



Pharmacotherapy Today

천식(asthma) 국내 약물요법 지침과 약물 정보

저자 박혜원

전북대학교병원 약제부

약학정보원 학술자문위원

개요

천식은 가변적인 호기 기류제한과 호흡곤란 등의 호흡기 증상이 나타나는 만성 기도 염증 질환이다. 천식 치료의 목표는 천식을 조절하여 일상생활을 잘 유지하며 급성악화나 부작용 발생, 사망 등을 최소화하는 것이다. 천식 치료 약물은 꾸준히 사용하는 질병 조절제와 필요 시 사용하는 증상 완화제로 구분할 수 있으며 환자 증상과 상황을 고려하여 5단계 접근법에 따라 치료제를 선택한다. 천식의 원인인 기도의 염증 치료를 위해 흡입 스테로이드제가 치료의 바탕이 되며 지속성 β_2 작용제가 포함된 복합제 사용을 권고한다. 환자의 증상 조절 상태에 따른 단계적인 치료 방법을 이용하며 부작용 여부, 증상 정도에 따라 류코트리엔 조절제, 항콜린 흡입제, 생물학적 제제, 면역치료 등을 사용할 수 있다. 증상 및 치료 반응 평가 시에는 환자의 흡입기 사용 기술 및 복약 순응도 평가가 이루어져야 한다.

키워드

천식, 기도 염증, 흡입 스테로이드제, β_2 작용제, 5단계 접근법

국내 천식 약물사용 현황

2018년 건강보험심사평가원에서 발표한 자료에 따르면, 천식으로 진료 받은 환자들을 대상으로 요양급여비용 청구 자료를 분석한 결과 천식 조절제 중 류코트리엔 조절제가 처방환자비율이 가장 많았다. 2017년 질병 조절제를 처방한 환자 비율은 류코트리엔 조절제는 47.8%였고, 그 다음으로 흡입 스테로이

드가 31.7%, 흡입 스테로이드+지속성 흡입 β_2 작용제가 19.4%로 뒤를 이었다. 2017년 기준으로 증상 완화제의 처방 비율은 지속성 흡입 β_2 작용제가 49.5%로 가장 많았고, 속효성 흡입 β_2 작용제가 43.9%, 항콜린제는 33.7%, xanthin 유도체가 30.4% 순이었다.

국내 천식 치료목표

천식은 호흡곤란, 천명, 기침, 가슴 답답함과 같은 가변적인 증상과 가역적인 호기 기류제한을 특징으로 하는 만성 호흡기 질환이다. 천식의 발병과 증상을 악화시키는 인자로 유전인자, 비만, 성별 등의 숙주인자와 꽃가루, 곰팡이, 집먼지진드기, 동물, 식품, 대기오염 등의 환경인자들이 있으며, 기도의 염증과 관련되어 기도의 협착과 기도 과민성을 보인다.

천식을 치료하기 위해 일차적으로 위험인자에 대한 노출을 감소시켜야 하지만 현실적으로 완전한 회피는 어려우므로 약물을 사용하여 치료 및 조절할 수 있다. 천식의 치료 목표는 첫째로 천식이 조절되는 상태에 도달하는 것과 정상적인 일상 활동을 유지할 수 있는 것, 두번째로 천식에 의한 사망, 급성 악화, 지속적인 기류제한, 약물 부작용을 최소화하는 것이다.

국내 천식 약물요법

1. 기본 치료

천식을 치료하기 위한 약물로 천식 조절을 위해 규칙적으로 사용하는 질병 조절제와 천식 증상 발생 시에 사용하여 증상을 경감시킬 수 있는 증상 완화제가 있다. 고용량의 약물로 치료 중에도 증상이 지속되거나 악화될 때에는 추가 치료제를 사용해 볼 수 있다.

표 1. 천식 치료 약제

질병조절제	증상완화제
흡입 스테로이드제	속효성 경구 β_2 작용제
흡입 스테로이드 + 지속성 흡입 β_2 작용제 복합제	경구 스테로이드

류코트리엔 조절제
항 IgE 항체, 항 IL-5/5R 항체, 항 IL-4R α 항체
면역치료
지속성 경구 β_2 작용제
경구 스테로이드
서방형 테오필린

흡입 항콜린제
속효성 테오필린
속효성 흡입 β_2 작용제

1. 천식의 진단

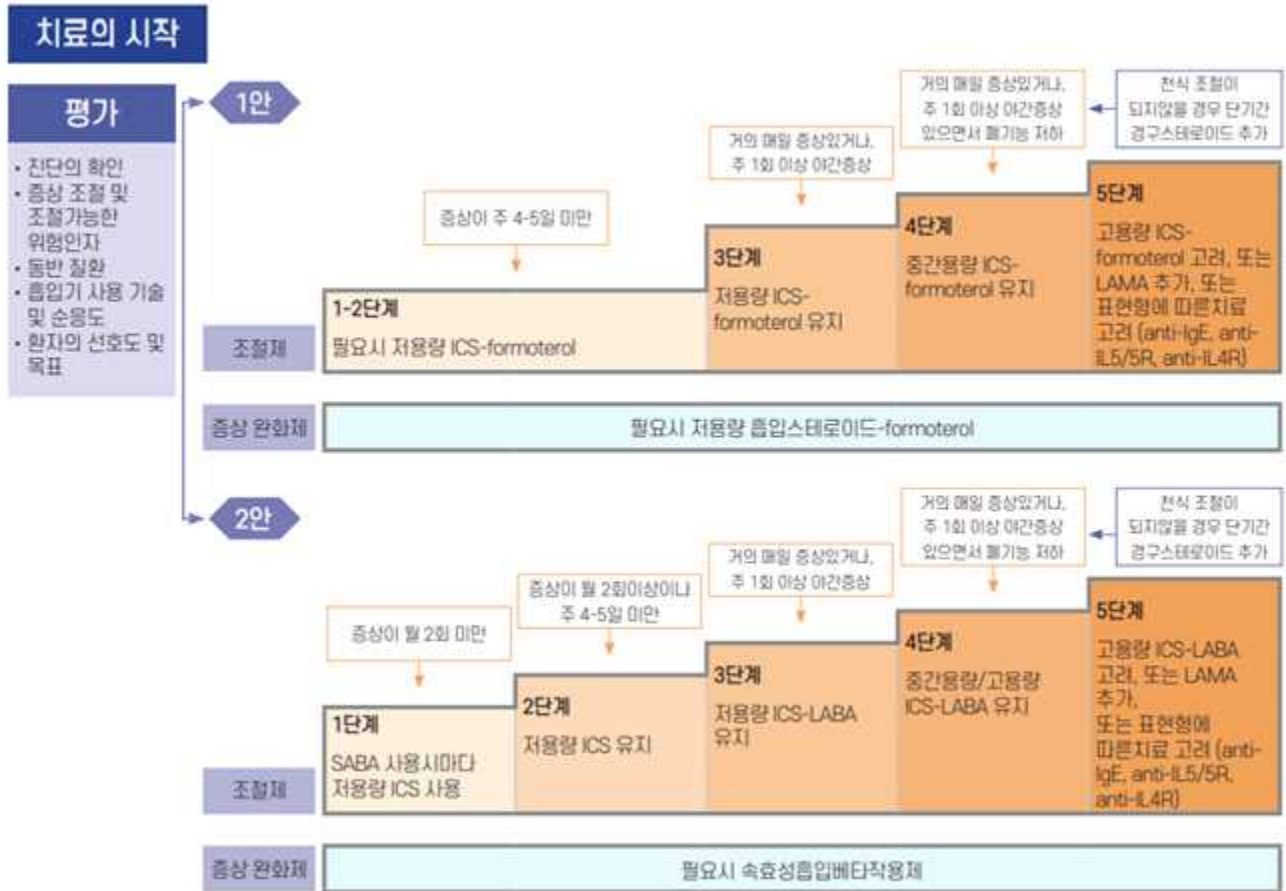
천식은 호흡곤란, 천명, 기침, 가슴 답답함 같은 호흡기 증상이 있을 때 폐기능 검사를 시행하여 진단할 수 있는데, 가변적인 호기 기류제한을 확인하기 위해 가장 흔히 사용하는 방법은 폐활량측정법(spirometry)이다. 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1), 강제폐활량(forced vital capacity, FVC), 최고호기유속(peak expiratory flow, PEF) 등의 수치를 참고할 수 있다. FEV1은 다른 질환에서도 감소할 수 있으므로 천식의 진단을 위해서는 FEV1/FVC의 비율이 감소되어 있는 폐쇄 이상을 확인하여야 한다. 정상 성인에서는 0.75-0.8 이상, 정상 소아에서는 0.8 이상이다. 또한, 기도 가역성 확인은 기관지 확장제 사용 후 또는 여러 상황에서 FEV1를 측정하여 변동 정도를 판단한 후 진단할 수 있다.

2. 초기 질병 조절

천식으로 진단된 후에는 5단계 치료 전략에 따라 흡입 스테로이드를 포함하는 질병 조절제를 선택하여 치료를 시작하며, 규칙적인 조절제 치료는 진단 후 가능한 즉시 시작해야 한다. 흡입 스테로이드 없이 속효성 β_2 작용제만 단독으로 사용하는 것은 더 이상 추천하지 않는다.

3. 천식 유지 치료

초기 치료 개시 후 천식 조절 및 치료 반응을 평가하여 약물을 조정할 수 있으며 단계적으로 접근하여 치료 단계를 올리거나 낮추어 볼 수 있다. 최신 진료지침에서는 약물 선택에서 1안과 2안으로 제시하고 있으며 흡입 스테로이드제가 치료의 기본을 이루고 있다.



(ICS: 흡입 스테로이드; LABA: 지속 흡입 베타2 작용제; SABA: 속효 흡입 베타2 작용제; LAMA: 지속 무스카린 수용체 차단제)

그림 1. 성인과 12세 이상의 청소년에서 천식 조절의 단계별 접근
[출처: 천식진료지침 2022]

4. 대체 조절제

세계 천식 기구(The Global initiative for Asthma, GINA)는 단계별로 대체 조절제를 제시하고 있다.

- 2단계: SABA 투여 시 저용량 ICS를 투여하거나 1일 1회 류코트리엔 조절제(LTRA) 또는 면역치료
- 3단계: 중간용량 ICS, LTRA, 면역치료
- 4단계: LAMA 또는 LTRA 또는 면역치료/고용량 ICS로 전환
- 5단계: 아지스로마이신(성인) 또는 LTRA 추가, 저용량 경구 스테로이드 추가(단 부작용 고려)

약물별 정보

1. 스테로이드제(Corticosteroids)

1) 흡입 스테로이드제(Inhaled Corticosteroid, ICS)

흡입 스테로이드는 항염증 효과를 보이는 약제로 천식 치료 시 가장 효과적인 질병 조절제로 사용된다. 기도에 직접 분사되어 국소적으로 치료하므로 부작용은 적으면서 효과적이다. 현재 beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, fluticasone furoate, fluticasone propionate, mometasone furoate가 사용되고 있으며 약제마다 효능과 생체이용률의 차이가 있을 수 있고 약물을 투입하는 기구에 따라 효능이 달라질 수도 있다. 흡입 스테로이드제는 단독 사용 또는 지속성 흡입 β_2 작용제와 복합제로 사용된다.

흡입 스테로이드제의 부작용은 국소적으로 구강 칸디다증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있고, 이는 정량분사흡입기 사용 시 스페이서를 사용하거나 약제 흡입 후 구강 세척 방법을 통해 줄일 수 있다. 전신 부작용은 장기간 고용량 흡입 스테로이드제를 사용하면 나타날 수 있는데, 피부 멍, 부신 억제, 골밀도 감소 등이 있다.

약제	저용량($\mu\text{g}/\text{일}$)	중간용량($\mu\text{g}/\text{일}$)	고용량($\mu\text{g}/\text{일}$)
Beclomethasone dipropionate (CFC)	200-500	>500-1,000	>1,000
Beclomethasone dipropionate (HFA)	100-200	>200-400	>400
Budesonide (DPI)	200-400	>400-800	>800
Budesonide (MDI)	200-400	>400-800	>800
Ciclesonide (HFA)	80-160	>160-320	>320
Fluticasone furoate (DPI)	100	100	200
Fluticasone propionate (DPI)	100-250	>250-500	>500
Fluticasone propionate (HFA)	100-250	>250-500	>500
Mometasone furoate	110-220	>220-440	>440

CFC: chlorofluorocarbony propellant; HFA: hydrofluoroalkane propellant; DPI: dry powder inhaler; MDI: metered-dose inhaler.

그림 2. 성인 흡입 스테로이드 일일 용량 약물간 비교

[출처. 천식진료지침 2022]

2) 전신 스테로이드제

전신 스테로이드제는 부작용 위험이 크기 때문에 가능한 장기간 사용은 피해야 하지만 천식이 조절되지 않는 경우에는 전신 부작용을 최소화하도록 노력하면서 사용해 볼 수 있다. 또한 일반적으로 증상 완화제로 사용하지는 않으나 심한 급성 악화 시에 사용해 볼 수 있으며 사용 중인 흡입 스테로이드는 지속 투여해야 한다. 이 때 주사제 보다는 경구 약제가 선호되는데 염류코티코이드 효과가 적고 반감기가 비교적 짧으며 횡문근 부작용이 적기 때문이다. 전신 스테로이드를 장기간 사용하면 골다공증, 고혈압, 당뇨, 시상하부-뇌하수체-부신축 억제, 백내장, 녹내장 등 발생할 수 있으므로 주의해야 한다.

2. β_2 작용제

β_2 교감신경 수용체를 자극하여 cyclic AMP를 증가시키고 기도평활근 수축을 억제한다.

1) 지속성 흡입 β_2 작용제(Long-acting beta2 agonist, LABA)

천식에 사용되는 지속성 흡입 β_2 작용제는 formoterol, salmeterol, vilanterol, indacaterol이 있으며 vilanterol과 indacaterol은 1일 1회 투여, formoterol과 salmeterol은 1일 2회 투여한다. Formoterol과 salmeterol은 기관지확장 효과와 기관지수축 예방효과는 유사하나 formoterol이 salmeterol보다 작용 시작이 빨라 formoterol이 포함된 복합제는 질병조절제 뿐만 아니라 증상완화제로 사용할 수 있다. 단 formoterol이 포함된 복합제로 치료 중인 환자만 사용 가능하다. 지속성 흡입 β_2 작용제는 단독으로 사용하는 것보다 흡입 스테로이드와 병용 시에 효과적이며 특히 salmeterol은 천식 관련 사망 위험을 증가시킬 가능성이 있다는 보고가 있어 미국 식약청과 캐나다 보건청은 지속성 흡입 β_2 작용제를 항상 흡입 스테로이드와 함께 사용하도록 권고하였다. 지속성 흡입 β_2 작용제의 부작용은 심혈관 자극, 골격근 진전, 저칼륨혈증 등이 있으나 경구제보다 부작용이 적다.

2) 속효성 흡입 β_2 작용제(Short-acting beta2 agonist, SABA)

속효성 흡입 β_2 작용제는 천식의 급성 증상 완화를 위해 사용되며 salbutamol, terbutaline 등이 있다. 천식 증상을 빠르게 호전시키지만 성인과 청소년에서 더 이상 단독 치료는 추천되지 않으며 필요할 때 최소한의 용량과 빈도로 사용하도록 한다. 초기 부작용으로 진전, 빈맥 등이 발생할 수 있으나 부작용에 대한 내성은 빠르게 생겨난다.

3) 경구 β_2 작용제

지속성 경구 β_2 작용제로 formoterol, salbutamol, terbutaline, bambuterol이 있으며 야간 천식 증상 감소효과가 있으나 작용 시작 속도가 느리고 심혈관 자극, 불안, 골격근 떨림 등의 부작용 위험이 속효성 보다 높아 권장되지 않는다. 다른 치료에도 천식이 조절되지 않아 추가적인 기관지 확장 효과가 필요할 때 드물게 사용한다.

속효성 경구 β_2 작용제는 흡입제의 투여가 불가능한 일부 환자에서만 고려할 수 있다.

경구 외에 패치 형태의 tulobuterol을 이용할 수 있으나 흡입 스테로이드를 사용하지 않으면서 지속성 β_2 작용제만 반복 사용하는 것은 추천하지 않는다.

3. 류코트리엔 조절제(Leukotriene receptor antagonist, LTRA)

기관지 수축 효과가 있는 류코트리엔 D₄-수용체 길항제로 montelukast, pranlukast, zafirlukast등이 있으며 기관지 확장 효과, 기침 같은 천식 증상 완화 및 기도 염증 완화와 폐기능 개선 효과가 있다. 일부 경증 지속 천식 환자에게 흡입 스테로이드 대신 사용할 수 있으나 단독 사용은 흡입 스테로이드보다 효과가 적다. 흡입 스테로이드로 조절이 되지 않을 때 추가하면 증상 조절에 도움이 될 수 있지만 지속 흡입 β_2 작용제보다 효과는 적다.

부작용은 거의 없으나 두통, 어지러움, 피로감 등 가벼운 중추신경계 부작용이 매우 드물게 발생할 수 있다. 최근 montelukast 사용과 자살 충동을 포함한 정신 건강 부작용 사이의 연관성이 보고되어 미국 식품 의약국(Food and Drug Administration, FDA)은 2020년 3월 이에 대해 경고하였고, 위험 대비 이익을 반드시 고려한 후 환자와 상의하여 사용하도록 하였다.

4. 크산틴계 약물(Xanthin derivatives)

Methylxanthine은 non-selective phosphodiesterase 억제제로 기관지 확장 효과를 보이며 theophylline은 저용량에서 어느 정도 항염증 작용도 있다. 하지만 흡입 스테로이드와 지속형 β_2 작용제보다 효과가 적어 사용량은 줄고 있다. Theophylline의 부작용은 고용량 사용 시 나타나고 초기 부작용으로는 구역, 구토 증상을 보이며, 위장관 증상, 빈맥, 부정맥, 경련발작 등이 있다. Theophylline은 간의 cytochrome P450 mixed-function oxidase microsomal enzyme을 통해 주로 대사되는데 발열, 임

신, 항결핵제 등은 theophylline 혈중 농도를 감소시키지만, 간질환, 심부전, cimetidine과 같은 일부 약제는 부작용 위험을 증가시킨다. 부작용을 보이거나 치료 효과가 미비할 때에는 혈청 theophylline 농도를 측정해야 한다.

5. 생물학적 제제

1) 항 IgE 항체

Immunoglobulin E (IgE)가 비만세포와 호염기성구에 존재하는 IgE 수용체에 결합하는 것을 억제하는 단클론 항체로, omalizumab 이 있으며 5단계 천식 치료에도 잘 조절되지 않는 6세 이상의 알레르기 중증 천식 환자에게 투여할 수 있다. 치료 시작 전 IgE 기저치와 체중에 따라 용량과 주사 간격을 정하여 매 2~4주마다 피하로 주사한다. 가장 흔한 부작용이 주사부위 피부 반응으로 나타나는 대체로 안전한 약물이지만, 아나필락시스가 발생할 수 있으니 주사 후 30분~2시간 동안은 잘 관찰해야 한다.

2) 항 IL-5/5R항체

Interleukin-5 (IL-5)는 호산구의 성장과 생존에 필수적인 2형 사이토카인으로, IL-5 또는 그 수용체에 대한 항체 치료는 중증 호산구 천식 환자에서 추가할 수 있다. 현재 국내 18세 이상 성인에게 3가지 약물이 허가되었다. Mepolizumab은 항 IL-5 항체로 매달 100mg 피하 주사하며 최소 4개월 후 치료 효과를 평가한다. Reslizumab도 항 IL-5 항체이며 매 4주마다 3mg/kg 정맥으로 주사하는데 아나필락시스가 보고되었으므로 주의가 필요하다. Benralizumab은 호산구의 IL-5 α 수용체에 직접적으로 결합해 자연살해세포(NK cell)를 유인하여 세포사멸을 유도한다. 첫 3번은 4주 간격으로 30mg, 이후에는 8주 간격으로 피하 주사한다.

3) 항 IL-4R α 항체

IL-4 수용체 α 에 대한 단클론 IgG4 항체로 IL-4와 IL-13의 신호전달을 동시에 억제하며 잘 조절되지 않는 12세 이상의 중증 호산구 천식 환자에게 추가할 수 있다. Dupilumab이 사용 중이며, 스테로이드 의존성 중증 천식 환자에게 첫번째 600mg 피하 주사 후 2주 간격으로 300mg으로 투여하며, 스테로이드 비의존성 중증 천식 환자에게는 400mg 또는 600mg 피하 주사 후 2주 간격으로 200mg 또는 300mg으로 투여한다. 가장 흔한 부작용은 주사부위 피부 반응이고, 일시적인 호산구 증가증이 나타날 수 있다.

6. 면역요법

면역 요법은 원인 알레르겐에 의한 IgE 매개반응과 증상과의 연관이 확실한 경우 대상이 되며 5세 미만에는 권장되지 않는다. 전신 면역질환이나 악성종양이 있는 경우, 과민반응 발생 시 에피네프린의 사용이 불가능한 경우, 베타차단제를 매일 복용하여야 하는 경우는 금기이다.

피하면역요법과 설하면역요법이 있으며 환자의 임상양상과 부합되는 알레르겐을 규명하여 시작한다. 피하면역요법에 사용하는 항원은 집먼지진드기, 꽃가루, 개, 고양이 등이 있고 아나필락시스 같은 심각한 부작용을 주의하며 실시한다. 설하면역요법은 피하면역요법에 비해 비교적 안전하고 부작용이 적으며 집먼지진드기 항원에 대해 실시했을 때 흡입 스테로이드의 용량을 낮추는 효과를 보였다. 설하면역요법의 흔한 부작용은 입술과 구강 점막의 가려움증이 있다.

7. 지속 항콜린 기관지 확장제

지속 항콜린 기관지 확장제인 tiotropium은 기관지 평활근의 type3 무스카린 수용체에서 아세틸콜린의 작용을 경쟁적 및 가역적으로 억제하여 기관지 확장을 유발한다. 흡입 스테로이드 등 질병 치료제를 사용하여도 증상이 조절되지 않고 기도 폐쇄가 지속될 때 추가하면 폐기능이 개선되고 증상완화제 사용을 줄일 수 있다. 또한 부정맥, 진전 등 β_2 작용제의 부작용이 있는 환자에서 기관지 확장제로 대체될 수 있지만 더 효과적이라는 근거는 부족하다. Tiotropium의 부작용은 구강건조, 쓴 맛, 복통, 변비, 발음 이상 등이 있다.

8. 기타

기타 천식 치료제로는 마크롤라이드 항생제가 항염증 효과로 인해 만성호흡기질환 악화를 감소시킨다고 알려졌다. 최근 azithromycin의 연구 결과 중증 환자의 급성 악화 감소 효과가 보고되었지만 QT연장, 청력 감소, 항생제 내성 등 부작용 발생 가능성이 있어서 천식치료 5단계에서 전문가의 판단으로 신중하게 사용해야 한다. 주 3회 250mg 또는 500mg를 최소 6개월 이상 유지하도록 권고하지만 아직 국내 급여 기준에는 해당되지 않아 환자의 동의를 얻어야 한다. 또한 면역억제제, 저용량 methotrexate 등도 중증 천식 환자를 대상으로 사용할 수는 있으나 부작용 빈도가 높아 스테로이드를 대신하기에는 불충분하다.

약사 Point

- 천식 치료에 흡입 스테로이드제가 중심이 되며 5단계의 접근법에 따라 환자의 상황을 고려하여 질병 조절제와 증상완화제를 선택할 수 있다.
- 흡입 스테로이드와 formoterol이 포함된 복합제 치료가 우선 권고되며 질병 조절제로 formoterol이 포함된 복합제를 사용할 때에만 증상 조절제로 같이 사용할 수 있다.
- 질병 조절제에 속효성 흡입 β_2 작용제는 더 이상 단독 사용을 권장하지 않는다.
- 소아는 선호되는 약물이 성인과 다를 수 있고 진료지침에서 제시하는 기준에 따라 선택하여 사용한다.
- 환자의 증상 평가에 흡입기 사용 기술과 복약 순응도, 부작용 여부를 같이 평가하여 꾸준한 치료가 유지될 수 있도록 해야 하며 이를 위한 약사의 복약 상담이 뒷받침되어야 한다.

참고문헌

1. 국내 천식 환자의 진료경향분석, 건강보험심사평가원 HIRA 정책동향, 2018; 12(5):40-52
2. 한국 천식진료지침 2021, 대한천식알레르기학회
3. 천식진료지침 2022, 대한결핵 및 호흡기학회
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (updated 2022), Global Initiative for Asthma
5. 약학정보원 <http://www.health.kr>
6. 약물치료학, 제4개정, 한국임상약학회