

천식의 진단과 치료의 문제점

전북대학교 의과대학 내과학교실

이 양 근

Problems of diagnosis and treatment in asthma

Yang-Keun Rhee, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School

서 론

천식의 진단은 임상적으로 기침, 천명음, 흉부 압박감, 호흡곤란 등이 반복적으로 나타났다가 증상이 좋아지는 질환으로, 천식이 의심되는 환자의 진찰소견 및 폐기능 소견 등을 이용하여 기도의 과민반응을 증명하여 진단한다. 천식의 치료는 증상의 중증도 분류에 따라 적절한 치료가 요구되며 계단식 치료 방침에 따라 용량을 조절하여야 한다.

그러나 천식의 진단과 치료에 있어서 가장 문제가 되는 것은 다른 기관지 폐쇄 질환과의 감별이 중요하며 특히 노인 환자의 만성폐쇄성 폐질환 (COPD) 환자와의 감별이 매우 어렵다. 그리고 steroid 내성 천식 환자의 진단과 치료가 문제되는 실정이다.

천식의 진단의 문제점

천식의 진단에 가장 중요한 것은 특징적인 천식의 병력, 여러 가지 검사소견 그 중에서도 기도 폐쇄의 가역성과 기관지 예민성을 폐기능 검사를 통해 증명하는 것이다. 그러나 그 범위가 불확실한 경우도 많으며, 특히 COPD 환자와의 감별이 어려운 경우가 많다. 그 외 천식과 감별을 요하는 질환으로는 기관지 결핵, 폐암 등과 같은 기관지 폐쇄 질환, 후두 혹은 성대질환, 기관지 확장증 및 세기관지염, 폐부종 혹은 심부전, 호산구성 기관지염, 색전증, 정신불안증 및 기타 기침을 초래하는 질환들과의 감별이 필요하다.

1. 천식 및 COPD 감별점의 어려움점

두질환의 정의만으로는 감별하는데 매우 단순하다. 실제 젊은 비흡연자의 천식을 진단하는데는 반복적인 호흡곤란, 천명, 흉부압박감 그리고 변화가 있는 가역적 기도폐쇄로 쉽게 진단 할 수 있다. COPD도 마찬가지로 60세 이상 흡연력이 있는 노인에서 호흡곤란, 만성적인 기침 및 가래 그리고 고정된 기도폐쇄가 있으면 쉽게 진단 할 수 있다. 이처럼 병력으로 진단을 쉽게 내릴 수도 있지만, 기도폐쇄 증상이 비 특이적으로 나타날 때는 감별진단이 어려운 경우가 많다. 폐기능 검사에서, 천식에서도 비가역적일 수도 있고 COPD 환자에서도 methacholine에 대한 기도의 과민반응을 종종 나타낸다. 예를들어 COPD 환자에서 천식성 기관지염(asthmatic bronchitis)과 같은 경우는 기관지 확장제와 steroid 제제에 반응하는 의미있는 가역성 기도폐쇄를 보이며, 나이가 들어 발생한 일부 중증 천식환자에서는 고농도의 steroid 흡입용이나, 내복용 steroid와 규칙적인 기관지 확장제를 사용해도 지속적이고 고정적인 기도폐쇄가 있는 경우가 있다. 때문에 최근 일부에서는 잘 규명된 천식 및 COPD를 구별하여 사용하기도 한다.

2. 천식과 COPD 감별점

일반적으로 천식은 흡입용 steroid나 전신용 steroid를 사용하여 증상을 호전시키고, 치료하는 것으로 알려져 있으나, COPD는 그렇지 않다고 생각 할 줄 모른다.

그러나 COPD 환자에서도 steroid를 사용하여야 하는 환자가 있어 때로 치료가 서로 중복되기 때문에 steroid에 대한 반응만으로는 감별하기 어렵다.

40세 이상의 흡연가에서, 중등도 또는 중증 천식 환자는 실제 기도폐쇄가 있지만 일반적으로 가역적이고 진행되는 경우가 아닐지라도 기도폐가 고정되고, 진행되고 있다고 알려져 있다. 즉 비가역적인 기도폐쇄가 COPD 뿐만 아니라 천식에서도 나타날 수 있다. 또한 실제 COPD 환자의 30% 이상에서는 기관지 확장제나 steroid 제제에 가역적인 기도폐쇄를 보이고 천식환자에서와 유사한 조직학적 소견을 볼 수 있다.

그럼에도 이들을 감별하는데 도움을 줄 수 있는 사항을 요약해 보면 :

1) 성별, 인종 및 나이의 차이

어린이는 남자에서 천식환자가 많으며, COPD는 나이가 많은 흡연자에서 많고 경제적으로 낮은 군에서 많다. 천식은 동양인에 비해 서양인이 많으며, 특히 흑인 아이가 백인에 비해 2배 정도 많다.

2) 유전적 소인의 차이

COPD나 천식 모두다 유전적 소인이 있으나, 천식환자는 비염이나 습진, 두드러기 같은 알레르기 질환을 동반하거나, 혹은 과거 병력을 가지고 있었고, 가족력이 있는 경우가 있으며, COPD에서는 α_1 -antitrypsin 부족증을 가지고 있는 경우가 있다.

3) 검사소견

천식환자의 혈액검사상 호산구 및 총 IgE 등이 증가하고 객담에서 호산구, Curshmann's spirals, Charcot-Leyden Crystals, 그리고 Creola's bodies 등을 검출할 수 있다. 폐기능 검사상 폐확산능이 천식에서는 정상이거나 증가하지만 COPD에서는 일반적으로 감소한다.

4) 기도 과민 반응의 차이

COPD에서는 찬공기로 과호흡시킬 때 반응이 거의 없고, methacholine이나 histamine으로 유발검사를 할 때는 정상인 보다는 반응이 크게 나타나지만 일정량 이상 반응후에는 그 이상 반응하지 않지만, 천식환자에서는 반응이 더 크게 나타나며 용량에 비례한다 (Table 1).

5) 약물 반응에 대한 차이

β -2 항진제는 천식환자에서 기관지 확장 반응이 COPD 환자보다 더욱 잘 나타나고, 항 choline 제제는 COPD 환자에서 더욱 효과적이다.

6) Nitric oxide (NO) 흡입에 대한 반응

NO 가스 흡입에 대한 반응은 COPD 환자에서는 기관지 확장효과가 없거나 아주 적으나, 천식 환자에서는 일반적으로 크게 나타난다.

7) 방사선 소견

HRCT (high-resolution computerized tomography) 스캔은 천식과 COPD를 구별하는데 도움이 될 수 있다.

Table 1. Differences in airway responsiveness between asthma and chronic airflow obstruction (CAO)

	ASTHMA	CAO
Direct: Agents acting directly on smooth muscle receptors, eg, histamine, methacholine		
Response	++	+
Dose response plateau	0	+
Relation to reduced FEV ₁	+	+++
(only modsevere)		
Indirect: Agents thought to act via mast cell mediator release, at least in part		
Cold air hyperventilation	+	0
Methoxamine	+	0
Propranolol	+	0
Distilled water	+	0
Polymyxin B	+	0

8) 세포성 그리고 생화학적 물질

여러 가지 cytokine 이나 ECP 같은 단백질을 혈액이나 기관지 폐포세척을 통해 검출하여 감별이 도움을 준다.

9) 병리학적 차이

COPD의 중심기도 (central airways)의 병리학적 소견은 기도점막에 CD8+ T lymphocyte 들이 많이 있고 기도 액에는 많은 중성구가 보이며, goblet 세포들이 증식되어 있으며 기도 상피세포의 metaplasia를 볼 수 있다. 말초기도(peripheral airways)에는 점액이 기도 안에 많이 있으며 smooth muscle의 양이 증가되어 있고, 기도벽의 섬유화, 파괴 및 폐쇄를 보인다.

천식의 중심기도의 조직학적 소견은 Th₂, CD4+ T lymphocyte 세포들이 기도점막에 많이 있으며 호산구와 비만세포들도 같이 존재하고 있다. 또한 기도 상피세포가 파괴되어 있으며 기저막의 lamina reticularis의 비후를 초래한다. 말초 기도소견은 COPD와 다른 성분의 점액이 있고 smooth muscle의 양이 증가되어 있으며 기도벽의 섬유화, 파괴 및 폐쇄, 그리고 폐포와 모세기도 (bronchioles)와의 접착이 줄어든 것을 볼 수 있다.

결론적으로 특징적인 증상을 가지고 있다면 천식과 COPD와의 감별이 매우 단순하지만 60세 이후 흡연자에서는 서로 중복되는 경우가 많아 감별진단이 곤란한 경우도 있어 세심한 관찰과 검사를 통하여 감별하여야 하고, 이에 따라 반응이 좋은 약을 선택하여 규칙적으로 치료하고, 증상이 악화되거나 감별진단이 어려울 때는 경험적으로 기관지 확장제와 steroid를 병용하여 사용하며 세균 감염이 의심될 때는 항생제와 같이 사용하여 치료하는 것이 좋다.

천식 치료의 문제점

1. 치료목표

- 천식증상의 예방
- 정상 혹은 정상에 가까운 폐기능유지
- 정상 활동 유지
- 천식 악화의 예방, 응급실 내원 및 입원의 최소화
- 부작용이 없는 최선의 약물요법
- 천식치료에 대한 환자 및 가족의 만족

2. 천식의 치료원칙

천식은 만성질환으로 항상 악화 될 수 있으므로 증상을 억제시키기 위해 지속적인 치료와 악화인자를 예방하고 기도의 만성염증을 예방, 치료하여야 하며, 증상을 악화시키는 알레르겐, 상기도 염증 및 기타 여러 자극인자를 회피하는 것이 가장 중요하다. 또한 천식의 병태생리를 이해하고 증상의 중등도에 따라 분류하여 계단식 치료방법을 선택하여야 한다. 그리고 천식이 갑자기 악화되는 것을 예견하고, 적극적인 치료를 통하여 기도의 심한 폐쇄를 감소시키고, 환자교육을 통해 환경조절, 약물 및 기구사용법 그리고 응급상황에 대한 대비책을 세울 수 있도록 정기적인 감시 및 교육이 필요하다.

3. Steroid 내성 천식

Steroid 내성 천식의 정의는 학자마다 다양하나, 기관지 확장제 사용 후 FEV₁이 30% 이상 증가하지만 prednisolone을 매일 40mg 이상 2주 이상 사용해도 FEV₁이 15% 이상 증가하지 않는 경우를 말한다. 그러나 실제로는 매우 드물고 절대적인 steroid에 대한 내성은 거의 없고, 다른 환자에 비해 반응이 적다는 것을 의미한다.

Steroid 내성천식의 기전은 steroid에 반응하는 T-세포수나 기능의 감소, steroid에 대한 호산구 반응의 둔화, 그리고 monocyte에 대한 steroid의 cytokine 분비 억제능력의 저하로 일어난다.

천식이 잘 조절되지 않는 환자에서, steroid 내성 천식이 의심될 때는 환자의 병력 (과거병력, 증상, 사용약물, 진찰소견, 폐기능검사 등)을 자세히 살피고 아래와 같은 내용을 물어본다. 첫째, 천식환자인가? Steroid 내성 천식이라고 진단하기 전에 천식환자 인가를 확인하여야 한다. 둘째, 다른 폐질환 혹은 폐 이외의 질환을 가지고 있는가? 예를 들면 폐기종, 그리고 심부전증이 있는가 확인하여야 한다. 셋째, 천식의 정도는 얼마나 되는가? 환자의 증상이 자연적으로 발생하는 증상 악화의 빈도수, 야간성 발작, 운동기인성 천식의 증상의 정도, 그리고 β -수용체 항진제 사용 횟수 등을 물어보아야 한다. 넷째, 천식을 악화시키는 다른 내과적 질환이 있는가? 예를 들면 부비동염 및 역류성 식도염 등이다. 다섯째, 환자가 충분한 처방을 받았는가? 특히 알맞은 기관지 확장제와 항 염증약제를 같이 사용하는지의 여부, 야간성

발작 천식에 theophylline이나 지속형 기관지 확장제를 사용하고 있는지를 잘 파악하여야 한다. 여섯째, 확실히 steroid 내성 천식인가? 일곱째, steroid 내성 천식의 원인은 무엇인가?를 알아내기 위해 다른 약화인자들이 있는가를 폐기능검사, 방사선검사, 기관지내시경, 면역 및 약리작용 검사 등을 시행하여 세밀히 찾아내어 그 원인을 알아내야 한다.

4. Steroid 제제의 부작용

천식 치료에 가장 효과적인 약제는 steroid이다. 그러나 전신적으로 사용할 때는 부작용이 심하다. 최근에는 흡입용이 개발되어 천식에 대한 국소효과는 증대되고, 전신적 부작용을 최소화 시킬 수 있다. 그러나 고농도 사용시에는 전신적 부작용을 초래 할 수 있고, 소아에서는 성인에 비해 흡입요법 제제일지라도 전신적인 부작용을 일으킬 수 있기 때문에 주의를 요한다. 국소적 부작용은 흡입제의 구강 및 인두부에 얼마만큼 침착되어 흡수되었는가에 달려있다. 가장 많은 부작용으로는 구강 칸디다증, 음성장애 그리고 기침 및 인후 자극 등이 있다 (Table 2.)

흡입 steroid 제제는 천식 증상을 조절하고 악화되는 것을 예방하는데 가장 효과적인 약물이다. 복용 steroid 제제는 효과는 같지만 부작용이 많다. 소아에서 1일 400

Table 2. Glucocorticoid 제제의 부작용

Local (inhaled corticosteroids)

- Hoarseness of voice
- Oropharyngeal candidiasis

Systemic

- Adrenal suppression
- Skin thinning
- Easy bruising
- Truncal obesity
- Proximal muscle wasting
- Osteoporosis
- Hyperglycemia
- Hypertension
- Stunted growth in children
- Cataracts
- Avascular necrosis of neck of femur
- Moon face
- Hirsutism

μg 이상, 성인에서는 $800\mu\text{g}$ 이상의 흡입 steroid 제제를 사용하더라도 전신적인 부작용과 국소적 부작용은 그리 많지는 않다. 부작용을 줄이는 방법으로 MDI 보다는 분발용이 좋고, 사용 즉시 입을 행구어 내는 것이 도움이 된다. 또한 보조용기를 사용하면 거의 부작용이 나타나지 않는다.

5. Steroid 내성 천식의 치료

1) 고용량의 흡입 steroid 치료

고용량의 흡입 steroid로 난치성 천식의 치료 성공예가 많으며, 고용량의 흡입 steroid 제제도 복용제 보다는 전신 부작용이 적지만 용량에 비례하여 부작용이 나타날 수 있으므로, 만약 호전되지 않으면 다른 항염증제나 면역조절제로 대처할 준비를 하여야 한다.

2) Troleandomycin

TAO macrolide 항생제로 erythromycin과 비슷하여 steroid 배설을 억제한다고 알려져, steroid 의존성 천식에 steroid 용량을 줄일 수 있으며, 폐기능을 향상시키고, 기도과민성을 감소시킨다고 하여 사용되어 왔다. 특히 methylprednisolone 사용 환자에서 steroid 감량효과가 있다. 그러나 부작용으로 간독성이 있어 낮은 용량의 사용을 권장하고 있다. Steroid 내성천식에서 GCR 결합력을 증가시키고 증상을 호전시킨다는 보고도 있다.

3) Methotrexate

Steroid 의존성 천식과 steroid 내성 천식 환자에서 사용하여 steroid 용량을 줄일 수 있고, 기도과민을 감소시킨다. 부작용으로 위장장애 (구역질, 복통, 설사)가 잘 나타나며, 심한 경우에는 비가역적인 간경변증, 폐염, 골수억제, 기형아 형성 및 심한 감염증이 올 수 있어 소량으로 사용하여야 한다. (15-25 mg/wk single or 3 doses per week, 농도 $<10^{-8}$ mol/L/24hr)

4) Cyclosporin

Cyclosporin은 T-림프구의 활성화를 강력히 억제시키는 약물이며 낮은 용량인 5mg/kg/day로 시작하여 혈중농도를 100-250 $\mu\text{g/L}$ 로 장기간(3달) 유지시켰을 때 폐기능검사의 호전과 steroid 용량을 감소시킬 수 있다. 부작용으로는 신독성, 고혈압, 말초신경염, 간독성, 두통 그리고 hypertrichosis가 올 수 있다.

5) Gold

류마치성 관절염에서 항염증제로 사용되어 왔다. Gold sodium thionate를 근육으로 투여하여 효과를 볼 수 있고(총 누적용량 30주간에 1540mg이상) 내복약으로 auranofin을 사용하여 steroid 용량을 감소시킬 수 있다.

6) Hydroxy Chloroquine

류마치성 관절염에서 항염증제로 사용되어 온 약물로 steroid 감량효과를 얻을 수 있다.

7) Intravenous Immounoglobulin

IV immunoglobulin은 체액성 면역 결핍 환자에서 사용되어 왔지만, 최근에는 면역 매개성 질환인 immune thrombocytopenic purpura 그리고 Kawasaki씨 질환에 사용되고 있다. 그 기전은 확실하지 않지만 면역조절을 통해 증상을 호전 시키는 것으로 알려져 있다. 기관지 천식 환자에서도 같은 기전으로 인하여 steroid 용량을 줄이고 호전시킨다고 하지만 논란이 많다.

결론적으로 천식 치료의 문제점은 강한 약물치료에도 불구하고 계속 병이 진행된다는 것이다. 증상을 조절하기 위하여 기관지 확장제 뿐만 아니라 고용량의 steroid 복용과 흡입제를 장기적으로 사용하며, steroid 감수성이 있는 경우에도 장기간 치료가 요하고, 기도염증을 억제시키기 위해서는 지속적인 유지요법이 필요하다. 또한 흡입제 사용법을 수시로 감시하고 교육시키는 것이 중요하다. Steroid 내성천식 환자는 고용량의 steroid 복용과 흡입제를 사용함에도 불구하고 치료에 실패하는 경우가 많다. 그 외에도 식도역류, 성대기능 장애, 환경인자 그리고 정신적인 장애 등도 고려해야 한다. 난치성 천식의 치료는 고용량의 steroid를 필요로 한다거나, steroid 내성 천식환자에서는 고식적인 치료제를 충분히 사용하고, troleandomycin, methylprednisolone, methotrexate, cycloserine 그리고 IV immunoglobulin 등을 고려할 수 있다.

REFERENCES

- 1) American Thoracic Society: *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma*. *Am Rev Respir Dis* 136:225-244
- 2) Sheffer AL (ed), Global Initiative for Asthma, NHLBI/WHO Workshop Report, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 95-3659, January 1995.
- 3) Expert Panel Report 2. *Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, Publication No. 97-4051A, May 1997
- 4) The British Thoracic Society College, the National Asthma Campaign, the Royal College of Physicians of London, in association with the General Practitioner in asthma Group, the British Association of Accident and Emergency Medicine, the British Paediatric Respiratory Society and the Royal College of Paediatrics and Child Health, The British guidelines on asthma management: *1995 review and position statement*. *Thorax* 52(Suppl 1): S1-21, 1997
- 5) Ernst P, Fitzgerald UM, Spier S: *Canadian asthma consensus conference summary of recommendations*. *Can Respir J* 3:89-100, 1996
- 6) Celli BR, Snider GL, Heffner U et al: *Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 152(Suppl): S77-120, 1995
- 7) Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al: *Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD)*. *Eur Respir J* 8:1398-420, 1995
- 8) *BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Thorax* 52(Suppl 5):S1-28, 1997
- 9) Sears ME: *Epidemiology of childhood asthma*. *Lancet* 350:1015-20, 1997
- 10) Papi A, Corbetta L, Fabbri LM: *What can we learn from late onset and occupational asthma?* *Clin Exp Allergy* 28(S5):174-80, 1998
- 11) Saetta M, Timens W, Jeffrey PK: *Pathology*. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (Postma DS, Siafakas NM, eds). Sheffield: European Respiratory Society, 92-101, 1998
- 12) Saetta M: *Airway pathology of COPD compared with asthma*. *Eur Respir Rev* 7:29-33, 1997
- 13) Jeffery P: *Structural and inflammatory changes in COPD: a comparison with asthma*. *Thorax* 53:129-36, 1998
- 14) Fabbri LM, Beghe B, Caramori G et al: *Similarities and discrepancies between exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Thorax* 9:803-8, 1998
- 15) Postma DS, Kerstjens HAM: *Characteristics of airway hyperresponsiveness in asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med* 158:S187-92, 1998

- 16) Britton J, Lewis S: *Objective measures and the diagnosis of asthma, We need a simple diagnostic test - but don't yet have one.* *Br Med J* 317:227-8, 1998
- 17) Wardlaw AJ, Pavord ID: *Clinicians should be proactive in testing for asthma.* *Br Med J* 318:258, 1999
- 18) Higgins BG, Britton JR, Chinn S et al: *Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurements for epidemiologic studies.* *Am Rev Respir Dis* 145:588-93, 1992
- 19) Chenez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T et al: *Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 155:1529-34, 1997
- 20) Chapman KR: *Therapeutic approaches to chronic obstructive pulmonary disease: an emerging consensus.* *Am J Med* 100:5S-10S, 1996
- 21) Pounsford JC: *Nebulizers for the elderly.* *Thorax* 52:s53-5, 1997
- 22) Kgaritonov S, Alving K, Barnes PJ: *Exhaled and nasal nitric oxide measurements: recommendations. The European Respiratory Society Task Force.* *Eur Respir J* 10:1683-93, 1997
- 23) Rutgers SR, Meijer RJ, Kerstjens HA et al: *Nitric oxide measured with single-breath and tidal-breathing methods in asthma and COPD.* *Eur Respir J* 12:816-19, 1998
- 24) Maziak W, Loukides S, Culpitt S et al: *Exhaled nitric oxide in chronic obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med* 157:998-1002, 1998
- 25) Papi A, Braccioni F, Guzzinati I et al: *Increased exhaled nitric oxide is associated with an increased bronchodilator response to inhaled salbutamol in COPD.* Submitted.
- 26) Mclean AN, Sproule MW, Cowan MD, Thomson NC: *High resolution computed tomography in asthma.* *Thorax* 53:308-14, 1998
- 27) Webb WR: *Radiology of obstructive pulmonary disease.* *Am J Roentgenol* 169:637-47, 1997
- 28) Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ: *Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor- α induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 153:530-4, 1996
- 29) Keatings VM, Barnes PJ: *Comparison of inflammatory cytokines in chronic obstructive pulmonary disease, asthma and controls.* *Eur Respir Rev* 7:146-50, 1997
- 30) Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P et al: *Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis.* *Clin Exp Allergy* 26:766-74, 1996
- 31) Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P et al: *Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and COPD.* *J Allergy Clin Immunol* 92: 537-48, 1993
- 32) O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK: *Inflammation in bronchitis: Inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV1.* *Am J Respir Crit Care Med* 155:852-7, 1997
- 33) Saetta M, Di Stefano A, Turato G et al: *CD8+T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease.* *Am J Respir Crit Care Med* 157:822-6, 1998
- 34) Martin RJ: *Small airway and alveolar tissue changes in nocturnal asthma.* *Am J Respir Crit Care Med* 15:S188-90, 1998
- 35) Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC et al: *Inflammation of small airways in asthma.* *J Allergy Clin Immunol* 100:44-51, 1997
- 36) Barnes PJ, Pedersen S: *Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma : report of a workshop held in Eze, France, October 1992* *Am Rev Respir Dis* 148:S1-S26, 1993
- 37) Toogood JH, Jennings B, Baskerville J, Anderson J, Johansson SA: *Dosing regimen of budesonide and occurrence of oropharyngeal complications.* *Eur J Respir Dis* 65:35-44, 1984
- 38) Nicolaizik WH, Marchant JL, Preece MA, Warner JO: *Endocrine and lung function in asthmatic children on inhaled corticosteroids.* *Am J Respir Crit Care Med* 150:624-8, 1994
- 39) Ip M, Lam K, Yam L, Kung A, Ng M: *Decreased bone mineral density in premenopausal asthma patients receiving long-term inhaled steroids.* *Chest* 105: 1722-7, 1994
- 40) König P, Hillman L, Cervantes CI, et al: *Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate.* *J Pediatr* 122:219-26, 1993
- 41) Pouw GM, Prummel MF, Oosting H, Roos CM, Endert E: *Beclomethasone inhalation decreases serum osteocalcin concentrations.* *BMJ* 302:627-8, 1991
- 42) Ninan TK, Russell G: *Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth.* *Arch Dis Child* 67:703-5, 1992
- 43) Volovitz B, Amir J, Malik H, Kauschansky A, Varsano I: *Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide* *N Engl J Med* 329:1703-8, 1993
- 44) Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C,

- Finlay AY: *Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids*. *BMJ* 300:1548-51, 1990
- 45) Toogood JH, Markov AE, Baskerville J, Dyson C: *Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma*. *J Allergy Clin Immunol* 91:571-9, 1993
- 46) Turpeinen M, Sorva R, Juntunen-Backman: *Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide*. *J Allergy Clin Immunol* 88: 384-9, 1991
- 47) 이용철, 이양근 : 흡입성 부테소니드가 혈중 코르티솔 농도에 미치는 영향, *대한내과학회지* 41:510-517, 1991
- 48) 이영승, 최수미, 송하숙, 김종구, 이용철, 이양근 : 다이프로피온산 베크로메타 손과 부테소니드의 투여 용량에 따른 코르티솔농도의 변화, *대한내과학회지* 45:726-735, 1993
- 49) 이병현, 임석태, 이영승, 이용철, 이양근 : Budesonide의 투여 방법이 기저 코르티솔 농도에 미치는 영향. *알레르기* 14:674-686, 1994
- 50) 이용철, 이양근 : 흡입성 스테로이드 제제의 투여용량 및 방법이 기저 코르티솔 농도에 미치는 영향. *결핵 및 호흡기질환* 42:888-899, 1995
- 51) Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC: *Steroid resistance in bronchial asthma*. *Ann Intern Med* 69:493-499, 1968
- 52) Carniahael J, Paterson IC, Diaz P, et al: *Corticosteroid resistance in chronic asthma*. *Br Med J* 282:1419-1422, 1981
- 53) Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC, et al: *Glucocorticoid resistance in chronic asthma: Glucocorticoid pharmacokinetics, glucocorticoid receptor characteristics, and inhibition of peripheral of peripheral blood T cell proliferation by glucocorticoid in vitro*. *Am Rev Respir Dis* 144: 1016-1025, 1991
- 54) Sher ER, Leung DYM, Surs W, et al: *Steroid resistant asthma: Cellular mechanisms contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy*. *J Clin Invest* 93:33039, 1994
- 55) Alvarez J, Surs WK, Leung DYM, et al: *Steroid-resistant asthma: Immunologic and pharmacologic features*. *J Allergy Clin Immunol* 89:714-721, 1992
- 56) Poznansky M, Gordon ACH, Douglas JG, et al: *Resistance to methylprednisolone in cultures of blood mononuclear cells from glucocorticoid-resistant asthmatic patients*. *Clin Sci* 67:639-645, 1984
- 57) Wilkinson JRW, Crea AEG, Clark TJH, Lee TH: *Identification and characterization of a monocyte-derived neutrophil-activating factor in corticosteroid-resistant bronchial asthma*. *J Clin Invest* 84:1930-1941, 1989
- 58) Vichyanond P, Irvin CG, Larsen GL, Szeffler MR: *Penetration of corticosteroids into the lung: Evidence for a difference between methylprednisolone and prednisolone*. *J Allergy Clin Immunol* 84:867-873, 1989
- 59) Martin Me, Grunstein MM, Larsen GL: *The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children*. *Am Rev Respir Dis* 131:S16-S20, 1985
- 60) Boyle JT, Tuchman DN, Altschuler SM, et al: *Mechanism of the association of gastroesophageal reflux and bronchospasm*. *Am Rev Respir Dis* 133:S16-S20, 1985
- 61) Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC: *Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children*. *Pediatrics* 73:526-529, 1984
- 62) Ebling WF, Szeffler SJ, Jusko WJ: *Analysis of cortisol, methylprednisolone and methylprednisolone hemisuccinate: Absence of effects of troleandomycin on ester hydrolysis*. *J Chromatogr* 305:271-280, 1984
- 63) Hollister JR, Bower SL: *Adverse side effects of corticosteroids*. *Semin Respir Med* 8:400-405, 1987
- 64) Twentymen OP, Finnerty JP, Harris A, et al: *Protection against allergen-induced asthma by salmeterol*. *Lancet* 336:1338-1342, 1990
- 65) Fitzpatrick MF, Mackay T, Driver H, Douglas NJ: *Salmeterol in nocturnal asthma: A double blind, placebo controlled trial of a long acting inhaled b-agonist*. *Br Med J* 301:1365-1368, 1990
- 66) Nassif EG, Weinberger M, Thompson R, Huntley W: *The value of maintenance theophylline in steroid dependent asthma*. *N Engl J Med* 304:71-75, 1981
- 67) Spector SL, Katz FH, Farr RS: *Troleandomycin: Effectiveness in steroid dependent asthma and bronchitis*. *J Allergy Clin Immunol* 54:367-379, 1974
- 68) Shiner RJ, Nunn AJ, Chung KF, Geddes DM: *Randomized, double blind, placebo controlled trial of methotrexate in steroid-dependent asthma*. *Lancet* 336:137-140, 1990
- 69) Coffey MJ, Sanders G, Eschenbacher WL, et al: *The role of methotrexate in the management of steroid-dependent asthma*. *Chest* 105:117-121, 1994
- 70) Alexander AG, Barnes NC, Kay AB: *Trial of cyclosporin in corticosteroid-dependent chronic severe asthma*. *Lancet* 339:324-328, 1992
- 71) Schiff R: *Intravenous gammaglobulin: Pharmacology, clinical uses and mechanism of action*. *Pediatr Allergy Immunol* 5:63-87, 1994
- 72) Ghirga G, Ghirga P, Palazzi C, et al: *Effectiveness of intravenous immunoglobulin in a 5-Year-old child*

- with severe steroid-dependent asthma (abstr). Allergy 47:S197, 1992*
- 73) Bernstein DI, Bernstein IL, Bocengeimer SS, et al: *An open study of auranofin in the treatment of steroid-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol 81:6-16, 1988*
- 74) Charous BL: *Open study of hydroxychloroquine in the treatment of severe symptomatic of corticosteroid-dependent asthma. Ann Allergy 65:53-58, 1990*
- 75) Klaustermeyer WB, Noritake DT, kwong FK: *Chrysotherapy in the treatment of corticosteroid-dependent asthma. J Allergy Clin Immunol 79(5):720-725, 1987*
- 76) Muranaka M, Miyamoto T, Shida T et al: *Gold salt in the treatment of bronchial asthma: A double-blind study. Ann Allergy 40:132-137, 1978*
-