

## 소아 천식 치료의 국외 보완대체의학 임상 연구 동향

방미란 · 김장현 · 민상연

동국대학교 한의과대학 소아과교실

### Abstract

## The Trends in Foreign Clinical Trials for Pediatric Asthma in Complementary and Alternative Medicine

Bang Mi Ran · Kim Jang Hyun · Min Sang Yeon

*Department of Pediatrics, College of Oriental Medicine, Dongguk University*

### Objectives

The purpose of this study is to analyze the trends in foreign clinical trials for pediatric asthma in complementary and alternative medicine (CAM)

### Methods

We reviewed 31 randomized controlled trials (RCT) for pediatric asthma treatment in CAM published from 2005 to 2015 in PubMed and analyzed their treatments, compounds of herbal medicines, acupoints, methods of assessment, and treatment results.

### Results

The treatments used in the studies were herbal medicines, acupuncture, acupoint application, breathing training, supplement, normocaloric diet, yoga, massage therapy, and art therapy. The frequently used herbs were *Asari Herba Cum Radix* (細辛), *Ephedrae Herba* (麻黃), *Astragali Radix* (黃芪). The most common acupoints were Feishu (肺俞, BL13). The methods of assessment in pediatric asthma were symptom scale, questionnaire of Quality of Life, lung function test, laboratory studies, and medication usage. In 28 out of 31 studies, treatment group gets better than non-treated group.

### Conclusions

This study shows that CAM is effective in treating pediatric asthma. More clinical studies using objective outcome measures are needed to prove its efficacy clearly.

**Key words** : Pediatric asthma, Complementary and alternative medicine, Clinical trial study

## I. Introduction

천식은 소아의 흔한 만성 질환으로 기도의 염증에 의해 발생한 기관지 폐쇄를 특징으로 하며, 만성 호흡기 질환인 알레르기 천식이 대표적인 임상 양상이다<sup>1)</sup>. 2000년에 시행된 국제 소아 천식 및 알레르기 연구 (International Study of Asthma and Allergy in Childhood, ISAAC)에 의하면 우리나라의 소아 천식 유병률은 6-12세에서 9.1%, 12-15세에서 5.3%로 1995년에 시행된 연구에 비해 증가를 보였다<sup>2)</sup>. 천식으로 인해 일상생활의 지장, 치료비 부담, 폐기능 저하, 천식 악화로 인한 반복 입원 등 삶의 질이 저하되기 때문에 조기에 적극적인 대처와 관리가 필요하다<sup>3)</sup>.

천식의 발병기전으로서 과거에는 기관지의 수축 (bronchoconstriction)에 초점을 두었으나 현재는 기도의 염증성 변화가 일차적으로 중요한 역할을 하고 있으며 알레르겐이나 기타 자극에 의하여 일어난 기도의 염증이 기관지의 과반응 (hyper responsiveness)과 기도의 폐쇄를 일으키는 것으로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 따라서 흡입 코르티코스테로이드 (Inhaled corticosteroids 이하 ICS)의 지속적인 투여가 천식 치료의 기본으로 되어있다<sup>5)</sup>.

천식 치료에 대한 지침은 Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>6)</sup>와 미국 National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)의 Expert Panel Report 3 (EPR 3)<sup>7)</sup>가 있는데 국내에서는 GINA지침에 기반 하여 천식의 진료 지침이 개발되어 이용되고 있다. 이 가이드라인은 천식의 증상에 따라 네 단계의 중등도로 나누고 이에 대한 단계별 치료를 통하여 long term control과 quick relief를 목표로 하고 있다.

ICS와 같은 질병조절제는 만성 천식의 소아에게 증상 개선 효과를 보임에도 불구하고, ICS의 장기간 사용은 신장속도 저하, 구강칸디다증, 발성장애, 기침 등의 잠재적인 부작용과 합병증이 있다<sup>8)</sup>. 이러한 기존 천식 치료약물의 한계로 한약, 침치료, 호흡훈련, 요가와 같은 보완대체의학 치료가 최근 천식 치료에서 유행하고 있다. 미국<sup>9)</sup>, 중국<sup>10)</sup>, 대만<sup>11)</sup> 등의 국가에서도 소아천식에 대한 보완대체의학 치료에 관한 연구가 활발히 이루어지고 있어 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이에 본 연구에서는 외국에서 사용 중인 소아 천식의 보완대체의학 치료를 알아보고자 PubMed 검색을 통해 최근 10년간의 Randomized Controlled Trial (RCT)

연구들을 조사, 분석하여 약간의 지견을 얻었기에 이에 보고하는 바이다.

## II. Methods

2005년 1월부터 2015년 5월까지 발표된 소아 천식에 대한 논문 들을 조사하였다. PubMed에서 검색어는 'child asthma', 'pediatric asthma'와 'Complementary Medicine'으로 하였으며, 검색 조건은 기간영역에서는 published in the last 10 years, Species 영역에서는 Humans, Type of Article 영역에서는 Randomized Controlled Trial을 조건으로 검색하여 총 35편의 논문이 검색되었으며, 이중 소아 천식 치료의 보완대체의학의 효과 연구와 무관한 3편과 원문을 찾을 수 없는 논문 1편을 제외한 총 31편을 살펴보았다. 각 연구별 치료법, 처방, 경혈, 유효성 평가 방법, 치료결과 등을 조사하고 분석하였다.

## III. Results

### 1. 임상연구에 사용된 치료법

임상연구에 사용된 치료법으로는 한약 치료가 13편<sup>12-24)</sup>, 침치료가 4편<sup>25-8)</sup>, 혈위침부술이 7편<sup>29-35)</sup>, 그 중 한약치료와 혈위침부술을 병행한 연구가 1편<sup>19)</sup>, 혈위침부술과 뜸 치료를 병행한 연구가 2편<sup>29,32)</sup> 있었다. 호흡 운동에 관한 연구가 2편<sup>41,42)</sup>, 기타 식이보충제가 1편<sup>36)</sup>, 식이 조절 요법 1편<sup>37)</sup>, 요가<sup>38)</sup>, 마사지<sup>39)</sup> 미술치료<sup>40)</sup>에 대한 연구가 각각 1편이 있었다 (Fig. 1, Table 1).

### 2. 처방

각 연구에 사용된 한약 처방을 분석해본 결과, 10가지 이상의 약물로 구성된 처방이 5개, 5~9가지의 약물이 14개, 1가지로 구성된 처방이 2개로, 5~9가지의 약물로 배합한 처방을 사용한 논문이 가장 많이 있었다. 처방에 빈용된 약재는 細辛, 麻黃, 黃芪, 白芥子, 玄胡索, 半夏, 甘遂, 甘草, 生薑, 杏仁, 太子參, 款冬花, 黃芩, 地龍, 山藥, 丹蔘, 蘇子, 射干, 葶藶子, 防風의 순이었으며 약재별 사용빈도는 2회 이상 사용된 약물을 중심으로 Table 2에 정리하였다. 사용약재들을 분석해

Table 1. Intervention and Results of Studies

1 <sup>st</sup> Author	Intervention	Result
Li S <sup>12)</sup>	acute stage : Shegan (射干) mixture remission stage : Huangqi Bushen (黃芪補身) mixture	effective
Han JY <sup>13)</sup>	Biantong Huangqi Ointment (變通黃芪膏)	effective
Hu G <sup>14)</sup>	Pingchuan decoction (平喘湯) + Montelukast Sodium	effective
Huang T <sup>15)</sup>	Wuhu Decoction (五虎湯)	effective
Wong EL <sup>16)</sup>	CUF2	no significant difference
Chan CK <sup>17)</sup>	Ding Chuan Tang (定喘湯)	effective
Chang TT <sup>18)</sup>	STA-1	effective
Gao XA <sup>19)</sup>	Hailong Juanxiao Recipe combined with Kechuanping sticking on Yongquan acupoint (海龍鑼哮喘方合咳喘平湧泉穴位貼敷)	effective
Tahan F <sup>20)</sup>	Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630	effective
Lin Y <sup>21)</sup>	Astragalus	effective
Chen ZX <sup>22)</sup>	Shegan Mahuang Decoction (射干麻黃湯)	effective
Ren Q <sup>23)</sup>	Fangchuan (防喘) Mixture	effective
Liu NQ <sup>24)</sup>	Jianpi Yiqi Huoxue Decoction (健脾益氣活血湯)	effective
Karlson G <sup>25)</sup>	acupuncture	effective
Han J <sup>26)</sup>	acupuncture at Yuji (LU 10)	effective
Scheewe S <sup>27)</sup>	acupuncture	effective
Stockert K <sup>28)</sup>	laser acupuncture and probiotic treatment	effective
Tian HY <sup>29)</sup>	acupoint sticking + ginger-separated moxibustion	effective
Wu F <sup>30)</sup>	Xiaochuangao acupoint paste (消喘膏)	effective
Li YM <sup>31)</sup>	percutaneous absorption herbal patch	effective
Huang DE <sup>32)</sup>	ginger moxibustion plus acupoint sticking	no significant difference
Chen WH <sup>33)</sup>	application of Chinese medicine	effective
Lisheng L <sup>34)</sup>	point application of medicated cakes	effective
Chen J <sup>35)</sup>	acupoint electro-superconducting therapy with the pad containing Chinese herbal drugs	effective
Smith LJ <sup>36)</sup>	soy isoflavone supplement	no significant difference
Luna-Pech JA <sup>37)</sup>	program of normocaloric diet	effective
Tahan F <sup>38)</sup>	yoga	effective
Fattah MA <sup>39)</sup>	massage therapy	effective
Beebe A <sup>40)</sup>	art therapy	effective
Chiang IC <sup>41)</sup>	relaxation-breathing training	effective
Lima EV <sup>42)</sup>	inspiratory muscle training	effective

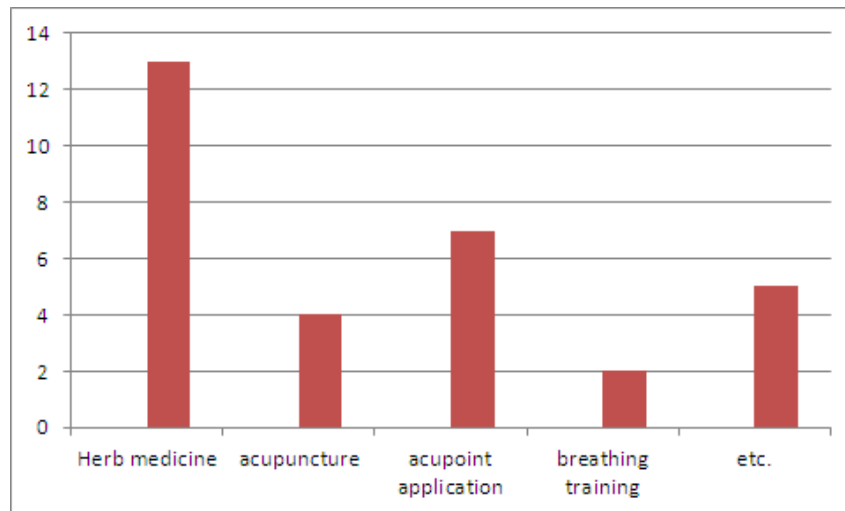


Fig. 1. The classification of interventions in each studies

Table 2. Frequency of Herbs in Prescription

Frequency	
9	細辛 ( <i>Asari Herba Cum Radix</i> )
8	麻黃 ( <i>Ephedrae Herba</i> ), 黃芪 ( <i>Astragali Radix</i> )
7	白芥子 ( <i>Sinapis Semen</i> )
6	玄胡索 ( <i>Corydalis Tuber</i> ), 半夏 ( <i>Pinelliae Rhizoma</i> ), 甘遂 ( <i>Euphorbiae Kansui Radix</i> ), 甘草 ( <i>Glycyrrhizae Radix</i> )
4	生薑 ( <i>Zingiberis Rhizoma Crudus</i> ), 杏仁 ( <i>Armeniacae Semen</i> ), 太子參 ( <i>Pseudostellariae Radix</i> ), 款冬花 ( <i>Farfarae Flos</i> ), 黃芩 ( <i>Scutellariae Radix</i> )
3	地龍 ( <i>Lumbicus</i> ), 山藥 ( <i>Dioscoreae Rhizoma</i> ), 丹參 ( <i>Salviae Miltiorrhizae Radix</i> ), 蘇子 ( <i>Perillae Semen</i> )
2	射干 ( <i>Belamcandae Rhizoma</i> ), 葶藶子 ( <i>Lepidii Semen</i> ), 防風 ( <i>Saposhnikoviae Radix</i> )

Table 3. Frequency of Acupoints

Frequency	
9	肺俞 (BL13)
4	膈俞 (BL17) 大推 (GV14)
3	心俞 (BL15) 膻中 (CV17)
2	風門 (BL12) 脾俞 (BL20) 腎俞 (BL23) 氣海 (CV6) 行間 (LR2)

보면, 본초학적인 분류에서는 化痰止咳平喘藥이 26회, 解表藥이 23회, 補益藥이 21회, 活血去瘀藥이 9회, 清熱藥이 6회, 瀉下藥이 6회, 平肝藥이 3회 사용되었다. 약재 성질에 따른 분류별 빈도는 溫性을 가진 약재가 53회, 微溫한 약재가 8회, 寒性을 가진 약재가 15회, 微寒한 약재가 3회, 大寒한 약재가 2회, 平性의 약재가 13회 사용되었다.

### 3. 경혈

각 연구에 2회 이상 사용된 경혈들을 사용빈도 순으로 정리하여 Table 3에 기재하였으며 소아 천식 치료에 사용된 혈위는 肺俞 (BL13)가 가장 많았고 膈俞 (BL17), 大推 (GV14), 心俞 (BL15), 膻中 (CV17), 風門 (BL12), 脾俞 (BL20), 腎俞 (BL23), 氣海 (CV6), 行間 (LR2)의 순으로 다양되었다. 혈위의 경락분포별 빈도를 살펴보면 足太陽膀胱經 22회, 任脈 5회, 督脈 4회, 足厥陰肝經 2회로 足太陽膀胱經의 사용빈도가 가장 높았다.

### 4. 유효성 평가 방법

각 연구에 사용된 유효성 평가의 측정항목은 폐기능검사 16편<sup>16-8,21,23,26-8,30,35-9,41,42</sup>, 병리검사 16편<sup>12-6, 18,19,21-4,31,32,35,36,38</sup>, 증상 및 삶의 질 평가 21편<sup>16-20,23-9, 31-4,36,37,40-2</sup>, 약물 사용 변화 7편<sup>16-8,25,28,37,41</sup>, 천식 재발률 평가 2편<sup>13,30</sup>, 천식 발작 발생률 평가가 3편<sup>20,31,37</sup> 있었다 (Table 4).

폐기능 관련 평가는 폐쇄성 환기장애의 주요지표인 FEV1, FVC, FEV1/FVC, PEF가 주로 측정되었으며 이

중 FEV1이 가장 높은 빈도를 차지하였다.

증상 평가는 대부분이 주관적 증상 점수 평가였으며, Asthma Control Test가 1편<sup>36</sup>, Beck Inventories scores가 1편<sup>40</sup>, State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC)가 1편<sup>27</sup> 있었다. 삶의 질 평가는 Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ), Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ), Pediatric Quality of Life Asthma Module (PedsQL™ Athma Module)이 사용되었다.

병리검사는 혈청수치 검사 15편<sup>12-4,16,18,19,21-4,31,32,35, 36,38</sup>, 유전자 발현 검사 3편<sup>12,15,31</sup>, 일반혈액 검사가 3편<sup>16,19,38</sup> 있었다. 혈청수치는 IL-4, IL-13, IL-10, IFN-γ, IgE가 주로 측정되었으며 이중 IL-4와 IgE가 가장 높은 빈도를 차지하였다. 유전자 발현 검사는 IL-4, CysLTR1의 mRNA 발현 검사 1편<sup>12</sup>, 보조 자극분자의 발현 검사 1편<sup>15</sup>, GATA-3 mRNA와 T-bet mRNA 발현검사가 1편<sup>31</sup> 있었다. 일반혈액검사에서는 eosinophil 수치 검사가 3편<sup>16,19,38</sup> 있었다.

### 5. 치료 결과

치료군이 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 결과를 보인 연구는 31편 중 28편이 있었고 유의한 결과를 보이지 않은 연구는 3편이 있었다. 임상 연구에 사용된 치료법에 따른 유의한 결과를 살펴보면 한약치료가 13편 중 92.3%에 해당하는 12편에서 유의한 결과를 보였고, 혈위침부술 7편 중 85.7%에 해당하는 6편에서 유의한 결과를 보였다. Soy isoflavone의 식이보충제는 효과가 없었으며, 침치료, 호흡운동, 식이조절, 요가, 마

Table 4. The Methods for Measurement of Outcomes in Each Studies

1 <sup>st</sup> Author	Outcome measures
Li S <sup>12)</sup>	mRNA expression levels of IL-4, CysLTR1, IFN-gamma, peripheral blood levels of IL-4, LTE-4, INF-gamma
Han JY <sup>13)</sup>	serum levels of IgG and IgE, the recurrence rate of bronchial asthma
Hu G <sup>14)</sup>	the level of IL-4, IL-13, IFN-gamma
Huang T <sup>15)</sup>	expressions of surface co-stimulation molecules of DC, CD80, CD83, CD86
Wong EL <sup>16)</sup>	change in steroids dosage, the disease severity score, lung function test, eosinophil, IL-18, TARC, TNF-alpha, Total IgE, House dust mite - specific IgE
Chan CK <sup>17)</sup>	AHR, symptom scores, medication scores, PEFR
Chang TT <sup>18)</sup>	symptom score, systemic steroid dose, pulmonary function (FEV1), total IgE and specific IgE, side effects
Gao XA <sup>19)</sup>	clinical efficacy, eosinophil, serum IgE
Tahan F <sup>20)</sup>	nasal symptoms, cough frequency, fever, sleep and muscle ache, asthma attack frequency
Lin Y <sup>21)</sup>	PEFR, IFN-gamma, IL-4
Chen ZX <sup>22)</sup>	Serum contents of cytokines, including TNF-alpha, IL-10 and IL-13
Ren Q <sup>23)</sup>	TCM syndrome, PEF, serum levels of Ig, IL-4, IFN-gamma
Liu NQ <sup>24)</sup>	clinical symptoms of recurrent respiratory infection, serum contents of IgA, IgG and IgM
Karlson G <sup>25)</sup>	subjective asthma symptoms, use of inhaled steroids and $\beta$ 2 agonists
Han J <sup>26)</sup>	FEV1.0, PEF, FEV1.0%, TCM symptom score
Scheewe S <sup>27)</sup>	the severity of symptoms, PEF variability, PAQLQ, STAIC
Stockert K <sup>28)</sup>	PFV, FEV1, medication use, AQLQ, days of acute febrile infection
Tian HY <sup>29)</sup>	The scores of recovery cough, control asthma, respiratory frequency, stuffiness chest, wheezing and markedly and cured effective rate
Wu F <sup>30)</sup>	recurrence of asthma, FEV1, FEV1/FVC, PEF
Li YM <sup>31)</sup>	Clinical symptom scores, number of attacks and asymptomatic days, the expression level of IgE, IL-4, GATA-3 mRNA and T-bet mRNA
Huang DE <sup>32)</sup>	AQLQ, serum level of IL-13
Chen WH <sup>33)</sup>	long-term therapeutic effects
Lisheng I <sup>34)</sup>	The Criteria for Evaluation of the Effects set by State TCM Administration
Chen J <sup>35)</sup>	PEF, cytokines, IL-10 IFN-gamma
Smith LJ <sup>36)</sup>	FEV1, symptoms, episodes of poor asthma control, Asthma Control Test score, systemic and airway biomarkers of inflammation (exhaled nitric oxide, plasma genistein level)
Luna-Pech JA <sup>37)</sup>	PAQLQ, BMI, daily doses of inhaled budesonide, FEV1, events of acute attacks of asthma and nighttime awakenings
Tahan F <sup>38)</sup>	IgE levels, eosinophil numbers, FEV1, FEF25%-75%, FVC, PEF%, PEFR
Fattah MA <sup>39)</sup>	FEV1, FVC, FEV1/FVC PEF
Beebe A <sup>40)</sup>	PedsQLTM Athma Module, Beck Inventories scores, drawing scores
Chiang LC <sup>41)</sup>	anxiety levels, self-perceived health status, asthma signs/symptoms, PEFR, medication use
Lima EV <sup>42)</sup>	MIP, MEP, PEF, severity variables

IL-4 : interleukin 4, CysLTR1 : cysteinyl leukotriene receptor 1, IFN-gamma : interferon gamma, LTE-4 : leukotriene 4, DC : dendritic cells, CD : cluster of differentiation  
 TARC : thymus and activation-regulated chemokine, TNF-alpha : tumor necrosis factor alpha  
 AHR : airway hyper-responsiveness, PEFR : peak expiratory flow rate  
 FEV1 : forced expiratory volume in 1 second  
 TCM : traditional Chinese medicine, PEF : peak expiratory flow  
 PAQLQ : Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, STAIC : State-Trait Anxiety Inventory for Children, PFV : Peak flow variability, AQLQ : Asthma Quality of Life Questionnaire  
 FVC : forced vital capacity, PedsQL<sup>TM</sup> : Pediatric Quality of Life  
 MIP : maximal inspiratory pressure, MEP : maximal expiratory pressure

사지는 모두 유의한 결과를 보였다 (Table 1).

한약치료는 IL-4 수치 감소<sup>12,14,21,23)</sup>, IL-13 감소<sup>14,22)</sup>, TNF- $\alpha$  감소<sup>22)</sup>, IgE 감소<sup>18,19)</sup>, IFN- $\gamma$  증가<sup>12,14,21,23)</sup>, IgG 수치 증가<sup>13,24)</sup>, IgA 증가<sup>21)</sup>, EOS 감소<sup>19)</sup>, 천식 재발률 감소<sup>13)</sup>, CD80과 CD86 발현 감소<sup>15)</sup>, 기도과민성 개선<sup>17)</sup>, 약물 사용 감소<sup>17,18)</sup>, FEV1<sup>18)</sup>, PEFR<sup>21)</sup> 개선, 증상개선 효과<sup>17-20,23,24)</sup>가 있었다.

침치료는 약물 사용 감소<sup>25)</sup>, FEV1<sup>26)</sup> 및 PEF 개선<sup>26,27)</sup>, STAIC 점수 개선<sup>27)</sup>, PFV 감소, 급성감염 발생 감소<sup>28)</sup>, 증상개선<sup>25,26)</sup> 효과가 있었으며, 혈위침부술은 FEV1<sup>30)</sup>, FEV1/FVC<sup>30)</sup>, PEF 개선<sup>30,35)</sup> GATA-3 mRNA 발현 감소, IgE and IL-4 수치 감소, T-bet mRNA 발현 증가<sup>31)</sup>, IL-10 증가<sup>35)</sup>, 증상개선<sup>29,31,33,34)</sup> 효과가 있었다.

기타 보완대체의학 요법 중 식이조절 요법은 PAQLQ

개선, BMI 수치 감소, 천식발작 완화, 야간 각성 완화<sup>37)</sup> 효과를, 요가는 FEV1 개선<sup>38)</sup>, 마사지 요법은 FEV1 증가, FEV1/FVC 개선<sup>39)</sup>, 미술치료는 PedsQL 및 Beck anxiety and self concept scores의 개선<sup>40)</sup>, 호흡운동은 증상 개선<sup>41,42)</sup>, Maximal Inspiratory Pressure (MIP), Maximal Expiratory Pressure (MEP), PEF증가<sup>42)</sup> 효과가 있었다.

#### IV. Discussion

천식은 만성 기도 염증 질환이면서 호흡곤란, 천명음, 가슴 답답함과 야간이나 새벽에 발생하는 기침 등의 호흡기 증상이 하루 중에도 변동이 다양한 양상으로 나타난다<sup>43)</sup>. 천식증상은 천명음, 호흡곤란, 답답함과 기침으로 발생시간과 정도가 지속적이기보다는 변동이 많다. 이러한 증상이 잘 조절되지 않으면 천식의 급성 악화로 이어질 가능성이 높다<sup>44)</sup>.

천식의 치료 약제는 질병조절제와 증상완화제로 분류한다<sup>5)</sup>. 염증 효과 및 지속성 기관지확장 효과를 통해 증상이 조절되도록 매일 장기간 사용하는 약제인 질병조절제에는 ICS, 흡입 지속성 베타2 항진제 (long-acting  $\beta$ 2-agonist, LABA) 복합제, 류코트리엔 조절제 (leukotriene receptor antagonist, LTRA), 크로몰린제, 항 IgE 항체, 면역치료 등이 있다. 이 중 ICS가 가장 효과적인 질병 조절제로 알려져 있다<sup>4)</sup>. 그러나 고농도 ICS를 오래 사용하면 목이 잘 들고 골다공증, 백내장, 녹내장과 부신기능 저하가 동반된다<sup>45)</sup>.

천식 치료 약물의 한계로 미국, 대만에서는 소아 천식 치료의 보완대체의학적 접근법이 대두되고 있는데 이에 대한 논문으로 미국의 리뷰 논문 1편<sup>9)</sup>에서는 소아천식에 효과가 있는 한약제제로 Anti-Asthma Simplified Herbal Medicine Intervention (ASHMI), 小青龍湯, 定喘湯, STA-1, 三拗湯, 參麥주사액을 활용한 연구들과, 약리 성분으로는 穿心蓮의 활성 성분인 Andrographolide, 黃芪의 성분인 Astragalus membranaceus, 川芎의 표준물질인 ligustrazine의 효능을 보고한 연구들을 평가하였다. 이 논문에서 임상연구로 효과가 밝혀진 것은 ASHMI, 定喘湯, STA-1, ligustrazine으로 ASHMI는 靈芝, 苦參, 甘草로 구성되었으며, STA-1은 麥門冬湯과 六味地黃丸의 합방으로 구성된 처방이다. 대만의 연구<sup>11)</sup>에서는 1997-2009년까지 National Health Insurance Research Database (NHIRD)를 이용하여 6~18세 천식 환아를 대상으로 진료 기록을

분석한 결과, 麻杏甘石湯이 소아 천식에 가장 흔히 쓰이는 한약제제였으며 단일 본초로는 浙貝母가 가장 흔히 사용되었음을 보고하였다. 그러나 해외의 두 논문을 제외한 국내에서는 소아 천식의 보완대체의학적 치료에 대한 고찰 연구를 찾을 수 없었다. 이에 본 연구에서 최근 10년간의 소아 천식치료의 해외 임상연구 결과를 취합하여 각 연구별 치료법, 처방, 경혈, 유효성 평가 방법, 치료결과에 대한 분석을 하고자 하였다.

임상 연구에 사용된 치료법으로는 한약 치료가 41.9%로 가장 많이 차지하였으며 다음으로 혈위침부술이 22.6%, 침치료가 12.9%를 차지하였다. 호흡 운동, soy isoflavone의 식이 보충제, 식이 조절요법, 요가, 마사지, 미술치료에 대한 논문은 각각 1편씩 보고되었다. 본 연구에 포함된 몇몇 한약의 제제는 탕제가 아닌 캡슐 또는 환약 및 산제로 되어 있어 탕제의 효과와 다른 결과를 얻었을 것으로 사료된다. 또한, EPs® 7630는 Pelargonium sidoides 추출물로 쥐손이풀과의 여러해살이풀로 천연물 신약을 개발 한 것으로 이를 한약재로 포함 시킬 것인지에 대한 근거가 불명확하였다. Luna-Pech JA<sup>37)</sup>의 연구에서 천식을 앓고 있는 비만 소아를 대상으로 시행하였던 보통 칼로리 식이요법은 다량영양소의 균형을 맞추어, 장기적으로 사용이 가능하며 소아의 성장에 부정적인 영향을 주지 않는다는 특징이 있다. 보통 칼로리 식이요법의 섭취 칼로리 비율은 단백질이 10-15%, 탄수화물이 50-60%, 지방이 25-35%였으며 하루 칼로리 섭취 중 조식 섭취가 25%, 중식 섭취가 30%, 간식 섭취가 15-20%, 석식 섭취가 25-30%의 비율을 차지하였다. Tahan F<sup>38)</sup>의 연구에서 시행된 요가는 pranayamas 호흡법 10분, asanas 좌법 40분, 이완법 10분으로 구성되었다. Fattah MA<sup>39)</sup>의 연구에서 사용된 마사지는 자기 전 20분 동안 부모가 소아의 안면, 두부, 경부, 견부, 사지, 요부를 주무르거나 치는 것이다. Beebe A<sup>40)</sup>의 연구에서 시행된 7주간의 미술 치료 프로그램은 천식으로 인해 느끼는 감정, 아픔을 표현하는 그림 그리기, 그림에 대한 다른 친구와의 공유, 화나는 감정을 찰흙 만들기를 통해 표현, 마음을 편안하게 하는 색깔 떠올리기 등의 활동이 있었다. Chiang LC<sup>41)</sup>의 연구에서 시행된 호흡운동은 Jacobson에 의해 개발된 근육 이완 호흡 운동을 기본으로 하였으며 사지, 복부, 흉부, 경부, 견부, 안면에 있는 15개의 근육 군을 순차적으로 8초간 수축, 30초간 숨을 내쉬며 이완하는 것을 30분 동안 반복하는 것이다. Lima EV<sup>42)</sup>의 연구에서는 횡격막 호흡, 간헐적 호흡, 입술 오므리

고 숨쉬기의 호흡운동과 호흡근 단련기를 이용한 흡기 근육 훈련이 각각 25분간 시행되었다.

각 연구에 사용된 한약 처방을 분석해본 결과, 5~9가지의 약물로 배합한 처방을 사용한 논문이 가장 많이 있었다. 2회 이상 사용된 약물을 중심으로 분석한 약재별 사용빈도는 細辛 (9), 麻黃 (8), 黃芪 (8), 白芥子 (7), 玄胡索 (6), 半夏 (6), 甘遂 (6), 甘草 (6), 生薑 (4), 杏仁 (4), 太子參 (4), 款冬花 (4), 黃芩 (4), 地龍 (3), 山藥 (3), 丹參 (3), 蘇子 (3), 射干 (2), 葶藶子 (2), 防風 (2) 순으로 사용되었고, 분류에 따라서 化痰止咳平喘藥 (26), 解表藥 (23), 補益藥 (21), 活血去瘀藥 (9), 清熱藥 (6), 瀉下藥 (6), 平肝藥 (3) 순으로 사용되었다. 약재 성질에 따른 분류별 빈도는 溫性 (53), 寒性 (15), 平性 (13), 微溫 (8), 微寒 (3), 大寒 (2) 순으로 사용되었다. 본 연구에서는 한약 처방을 분석 할 때 복용하는 한약물과 혈위침부술의 한약물을 구분하지 않고 함께 분석하였다는 점에서 향후 연구에서는 이를 구분하여 분석한 연구가 이루어지면 임상연구의 기초자료 마련에 도움이 될 것으로 사료된다.

각 연구에 2회 이상 사용된 경혈을 분석한 결과, 소아 천식 치료에 사용된 穴位는 肺俞 (9) 膈俞 (4), 大推 (4), 心俞 (3), 膻中 (3), 風門 (2), 脾俞 (2), 腎俞 (2), 氣海 (2), 行間 (2)의 순으로 다용되었다. 혈위의 경락분포별 빈도를 살펴보면 足太陽膀胱經 (22), 任脈 (5), 督脈 (4), 足厥陰肝經 (2)의 순으로 사용되었다. 침치료 4편<sup>25-28</sup>, 혈위침부술 7편<sup>29-35</sup>중 변증에 따라 경혈을 다르게 사용한 연구는 1편<sup>28</sup>만 있었다. 行間혈에 자침을 한 연구<sup>25</sup>는 行間혈이 전통적인 천식치료의 혈위는 아니지만 瀉火하는 효과가 6세 미만의 소아에게 작용할 것으로 보고 소아 천식 치료의 혈자리로 사용하였다. 총 11편의 논문에서 제시한 穴位는 완벽히 일치하지는 않았다. 임상연구의 재현성을 위해 향후 소아 천식 치료의 효과적인 穴位에 대한 일관성 있는 연구가 필요하다고 생각한다.

각 연구에 사용된 유효성 평가의 측정항목은 증상 및 삶의 질 평가가 67.7%로 가장 많이 차지하였으며, 다음으로 폐기능검사가 51.6%, 병리검사가 51.6%를 차지하였다. 대부분의 중국 연구에서는 중국 진단표준인 ‘中醫病證診斷療效標準’에 의거하여 증상의 호전도에 따라 確效, 유효, 무효 등으로 나눠 유효율이 평가하였다. 삶의 질 평가로는 PAQLQ, AQLQ, PedsQL™ Athma Module이 사용되었다. 이중 소아 천식의 삶의 질 평가와 관련된 PAQLQ와 PedsQL™ Athma Module를 살펴보면, PAQLQ는 7-17세의 소아청소년의 천식

관련 삶의 질을 자가 평가하는 도구로 23개의 질문으로 구성되었으며 활동제한 (5), 증상 (10), 감정기능 (8)의 3가지 영역으로 나뉜다<sup>46</sup>. PAQLQ는 소아 천식의 신체 및 감정 기능을 평가 할 수 있으며 작은 변화까지도 민감하게 평가 할 수 있어 임상 연구에서 유용하게 사용된다<sup>47</sup>. 또한 PAQLQ의 타당도는 미국, 유럽, 아시아 국가에서 검증되었다<sup>48</sup>. PedsQL™ Athma Module은 2-18세의 소아청소년의 건강 관련 삶의 질을 평가하는 도구로 28개의 질문으로 구성되었으며, 천식증상 (11), 치료문제 (11), 걱정 (3), 의사소통 (3)의 4가지 영역으로 나뉜다. PedsQL™ Athma Module의 신뢰도와 타당도를 검증한 연구도 있었다<sup>49</sup>. 국내 한의학 연구에서 소아 천식 치료의 효과를 검증하는 데 PAQLQ나 PedsQL™ Athma Module을 이용한 연구를 찾아 볼 수 없었다. 주관적인 증상 점수보다는 이러한 신뢰도와 타당도가 검증된 구체적인 평가도구를 이용하면 보다 신뢰성 있는 연구 결과를 얻을 것으로 생각한다. 폐기능검사는 천식 치료의 유효판정 근거 뿐 아니라 천식의 진단 및 경과판정에서도 중요한 평가방법이므로 향후 소아 천식의 한약 치료 효과를 평가하는 연구에서도 피험자 선정기준과 효과판정의 방법으로 활용되었으면 한다.

각 연구의 치료 결과를 살펴보면 염증반응을 촉진하는 물질인 IL-4 및 IgE의 감소 효과가 있었던 치료는 한약치료<sup>12,14,18,19,21,23</sup>, 혈위침부술<sup>31</sup>이었으며 폐기능 개선에 효과가 있었던 치료는 한약치료<sup>18,21</sup>, 침치료<sup>26-28</sup>, 요가<sup>38</sup>, 마사지<sup>39</sup>, 호흡운동<sup>42</sup>이 있었다. 증상개선 효과가 있었던 치료는 한약치료<sup>17-20,23,34</sup>, 침치료<sup>25,26</sup>, 혈위침부술<sup>29,31,33,34</sup>, 식이조절법<sup>37</sup>, 호흡운동<sup>41,42</sup>이었으며, 삶의 질 개선 효과가 있었던 치료는 식이조절법<sup>37</sup>, 미술치료<sup>40</sup>였다. 약물 사용 감소효과가 있었던 치료는 한약치료<sup>17,18</sup>, 침치료<sup>25</sup>였다. 본 연구 결과를 분석을 통해 한의학적 치료법인 한약치료, 침치료, 혈위침부술 모두 폐기능 개선, 천식증상개선 효과가 있음을 알 수 있었다. 더하여 한약치료와 침치료는 스테로이드 약물 사용의 감소를 도와주는 효과가 있었다. 국내에서도 소아 천식의 한의학적 치료가 통계학적으로 유의하게 혈청 내 염증 유발물질의 감소, 폐기능 개선, 스테로이드 약물 사용 감소 효과가 있다는 것을 검증하는 연구들이 축적되어야 할 것으로 사료된다.

기존의 천식 치료약물과 한의학 치료를 비교한 연구들을 살펴보면 Li S<sup>12</sup>의 연구에서는 3-12세 천식 환아를 대상으로 급성기에는 사간(射干) 혼합제, 완해기에는 황기보신(黃芪補身) 혼합제를 사용한 한약 치료

군과 급성기에 기관지 이완제인 etinoline을, 완화에 있어서는 류코트리엔 수용체 길항제인 싱글레어를 투여한 대조군을 비교한 결과 한약 치료군에서 대조군에 비해 유의미한 IL-4 수치 감소, IFN- $\gamma$  수치 증가를 보였다 ( $P < 0.05$ ). 이를 통해 한약이 Th1/Th2 면역 세포 불균형을 조절하는 효과가 있다는 것을 알 수 있었다. Chen ZX<sup>22</sup>의 연구에서는 射干麻黃湯 치료군이 싱글레어를 복용한 대조군에 비해 유의하게 TNF- $\alpha$  및 IL-13 수치 감소, IL-10 수치 증가를 보였다 ( $P < 0.01$ ). 이 밖에도 기존의 천식 치료 약물 중 경구 및 흡입형 스테로이드와 비교하여 한약치료가 유의한 효과를 보인 논문은 Han JY<sup>13</sup>, Huang T<sup>15</sup>, Lin Y<sup>21</sup>, Ren Q<sup>23</sup>, Liu NQ<sup>24</sup>의 연구가 있었으며,  $\beta_2$ -agonist와 비교하여 유의한 효과를 보인 것은 Gao XA<sup>19</sup>의 연구가 있었다. Han J<sup>26</sup>의 연구에서는 천식 발작 시 魚際穴 (LU 10) 자침 후 30분간 유침 시 효과가 가장 좋았으며 이는 흡입형 스테로이드인 salbutamol aerosol과 유사한 효과를 나타냈다는 결론을 보고한 바 있다. 흡입형 스테로이드와 비교하여 혈위침부술이 유의한 효과를 나타낸 연구는 Wu F<sup>30</sup>, Li YM<sup>31</sup>의 연구가 있었으며, Lisheng L<sup>34</sup>의 연구에서는 혈위침부술이 85%의 총 치료율을 보여 ( $P < 0.05$ ) 항히스타민제인 ketotifen과 비교하여 더 좋은 효과를 보였다. 이를 통해 소아 천식 치료에 대하여 한의학적 치료가 기존 천식 치료 약물 중 경구 및 흡입형 스테로이드, 류코트리엔 조절제,  $\beta_2$ -agonist 등을 대체할 만한 유의한 효과가 있다는 것을 알 수 있었다.

이와 같이 소아 천식 치료에 대하여 보완대체의학 영역에서의 연구가 외국에서 다양하게 이루어지고 있음을 알 수 있었으며 향후 한의학 연구에서도 소아 천식 환자에서 나타나는 증상에 대한 평가 뿐 아니라 폐기능 검사, 병리검사, 호흡근 근력의 변화, 스테로이드 약물 사용의 변화, 삶의 질에 대한 객관적인 평가도 이루어져야 할 것으로 생각된다. 이러한 연구의 축적을 바탕으로 한의학 치료가 기존의 천식 치료 약물을 대체할 수 있다는 근거를 확보하여 소아 천식 치료의 임상에 활용되었으면 한다.

## V. Conclusion

본 연구는 2005년부터 2015년까지 PubMed를 통해 해외에서 발표한 소아 천식의 보완대체의학적 치료 관련 논문을 정리, 분석하였다. 본 연구에 얻어진 결론은

다음과 같다.

1. 임상 연구에 사용된 치료법으로는 한약 치료가 13편, 침치료가 4편, 혈위침부술이 7편, 호흡 운동에 관한 연구가 2편, 기타 식이보충제가 1편, 식이 조절 요법 1편, 요가, 마사지, 미술치료에 대한 연구가 각각 1편이 있었다.
2. 각 연구에 사용된 한약 처방의 구성약물 개수는 5~9가지가 가장 많았으며 처방에서 빈용된 약제는 細辛, 麻黃, 黃芪였으며 큰 범위의 분류에서는 化痰止咳平喘藥, 解表藥, 補益藥 순으로 다용되었다. 성질에 따른 분류에서는 溫性약제가 가장 많이 사용되었다.
3. 소아 천식 치료를 위해 각 연구에 사용된 穴位는 肺俞 (BL13)가 가장 많았고, 경락분포별 빈도를 살펴보면 足太陽膀胱經, 任脈, 督脈 순으로 다용되었다.
4. 각 연구의 유효성 평가 방법은 증상 및 삶의 질 평가, 폐기능검사, 병리검사, 약물 사용 변화 순으로 다용되었다.
5. 각 연구의 치료법에 따른 유의한 결과를 살펴보면 한약치료가 13편 중 92.3%에서 유의한 결과를 보였고, 혈위침부술 7편 중 85.7%가 유의한 결과를 보였다. Soy isoflavone의 식이보충제는 효과가 없었으며, 침치료, 호흡운동, 식이조절, 요가, 마사지는 모두 유의한 결과를 보였다. 한의학적 치료법인 한약치료, 침치료, 혈위침부술 모두 폐기능 개선, 천식증상개선 효과가 있었다.
6. 한의학적 치료가 기존 천식 치료 약물 중 경구 및 흡입형 스테로이드, 류코트리엔 조절제,  $\beta_2$ -agonist 등을 대체할 만한 유의한 효과가 있었다.

## References

1. Kim KB, Kim DG, Kim YH, Kim JH, Min SY, Park EJ, Baek JH, Yu SA, Lee SY, Lee JY, Lee HJ, Chang GT, Chai JW, Han YJ, Han JK. Pediatrics of Korean medicine. Second Volume. Seoul: Ui Sung Dang Publishing Co. 2015:218.
2. Hong SJ, Ahn KM, Lee SY, Kim KE. The prevalence of asthma and allergic diseases in Korean children. Korean J Pediatr. 2008;51(4):343-50.



3. Blasis MS. Measuring outcomes in pediatric asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2001;22(2):63-5.
4. Hong CE. Textbook of pediatrics, 9th ed. Seoul: Korea Textbook Publishing Co. 2003:926.
5. Nam YH, Lee SK. Stepwise approach update to the asthma treatment. *Korean J Med.* 2011;80(2):145-51.
6. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: 2014 Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. Vancouver: Global Initiative for Asthma, c2014 [cited 2014]. Available from: <http://www.ginasthma.org>, Data last updated 2014.
7. National Heart Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program: expert panel Report 3 (EPR-3): guideline for the diagnosis and management of asthma 2007. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/health-pro/guidelines/current/asthma-guidelines>.
8. Mark JD. Pediatric asthma: an integrative approach to care. *Nutr Clin Pract.* 2009;24(5):578-88.
9. Hong ML, Song Y, Li XM. Effects and mechanisms of actions of Chinese herbal medicines for asthma. *Chin J Integr Med.* 2011;17(7):483-91.
10. Zhang J, Li X, Xu J, Ernst E. Laser acupuncture for the treatment of asthma in children: a systematic review of randomized controlled trials. *J Asthma.* 2012;49(7):773-7.
11. Chen HY, Lin YH, Thien PF, Chang SC, Chen YC, Lo SS, Yang SH, Chen JL. Identifying core herbal treatments for children with asthma: implication from a chinese herbal medicine database in Taiwan. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:125943.
12. Li S, Wang Y, Shi Y, Yu J, Sun W, Hu H, Zhang Y. Regulatory effects of stage-treatment with established Chinese herbal formulas on inflammatory mediators in pediatric asthma. *J Tradit Chin Med.* 2013;33(6):727-32.
13. Han JY, Cui JP. Effect of biantong huangqi ointment combined with western medicine on the recurrence of children's bronchial asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2011;31(10):1346-8.
14. Hu G, Lin M, Chang Y. Effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on Th1/Th2 cytokines level in children with asthma. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2010;35(24):3386-8.
15. Huang T, Wang MQ, Luo YH. Effect of wuhu decoction on surface co-stimulation molecule expression of peripheral dendritic cells in infants with asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2009;29(10):889-91.
16. Wong EL, Sung RY, Leung TF, Wong YO, Li AM, Cheung KL, Wong CK, Fok TF, Leung PC. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of herbal therapy for children with asthma. *J Altern Complement Med.* 2009;15(10):1091-7.
17. Chan CK, Kuo ML, Shen JJ, See LC, Chang HH, Huang JL. Ding Chuan Tang, a Chinese herb decoction, could improve airway hyper-responsiveness in stabilized asthmatic children: a randomized, double-blind clinical trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2006;17(5):316-22.
18. Chang TT, Huang CC, Hsu CH. Clinical evaluation of the Chinese herbal medicine formula STA-1 in the treatment of allergic asthma. *Phytother Res.* 2006;20(5):342-7.
19. Gao XA, Zhu JS. Clinical observation on hailong juanxiao recipe combined with kechuanping mounting on yong-quan acupoint in treating children' bronchial asthma in the stage of attack. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2005;25(8):738-40.
20. Tahan F, Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytomedicine.* 2013;20(2):148-50.
21. Lin Y, Wang B, Luo XQ. Clinical study of astragalus's preventing the recurrence of asthma in children. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2011;31(8):1090-2.
22. Chen ZX, Hu GH. Effect of modified shegan mahuang decoction on cytokines in children patients with cough and variant asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2010;30(2):208-10.
23. Ren Q, Du HZ. Clinical observation on treatment of children's mild continuous asthma by Fangchuan Mixture combined with flixotide. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2007;27(11):993-5.
24. Liu NQ, Hua L. Effects of Jianpi Yiqi Huoxue Decoction on bronchial asthma with recurrent respiratory infection in children. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2006;26(4):360-2.
25. Karlson G, Bennicke P. Acupuncture in asthmatic children: a prospective, randomized, controlled clinical trial of efficacy. *Altern Ther Health Med.* 2013;19(4):13-9.

26. Han J. Observation on effect of acupuncture at Yuji (LU 10) on the pulmonary function of patients with bronchial asthma and immediate efficacy of relieving asthma. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2012;32(10):891-4.
27. Scheewe S, Vogt L, Minakawa S, Eichmann D, Welle S, Stachow R, Banzer W. Acupuncture in children and adolescents with bronchial asthma: a randomised controlled study. *Complement Ther Med*. 2011;19(5):239-46.
28. Stockert K, Schneider B, Porenta G, Rath R, Nissel H, Eichler I. Laser acupuncture and probiotics in school age children with asthma: a randomized, placebo-controlled pilot study of therapy guided by principles of Traditional Chinese Medicine. *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18(2):160-6.
29. Tian HY, Hu J, Wang L. Controlled observation of non-blister acupoint sticking and electroacupuncture for bronchial asthma. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2013;33(6):485-9.
30. Wu F, Yao MH, Zhu Y. Clinical study on prevention of recurrence of asthma in children by Xiaochuangao acupoint paste: treating winter diseases in summer. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2012;37(17):2646-8.
31. Li YM, Liu Q, Li XY. New percutaneous absorption herbal patch for asthma of paracmasis and its effect on the relative transcription factors of patients. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2012;32(5):459-63.
32. Huang DE, Guo JH, Lin MN, Li HT, Zheng LP. Effects of time factors on acupoint sticking therapy for preventing and treating bronchial asthma. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2010;30(3):209-12.
33. Chen WH, Xin K, Cai CA, Hao F, Cao Y. Observation on therapeutic effect of acupoint application of Chinese medicine on bronchial asthma. *Zhongguo Zhen Jiu*. 2009;29(4):272-4.
34. Lisheng L, Mingming W, Huili C. Point application of medicated cakes for treatment of asthma in children—a report of 60 cases. *J Tradit Chin Med*. 2006;26(3):165-6.
35. Chen J, Zhang CM, Chen H. Clinical observation on acupoint electro-superconducting therapy with Chinese herbal drugs contained pad in treating children asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. 2005;25(12):1120-2.
36. Smith LJ, Kalhan R, Wise RA, Sugar EA, Lima JJ, Irvin CG, Dozor AJ, Holbrook JT. Effect of a soy isoflavone supplement on lung function and clinical outcomes in patients with poorly controlled asthma: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(20):2033-43.
37. Luna-Pech JA, Torres-Mendoza BM, Luna-Pech JA, Garcia-Cobas CY, Navarrete-Navarro S, Elizalde-Lozano AM. Normocaloric diet improves asthma-related quality of life in obese pubertal adolescents. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(4):252-8.
38. Tahan F, Eke Gungor H, Bicici E. Is yoga training beneficial for exercise-induced bronchoconstriction? *Altern Ther Health Med*. 2014;20(2):18-23.
39. Fattah MA, Hamdy B. Pulmonary functions of children with asthma improve following massage therapy. *J Altern Complement Med*. 2011;17(11):1065-8.
40. Beebe A, Gelfand EW, Bender B. A randomized trial to test the effectiveness of art therapy for children with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(2):263-6.
41. Chiang LC, Ma WF, Huang JL, Tseng LF, Hsueh KC. Effect of relaxation-breathing training on anxiety and asthma signs/symptoms of children with moderate-to-severe asthma: a randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(8):1061-70.
42. Lima EV, Lima WL, Nobre A, dos Santos AM, Brito LM, Costa Mdo R. Inspiratory muscle training and respiratory exercises in children with asthma. *J Bras Pneumol*. 2008;34(8):552-8.
43. Martinez FD, Vercelli D. Asthma. *Lancet*. 2013;382:1360-72.
44. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, Chon Y, Chiou CF, Globe D, Lin SL. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:167-72.
45. Kwon SS. Current Clinical Practice : New Guidelines for Asthma Management. *Korean J Med*. 2014;87(2):156-62.
46. Juniper EF, Guyatt GH, Feeny DH, Ferrie PJ, Grith LE, Townsend M. Measuring quality of life in children with asthma. *Qual Life Res*. 1996;5(1):35-46.
47. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T, Mishima M. Comparison of the responsiveness of different disease-specific health status measures in patients with

- asthma. *Chest*. 2002;122(4):1228-33.
48. Poachanukoon O, Visitsunthorn N, Leurmarnkul W, Vichyanond P. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire (PAQLQ): validation among asthmatic children in Thailand. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(3):207-12.
49. Varni JW, Burwinkle TM, Rapoff MA, Kamps JL, Olson N. The PedsQL in pediatric asthma: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory generic core scales and asthma module. *J Behav Med*. 2004;27(3):297-318.