

X Should ICS Be Maintained for Whole Life in Mild Asthma?

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

Maintenance of inhaled corticosteroid (ICS) has been supported by many studies. The new guideline mentioned that ICS should not be withdrawn in adult asthmatics. Meanwhile, asthma is variable disease in symptom and severity, so it is not easy in real practice to maintain ICS, especially asthma is well controlled for long time. In this review, we will cover the characteristics of asthma, what happen when ICS is stopped in asthma, and the safety of ICS. Although ICS is the most important pharmacotherapy in asthma, we should consider its careful withdrawal in well-controlled and well-informed asthmatics.

Key Words: Inhaled corticosteroid, Asthma, Acute exacerbation

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) 2014년 지침부터 성인 천식에서 Inhaled Corticosteroid (ICS)를 끊지 말라는 다음의 문구가 삽입되었다¹.

‘Do not completely withdraw ICS unless this is needed temporarily to confirm the diagnosis of asthma’
이와 함께,

‘Consider step down once good asthma control has been achieved and maintained for about 3 months, to find patient’s lowest treatment that controls both symptoms and exacerbations’

즉 조절하기 위해 효과적인 가장 낮은 ICS의 용량으로 step down을 하되 끊지는 말라는 것을 이야기한다.
이전 GINA 2011 지침 내용을 보면²,

Controller treatment may be stopped

- if the patient’s asthma remains controlled on the lowest dose of controller and no recurrence of symptoms occurs for one year

즉, 환자가 안정적이고 상당 기간 동안 증상이 없을 경우 ICS를 끊는 것을 시도해볼 수 있음을 언급했다.
천식 치료의 핵심적인 치료, ICS는 과연 평생 끊을 수 없는 약인가?

1. 천식 질환의 특성

천식의 몇 가지 중요한 특징을 요약하면, 가역적인 기도의 염증질환이다. 가역성 변동성(vary overtime in intensity)은 COPD와 구분되는 중요한 특징 중 하나이다. 천식 환자는 증상이 심할 때가 있지만, 때로는 약을 줄이거나 거의 안 써도 편안하게 지내기도 한다. 실제 연구에서 환자는 증상이 심할 때 약을 더 찾는 경향이

있으며, 반면 증상이 별로 없을 때는 임의로 약을 줄이고 안 쓰기도 한다³. 이런 천식의 특징을 활용한 치료 방법으로 ICS/formoterol을 구제약으로 사용하며 용량을 늘리는 SMART 혹은 MART (Single maintenance and reliever therapy)가 있다. 이는 formoterol의 속효성 특성을 활용하고, ICS의 염증을 줄이는 성질까지 활용한 것으로, 여러 연구를 통해 SMART 요법은 적은 ICS 용량으로도 고정 용량(fixed dose)에 비해 기관지 염증을 줄이고, 삶의 질을 개선하며 급성악화 및 의료 비용을 줄이는 데에 효과가 있음이 입증되었다^{4,5}. 이 근거들을 바탕으로 GINA 2019에서는 기존의 필요시 Short active beta2 agonist (SABA) 대신 필요 시 ICS/formoterol을 쓰는 것을 step 1 천식의 1차 치료로 인정하였다⁶.

천식의 가역성 및 변동성은 자연 경과로도 이어진다. RHINE 연구는 1945년에서 1975년에 태어난 21,802명의 피험자를 입적한 관찰 연구로 2년 이상 투약 없이 천식의 증상이 없는 경우를 관해(remission)로 정의하였다⁷. 이 연구에 따르면, 출생 연도에 따라 17.9~22.5%에서 천식 관해를 보였으며, 금연을 하고 지난 12개월 동안 천식의 증상이 없었던 사람들이 보다 관해가 잘 일어났다. 맬버른 천식 코호트는 천명음이 있는 7세 아동을 입적하여 50세까지 매 7년마다 추적하였다. 매 7년마다 20% 정도의 환자들이 관해가 일어나는 것을 확인하였으며, 특히 21세부터 관해가 증가함을 보였다⁸. 이렇듯 천식은 악화될 수도 있지만, 일부 환자는 ICS 등의 천식약이 없이도 상당 기간 어찌면 평생동안 특별한 증상의 재발없이 잘 지낼 수 있는 ‘변동성’ 있는 질환임을 알 수 있다.

2. ICS 유지의 근거: 끊으면 어떻게 되는가?

ICS를 끊을 수 있을지 확인하기 위해서는 유지의 근거들을 확인해야 한다. ICS의 용량을 줄였을 때의 경과를

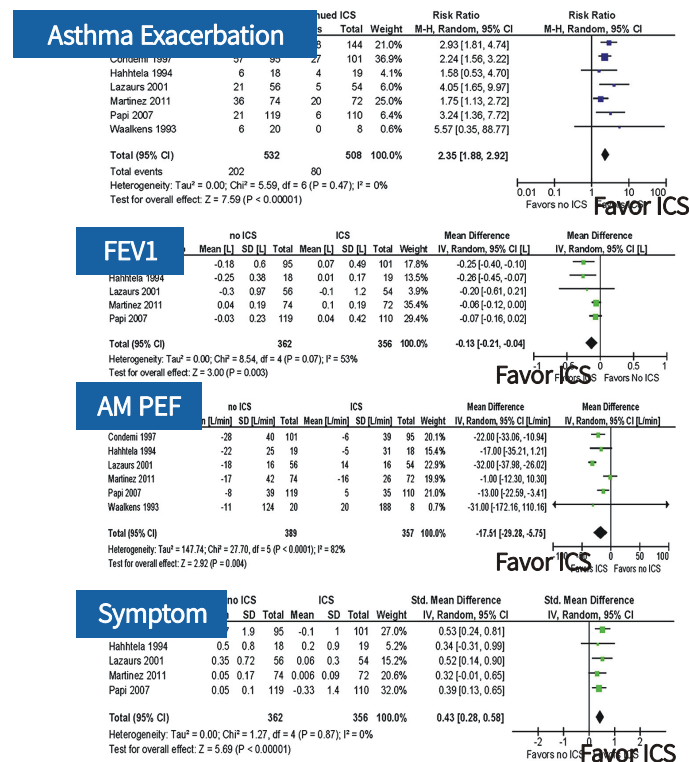


Figure 1. Meta-analysis about the impact of inhaled corticosteroid (ICS) withdrawal. Maintenance of ICS is better than withdrawal in acute exacerbation, lung function and symptom. Meanwhile, this studies were performed for whole asthmatics without consideration of phenotypes. Modified from J Allergy Clin Immunol 2013;131:724-9¹⁰.

본 메타 분석에서 ICS는 50~85% 정도 감량하였고, 급성악화, 폐기능(forced expiratory volume in one second, FEV₁), 오전 최대 기류 속도(AM PEF), 증상 등에서 AM PEF를 제외하고는 유의한 차이를 보이지 않았다⁹. 반면, ICS를 끊었을 때의 경과를 본 메타분석에서 급성악화, 폐기능(FEV₁), 오전 최대 기류 속도, 증상 등 모든 면에서 통계적으로 악화됨을 확인하였다(Figure 1)¹⁰. 이 메타분석의 대표 연구를 보면 Haahtela 등이 수행한 연구에서 budesonide가 terbutaline에 비해 기관지 과민성이 적었으나, budesonide를 끊으면 기관지과민성은 증가하고, 이는 terbutaline을 쓰다가 budesonide로 바꾼 집단에 비해 더욱 떨어짐을 보였다¹¹. Lazarus 등이 수행한 연구에서 6주간 ICS 혹은 ICS/LABA로 run-in 기간을 가진 후에 세 그룹으로 나누어 placebo / salmeterol (LABA) / triamcinolone (ICS)을 투여하였다. 이 연구에서 ICS군은 LABA나 Placebo군에 비해서 FEV₁, PC20, reliever의 사용 등에서 더 좋은 결과를 보였으며, 오전 PEF에서는 LABA와 비슷한 결과를 보였다¹². Martinez 등이 연구한 TREXA 연구에서 continuous ICS가 rescue ICS에 비해 첫 급성악화까지의 시간을 늘였다. 이렇듯 장기간 천식을 관찰한 연구에서 일관되게 ICS를 지속한 것이 그것을 끊거나 reliever로 사용한 것에 비해 악화, 기관지과민성, 폐기능 등에서 좋은 결과를 보인다¹³. 단, 이 연구의 한계는 run-in period가 4~6주로 비교적 짧아 충분한 천식의 조절 기간을 가졌다고하기에는 짧으며, 집단을 나누지 않고 전체적인 risk를 비교하여 이전의 연구들에서 보듯, ICS없이 상당 기간 동안 안정적으로 있을 것으로 기대되는 집단에 대해 별도의 분석은 이루어지지 않았다.

3. ICS 평생 안전한가?

ICS는 흡입을 하게 되면 폐에 8~30% 정도 축적되고, 나머지는 소화기관을 통해 흡수되어 간에서 분해가 되면서 전신 혈류를 돌게 된다. 따라서 양은 적지만 스테로이드가 가지고 있는 일반적인 부작용은 다 가지게 되며, 단기 부작용으로 기침, 변성, 구강 백태, 코티솔 분비 장애 등이 있으며, 중기 부작용으로 Hypothala-

Table 1. Side effect of inhaled corticosteroid

Short-term effects	Cough	
	Dysphonia	
	Thrush	
	Suppression of basal cortisol secretion	
	Suppression of ACTH and CRH secretion	
	Suppression of lower leg growth	
	Suppression of bone formation	
	Sex hormone suppression	
	Intermediate effects	HPA axis suppression
		Linear growth velocity reduction
BMD reduction		
Weight gain		
Cushing syndrome		
Mood swings, psychosis		
Hypokalemia		
Hyperglycemia		
Dermal thinning and skin bruising		
Glaucoma		
Long-term effects	Adrenal insufficiency and crisis	
	Growth suppression	
	Failure to attain expected adult height	
	Osteoporosis and fractures	
	Cataracts	

mus-Pituitary-Adrenal 축(HPA axis) 억제, 성장 장애, 골밀도 감소, 저칼륨혈증, 당뇨, 명, 백내장 등이 있고, 장기적으로는 부신기능 억제, 성장 저하, 골다공증, 백내장 등이 있다(Table 1)^{14,21}. HPA axis의 억제는 ICS를 투여한 직후부터 나타나 4~6시간 후부터 가장 떨어지게 되며, 현재 시판되고 있는 용량에서도 일어난다. 이런 HPA axis의 억제는 지용성인 fluticasone에서 가장 크게 나타나며, 골밀도 감소는 36개월 썼을 때 통계적으로 유의하게 나타났다. 골절도 통계적으로 메타분석에서 유의하게 증가하는 것으로 나왔다. ICS의 용량이 증가할 수록 백내장이 증가하고 성장도 둔화됨이 나왔다. 결핵은 우리나라 건보 데이터 분석에서 ICS가 발병을 증가시키는 것이 확인되었고, 피부가 얇아지고 멍드는 현상도 나타나게 된다.

4. ICS withdrawal: 그 이후의 대안에 대해

2018년 New England Journal of Medicine (NEJM)에는 2개의 SYGMA 연구가 게재되었다^{22,23}. 내용을 요약하면, mild asthma에서 ICS를 유지하는 것이 천식 조절에는 가장 좋지만 급성악화의 발생에서는 ICS 유지와 필요 시 ICS/LABA (formoterol)을 쓰는 집단 간에 차이가 없었다. 이는 step 2에서 조절이 잘 되는 환자에게서 ICS를 유지하는 대신 pm ICS/LABA를 사용해 볼 수 있는 하나의 근거가 된다. 또 다른 연구에서 지난 4주간 SABA를 reliever로 하루에 2회 이하로 사용한 천식 환자를 대상으로 연구하였을 때, 필요 시 ICS/LABA를 사용하는 것이 first severe exacerbation에서 더 좋은 결과를 보였다²⁴. 이상의 결과를 볼 때 조절이 잘 되는 천식 환자를 step down을 하면서 필요 시 ICS/LABA 치료는 ICS 유지의 좋은 대안으로 자리잡게 된다.

5. 요약 및 제언

ICS는 천식에서 사망률을 줄여준 유일한 치료로서 그 유지는 중요하다. 그러나 천식은 변이성이 있으며, 관해가 일어나기도 한다. ICS는 장기간 사용할 경우 그에 따른 부작용 및 경제적 비용도 무시할 수 없다. 또, 최근의 여러 연구들에서 필요 시에만 ICS/LABA를 사용하는 치료가 ICS를 유지하는 치료에 상응하는 결과들을 보여주었다. 이상의 결과들을 볼 때 천식이 최소한의 ICS 유지 요법으로 상당기간 잘 조절될 때, 필요 시 ICS/LABA를 사용하는 치료를 대안으로 끊는 것을 고려해볼 수 있다.

References

1. Global Initiative for Asthma. 2014 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2014.
2. Global Initiative for Asthma. 2011 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2011.
3. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, Busse WW. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006;6:13.
4. Kuna P, Peters MJ, Manjra AI, Jorup C, Naya IP, Martínez-Jimenez NE, et al. Effect of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy on asthma exacerbations. *Int J Clin Pract* 2007;61:725-36.
5. Hozawa S, Terada M, Haruta Y, Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm Pharmacol Ther* 2016;37:15-23.
6. Global Initiative for Asthma. 2019 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019.
7. Holm M, Omenaas E, Gíslason T, Svanes C, Jøgi R, Norrman E, et al. Remission of asthma: a prospective longitudinal study from northern Europe (RHINE study). *Eur Respir J* 2007;30:62-5.
8. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1572-8.e3.
9. Hagan JB, Samant SA, Volcheck GW, Li JT, Hagan CR, Erwin PJ, et al. The risk of asthma exacerbation after

- reducing inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy* 2014;69:510-6.
10. Rank MA, Hagan JB, Park MA, Podjasek JC, Samant SA, Volcheck GW, et al. The risk of asthma exacerbation after stopping low-dose inhaled corticosteroids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:724-9.
 11. Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med* 1994;331:700-5.
 12. Lazarus SC, Boushey HA, Fahy JV, Chinchilli VM, Lemanske RF Jr, Sorkness CA, et al. Long-acting beta2-agonist monotherapy vs continued therapy with inhaled corticosteroids in patients with persistent asthma: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2583-93.
 13. Martinez FD, Chinchilli VM, Morgan WJ, Boehmer SJ, Lemanske RF Jr, Mauger DT, et al. Use of beclomethasone dipropionate as rescue treatment for children with mild persistent asthma (TREXA): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:650-7.
 14. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:469-78; quiz 479.
 15. Brown PH, Matusiewicz SP, Shearing C, Tibi L, Greening AP, Crompton GK. Systemic effects of high dose inhaled steroids: comparison of beclomethasone dipropionate and budesonide in healthy subjects. *Thorax* 1993;48:967-73.
 16. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
 17. Wilson AM, Dempsey OJ, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. Importance of drug-device interaction in determining systemic effects of inhaled corticosteroids. *Lancet* 1999;353:2128.
 18. Lung Health Study Research Group, Wise R, Connett J, Weinmann G, Scanlon P, Skeans M. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343:1902-9.
 19. Weatherall M, James K, Clay J, Perrin K, Masoli M, Wijesinghe M, et al. Dose-response relationship for risk of non-vertebral fracture with inhaled corticosteroids. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1451-8.
 20. Ernst P, Baltzan M, Deschênes J, Suissa S. Low-dose inhaled and nasal corticosteroid use and the risk of cataracts. *Eur Respir J* 2006;27:1168-74.
 21. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8-14.
 22. 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.
 23. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N1, Keen C, et al. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med* 2018;378:1877-87.
 24. Beasley R, Holliday M, Reddel HK, Braithwaite I, Ebmeier S, Hancox RJ, et al. Controlled trial of budesonide-formoterol as needed for mild asthma. *N Engl J Med* 2019;380:2020-30.