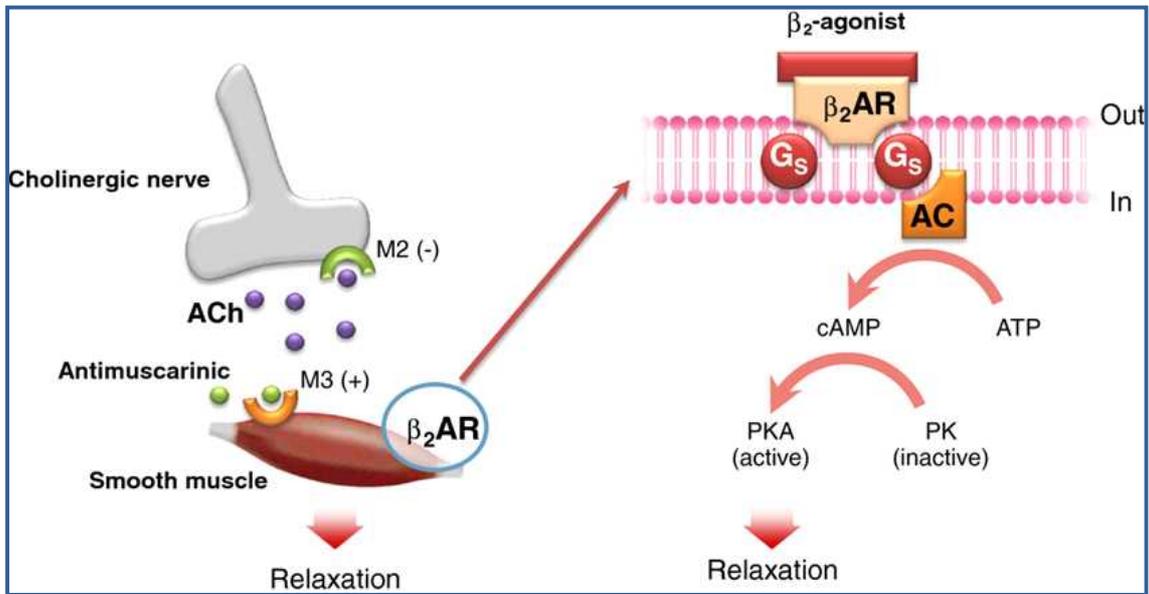
	Glycopyrronium	24	씨브리흡입용캡	-	○
	Tiotropium	24	스피리바 흡입용캡슐 등 스피리바 레스피맷	○	○
	Umeclidinium	24	인크루즈 엘립타	-	○
LAMA/ LABA	Aclidinium /Formoterol	12 12	듀어클리어 제뉴에어400/12	-	○
	Glycopyrronium /Indacaterol	24 24	울티브로 흡입용캡슐 110/50 조터나 흡입용캡슐 110/50	-	○
	Umeclidinium /Vilanterol	24 24	아노로 엘립타	-	○
	Tiotropium /Olodaterol	24 24	바헬바 레스피맷	-	○

- SABA: short-acting  $\beta$ 2-agonist, SABA(속효성 베타2 항진제 또는 속효성 베타2 작용제)
- LABA: long-acting  $\beta$ 2-agonist(지속성 베타2 항진제 또는 지속성 베타2 작용제)
- SAMA: short-acting muscarinic antagonist(속효성 항콜린제)
- LAMA: long-acting muscarinic antagonist(지속성 항콜린제)
- ICS: inhaled corticosteroid(흡입 스테로이드제)

## ▣ 주요 약제별 기전

### ■ 베타-2 작용제( $\beta$ -2 agonist)

베타-2 작용제는 Gs(stimulative regulative G-protein)-연결된 베타-2 교감신경 수용체( $\beta$ 2AR)를 자극하여 cAMP(cyclic adenosine monophosphate)를 증가시키고 기도 평활근 수축을 억제하므로 FEV1의 호전과 증상을 개선시킬 수 있다.



### Mechanisms of Bronchodilatory Action(출처:www.researchgate.net)

#### ■ 항콜린제(Antimuscarinic agent)

항콜린제는 기도 평활근의 M3 무스카린성 수용체에 대한 acetylcholine(Ach)의 기관지 수축 효과를 차단한다. 또한 흡입SAMA는 잠재적으로 미주신경을 통해 기관지 수축을 유발시킬 수 있는 억제성 신경 수용체 M2를 차단한다. 흡입LAMA는 M3 무스카린성 수용체에 대한 결합 연장 및 M2 무스카린성 수용체와의 빠른 해리를 통해 기관지 확장제의 효과 지속 시간을 연장시킨다.

#### ■ 스테로이드

스테로이드는 세포질에서 glucocorticoid 수용체에 결합하여 핵 내로 들어가 glucocorticoid 수용체 element에 결합하여 다양한 염증 매개물의 전사를 증가시키거나 감소시켜 기도 염증에 효과를 나타낸다. 이러한 기도 염증 조절로 기도와 민증을 호전시키고 폐기능을 개선시킨다.

ICS의 국소 부작용으로 구인두 칸디다증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 하지

만 정량분사 흡입기를 사용하는 경우 스페이서(spacer)를 사용하면 이들 부작용을 줄일 수 있다. 또한 약제 흡입 후 구강을 세척하면 구강 칸디다증을 줄일 수 있다.

ICS의 일부는 폐에서 흡수되어 전신적 부작용이 나타날 수 있다. 이러한 부작용은 ICS의 용량, 효능, 사용한 투여 기구, 생체 이용률, 간에서 일차통과효과(first-pass effect) 및 반감기 등에 따라 다르고, ICS의 종류에 따라 전신적 효과도 다르다.

#### ■ Methylxanthine계 약제

Methylxanthine계 약제는 non-selective PDE(phosphodiesterase) 억제제로 기관지 확장작용 외에 횡격막 근력 강화, 기관지 섬모운동 개선과 심박출량을 증가시키는 효과가 있다. 그러나 심혈관계 부작용 및 다른 약제와의 상호작용이 있으며, 기관지 확장 효과가 약해 흡입 기관지 확장제를 사용할 수 없는 경우에만 제한적으로 사용된다.

이 약제들은 오심, 설사, 체중 감소 등의 부작용이 있어 사용 시 주의를 요하며 대부분의 부작용은 약물 중단 3개월 내에 호전되며 이 약제들끼리 병용해서는 안 된다.

이 약제들 중 theophylline의 부작용은 고용량(10mg/kg/일)을 사용하는 경우에 흔하지만, 용량을 주의하여 선택하고 부작용 발생을 잘 모니터링하면 줄일 수 있으며 일반적으로 계속 사용하다 보면 부작용이 경감되고 사라진다. 일반적인 부작용으로는 위장관 증상, 무른 변, 부정맥, 경련 발작 등이 있고 심지어는 사망하는 경우도 있다. 구역이나 구토는 가장 흔한 초기 부작용이다.

특히 혈청 theophylline 농도의 측정은 고용량을 사용하기 시작한 경우, 일상 용량에서 부작용을 보이는 경우, 치료 효과가 예상에 미치지 못하는 경우, theophylline의 대사에 영향을 주는 경우 등이다. 예를 들면, 발열, 임신, rifampicin 등은 테오필린 혈중 농도를 감소시키지만 간질환, 심부전, 일부 약제(cimetidine, 일부 quinolone계, 일부 macrolide계) 등은 부작용 위험을 증가시킨다. 특히 macrolide계 약제 추가 요법은 약화를 유의하게 감소시키는 효과를 보였다. 장기 사용 시 내성균 발현, 청력 저하 등의 부작용 우려가 있으므로 사용 시 신중을 기해야 한다.

## 참고자료

식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT, AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE(UPDATED 2016)

COPD 진료지침 2018 개정-대한결핵 및 호흡기학회

천식 진료지침 2015

Korean J Fam Pract. 2012;2:296-303

Korean J Fam Pract. 2012;2:304-310

J Korean Med Assoc 2014 February; 57(2): 155-158

The Korean Journal of Medicine: Vol. 77, No. 4, 2009

대한치과마취과학회지 : 2002; 2: 7 ~ 14

기타 인터넷 자료