

중앙대학교 의과대학 내과학교실
최 병 휘

Update in Asthma Treatment

Byoung Whui Choi M.D.

Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Division of Pulmonology and Allergy

서 론

기관지천식은 원인 물질이나 어떤 자극에 의한 일차적으로 일어나는 기관지 경련에 의한 수축뿐 아니라, 병리적으로 기도의 만성적 염증을 동반한 기도 개형, 병태생리적으로 기관지 과민성과 임상적으로 가역적인 기도폐색이 특징인 질환으로 정립되었다^{1,3}. 그러므로 천식의 치료에서 단순히 기관지확장제만 필요시 투여하는 것은 잘못된 치료이다. 항염증제인 스테로이드(glucocorticosteroid)의 흡입요법을 초기 단계부터 시행하여 기도의 염증 및 기도 개형을 치료해야 한다. 또 병인에 관한 많은 연구에 의해 류코트린 엔 조절제 등 새로운 약제들이 개발되고 의공학의 발달로 새로운 흡입요법제 등이 개발되어 치료법에 커다란 변혁을 이루었음은 이미 잘 알려졌다^{1,3}.

기관지천식은 치료라는 개념에서 확장되어 관리라는 개념이 도입되어, 2002년 Global Initiative for Asthma (GINA)에서는 천식전문의들의 공의를 종합한 치료지침서인 Global Strategy for Asthma Management and Prevention을 발간하였다¹. 또한 우리나라도 여기에 걸맞게 2005년도에 들어서 새로운 지침서들이 발간되었다. 이런 지침서들에서 성공적인 관리의 7가지 목표를 정하고 6가지 부분의 천식 관리 계획 등으로 나누는 등 올바른 치료법을 제시하였다. 또 기관지천식의 장기간의 관리를 위해 환자의 중증

도에 따라 4 단계로 나누고 단계별로 치료하는 계단식 치료법을 표준 지침으로 확립하여 그래도 많은 의사들이 그에 따라 시행하려고 하고 있다. 그러나 치료 결과에 있어서는 여러 가지 이유에서 좋은 결과를 얻지 못하고 있으며 3 단계인 중등증 이상의 천식환자들은 완전조절에 도달하기 쉽지 않다. 즉 경증의 환자들에서는 치료법이 단순하여 쉽게 적용이 가능하고 치료 성적이 좋은 편이다. 그러나 3단계인 중등증 지속성 천식은 몇 가지 이상의 선택 치료가 동시에 제시하고 있으며, 실제로 적용에 있어서 까다로운 점이 적지 않다. 그리고 중등증 지속성 천식은 임상적으로 그렇게 심하지 않은 듯한데, 4단계인 중증과 더불어 완전 조절이 어렵다⁴.

최근 3 단계인 중등증 지속성 천식 환자들에서 좋은 성적을 얻기 위해 스테로이드흡입제와 지속성 베타-2 항진제 병용요법에 대한 많은 연구들이 진행되었고 진행하고 있다⁵⁻¹⁰. 이들 연구에 대한 최신의 결과를 살펴보고, 최근 개발중인 약제들의 전망을 알아보고자 한다. 또 알레르겐 면역요법을 포함한 면역조절요법(immunomodulation therapy) 역시 필요한 경우에 천식의 조절을 위한 보조적인 요법으로 이용될 수 있으며, 이 면역조절요법의 최신지견을 같이 알아보고자 한다.

1. 병용요법

기관지 천식의 3 단계인 중등증 지속성은 대부분의 천식 지침서에서 여러 가지의 치료의 선택이 있다. 즉 최근 완전 조절이 가능하지만 쉽지는 않다는 의미로 해석된다. 그러므로 여러 가지 약제를 동시에 투여하는 병용 투여로 치료 효과를 높히려는 시도를 하여

Address for Correspondence: **Byoung Whui Choi, M.D.**
65-207 Hangang-Ro 3 Ga, Yongsan-Gu, Seoul 140-757, Korea, Department of Internal Medicine, Chung-Ang University. Yongsan Hospital
Phone: +82-2-748-9878 Fax: +82-2-798-4745
E-mail: bwchoimd@cau.ac.kr

좋은 결과를 얻었다⁵⁻¹⁰. 즉 1) 흡입용 스테로이드제 (200- 1000 µg BDP or equivalent)와 지속성 흡입 베타-2 항진제를 매일 규칙적으로 사용하는 것을 최선의 기본 선택 치료로 하며 이외의 대체 치료법으로는 2) 흡입용 스테로이드제 (500 -1000µg BDP or equivalent) 와 서방형 테오필린, 3) 고용량 흡입용 스테로이드제 (> 1,0000 µg BDP or equivalent), 4) 흡입용 스테로이드제 (500 -1000 µg BDP or equivalent)와 류코트린엔 조절제 등이 있다. 이 중에서 어느 것을 사용하느냐는 약가, 환자의 상태 및 지역적인 차이가 있을 수 있다. 그러나 이들 중 1) 흡입용 스테로이드 (200-1000 µg BDP or equivalent)와 지속성 흡입 베타-2 항진제를 매일 규칙적으로 사용하는 병용요법이 가장 우수한 효과를 보인다는 것에는 이견이 없는 듯하다⁵⁻¹⁰.

흡입용 스테로이드제(200-1000 µg BDP or equivalent)와 지속성 흡입 베타-2 항진제의 병용요법은 서로 상승효과가 있다. 그 기전으로는 스테로이드는 1) 세포막에서 베타-2 수용체의 합성 증가, 2) 베타-2 수용체 하향조절의 감소, 3) 염증에 의한 베타-2 수용체의 연결풀립과 기능장애의 억제 등의 작용으로, 기관지확장 효과가 상승된다. 그리고 지속성 베타-2 항진제는 1)스테로이드 수용체의 핵전위의 증가, 2) 스테로이드 수용체의 핵내 거주 시간 증가, 3) 스테로이드 수용체 활성화를 전처치하여, 항염증 효과가 증진된다. 그러므로 각 약제는 서로 효과를 상승시켜 각각의 효과를 더한 것보다 더 증진되어 이 둘의 병용요법이 흡입용 스테로이드의 용량을 증가시키는 치료법이나 다른 약제들의 병용요법 보다 우수한 효과를 보인다.

이 두 약제의 병용요법에도 약제 투여방법(delivery)의 발전이 있어 흡입용 스테로이드제와 지속성 흡입 베타-2 항진제를 병용하는 경우에 두 개의 흡입제로 쓰는 경우인 병용제(concurrent drugs)와 한 개의 흡입제인 병합제(combination)가 개발되었다. 기관지천식은 대부분 장기간의 치료를 요하므로 약제의 효과와 더불어 환자의 순응도도 치료 효과에 미치는 중요한 인자이다. 두 개의 흡입제로 쓰는 병용제와 한 개의 흡입제인 병합제를 비교 연구한 보고에서 한

개의 흡입제인 병합제가 더 좋은 결과를 보이고 있다. 이 기전으로는 1) 두 약제의 상승 효과(synergy)와 더불어 2) 한 번 흡입하므로 두 번을 따로 흡입하기 보다 사용이 간편하여 환자로 하여금 순응도(compliance)를 높이고, 또 3) 동시의 흡입되므로 두 약제가 동침착(codeposition)되어 효과가 더 증가된다.

2. 병합제(combination)의 실제 사용

병합제는 현재 fluticasone/salmeterol(Seretide) 와 budesonide/formoterol(Symbicort)가 대표적으로 사용되고 있다. 이들의 비교 연구는 꽤 많은 편이나 장단점이 있다고 생각한다. 최근의 연구에서는 스테로이드의 용량고정법(fixed dose)과 용량조절법(adjustable dose)의 효과에 대한 논란이 많다. 용량고정법은 조절이 되면 정해진 용량을 지속적으로 사용하면서 베타 항진제 및 경구 스테로이드를 필요시 사용하는 치료법이며, 용량조절법은 일단 조절이 되면 흡입 용량을 줄이고 증상이 악화되면 환자 임의로 용량을 올리고 필요시 베타 항진제 및 경구 스테로이드를 사용하는 치료법이다. 이들의 대표적인 연구는 Astra-Zeneca의 SMART(Symbicort Maintenance And Reliever Therapy) 계획의 하나인 The COSMOS Study⁸와 GSK의 The CONCEPT Trial¹⁰이다.

The COSMOS Study 는 의사에 의해 조절 용량을 결정하고, Seretide군은 Seretide 500/50, Seretide 250/50, Seretide 100/50을 2회 흡입하는 3군으로, Salbutamol을 필요시 사용하며, Symbicort 군은 Symbicort 160/4.5 초기단계에 하루 2번 매번 2회 흡입, 하루 2번 매번 1회 흡입하는 2군으로 필요시 Symbicort 160/4.5를 8 회까지 흡입하도록 하였다.

이 보고서에서는 Symbicort 군이 1) 악화의 위험성과 위험률을 낮추었다. 2) 필요시 사용 약제와 증상완화제를 적게 사용하였다. 3) 기관지확장제후 호기 유속이 높았다. 4) 흡입스테로이드 량은 비슷하나 경구 스테로이드의 용량은 감소하였다.

The CONCEPT Trial은 Symbicort 군은 초기단계에 1일 2번 2회 흡입을 하였다. 증상이 잘 조절되면 1일 2번 1회 방식으로 감량였고, 증상이 잘 조절되지

않으면, 1일 2번 4회 흡입하여 7일 또는 14일간 용량을 유지하였다. Seretide군은 Seretide 250/50를 2회 흡입하고, Salbutamol을 필요시 사용하였다.

이들의 보고에 의하면 1)경증 및 중등증 천식환자에서 Seretide 250/50 2회 흡입은 1년 동안에 85% 이상에서 조절이 되었다. 2)증상에 따른 Symbicort 흡입은 80%이상에서 1일1회로 줄일 수는 있었으나 천식조절에는 적절하지 않았다. 3) 유지 용량의 감소는 천식 주간 증상이 증가하고 악화가 많아지고, 경구 프레드니손이 증가하였다. 결론적으로 증상에 따른 용량조절법은 증상의 악화가 더 많고 스테로이드의 사용이 많다고 하였다.

세레타이드와 심비코트를 고정 용량으로 흡입한 연구는 다양하며, 두 연구에서는 세레타이드250과 심비코트400를 직접 비교하였고, 두 약물간의 큰 차이는 없었다. COSMOS 연구는 Seretide를 3군으로 Symbicort 군은 2군으로 분류하여 환자의 기본적인 스테로이드의 사용량이 동일하지 않았다. CONCEPT 연구는 COSMOS 연구와는 달리 지속성 천식환자를 대상으로 무작위 이중 맹검 대조시험 기준을 따른 최초의 직접 비교 연구이며, Symbicort는 실제로 임상적 일반 치료용량을 따라 두 약물의 효과를 비교했다고 주장하고 있다. 그러나 초기 치료시 조절되는 용량은 등력성(equipotent) 용량으로 하였으나 유지 치료시에는 Symbicort 군에서는 상대적으로 저용량에서 시작하였다.

천식 환자들에서 스테로이드흡입제와 지속성 베타-2 항진제 병용요법에서 병합제의 우수성은 인정되고 있다. 그러나 용량고정법(fixed dose)와 용량조절법(adjustable dose)의 효과에 대한 더 많은 임상연구가 필요하다고 생각한다.

3. 개발 중인 약제들

병합제의 개발과 류코트린엔 조절제 등의 새로운 항염증제의 개발로 천식의 조절은 많이 향상되었다. 그러나 아직도 완전 조절을 위해서는 부작용이 많은 경구용 스테로이드가 필요하기도 하며, 이를 잘 사용

하여도 30-40% 이상에서 완전 조절에 도달하기 어렵다. 완전 조절, 혹은 완치를 위하여 아직도 새로운 약제의 개발이 필요하다¹¹. 이러한 약제들 중에서 비교적 전망이 있는 약제들을 알아보면 다음과 같다.

1) 기관지확장제

최근 기관지 확장제로는 phosphodiesterase III/IV 억제제, PGE2 와 그 수용체 길항제, 항콜린제 등이 임상 시험 중이다. Roflumilast가 만성폐쇄성 폐질환에서 유용하며, 우리나라에서 임상시험 중이며, 기관지천식에서도 효과가 있을 것으로 기대한다¹²⁻¹³. R-isomer로 만 구성된 베타-2 항진제, D2 도파민 수용체와 베타-2 수용체를 동시에 자극하는 Viozan, potassium channel opener, 세포내 cGMP를 상승시키는 natriuretic peptide 인 Urodilatin 등이 새로운 기관지확장제로 연구가 되고 있다¹⁴⁻¹⁵.

2) 스테로이드

Ciclesonide는 흡입용 스테로이드로 기도 내에서 esterase에 의해 활성화 되어 약효를 나타내어 구강 내 부작용이 없어 고농도로 기도내 투여가 가능하며, 내재성 cortisol 에 대한 억제가 없는 장점이 있다¹⁶. 우리나라에서 임상연구가 종료되어 곧 시판될 예정이다. 이외에도 loteprednol etabonate(Astra), WO 724365(GSK), RU24858(GSK) 등이 연구 중이다¹⁷.

3) 화학매체 억제제 및 길항제

Kinin 수용체인 B2 수용체 길항제인 Iactibant 가 폐기능을 호전시키나 임상적 증상의 완화는 유의하지 않았다. 기도상피에서 분비되는 endothelin-1 길항제, tachykinin 수용체 길항제 등이 연구 중이다¹⁸.

4) 단백효소 억제제

Tryptase 억제제인 APC3665는 항원유발 후기 반응을 억제하고 제2 상 임상연구에서 중등증 천식환자에서 유의한 호전을 보이므로 임상적 가능성이 보인다¹⁹. Matrix metalloproteinase(MMP) 억제제인 marimaster도 임상 연구 중이다²⁰.

4. 면역조절요법(immunomodulation therapy)의 최신지견

1) 새로운 알레르겐 면역요법(allergen specific immunotherapy, AST)

알레르겐 면역요법은 필요한 경우에 천식의 조절을 위한 보조적인 요법으로 이용될 수 있으나, 몇 가지 제한점이 있다. 첫째, 부작용으로 국소 또는 전신적 알레르기 반응의 위험성이 있다. 즉 주사 부위나 전신에 두드러기가 나타날 수 있고, 알레르기 질환이 악화되기도 하고 심하면 ана필락시스를 일으킬 수도 있다. 둘째, 알레르겐 투여 경로가 피하주사이기 때문에 환자가 불편하고 특히 5세 이하 소아에서 시행하기 어렵다. 셋째, 유지치료가 3~5년으로 길며 치료 종결 후 재발할 수 있는 단점 등이 있다²¹⁻²³. 알레르겐을 이용한 새로운 면역요법은 다음과 같다.

(1) 저알레르겐성 알레르겐(hypoallergenic allergen)

알레르겐 면역요법의 부작용은 주로 B 림프구 매개에 의하므로, T 세포 항원결정기(epitope)는 유지하면서 B 세포 항원결정기를 최소화하면 부작용을 줄일 수 있다. 즉 면역원성을 높이고 반응성을 줄이는 저알레르겐성 알레르겐을 만들려는 시도가 여러 방면으로 시도되고 있다²⁴⁻²⁸(Table 1).

화학적 변형(chemical modification)은 주사 부위에서 알레르겐의 방출을 저해하려는 목적으로 광물성 기름(mineral oil) 또는 alum precipitation, urea denaturation, polyethylene glycol과 알레르겐 결합(allergen conjugation) 등의 방법으로 시작되었다. Marsh 등은 알레르겐을 알데하이드로 처리해서 IgE 저결합능(low IgE-binding capacity)의 알레르겐을 만들었다. 그러나 알레르겐의 변형은 알레르겐 추출물을 이용하기 때문에 B 항원결정기를 완전히 파괴할 수 없어 부작용의 위험이 있고, T 세포 항원결정기의 일부가 파괴되는 단점이 있다.

최근 재조합 기술의 발달에 힘입어 알레르겐 제조를 위한 시도가 이루어지고 있다. 세균, 효모세포,

곤충세포 등을 숙주 세포로 하여 알레르겐이 신호화(encoding)된 DNA를 주형(template)으로 유전자 재조합 알레르겐을 제조할 수 있다. 현재 자작나무 꽃가루, 집먼지진드기 등이 개발되어 거의 임상 사용 단계에 와 있다. 이러한 재조합 알레르겐은 ана필락시스 같은 전신성 부작용을 줄이고 고농도의 알레르겐을 부작용 없이 횡수를 줄여서 투여할 수 있는 장점이 있다. 그러나 합성 알레르겐은 단백질 생성 과정이 없어 자연알레르겐(natural allergen)과 구조적 차이가 있어 임상적으로 다른 효과를 가져 올 수 있다. 즉 합성된 주요 알레르겐으로 면역치료를 한 경우가 자연 알레르겐 전체를 추출액으로 치료한 경우에 비해 효과가 적을 수도 있어 주의를 요한다. 재조합 DNA 기술을 응용하여 T 세포 항원결정기만을 재조합 하고, IgE 결합부위를 제거하거나 변형할 수 있게 되었다. 쑥 꽃가루의 T 세포 항원결정기를 이용한 면역요법이 알레르기환자에서 효과가 입증된 보고가 있다.

최근 알레르겐 단백을 신호화한 플라스미드(plasmid) DNA(pDNA)를 주사하는 방법이 연구되고 있다. DNA 백신의 경우 알레르겐의 cDNA 연쇄(sequence)를 플라스미드에 이입시킨 후 이를 생체 내로 주사하면 cDNA는 숙주의 염색체에 들어가서 숙주 세포내로 알레르겐 펩타이드들을 생성하게 되며, 이들은 외부에서 들어온 알레르겐과는 달리 MHC class I 분자를 통해 CD8+ T-림프구에 전달되어 면역반응의 억제가 유도된다. DNA 백신은 단백질에 비해 자주 주사할 필요가 없고 강력한 Th1 반응을 일으키는 장점이 있으나 아직 사람에서 실행한 보고는 없다.

Table 1. Strategies for allergen modification

Chemical modification of allergens
Targetion disulfide bonds in allergens to change their conformation(and therefore B-cell epitopes)
Mutagenesis or deletion of B-cell epitopes
Fragmentation of allergens
Oligomerization of allergens
Administration of peptides, or altered peptide ligands, based on T cell epitopes

Table 2. Recent adjuvants for allergen immunotherapy

Immunostimulatory DNA
Monophosphoryl lipid A
Aluminium hydroxide (alum)
Carbohydrate-based particle
Microencapsulated allergen preparation
Killed bacteria

2) 보조제(Adjuvants)

보조제는 저 용량의 알레르겐으로 부작용은 최소화 하면서 면역원성(immunogenicity)을 향상하기 위해서 이전부터 사용되어 왔다. 최근 몇 가지 새로운 보조제가 개발 연구되고 있다(Table 2)²⁹. Immunostimulatory DNA sequence (ISS)가 갖고 있는 CpG motifs는 강력한 Th1 반응을 유도한다. ISS가 항원제 공세포를 TLR9을 통해 자극하면 IL-12 형성이 증가되어 Th0 림프구를 Th1 림프구로 분화시키는 특징이 있다³⁰. 특히 알레르겐과 ISS를 연결하여 주입하면 같은 항원제공세포에 작용하여 Th1 반응을 더욱 강화하게 된다. 최근 Creticos 등은 알레르기 비염 환자에서 두드러기쑥 꽃가루 Amb a 1과 ISS(AIC)를 이용한 면역 치료를 하여 안전하고 효과적인 결과를 보고한 바 있다³⁰. Monophosphoryl lipid A(MPL)은 Salmonella Minnesota 세포벽에서 추출한 lipopolysaccharide로 Th1 반응을 일으킨다. 최근 꽃가루 알레르기 소아 환자를 대상으로 MPL을 보조제로 이용하여 단기간 면역치료가 시도된 바 있다³¹. Alum은 오래 전부터 사용되어 동물 실험에서 Th2 response를 억제하지만 실제 사람에서는 이러한 효과보다는 알레르겐의 흡수를 지연시킨다.

이외에 carbohydrate-based particle, microencapsulated allergen preparation, killed bacteria 등의 새로운 보조제가 있으나, 이들에 대한 비교 임상 연구가 없다.

3) 투여경로

현재 알레르겐을 주입하는 방법으로 피하주사가 일반적으로 쓰이고 있으나 환자가 불편하다는 단점이 있다. 그래서 다른 주입 경로 즉, 설하(sublingual)나 경구(oral), 비강내(intranasal) 주입도 시도되고 있

Table 3. Immunomodulatory treatment

Targeting the IgE antibody
Augmenting the T helper type 1 response
IFN
IL-12
CpG immunotherapy
IL-18
Inhibiting the T helper type 2 response
Soluble recombinant human IL-4 receptor
Anti-IL-5 monoclonal antibody
Anti-IL-9 monoclonal antibody
Anti-IL-13 monoclonal antibody
Targeting chemokine receptors
Anti-CCR3 monoclonal antibody
CXCR4 antagonist
Targeting transcription factors in Th1 and Th2
Differentiation
T-bet
STAT-6
GATA-3

는데 효능이 확실히 입증되지 못한 상태이다³². 최근 설하 면역요법이 환자에게 불편감을 주지 않을 뿐만 아니라 효과적이라는 보고들이 있다.

2) 새로운 면역조절 치료(immunomodulatory treatment)

알레르기의 면역 기전이 밝혀짐에 따라 이를 표적으로 하는 많은 면역조절 치료가 시도되고 있다(Table 3)³³⁻³⁵.

(1) 항IgE 단클론 항체(Anti-IgE monoclonal antibody; omalizumab, rhuMAb-E25)

항 IgE 항체 치료는 최근 미국 FDA에서 공인을 받고 실제 임상에서 사용되고 있다³⁶⁻³⁸. 항 IgE 항체의 표면에 IgE 결합을 억제한다. 실제 알레르기 비염이나 천식 환자에서 효과가 입증되고 있으며, 비만세포나 호염기구 표면에 이미 부착된 IgE와는 결합하지 않아 아나필락시스 위험성이 없고 항체·항원 면역복합체에 의한 부작용도 없는 것으로 알려져 있다. 흡입용 스테로이드 양을 감소시켰으며, 천식악화(38%)나

응급실 내원(47%)을 감소시키는 등의 효과가 있으나 경제성의 문제가 있다.

(2) T 세포의 면역 조절

Keliximab (IDEC CE9.1)은 Anti-CD4 monoclonal antibody로, 천식환자의 정맥내 투여로 말초혈액에서 CD+ T 세포를 억제시키고, 폐기능을 호전시켜, 스테로이드 의존성 중증 천식에서 사용될 가능성을 보였다³⁹. Suplatast tosilate(IPD)는 Th2 cytokine 억제제로, 경구 투여로 효과를 보였으며, mycobacterial immunization(BCG revaccination)은 아직도 논란이 있다⁴⁰⁻⁴². CpG DNA sequence, CpG oligodeoxy-nucleotide 등이 연구되고 있다⁴³.

(3) 기타

항 IL-5 항체인 SB-240563는 호산구를 유의하게 감소시키나 기도 과민성에는 효과가 없었으며,

IL-4 수용체, IL-12, IL-18, anti-IL-9, anti-IL-13 등이 연구되고 있다⁴³⁻⁴⁸. CCR3길항제, anti-eotaxin 1 Ab (CAT-213) 등은 chemokine 길항제로 연구 중이며, lymphocyte function antigen-1(LFA-1) alph chain 인 CD11a 에 대한 항체인 Efalizomab 등도 시도되고 있다⁴⁹⁻⁵².

이외에 신호전달 체계에 관여하는 T-bet, GATA-3, STAT-6가 연구되고, 유전자 치료인 adenosine A1 수용체에 대한 EPI-20101의 저용량 흡입치료 와 VEGF 수용체인 Flt-1 mRNA 에 대한 ribozyme 인 Angiozyme 등도 치료 가능성을 보이고 있다⁵³.

맺는 말

기관지천식도 다른 알레르기질환과 같이 단시일에 쉽게 치료가 안 되는 만성 질환이다. 때로는 한 고비만 잘 넘기면 시간이 경과하면서 일생 약을 먹지 않아도 좋은 환자들도 있다. 그러나 증상만 적당히 조절하고 적절한 치료를 하지 않으면 만성폐쇄성폐질환으로 진행할 수 있다. 최근 항알레르기약제 등 여러 가지의 약제들과 투여 경로 및 병용요법 등의 개발로 부작용이 없이 좋은 치료 효과를 얻을 수 있으므로

적극적인 치료를 받도록 환자들에게 권하여야 한다. 그러나 아직도 많은 환자들이 완전 조절에 이르지 못했으며, 지속적인 치료 및 관리를 받아야 한다. 더욱이 규칙적인 투약이나 관리를 하여도 고혈압이나 당뇨병보다 증상의 변화가 심할 수 있다. 그러므로 기관지천식의 치료를 위하여 더 안전하고 더 효과적인 치료법의 개발이 필요하다.

기관지천식의 치료에 있어서 “2002년 GINA :Global Strategy for Asthma Management and Prevention”을 기준으로 사용할 수 있으나 이것이 최선의 치료라고는 할 수 없다. 이 지침서를 기준으로 치료와 관리를 시행하면서 환자 개개에 따른 특성을 충분히 고려하여 치료하여야 할 것으로 생각한다. 올바른 기관지천식의 치료를 위하여는 기관지천식의 병인과 올바른 병리기전을 이해하고 정확한 진단적인 방법 등을 숙지하여야만 가능하다. 그러므로 이제 기관지천식은 앓고 죽는 병이 아니며, 올바른 진단과 적극적인 치료 관리를 시행하면 많은 천식환자들이 완전 조절, 혹은 최소한 투약 혹은 투약을 하지 않고도 정상인과 같은 활동적인 생활이 가능할 수 있다고 생각한다.

참 고 문 헌

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention: National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health; 2002.
2. Hong es, Kim KY. Pathogenesis and epidemiology. Asthma and Allergic diseases. The Korean academy of asthma, allergy and clinical immunology. Gunja. Korea p 237-56:2002.
3. Korean guideline for the management of asthma. The Korean academy of asthma, allergy and clinical immunology. 2005
4. Bateman ED, Boushy HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? Am J Respir Crit Care Med 2004;170:836-44.
5. Pauwels RA, Lofdahl CG, Postma DS, Tatterfield AE, O'Byrne P, Barnes PJ, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. N Engl J Med 1997;337:1405-11.
6. O'Byrne PM, Barnes PJ, Rodriguez-Rosin R,

- Runnerstrom E, Sandstrom T, Svensson K, et al. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1392-7.
7. Zetterstrom O, Buhl R, Mellem H, Perpina M, Hedman J, O'Neill S, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. *Eur Respir J* 2001; 18:262-8.
 8. O'Byrne PM, Bisgaard H, Godard PP, Pistolesi M, Palmqvist M, Zhu Y, et al. Budesonide/formoterol combination therapy as both maintenance and reliever medication in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:129-36.
 9. Vogelmeier C, D'Urzo A, Pauwels R, Merino JM, Jaspal M, Butet S, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy: an effective asthma treatment option? *Eur Respir J* 2005;26: 819-28.
 10. Fitzgerald JM, Boulet LP, Follows RM. The CONCEPT trial: a 1-year, multicenter, randomized, double-blinded, double-dummy comparison of a stable dosing regimen of salmeterol/fluticasone propionate with an adjustable maintenance dosing regimen of formoterol/budesonide in adults with persistent asthma. *Clin Ther* 2005;27:393-406.
 11. Park CS. Perspective and potential treatment of asthma. In update in chronic airway diseases and clinical lung diseases. Respiratory research center. Catholic university of Korea. p 25-38. 2005
 12. Wollin L, Marx D, Wohlsen A, Beume R. Roflumilast inhibition of pulmonary leukotriene production and bronchoconstriction in ovalbumin-sensitized and -challenged Guinea pigs. *J Asthma* 2005;42:873-8.
 13. Bousquet J, Aubier M, Sastre J, Izquierdo JL, Adler LM, Hofbauer P, et al. Comparison of roflumilast, an oral anti-inflammatory, with beclomethasone dipropionate in the treatment of persistent asthma. *Allergy* 2006;61:72-8.
 14. Birrell MA, Crispino N, Hele DJ, Patel HJ, Yacoub MH, Barnes PJ, et al. Effect of dopamine receptor agonists on sensory nerve activity: possible therapeutic targets for the treatment of asthma and COPD. *Br J Pharmacol* 2002;136:620-8.
 15. Fluge T, Forssmann WG, Kunkel G, Schneider B, Mentz P, Forssmann K, et al. Bronchodilation using combined urodilatin-albuterol administration in asthma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Med Res* 1999;4:411-5.
 16. Szeffler S, Rohatagi S, Williams J, Lloyd M, Kundu S, Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005;128:1104-14.
 17. Szelenyi I, Hermann R, Petzold U, Pahl A, Hochhaus G. Possibilities in improvement of glucocorticoid treatments in asthma with special reference to lute-prednol etabonate. *Pharmazie* 2004;59:409-11.
 18. Akbary AM, Wirth KJ, Scholkens BA. Efficacy and tolerability of Icatibant (Hoe 140) in patients with moderately severe chronic bronchial asthma. *Immunopharmacology* 1996;33:238-42.
 19. Krishna MT, Chauhan A, Little L, Sampson K, Hawksworth R, Mant T, et al. Inhibition of mast cell tryptase by inhaled APC 366 attenuates allergen-induced late-phase airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:1039-45.
 20. Bruce C, Thomas PS. The effect of marimastat, a metalloprotease inhibitor, on allergen-induced asthmatic hyper-reactivity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;205:126-32.
 21. Lee SY. Allergen immunotherapy. Conventional immunotherapy and perspectives in new immunomodulatory treatment. *J Asthma Allergy Clin Immunol*. 2005;s419-23:25
 22. Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Mechanism of allergen-specific immunotherapy. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:195-203.
 23. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1013-23.
 24. Bloebaum RM, Grant JA, Sur S. Immunomodulation: the future of allergy and asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:63-7.
 25. Valenta R, Kraft D. From allergen structure to new forms of allergen-specific immunotherapy. *Curr Opin Immunol* 2002;14:718-27.
 26. Akdis CA, Blaser K. Bypassing IgE and targeting T cells for specific Immunotherapy of allergy. *Trends Immunol* 2001;22:175-8.
 27. Linhart B, Valenta R. Molecular design of allergy vaccines. *Curr Opin Immunol* 2005;17:646-55.
 28. Linhart B, Hartl A, Jahn-Schmid B, Verdini P, Keller W, Krauth MT, et al. A hybrid molecule resembling the epitope spectrum of grass pollen for allergy vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1010-6.
 29. Francis JN, Durham SR. Adjuvants for allergen immunotherapy: experimental results and clinical perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:543-8.
 30. Tulie MK, Fiset PO, Christodouloupoulos P, Vailancourt P, Desrosier M, Lavigne F, et al. A 1-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate immunotherapy decreases the nasal inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:235-41.
 31. Puggioni F, Durham SR, Frcis JN. monophophoryl

- lipid A(MPL) promotes allergen-induced immune deviation in favour of Th1 response. *Allergy* 2005; 60:678-84.
32. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:3-12.
 33. Akdis M, Blaser K, Akdis CA. T regulatory cells in allergy. *Chem Immunol Allergy* 2006;91:159-73.
 34. Radhakrishnan S, Iijima K, Kobayashi T, Kita H, Pease LR. Dendritic cells activated by cross-linking B7-DC (PD-L2) block inflammatory airway diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:668-74.
 35. Mathur M, Herrmann K, Qin Y, Gulmen F, Li X, Krimins R, et al. CD28 interactions with either CD80 or CD86 are sufficient to induce allergic airway inflammation in mice. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:498-509.
 36. Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy* 2005;60:302-8.
 37. Djukanovic R, Wilson SJ, Kraft M, Jarjour NN, Steel M, Chung KF, et al. Effects of treatment with anti-immunoglobulin E antibody omalizumab on airway inflammation in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:583-93.
 38. Holgate ST, Chuchalin AG, Herbert J, Lotvall J, Persson GB, Chung KF, et al. Efficacy and safety of a recombinant anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab) in severe allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:632-8.
 39. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, Barkans J, Compton CH, Barnes NC, et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J* 2001;18:45-52.
 40. Hoshino M, Fujita Y, Saji J, Inoue T, Nakagawa T, Miyazawa T. Effect of suplatast tosilate on goblet cell metaplasia in patients with asthma. *Allergy* 2005; 60:1394-400.
 41. Yokomura K, Suda T, Matsuda H, Hashizume H, Asada K, Suzuki K, et al. Suplatast tosilate alters DC1/DC2 balance in peripheral blood in bronchial asthma. *J Asthma* 2005;42:567-70.
 42. Choi IS, Koh YI. Effects of BCG revaccination on asthma. *Allergy* 2003;58:1114-6.
 43. Spiegelberg HL, Horner AA, Takabayashi K, Raz E. Allergen-immunostimulatory oligodeoxynucleotide conjugate: a novel allergoid for immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:547-51.
 44. Kips JC, O'Connor BJ, Langley SJ, Woodcock A, Kerstjens HA, Postma DS, et al. Effects of SCH55700 a humanized anti-human interleukin-5 antibody, in severe persistent asthma a pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1655-9.
 45. Flood-Page P, Menzies-Gow A, Phipps S, Ying S, Wangoo A, Ludwig MS, et al. Anti-IL-5 treatment reduces deposition of ECM proteins in the bronchial subepithelial basement membrane of mild atopic asthmatics. *J Clin Invest* 2003;112:1029-36.
 46. Borish LC, Nelson HS, Lanz MJ, Claussen L, Whitmore JB, Agosti JM, et al. Interleukin-4 receptor in moderate atopic asthma: a phase I/II randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1816-23.
 47. Kon OM, Sihra BS, Loh LC, Barkans J, Compton CH, Barnes NC, et al. The effects of an anti-CD4 monoclonal antibody, keliximab, on peripheral blood CD4+ T-cells in asthma. *Eur Respir J* 2001;18:45-52.
 48. Bryan SA, O'Connor BJ, Matti S, Leckie MJ, Kanabar V, Khan J, et al. Effects of recombinant human interleukin-12 on eosinophils, airway hyper responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2149-53.
 49. Erin EM, Williams TJ, Barnes PJ, Hansel TT. Eotaxin receptor (CCR3) antagonism in asthma and allergic disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2002;1:201-14.
 50. Dent G, Hadjicharalambous C, Yoshikawa T, Handy RL, Powell J, Anderson IK, et al. Contribution of eotaxin-1 to eosinophil chemotactic activity of moderate and severe asthmatic sputum. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1110-7.
 51. Gauvreau GM, Becker AB, Boulet LP, Chakir J, Fick RB, Greene WL, et al. The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 331-8.
 52. The effects of an anti-CD11a mAb, efalizumab, on allergen-induced airway responses and airway inflammation in subjects with atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:331-8.
 53. Sandberg JA, Parker VP, Blanchard KS, Sweedler D, Powell JA, Kachensky A, et al. Pharmacokinetics and tolerability of an antiangiogenic ribozyme (ANGIOZ YME) in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2000;40:1462-9.