

IV Optimal Management of Mild Asthma

이태훈

울산대학교 의과대학 울산대병원 내과

Mild asthma is defined as asthma controlled by the treatment of GINA steps 1 and 2, but in fact, 80% of mild asthmatics are not controlled and 10% experience exacerbation at least once a year. These uncontrolled/exacerbation in mild asthma could be overcome through anti-inflammatory maintenance treatment, however, many mild asthma patients do not want maintenance therapy. This incompliance has a variety of reasons for each patient, such as a lack of understanding of the disease (asthma is a disease that requires treatment for inflammation), cost or adverse drug reaction issues, it is also taught by doctors (asthma paradox: patients' preference for "as needed treatment"). Recently, the effectiveness of anti-inflammatory reliever (without anti-inflammatory maintenance) has been demonstrated as a new treatment option for mild asthma: asthma exacerbation rate was similar with anti-inflammatory maintenance group, asthma control was also better than as needed SABA group (without anti-inflammatory maintenance). In particular, this method is expected to be a practical solution for patients with poor compliance.

Key Words: Mild asthma, Incompliance, Paradox, Anti-inflammatory reliever

Corresponding author: Taehoon Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877, Bangeojinsunhwan-doro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea

Tel: +82-52-250-7029, Fax: +82-52-250-7048, E-mail: tleepulalg@uuh.ulsan.kr

1. Definition of mild asthma

천식 중증도(asthma severity)는 천식의 치료 강도(the level of treatment)를 보고 판단하는데, 일반적으로 수개월 이상의 천식 조절제(controller) 치료를 시행한 후 후향적으로 판단한다(step down 시도를 통해 the minimum effective level of treatment가 확인된 상태이면 가장 바람직함)^{1,2}. Mild asthma는 GINA (global initiative for asthma) step 1 (as needed SABA (short acting beta-2 agonist)) 혹은 step 2 (low dose ICS [inhaled corticosteroid]) or LTRA [leukotriene receptor antagonist]의 치료로 수개월 이상 잘 조절되는 천식을 말한다¹. 대부분의 mild asthma는 mild asthma로 지속된다. 하지만, 10% 정도의 mild asthma는 moderate to severe asthma로 진행되는데, late onset asthma와 SABA overuse (without ICS)가 연관되었다고 알려져 있다³.

2. Current recommendations of mild asthma management

Mild asthma는 크게 3가지 상황 중 하나인데, 가이드라인에 나온 치료와 함께 설명하자면 다음과 같다^{1,4}:

1) 진단 시 비조절(혹은 악화)(주간증상이 매일 있는 경우로 NAEPP [National Asthma Education and Preven-

tion Program] 기준 moderate/severe persistent asthma)이어서 step 3 (regular low dose ICS/LABA [long acting beta-2 agonist] or high dose ICS) 이상의 치료를 받다가 잘 조절되어 step 2 (regular low dose ICS)로 step down한 경우;

2) 진단 시 부분조절(주간증상이 월 2회 이상이거나 야간증상이 월 1회 이상인 경우[GINA 기준, 혹은 주간증상이 주 2회 초과인 경우[NAEPP 기준 mild persistent asthma])이어서 step 2 (regular low dose ICS)로 치료를 시작한 경우;

3) 진단 시 잘 조절되는 천식으로 infrequent asthma symptom (주간증상 월 2회 미만 및 야간증상 없음[GINA 기준, 혹은 주간증상이 주 2회 이하인 경우[NAEPP 기준 intermittent asthma])을 보여서 step 1 (as needed SABA)으로 치료를 시작하거나, 천식악화위험인자가 있어서(infrequent asthma symptom을 보이지만) step 2 (regular low dose ICS)로 치료를 시작한 경우.

이 중 1), 2)와 같이 frequent asthma symptom을 보일 때(NAEPP 기준 persistent asthma)에 step 2 (regular low dose ICS) 이상의 치료를 하는 것은 evidence A이나, 3)과 같이 infrequent asthma symptom을 보이는 경우(NAEPP 기준 intermittent asthma)의 치료(step 1 vs step 2)는 evidence D로 아직 어떻게 치료하는 것이 최선인지 모르는 상태이다¹.

3. Benefits of regular low dose ICS in mild asthma (rather than no ICS [prn SABA])

그렇다면 mild asthma에 대해 regular ICS 치료를 함으로서 얻을 수 있는 이득을 무엇일까? 천식치료의 목표(goals)는 i) current symptom control (for maintain normal life activity); ii) Future risk minimalization (exacerbation, fixed airway obstruction [FAO], adverse drug reaction [ADR])이다¹. 기존 연구들을 통해 mild asthma에 대한 regular ICS치료가 천식치료의 목표달성에 도움이 되는지 확인해보자.

1) Symptom

Mild asthma에 대해 가장 많은 evidence를 제공한 연구는 START 연구이다^{5,6}. START 연구는 7,000여명의 mild asthma 환자를 대상으로 5년간 시행한 연구이다(enroll criteria: asthma symptom at least once per week, but not daily; primary outcome: exacerbation; adherence: unknown). 첫 3년은 regular ICS (budesonide)군과 prn SABA군이 있었고, 뒤 2년은 모든 환자에게 regular ICS 치료를 하였다. 이 연구의 2ndary outcome중 하나인 symptom free days (%)를 비교해보면, regular ICS 치료군이 90% 이상의 symptom free days를 보이는데 비해, prn SABA군은 80% 전후였다. 이후 prn SABA군에서도 regular ICS를 사용하면, symptom free days가 동일하게 개선되었다.

최근의 SYGMA 1 연구는 3,800여명의 mild asthma 환자를 대상으로 1년간 수행되었다(enroll criteria: asthma symptom at least 3 times per week, but not daily; primary outcome: symptom-well controlled asthma week (WCAW); adherence: 80%)⁷. START 연구와 다른 점은 symptom을 primary outcome으로 한 연구이고, 주간증상이 주 2회 초과(NAEPP 기준 mild persistent asthma)인 frequent asthma symptom을 보이는 사람을 대상으로 한 연구라는 것이다. 연구결과를 보면(mean % of WCAW per patient: regular ICS [budesonide], 44%; prn ICS/fLABA [fast acting LABA] [formoterol], 34%; prn SABA [terbutaline], 31%), regular ICS 사용군에서 prn SABA군이나, prn ICS/fLABA군보다 symptom control이 훨씬 우수하였다.

2) Exacerbation

START 연구의 초기 3년간의 악화 데이터를 연단위로 변환해보면(% of all patients), 전신스테로이드가 필요한 악화의 경우 regular ICS군 연 5%, prn SABA군 연 8%였고, 응급실/입원이 필요한 악화(severe asthma related event)는 regular ICS군 연 1%, prn SABA군 연 1%였다⁵. SIGMA 1에서 전신스테로이드가 필요한 악화는(%

of all patients) regular ICS군 연 5.8%, prn SABA군 연 11% (prnICS/FLABA군 연 5.5%)였고, 응급실/입원이 필요한 악화는 regular ICS군 연 0.8%, prn SABA군 연 2.3% (prnICS/FLABA군 연 0.5%)였다⁷.

두 연구를 정리하자면, mild asthma에서 전신스테로이드가 필요한 악화와 응급실/입원이 필요한 악화가 각각 전체 환자의 연 10%, 연 2% 정도 자연적으로 발생하는데, 만약 regular ICS를 사용하면 이것을 절반 정도로 감소시킬 수 있다는 것이다.

3) FAO

Long standing asthma 환자의 일부(성인 16%, 소아 25%)에서는 기도개형(airway remodeling)으로 인해 비가역적 기도폐쇄가 발생하는데, 이것을 FAO (fixed airway obstruction)라고 한다. FAO의 위험인자로는 긴 천식유병기간, 흡연, 비염없음 등이 제시되고 있는데⁸, 사실 금연 이외에는 교정가능한 것이 없다. 이 때문에 초기에 regular ICS를 사용하는 것이 FAO의 예방에 도움이 될 수 있는지에 대해서 많은 연구가 있어 왔다.

초기(1990년대) 연구에서는 regular ICS의 조기사용이 FAO의 예방에 도움이 되는 결과가 나왔다^{9,10}. 하지만 적은 숫자와 짧은 추적기간(2년 전후)이라는 한계가 있었다. 2000년대에 10년 전후의 장기추적 연구결과가 발표되었는데, 그 결과는 이전의 단기추적 연구와는 달리 regular ICS의 조기사용이 FAO의 예방에 도움이 되지 않았다^{6,11}. 천식의 유일한 치료제라고도 할 수 있는 ICS의 ‘FAO 예방효과 없음’은 환자들에게 ICS 유지치료(regular ICS)를 권해야 하는 의사들의 입장에서는 순응도를 개선시킬 수 있는 무기(regular ICS 사용에 대한 환자 설득 근거) 하나를 잃은 셈이었다.

2009년 FAO를 주제로 한 START 연구의 post-hoc analysis가 발표되었는데 매우 흥미로웠다¹². 분석을 통해 첫 3년 동안의 폐기능 궤적이 확인되었다. 연구개시 3년 후 FEV1이 가장 안 좋은 그룹은 prn SABA군에서 악화를 경험한 그룹이었고, 다음은 regular ICS군에서 악화를 경험한 그룹이었다. 놀랍게도 악화를 경험하지 않은 경우에는 regular ICS군 및 prn SABA군 모두 차이가 없는 좋은 폐기능을 유지하고 있었다. 이 연구결과를 보면 ICS 자체는 폐기능 저하에 영향을 주지 않고, 폐기능 저하를 유도하는 것은 악화라는 것을 알 수 있다.

악화를 줄일 수 있는 가장 중요한 치료는 ICS임을 우리는 알고 있다. 결국, ‘ICS 자체는 폐기능저하(FAO)와 무관하지만, ICS의 악화예방효과가 폐기능저하(FAO)를 막는데 도움이 될 수 있다’라는 결론을 도출할 수 있다. 악화를 자주 혹은 심하게 경험하는 천식환자라면(전신스테로이드 필요악화 연 2회 이상, 혹은 심한응급실/입원 악화 연 1회 이상), infrequent asthma symptom을 보이더라도, 악화예방의 목적과 더불어 FAO 예방을 위해 regular ICS 치료를 개시하는 것이 정당화될 수 있겠다.

4) Very mild asthma (mild intermittent asthma)

이제까지 우리가 확인한 mild asthma에 대한 데이터는 mild persistent asthma와 mild intermittent asthma가 합쳐진 결과이다. 결과를 통해 regular ICS가 symptom control과 exacerbation prevention에 있어서 확실한 효과가 있음을 확인하였다. 그렇다면 주간증상 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 가진 very mild asthma (mild intermittent asthma) 환자에서도 regular ICS가 이득이 될까? 사실, mild intermittent asthma를 대상으로 시행한 연구는 거의 없고, 시행된 연구도 대부분 소규모 연구이므로 이 부분에 대한 확실한 답은 아직 모른다¹³⁻¹⁵. 하지만, 2017년 Reddel 등이 Lancet에 발표한 START 연구의 post-hoc analysis를 보고 간접적으로 추정 가능하다¹⁵. 그녀는 START 연구 등록시점의 천식증상 횟수가 주 3회 이상, 주 2회, 주 1회 있는 사람별로 subgroup analysis를 시행하였다. 결과는 매우 놀라웠다. Prn SABA군에서 악화 횟수(number of exacerbation/100 patient year)는 주 3회 이상 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 4’, 주 2회 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 3’, 주 1회 증상군에서 ‘전신스테로이드 필요악화, 20; 응급실/입원 필요악화, 2’였다. Regular ICS를 사용하면, 악화의 횟수는 모든 subgroup에서 절반 정도로 감소하였다. 즉, mild persistent asthma에 비해 very mild asthma (intermittent asthma)의 악화횟수가 결코 적지 않았고, regular ICS를 사용함으로써 이를 절반 정도로 감소시킬 수 있다는 것이다.

결론적으로, 주간증상 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 가진 very mild asthma (mild intermittent asthma) 환자에서도 regular ICS는 악화감소의 효과가 있다고 할 수 있다.

4. Current issues about mild asthma

Severe asthma에 비해 상대적으로 관심이 적었던 mild asthma에 대해 여러 연구자들이 관심을 가지게 된 것은 2017년경부터이다. O'Byrne 등은 그들이 연구자로 참여한 SIGMA 1 & 2 연구결과가 발표되기(2018년)에 앞서^{7,16}, 2017년 'The paradoxes of asthma management: time for new approach'라는 논평을 유럽호흡기학회지에 발표하였다¹⁷. 이후, 당시(2017년) 아직 결과가 나오지 않았던 SIGMA 1 & 2 연구결과를 기대하면서 한껏 mild asthma에 대한 관심이 높아지게 되었다. 이번 챕터에서는 위에 소개한 'The paradoxes of asthma management: time for new approach' 논문을 포함하여¹⁷, mild asthma에서 최근에 제기되고 있는 여러 이슈들에 대해 고찰해보고자 한다.

1) What to expect when not treating mild asthma (no ICS, prn SABA rather than regular low dose ICS)

그렇다면 mild asthma 환자들이 regular ICS 치료를 하지 않을 때(no ICS, prn SABA만 사용할 때) 감당해야 할 것들로 무엇이 있을까? i) 우선 증상조절이 덜할 것이다(regular ICS vs prn SABA: Symptom free day [from START study], 90% vs 80%). ii) 악화가 좀 더 발생하고(5% vs 10%), 응급실 방문/입원할 수도 있다(1% vs 2%). iii) 규칙적으로 치료(regular ICS)하는 사람들에 비해 폐기능의 저하(FAO)가 발생할 가능성이 있다. 하지만 mild asthma 환자는 대부분 기간 동안(symptom free day: 80%) 아무런 증상이 없고^{5,6}, 악화 역시 매우 드문 사건이기 때문에 regular ICS에 대한 치료순응도는 매우 낮은 것이 현실이다.

2) Non-compliance, non-adherence (치료 비순응)

천식환자의 치료순응도는 현재의 증상강도와 과거의 악화강도에 의해 결정되는 "치료의지(Treat Will)"와 속박(규칙적인 치료)으로부터 자유롭고 싶은 "자유의지(Free Will)"간의 마음 속 투쟁의 산물이다(Figure 1). 선천적 혹은 후천적으로 형성된 개인의 성향도 영향을 끼친다. 현재의 증상강도가 강하거나 과거의 악화강도가 심할수록 환자의 자유의지는 감소하고 치료의지는 높아질 것이다. 반대로, 현재의 증상강도가 약하거나 과거의 악화강도가 미비했다면 자유의지가 증가하고 치료의지는 감소할 것이다.

Regular ICS가 symptom, exacerbation, FAO 측면에서 prn SABA (no ICS)보다 이득이 많다는 것을 우리는 알고 있다. 의사 입장에서는 주 2회 이하의 infrequent asthma symptom을 보이는 very mild asthma 환자에게조차도 앞서 기술한 regular ICS를 통해 얻을 수 있는 이득 때문에 regular ICS를 일차적으로는 권하는 것이

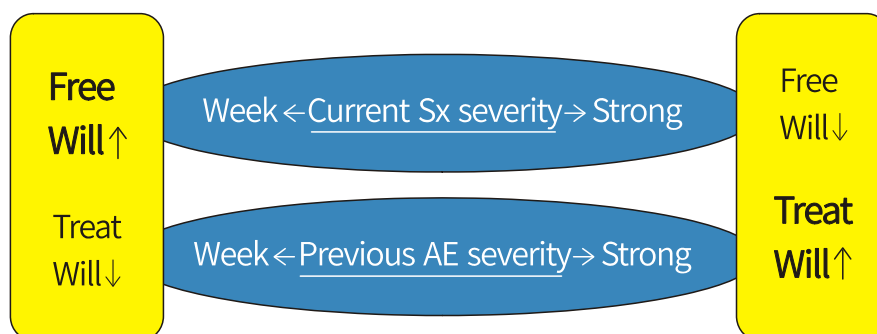


Figure 1. Determination of treatment compliance in asthmatics: "Free Will" vs "Treat Will".

옳다. 하지만 그럼에도 불구하고 regular ICS를 하지 않고(prn SABA만 하면서) 위의 ‘What to expect when not treating mild asthma’를 감당하겠다고 하는 mild asthmatics가 있다면 우리는 어떻게 해야 할까? 사실 이것은 우리가 임상현장에서 매일 만나는 현상이다. 많은 mild asthma 환자들은 본인이 경험하고 있는 현재의 증상 강도와 과거의 악화강도가 강하지 않으므로, regular ICS에 대한 순응도가 낮다.

그렇다면 mild asthma 환자의 순응도를 개선시키기 위해서 어떻게 해야 할까? 정상적인 인지기능을 가지고 있는 사람이 아니라면(예를 들어 아주 어린아이이거나, 뇌질환 등으로 인해 정상적인 사고력을 상실한 어른), 치료를 하지 않아서 발생할 수 있는 문제들을 예측하지 못하여 스스로에게 해를 끼칠 수 있을 것이므로(극단적인 예, 급성천식 악화에 의한 사망), 경우에 따라서는 환자 가족(보호자)의 동의를 얻은 후 강제적인 치료를 해볼 수도 있을 것이다(예, 강제적인 흡입기[nebulizer] 치료). 하지만, 정상적인 인지기능을 가지고 있으면서 치료를 하지 않아서 발생할 수 있는 문제들을 스스로 감당하겠다고 하는 환자들에게 어떻게 순응도의 개선(치료의 유지)을 이루어낼 수 있을까?

영국의 법철학자 존 스튜어트 밀은 그의 저서 ‘자유론’에서 다음과 같이 기술하였다¹⁸. “당사자에게 더 좋은 결과를 가져다주거나 더 행복하게 만든다고, 또는 다른 사람이 볼 때 그렇게 하는 것이 현명하거나 옳은 일이라는 이유에서, 본인의 의사와 관계없이 무슨 일을 시키거나 금지시켜서는 안 된다. 이런 선한 목적에서라면 그 사람에게 충고(교육)하고, 논리적으로 따지며, 설득하면 된다.” 결국, 비순응을 개선하기 위해서는 비순응의 원인을 파악하고, 이에 따라 환자에게 개별화된 교육이 필요하다.

(1) Factors contributing to poor adherence (비순응의 원인): 환자가 약제 사용을 게을리하였다고 고백하면, 의사는 비난하지 않는 태도(non-judgmental manner)로 환자 및 환자 보호자와 이야기하여 비순응의 원인을 찾아내야 한다¹. 대부분의 비순응 환자는 의도적 비순응(intentional poor adherence)을 가지고 있는데, 가장 많은 두가지 의도적 비순응은 ‘치료가 더 이상 필요 없다는 생각’과 ‘부작용에 대한 걱정’이다.

(2) Interventions to improve adherence in asthma (순응도 개선 전략)

① **교육:** 위의 두 가지 의도적 비순응은 환자의 질환(천식) 인식 개선을 위한 교육을 통해서만 극복될 수 있다. 환자 스스로가 질환 및 치료의 효과를 이해하게 되면 치료 순응도는 매우 증가한다. 환자의 질환 인식을 개선시킬 수 있는 교육(설명)의 예는 다음과 같다: “천식은 당뇨병이나 고혈압과 같은 만성질환입니다.”, “지금 사용 중인 흡입제는 예방약(조절제)입니다. ○○○님의 천식 증상이 나타나지 않게 해주고, 감기에 걸리더라도 심하게 나빠지지 않게 예방시켜줍니다. 만약 당신이 약(조절제)을 중단하면, 증상은 반드시 다시 나타납니다.”, “흡입제의 부작용은 매우 드뭅니다. 만약 부작용이 생겨도 해결할 방법(약 변경 or device 변경)이 많으므로, 언제든지 불편한 증상이 있으면 저희에게 알려주세요.”.

② **Shared decision making (의견 공유를 통한 의사결정):** 최근에 대두되고 있는 교육방법 중 하나로 shared decision making이 있다¹. 이것은 의사와 환자 간에 의견 공유를 통해 환자로 하여금 자신의 치료방법 결정의 과정에 참여하게 함으로서 순응도를 개선시키려는 전략이다. Shared decision making은 순응도 개선을 위한 여러 가지 educational interventions 중에 가장 효과가 좋다고 알려져 있고, 또한 비용이 많이 들지 않는 경제적인 교육방법이다¹⁹.

Shared decision making의 방법은 다음과 같다²⁰: 1) 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공; 2) 환자-의사 협상을 통해 치료방법 선택. 성공적인 shared decision making을 위해서는 다양한 치료방법이 있을수록 유리하다. 환자의 성향(치료의지/자유의지)에 따라 치료방법을 개별화 할 수 있기 때문이다. 그러한 의미에서 최근에 그 효과가 증명된 mild asthma에 대한 prn (as needed) ICS/FLABA 치료는 큰 의미가 있다.

3) Paradoxes of asthma treatment guidelines and the need for ‘anti-inflammatory reliever’

GINA strategy는 대표적인 천식치료지침이다. 전 세계의 천식 진료 의사들은 매년 5월 두 번째 화요일(world asthma day)에 업데이트되는 GINA strategy를 확인하여 천식 환자의 진료에 참고한다¹. 최근, GINA strategy를

위시한 천식치료지침들의 문제점을 논평한 두 편의 논문이 있었다. O'Byrne 등이 2017년에 발표한 "The paradoxes of asthma management: time for new approach?"와 Beasley 등이 2018년에 발표한 "The further paradoxes of asthma management: time for a new approach across the spectrum of asthma severity"이다^{17,21}. 논문 내용을 아래와 같이 요약하였다.

(1) Paradoxes of asthma treatment guidelines suggested by O'Byrne, et al.¹⁷:

Paradox 1. 질환의 병인기전과 무관한 치료(step 1): 천식은 만성 염증성 질환이다. 하지만 대부분의 천식치료 가이드라인의 step 1 treatment에는 항염증치료가 없다(SABA만 있다).

Paradox 2. 치료중단의 학습: 가이드라인 자체가 환자들을 헛갈리게 한다(특히, step 1 치료를 경험한 후 step 2 치료를 시행하는 경우). Step 1에서는 스스로 치료여부를 판단(pm SABA치료)하라고 하고, step 2 (이상)에서는 무조건(obligation)적인 regular controller를 증상이 개선된 후에도 지속하도록 하고 있다.

Paradox 3. 가장 효과적인 약물이 SABA라는 망상(잘못된 믿음)을 유도: 환자들은 step 1에서 SABA as needed를 경험한 후, SABA가 가장 효과적인 약이라고 생각하게 된다(이유: SABA - 즉각적인 증상호전 있음; ICS - 즉각적인 증상호전 없음). 이로 인해 early over-reliance on SABA가 발생하게 된다.

Paradox 4. SABA는 안전하나, LABA는 안전하지 않다는 인식을 줄 수 있다: Step 3부터 LABA가 등장한다. 그런데, LABA의 단독사용이 위험하여 LABA 단독제제 약물은 없다는 정보를 얻은 환자들은 SABA단독제제는 있으므로 SABA 단독사용이 안전하다는 믿음을 가질 수 있다.

Paradox 5. SABA over-reliance 및 ICS underuse는 '조절(control)'에 대해 환자의 잘못된 믿음 때문: 의사가 생각하는 조절과 환자가 생각하는 조절이 다르다. 많은 천식 환자는 증상이 매일 있더라도 약물(pm SABA)로 즉각적인 호전이 있으면 그의 천식이 조절되고 있다고 생각한다.

(2) Further paradoxes of asthma treatment guidelines suggested by Beasley, et al.²¹:

Paradox 1. Beta-2 agonist monotherapy는 위험하다. 그럼에도 가이드라인은 step 1에서 SABA를 고수하고 있다: LABA monotherapy와 마찬가지로 SABA monotherapy는 fatal asthma attack을 유도할 수 있다. 연구에 따르면, 7일 이상의 regular SABA 사용만으로도 기도염증과 기도과민성, beta-receptor 내성 유도가 동시에 일어날 수 있다고 알려져 있다²²⁻²⁴. Step 1 치료(pm SABA) 중인 천식환자가 trigger (eg, URI)에 노출되면 worsening asthma로 인해 SABA만을 매일 사용할 수 있고, 이로 인해 fatal asthma attack의 발생이 가능하다.

Paradox 2. Regular ICS나 pm ICS/SABA가 pm SABA보다 우수함은 과거부터 증명이 되었다. 그럼에도 가이드라인은 step 1에서 pm SABA를 고수하고 있다: Mild asthma에서 regular ICS가 pm SABA보다 우수함(증상조절과 악화감소에 있어서) 2003년 발표된 START 연구에서 이미 밝혀진 상태이다⁵. 또한 mild asthma의 증상조절과 악화감소에 있어서 pm ICS/SABA가 regular ICS와는 동등하고 pm SABA보다는 우수하다는 것이 2007년 발표된 BEST연구에서 이미 확인되었다²⁵.

Paradox 3. pm SABA를 천식치료의 1st step으로 둬으로써(가이드라인에서), ICS의 시작이 늦어진다: 환자에게 병원을 방문하는 것이 쉽지 않은 일임을 우리는 알고 있다. Step 2의 적응증이 되는 많은 천식환자가 사회경제적 제약 때문에 step 1 (pm SABA)에 머무르고 있고, 이들의 적절한 치료(ICS)는 늦어지게 된다.

Paradox 4. pm ICS/LABA가 step 1에서 SABA보다 우수하고, step 2에서는 악화(AE)에 있어서는 regular ICS와 동등하다는 것이 최근 연구에서 밝혀졌다: 최근에 발표된 mild asthma 대상 대규모 연구인 SIGMA 1 & 2 연구에서 pm ICS/LABA는 regular ICS와 동등한 악화감소 효과가 있었다^{7,16}. 하지만 ICS/LABA 그룹에서 사용된 ICS의 총 용량은 regular ICS 그룹의 20%에 불과했다.

Paradox 5. 우리는 SMART 연구를 통해 step 3/4에서 pm drug로 SABA보다 ICS/LABA를 사용하는 것이 악화를 감소하는데 우월하다는 것을 알고 있다^{26,27}. 하지만 가이드라인에서는 reliever therapy로서 ICS/LABA보다 SABA를 먼저 추천하고 있다.

(3) The need for 'anti-inflammatory reliever': Asthma treatment paradox 논문들은 결국 한가지로 귀결되는데, 그것은 바로 pm ICS/SABA 혹은 pm ICS/LABA와 같은 'anti-inflammatory reliever'를 pm SABA 대신 사용하자

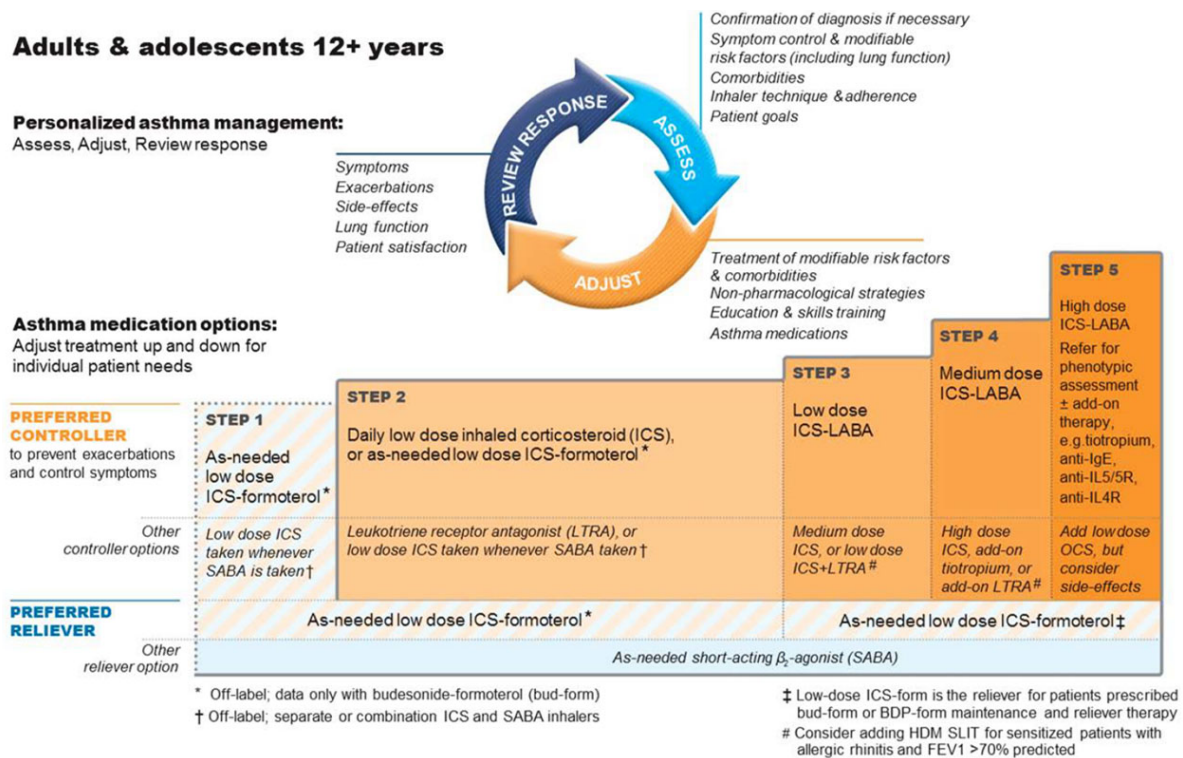


Figure 2. GINA treatment steps (GINA 2019).

는 것이다. BEST 연구와 SYGMA 연구결과를 고려할 때, 자유의지가 강하여 regular ICS에 대한 compliance가 좋지 않은 mild asthmatics나 SABA over-reliant asthmatics에게 prn ICS/SABA 혹은 prn ICS/fLABA는 좋은 대안이 될 수 있기 때문이다. 현재 prn ICS/fLABA에 대한 real-world evidence를 확인하기 위한 연구가 진행 중인 상태로(Novel START study, PRACTICAL study) 아마도 그 결과는 SYGMA 연구결과와 다르지 않을 것으로 예상된다.

GINA 2019 update에서는 SYGMA 1 & 2 연구결과를 받아들여, ‘as needed (=prn) anti-inflammatory reliever’를 step 1/2의 preferred controller로서 두었고, 환자안전을 위해 더 이상 step 1에서 SABA 단독치료를 추천하지 않기로 하였다(Figure 2)²⁸.

5. Summary and (Suggested) optimal management of mild asthma

1) Summary of evidences in mild asthma

지금까지, 논의한 내용을 요약해보면 다음과 같다(효과의 우위를 부등호로 표시함).

Symptom control

- Definitely, regular ICS > prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > prn SABA

Exacerbation minimalization

- Definitely, regular ICS = prn ICS/fLABA(ICS/SABA) >> prn SABA

FAO (fixed airway obst.) minimalization

- Possibly, regular ICS > prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > prn SABA

ADR (adverse drug reaction)

- ADR of ICS [hoarseness/stomatitis, osteoporosis (adult)/growth(child)]: Regular ICS <

prn ICS/fLABA(ICS/SABA) (ICS: 20% of regular ICS) < No ICS (prn SABA)

• ADR of SABA monoTx [fatal asthma attack]: Regular ICS < prn ICS/fLABA(ICS/SABA) > >
prn SABA > regular SABA

2) (Suggested) optimal management of mild asthma

Mild asthma 환자는 평소 증상이 없다가도 연 10%에서 전신스테로이드 필요악화가, 연 2%에서 응급실/입원 필요악화가 일어난다. 반복적인 악화는 폐기능의 감소 즉, FAO를 유도할 수 있다. Mild asthma의 가장 좋은 치료는 regular ICS이다. 하지만, 환자의 성향(치료의지/자유의지)에 따라 regular ICS에 대한 순응도는 달라질 수 밖에 없다. 우리는 천식을 치료하는 의사로서 환자의 성향을 고려하여 환자에게 가장 적절한 치료방법을 제공해야 한다. 다행히, 최근에 prn ICS/fLABA 혹은 prn ICS/SABA만으로 regular ICS 유지치료만큼 악화의 감소를 이루어냈다는 연구결과는 순응도가 낮은 mild asthma 환자에게 현실적인 대안이 될 수 있으므로 매우 고무적이라고 하겠다.

그렇다면, mild asthma 환자의 치료방법선택은 어떻게 결정해야 할까(regular ICS를 선택할지 혹은 prn ICS/fLABA를 선택할지 혹은 또 다른 치료를 선택할지)? 정답은 shared decision making이라고 여겨진다. 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공한 후 환자-의사 협상을 통해 치료방법을 선택하는 것은 치료과정에 환자가 참여하게 함으로서 순응도를 개선시킬 수 있다. 성공적인 shared decision making을 위해서는 다양한 선택지(치료방법)가 있을수록 유리할 것이다. Mild asthma 환자의 shared decision making에 의한 management decision의 예와 함께 본 종설을 마무리하고자 한다.

(Suggested) shared decision making-based management of mild asthma

1) 질환(천식)의 자세한 정보(약물의 종류/가격 포함)를 문서로 제공

- 천식정보 및 regular ICS의 중요성 교육(eg, no regular ICS → 천식염증지속 →
Sx: QOL ↓, AE: ER/adm ↑)
- 약물 교육 (종류/가격/부작용)

2) 환자-의사 협상을 통해 치료방법을 선택

- 자유의지 < 치료의지: 환자는 regular ICS를 수용할 것임.
- 자유의지 > 치료의지(불편[Sx: QOL ↓, AE: ER/adm ↑]을 감수하겠다는 mild asthmatics): Regular ICS를 분명히 안 할 것이므로 현실적인 다른 대안이 필요.
 - h/o Fatal AE → regular ICS 계속설득 및 최소한 prn ICS/fLABA or ICS/SABA
 - AE risk, not h/o Fatal AE → prn ICS/fLABA or ICS/SABA
 - No AE risk → No Tx (자유의지 존중)... 혹은 prn ICS/fLABA or ICS/SABA > prn SABA
 - ICS 거부자(부작용 혹은 이에 대한 걱정) → LTRA > Theophylline

References

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018. [cited 2018 December 31]. Available from: www.ginasthma.org.
2. Lee T. Treatment of severe asthma. Korean J Med 2018;93:159-71.
3. Chen W, FitzGerald JM, Lynd LD, Sin DD, Sadatsafavi M. Long-Term Trajectories of Mild Asthma in Adulthood and Risk Factors of Progression. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:2024-32.e5.
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma [Internet]. 2007. [2018 December 31]. Available from: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/asthgdln.pdf>.

5. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen YZ, Ohlsson SV, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-6.
6. Busse WW, Pedersen S, Pauwels RA, Tan WC, Chen YZ, Lamm CJ, et al. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1167-74.
7. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1865-76.
8. Lee T, Lee YS, Bae YJ, Kim TB, Kim SO, Cho SH, et al. Smoking, longer disease duration and absence of rhinosinusitis are related to fixed airway obstruction in Koreans with severe asthma: findings from the COREA study. *Respir Res* 2011;12:1.
9. Selroos O. Effect of disease duration on dose-response of inhaled budesonide in asthma. *Respir Med* 2008;102:1065-72.
10. Selroos O, Pietinalho A, Löfroos AB, Riska H. Effect of early vs late intervention with inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 1995;108:1228-34.
11. Haahtela T, Tamminen K, Kava T, Malmberg LP, Ryttilä P, Nikander K, et al. Thirteen-year follow-up of early intervention with an inhaled corticosteroid in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1180-5.
12. O'Byrne PM, Pedersen S, Lamm CJ, Tan WC, Busse WW; START Investigators Group. Severe exacerbations and decline in lung function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:19-24.
13. Boulet LP, Turcotte H, Prince P, Lemièrre C, Olivenstein R, Laprise C, et al. Benefits of low-dose inhaled fluticasone on airway response and inflammation in mild asthma. *Respir Med* 2009;103:1554-63.
14. Reddel HK, Belousova EG, Marks GB, Jenkins CR. Does continuous use of inhaled corticosteroids improve outcomes in mild asthma? A double-blind randomised controlled trial. *Prim Care Respir J* 2008;17:39-45.
15. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C, et al. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet* 2017;389:157-66.
16. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
17. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J* 2017;50.
18. Mill JS. On liberty. BH Seo, Trans. Seoul: Chaeksesang; 2018.
19. Axelsson M, Lötvall J. Recent educational interventions for improvement of asthma medication adherence. *Asia Pac Allergy* 2012;2:67-75.
20. Wilson SR, Strub P, Buist AS, Knowles SB, Lavori PW, Lapidus J, et al. Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:566-77.
21. Beasley R, Bird G, Harper J, Weatherall M. The further paradoxes of asthma management: time for a new approach across the spectrum of asthma severity. *Eur Respir J* 2018;52.
22. Pearce N, Beasley R, Crane J, Burgess C, Jackson R. End of the New Zealand asthma mortality epidemic. *Lancet* 1995;345:41-4.
23. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Meta-analysis: respiratory tolerance to regular beta2-agonist use in patients with asthma. *Ann Intern Med* 2004;140:802-13.
24. Gauvreau GM, Jordana M, Watson RM, Cockcroft DW, O'Byrne PM. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1738-45.
25. Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, et al. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med* 2007;356:2040-52.
26. Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists as controller and quick relief therapy with exacerbations and symptom

- control in persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;319:1485-96.
27. 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.
 28. Global Initiative for Asthma. Pocket Guide for Asthma Management and Prevention: for Adults and Children Older than 5 Years. A Pocket Guide for Health Professionals [Internet]. 2019. [cited 2019 May 31]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-2019-main-Pocket-Guide-wms.pdf>.