AARD
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
Allergy Asthma Respir Dis 13(1):12-21, January 2025 https://doi.org/10.4168/aard.2025.13.1.12
REVIEW

중증 천식 환자 스테로이드 사용과 감량에 대한 전문가 의견서

김주희,[1] 강노을,[2] 강성윤,[3] 심다운,[4] 박소영,[5] 박종숙,[6] 이 현,[7] 진현정,[8] 송우정,[9] 김소리,[10] 김상헌[7]

[1]한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 호흡기알레르기내과, [2]성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 알레르기내과, [3]가천대학교 의과대학 길병원 내과, [4]전남대학교 의과대학 전남대병원 알레르기내과, [5]중앙대학교 의과대학 중앙대학교광명병원 호흡기알레르기내과, [6]순천향대학교 부천병원 호흡기알레르기내과, [7]한양대학교의과대학 호흡기알레르기내과, [8]영남대학교 의과대학 내과, [9]울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, [10]전북대학교 의과대학 호흡기알레르기내과

Expert consensus on oral corticosteroid use and tapering in severe asthma management

Joo-Hee Kim,[1] Noeul Kang,[2] Sung-Yoon Kang,[3] Da Woon Sim,[4] So-Young Park,[5] Jong-Sook Park,[6] Hyun Lee,[7] Hyun Jung Jin,[8] Woo-Jung Song,[9] So Ri Kim,[10] Sang-Heon Kim[7]

[1]Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; [2]Division of Allergy, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; [3]Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon; [4]Department of Allergy and Clinical Immunology, Chonnam National University Hospital, Chonnam National University Medical School, Gwangju; [5]Department of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Chung-Ang University Gwangmyeong Hospital, Gwangmyeong; [6]Division of Allergy and Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon; [7]Division of Pulmonary Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; [8]Department of Internal Medicine, Yeungnam University College of Medicine, Daegu; [9]Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; [10]Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Systemic corticosteroids play an essential role in the management of asthma. During acute exacerbation, the short-term use of systemic corticosteroids is recommended. For patients with uncontrolled asthma and severe asthma, long-term and low-dose oral corticosteroids (OCS) have frequently been advocated. However, both short-term and long-term use of systemic corticosteroids carry the risk of adverse events (AEs), including various morbidities and even mortality. Despite recent progress in adult severe asthma management and the availability of new treatment options, the current domestic guidelines for asthma do not provide specific recommendations for oral corticosteroid tapering in patients with severe asthma. Therefore, the task force team of the severe asthma working group in the Korean Academy of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology has proposed a tapering protocol for systemic corticosteroid use in severe asthma. This includes practical recommendations for monitoring OCS-related AE, particularly for adrenal insufficiency and osteoporosis, which suggests corticosteroid-sparing strategies that include alternative therapies, modifying treatable traits, timely specialist assessment, and shared decision-making with patients. However, further real-world research and collaboration with doctors from primary and academic institutes, patients, and policymakers are necessary to establish an OCS stewardship approach. This should include realistic OCS-tapering strategies for patients with severe asthma using regular OCS, education, and campaigns for patients, the public, and healthcare providers about the burden of severe asthma, as well as improving timely access to specialized severe asthma services for optimal management. (*Allergy Asthma Respir Dis 2025;13:12-21*)

Keywords: Asthma, Adverse effects, Steroids

Correspondence to: So Ri Kim https://orcid.org/0000-0002-6074-9158
Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea
Tel: +82-63-250-2475, Fax: +82-63-259-3212, Email: sori@jbnu.ac.kr

• This research was supported by the Korea National Institute of Health research project (project No. 2022-ER1205-00).

Received: September 21, 2024 **Revised:** November 1, 2024 **Accepted:** November 5, 2024

© 2025 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

서 론

1. 천식 치료에서 스테로이드의 역할

천식은 기도의 만성염증으로 인해 다양한 증상을 나타내는 질환이다. 과거에는 천식을 특징적인 증상을 보이는 단일질환으로 생각했으나 최근에는 다양한 병인을 바탕으로 여러가지 임상적, 생리학적 특질을 포함하는 포괄적인 질병으로 정의한다.[1-3] 하지만, 천식의 이질성(heterogeneity)에 공통적으로 존재하고 있는 병리기전이 "염증(inflammation)"이라는 개념에는 이견이 없다. 따라서 항염증제가 천식의 주된 약물치료요법이며, 약 70여 년 전 상용화된 스테로이드는 강력한 항염증효과로 천식 치료의 핵심이 되었다.

현재는 흡입 제형의 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)가 천식의 가장 기본적인 치료약제이다. ICS는 기도염증을 조절하여 기도과민성과 폐기능을 개선함으로써 천식 증상을 호전시키고 삶의 질을 개선하며, 천식 악화와 천식사망률을 줄인다.[4] 그러나 ICS의 효과에도 불구하고 보다 강력한 항염증 효과를 보이는 전신 스테로이드가 천식 치료의 목적으로 사용되기도 한다. 국내외 천식 진료지침에서는 천식 급성 악화가 발생하는 경우 단기간의 전신 스테로이드사용을 권고하고 있다(prednisolone 기준 30–50 mg/일, 3–7일).[5] 여러 연구에서 천식 급성 악화 시 전신 스테로이드의 단기간 사용은 입원율과 재발위험도를 감소시켰다.[6] 반면, 장기간으로 사용하는 유지요법의 경구 스테로이드(oral corticosteroid, OCS)는 부작용의 위험이 크므로 가급적 지양하고, 반드시 필요한 경우에는 저용량(prednisolone 7.5 mg 이하/일)으로 사용할 것을 권고하고 있다. 그러나 중증천식에서 유지요법으로 OCS를 사용 시 적절한 사용기간에 대한 합의된 지침은 없다.[4,5]

2. 전신 스테로이드의 누적 용량에 따른 부작용

스테로이드는 세포 내의 스테로이드 수용체에 결합하여 유전자의 억제나 활성을 통해 면역조절작용과 항염증 효과를 나타낸다. 스테로이드 수용체는 신체 기관의 다양한 세포에 분포하며 여러가지 생리적 역할을 담당한다. 따라서 외인 전신 스테로이드의 지속사용은 내분비-대사계, 면역계, 심혈관계, 신경계, 근골격계 등 다양한 기관의 부작용을 초래할 수 있다(Fig. 1).[7] 천식 관리에서 전신 스테로이드 유지요법을 권하지 않는 이유가 이러한 전신 부작용의 위험 때문이다. 특히 중증 천식환자에서 조절되지 않는 증상으로 OCS를 유지하는 경우 전신 부작용의 발생 위험이 높아진다. 또한, 급성 악화 관리를 위해 단기간 사용하는 전신 스테로이드도 골다공증, 당뇨 및 고혈압 등의 부작용과 연관된다는 보고가 있다.[8,9] 따라서 전신 스테로이드를 사용하는 천식 환자군은 스테로이드 부작용에 대한 잠재적 고위험군으로 볼 수 있다. 문제는, 단기간 사용하는 전신 스테로이드로 인한 부작용에 대해서 환자나 의사가 당장 알기 어려운데 있다.[10] 일부 중증 천식 환자는 천식 악화를 잦은 감기 정도로 인식하고, 필요시 OCS를 간헐적으로 사용하는 것으로 천식이 잘 조절된다고 여기기도 한다.[11] 최근에는 스테로이드 관련 전신 부작용을 보다 세밀히 이해하기 위해 누적 사용량에 따른 전신 부작용의 위험도를 예측하였는데, 1년간 prednisolone 기준 500 mg 이상의 누적 사용 시 부작용과 용량 반응 관계가 있다고 하였다.[12] 하지만, 국내 천식 환자 관리에 전신 스테로이드의 적절한 사용 및 감량에 대한 명확한 지침이 없다. 이에 대한천식알레르기학회 중증천식 워크그룹에서는 천식 치료 및 관리에 있어 전신 스테로이드 사용 시 참고할 수 있는 프로토콜을 제안하기 위한 위원회(task force team)를 구성하였고, 중증천식 워크그룹 회원을 대상

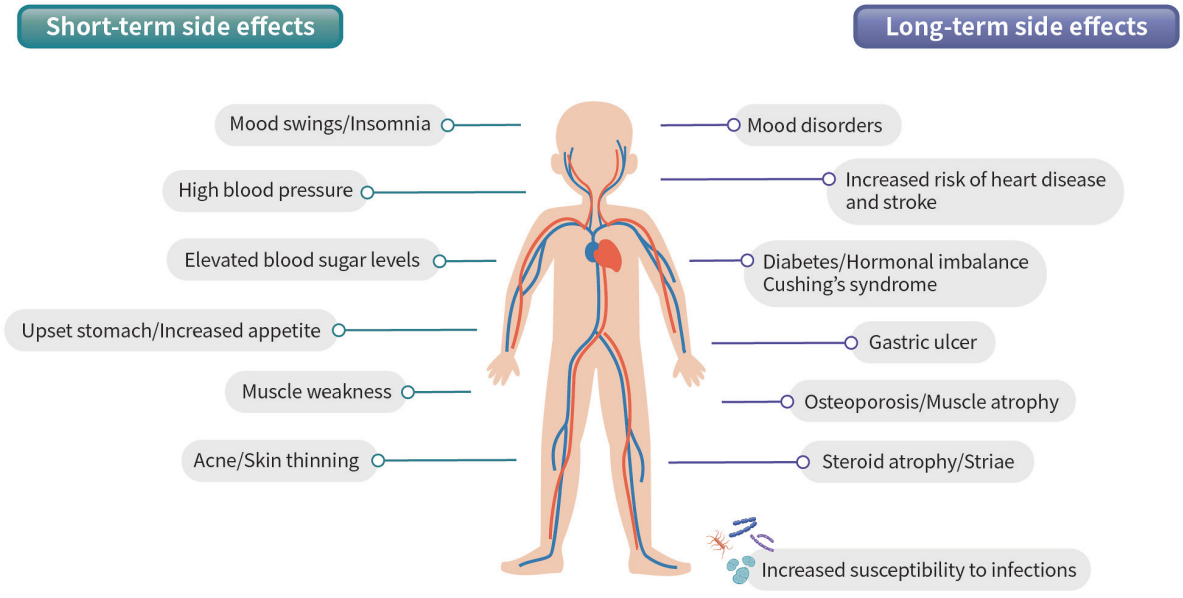


Fig. 1. A wide range of adverse effects associated with systemic corticosteroid use.

으로 한 설문조사와 문헌 고찰을 토대로 한국인 중증 천식에서 OCS 사용 및 감량에 대한 전문가 의견을 정리하였다.

본 론

1. 천식치료에서 스테로이드 사용 현황

전신 스테로이드는 적절한 천식 치료에도 불구하고 조절되지 않는 증상의 관리나 천식 악화의 치료를 위해서 사용하고 있다. 과거에 비해 전신 스테로이드 사용과 관련된 부작용에 대한 인식이 증가하였고, 전신 스테로이드를 대체할 수 있는 생물학적 제제들이 최근 임상에 활용되고 있으나, 전신 스테로이드 처방은 여전히 꾸준하게 이루어지고 있다.

전신 스테로이드는 경증천식보다 중증천식 환자에서 자주 사용된다. 유럽, 북미 및 아시아에서 수행된 연구들을 기반으로 한 문헌 고찰에 따르면, 중증 혹은 난치성 천식 환자의 23.3%–92.6%가 급성 악화의 치료를 위해 단기간 전신 스테로이드를 처방 받았으며, 전체 천식 환자의 1.2%–30.9%가 장기간 전신 스테로이드를 사용한 반면 중증 혹은 난치성 천식 환자의 경우 20%–60%에서 장기간 전신 스테로이드를 사용한 것으로 밝혀졌다.[13] 2011년 7월부터 2018년 2월까지 유럽(프랑스, 독일, 이태리, 영국)에서 진행된 연구(N = 702,685)에 따르면 천식 환자의 14%–44%가 OCS를 투여 받았으며, 6%–9%가 "고용량 OCS 사용자(high-OCS users)"로 분류되었는데 이들에게 2년 이상의 기간 동안 하루 평균 prednisolone 5.5–7.5 mg 용량이 투여된 것으로 나타났다.[14] 2012년 1월부터 2017년 12월까지 미국에서 청구 데이터를 바탕으로 진행한 연구(n = 435,675)에 따르면 2년간 추적 관찰한 천식 환자 중 65%가 OCS를 처방 받았으며, 전체 환자의 19%는 3년 이상의 기간 동안 하루 평균 5.1–7.1 mg 용량의 OCS를 복용하는 것으로 알려졌다.[15] 아시아에서 진행된 연구들도 앞선 연구 결과와 유사한 경향을 보였는데, 일본에서 진행한 대규모 연구(n = 35,742)에 따르면 중증 천식 환자의 31.1%가 OCS를 매일 유지 요법으로 사용하였고 평균 누적 용량은 1년에 847 mg이었다.[16] 국내 중증 천식 레지스트리(Korean Severe Asthma Registry) 연구에 따르면, Global Initiative for Asthma (GINA) 진료 지침 5단계 치료를 받는 환자의 60.1%가 전신 스테로이드 유지요법을 사용하고 있었으며,[17] 562명의 중증 천식 환자 분석 결과 21.5%가 OCS 의존성 천식으로 분류되었고, 이들의 경우 하루 평균 6.8 mg의 OCS를 복용하였다.[18]

2. 천식에서 적절한 단기 및 장기 전신 스테로이드 사용 전략

천식치료에서 전신 스테로이드는 급성 천식 악화를 제외하고는 가급적 사용을 피하고, 불가피하게 사용해야 한다면 최소한의 용량을 최단기간 사용하도록 한다.

1) 단기 전신 스테로이드 사용

단기 스테로이드 사용은 대개 14일 이내로 전신 스테로이드를 사용을 하는 것을 의미하는데,[19] 천식의 악화가 발생했을 때가 이에 해당한다. 최근 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 출판한 전문가 의견서에서 전문가들은 천식 악화 시 일반적으로 최대 5–7일 동안 스테로이드를 투여하며, 용량은 prednisolone 0.5 mg/kg/일 이하에 동의하였다.[20] GINA 진료지침은 성인에서는 prednisolone 1 mg/kg (최대 용량 50 mg/day)을 5–7일 동안 권고하였고, 6–11세에서는 1–2 mg/kg/day (최대 용량 40 mg/day)를 권고하고 있다.[5] 대한천식알레르기학회에서 발행한 한국 천식진료지침에서도 OCS (prednisolone 30–50 mg/day)를 3–7일 사용하는 것을 권고하고 있다.[4]

2) 장기 전신 스테로이드 사용

ATS 전문가 의견서에서는 장기 전신 스테로이드는 GINA 5단계에 해당하는 치료를 시행했음에도 불구하고 천식이 잘 조절되지 않거나 전신 스테로이드 감량 시도 중에 다른 치료법으로 관리할 수 없는 부작용이 발생한 경우 최소한의 용량(5 mg/day 이하)으로 사용되는 것이 적절하다고 하였다.[20] GINA 보고서에서는 5단계 치료 중 마지막 대안으로 저용량 OCS를 prednisolone 7.5 mg/day 이하로 추가하여 사용할 수도 있다고 언급하고 있다.[5] ATS 전문가 의견서에서는 장기 전신 스테로이드를 사용할 경우는 연간 누적 스테로이드 용량을 모니터링 하는 것을 추천하며, 0.5 g 또는 1 g 이상의 연간 누적 전신 스테로이드 용량은 천식이 조절되지 않는다는 점을 시사한다고 언급하고 있다. 가령 매일 prednisolone 5 mg을 복용한다면 1년 누적용량은 1.8 g을 초과하게 된다.[20]

3. 전신 스테로이드 부작용 모니터링과 예방/관리법

전신 스테로이드의 반복적인 단기간 사용과 장기 유지요법 모두 감염 위험 증가, 고혈당, 고지혈증과 같은 대사장애, 기분장애, 피부변화, 안과적 질환 등 다양한 부작용을 유발한다. 이 중 부신피질저하증과 골다공증의 모니터링 및 관리방안에 대해서는 아래와 같이 정리하였다.

1) 부신피질저하증

전신 스테로이드 사용은 이차성 부신피질저하증의 가장 흔한 원인으로 전신쇠약, 피로감, 식욕부진, 체중감소, 구토, 설사, 구역, 복통, 저혈당, 저나트륨혈증 등이 나타날 수 있다. 부신 억제는 전신 스테로이드와 ICS에 의해 모두 발생 가능하지만, 전신 스테로이드를 사용하는 경우(43.7%)가 ICS를 사용한 경우(6.8%)보다 유의하게 높다.[21] 부신피질저하증은 임상적으로 정확하게 예측하기는 어렵다. 그러나 일반적으로 부신기능 감소를 시사하는 증상/징후가 있거나 prednisolone 기준 5 mg/day 이상, 1개월 이상 지속 복용하는

경우 부신기능에 대한 검토가 이루어져야 한다.[22] 부신피질저하증의 진단은 아침 혈중 코티솔(cortisol)을 측정하는 선별검사를 시행하거나 선별검사의 해석이 애매한 경우 급속 부신피질자극호르몬(adrenocorticotropic hormone, ACTH) 자극검사를 시행할 수 있다.[23,24] 혈중 코티솔 측정 24–48시간 전에는 경구 스테로이드를 일시적으로 중단하는 것이 권장되며, ICS는 hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis에 미치는 영향이 크지 않아 반드시 중단할 필요는 없다.[25] 또한, 스테로이드를 단기간(2–4주 이내) 사용한 경우나 천식 증상 조절을 위해 전신 스테로이드 유지치료가 필요한 환자에서는 주기적으로 혈중 코티솔 농도 측정이나 ACTH 자극검사는 권장하지 않는다.[21,24,25]

- 아침 혈장 코티솔 농도: 혈장 코티솔은 정상적으로 이른 아침에 가장 높으므로 아침 8시 검사결과가 3 μg/dL 이하로 2번 이상 나오는 경우 부신 기능 저하를 시사하며, 18 μg/dL 이상인 경우에는 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA axis)은 정상으로 진단할 수 있다. 그러나 기저 혈장 코티솔 농도는 종종 낮게 측정될 수 있고, 그 값이 정상범위라도 부신기능 저하를 완전히 배제할 수 없어 경우에 따라 급속 ACTH 자극 검사를 시행할 수 있다.
- 급속 ACTH 자극 검사: 고용량(250 μg) 합성 ACTH 근주 혹은 정주 후 30–60분 코티솔 반응을 관찰한다. 최대 코티솔 농도가 18–20 μg/dL 이상이면 정상으로 판정한다.

스테로이드 감량 중 부신피질 기능저하가 관찰되면 용량을 이전 용량으로 증량하고 천천히 감량하면서 3개월 간격으로 HPA axis에 대한 회복 여부를 위의 두 가지 검사로 확인한다.

2) 골다공증

스테로이드 유발 골다공증은 의료진의 관심에 의해 조기 진단 및 치료와 골절의 예방이 가능하므로 적절한 평가가 필요하다.[26] 국내외 천식지침서에서도 OCS를 3개월 이상 사용하는 경우 골다공증 예방을 위한 영양관리, 운동요법 등의 생활습관 상담과 약물 처방을 권고하고 있다.[4,5] 대한골대사학회에서 발간한 골다공증 진료지침에서는 골다공증 치료에 앞서 골밀도, 골절병력과 골절위험도 평가도구(fracture risk assessment tool, FRAX) 등을 고려하여 골절위험도를 평가하는데, FRAX는 웹페이지(http://www.Shef.ac.uk/FRAX/)에 나이, 성별, 흡연력, 스테로이드 사용 등의 변수를 입력하면 향후 10년간 대퇴부와 주요 골다공증성 골절의 발생 가능성을 계산할 수 있다.[27] 1일 2.5 mg 이상의 prednisolone을 3개월 이상 복용 중인 모든 환자는 칼슘(800–1,000 mg)과 비타민 D (800 IU)를 투여해 적절한 혈중 비타민 D 농도(≥ 20 ng/mL)를 유지하도록 권고한다. 특히, 폐경 후 여성과 50세 이상 남성은 스테로이드 유발 골다공증 치료를 고려하며, 폐경 전 여성과 젊은 남성에서 이전의 골절 병력이 있거나 고용량의 스테로이드를 유지하는 경우에도 골다공증 치료를 고려해볼 수 있다.

3) 기타 부작용

전신 스테로이드를 사용 중인 천식 환자는 혈당조절, 혈압, 백내장과 녹내장, 체중변화 등에 대한 면밀한 검토가 이루어져야 한다. 최근 발표된 전문가 의견서나 델파이 합의서 등에서도 전신 스테로이드 사용 관련 부작용 모니터링과 예방의 중요성에 대해서 강조하고 있으나, 아직 개별 부작용 모니터링 방법이 명확히 제시되지는 않았다.[19,20] 글루코코티코이드 독성 지수(glucocorticoid toxicity index)와 같은 도구를 활용하여 스테로이드 사용과 관련된 부작용을 정량화하고 스테로이드 감량에 따른 이환율의 변화를 확인하기 위한 노력이 시도되고 있다.[28]

4. 스테로이드 사용에 대한 환자 교육 및 공유의사결정

OCS를 사용하는 환자에게 스테로이드 사용과 관련된 부작용에 대한 적절한 정보를 제공하는 것이 중요하다. OCS를 복용하는 중증천식 환자를 대상으로 한 질적 연구(qualitative study)에 의하면 OCS 사용은 우울, 과민성, 수면, 배고픔, 체중 증가, 피부위축, 위장장애, 통증과 불안 등 다양한 증상을 유발하여 삶의 질을 저하시키는 것이 관찰되었고, 이러한 전신 스테로이드 부작용이 환자들의 주요 관심 분야임이 확인되었다.[29,30] Menzies-Gow 등[31]은 중증천식 환자 입장에서의 치료 개선을 위한 핵심 원칙 6가지—(1) 천식에 대하여 적절한 시기에 종합적인 평가를 받을 것, (2) 천식 전문가에게 적절한 시기에 진료받을 수 있을 것, (3) 환자 본인의 천식 악화 요인을 알고 이해할 것, (4) 천식으로 인한 일상생활의 불편함을 줄이는 치료와 관리를 받을 것, (5) OCS에 대한 의존성을 줄일 것, (6) 천식 치료와 관리를 위한 의사결정에 참여할 것—를 제시하였다. 그럼에도 스테로이드 사용에 의한 부작용과 삶의 질에 미치는 영향은 천식의 주요 결과 지표에 포함되지 않아 그동안 간과되어 온 측면이 있다. 천식 치료를 위해서는 환자와 의료진 간의 파트너쉽을 기반으로 공통의 치료목표를 설정해 나가는 것이 중요하다. 실제 환자와 의사 간의 공유의사결정은 약물 순응도와 삶의 질 개선 등에 유의한 효과를 나타내었고,[32] 따라서 중증천식 환자에서 전신 스테로이드 감량 과정에서 환자와 의사 간의 공유의사결정은 매우 중요하다. 환자는 OCS 사용과 관련된 이득과 부작용에 대한 정보를 의료진으로부터 충분히 제공받을 수 있어야 하며, 의료진은 환자의 상태를 면밀히 검토하면서 스테로이드의 부작용에 대해서 검토하고, 스테로이드 감량의 계획을 세울 수 있어야 한다.

5. 전신 스테로이드의 감량 프로토콜 제안

1) 적절한 전신 스테로이드 감량 대상자의 선정

ATS 전문가 의견서에서 전신 스테로이드 감량에 대해서 (1) 감량 시도가 적절한 경우, (2) 감량을 시도해서는 안 되는 경우, (3) 주의깊게 감량을 시도해야 하는 경우, (4) 전신 스테로이드의 완전 중단을 시도해 볼 수 있는 경우로 나누어 제시하고 있다.[20] GINA에서

Table 1. Candidates for oral corticosteroid tapering

Complete discontinuation of systemic glucocorticoids may be attempted when:	1. Following a short-term course of systemic corticosteroids in patients who are on ICS
	2. No symptoms indicative of adrenal insufficiency
	3. The patient agrees to the discontinuation of systemic corticosteroid
	4. No clinical evidence suggesting ABPA or EGPA
	5. The daily maintenance dose of prednisolone is 5 mg or less
Tapering is appropriate when:	1. Asthma is adequately controlled by biological agents
	2. Asthma control is stable with maintenance use of systemic corticosteroids
	3. Likelihood of recovery of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis
	4. Concerns regarding the dosage and duration of systemic corticosteroid use
	5. Side effects or comorbidities associated with systemic corticosteroids have developed
	6. Lack of clinical response to systemic corticosteroids
Cautious tapering should be attempted when:	1. History of life-threatening exacerbation
	2. Long-term exposure (e.g., more than 6 months) to systemic steroid therapy
	3. Symptoms of adrenal insufficiency are suspected
Tapering should not be attempted when:	Relapse of ABPA or EGPA occurs during the reduction process

ICS, inhaled corticosteroid; ABPA, allergic bronchopulmonary aspergillosis; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis.

는 중증천식에서 전신 스테로이드의 감량할 때 전자 다이어리를 활용한 증상 모니터링, 폐기능 측정 및 호기산화질소 측정 등이 도움이 될 수도 있다고 언급하고 있다.[5,33] 이에 국내 중증 천식 환자에서 전신 스테로이드 감량 대상자의 선정을 Table 1과 같이 정리하였다.

2) 스테로이드 감량 프로토콜

그동안 다양한 방법의 스테로이드 감량 알고리즘이 제안되었다. 이 중 가장 최신의 알고리즘은 ATS에서 제안한 전문가 의견서와 benralizumab을 이용한 oral corticosteroid elimination via a personalized reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE) 연구에서 제시된 방법이다.[20,34] ATS 전문가 의견서에서는 prednisolone 용량에 따라 (1) 하루 20 mg 이상 사용하는 경우, 매주 10 mg 혹은 2–4주마다 30%–50% 감량, (2) 하루 5–20 mg 사용하는 경우, 0.5–2주마다 2.5–5 mg 감량, (3) 하루 5–10 mg 사용하는 경우, 1–2주마다 1–2.5 mg 감량을 권고하였다.[20] 감량하면서 부신피질 기능 저하 증상, 천식 조절설문(asthma control questionnaire, ACQ), 동반질환(혈당, 골밀도, 혈압, 녹내장/백내장, 체중 변경, 골절 위험 점수, 소아의 경우 성장 등)의 변화 등을 주의 깊게 살펴야 한다. 만약 환자가 스테로이드 감량 시 천식 증상이 조절되지 않거나 부신피질 기능 저하 증상을 호소한다면 이전 용량으로 변경하여 더 천천히 감량해야 한다. 부작용이 경미하다면 알고리즘에 따라 감량해볼 수 있다.

PONENTE 연구에서는 환자들은 30 mg의 benralizumab을 4주 간격 세 번 피하 주사 이후 8주에 한 번씩 투여 받았다.[34] OCS 감량은 4주 차에 시작되었으며, 스테로이드 용량, 천식 조절 및 부신기능에 따라 1–4주마다 일일 OCS 용량을 1–5 mg씩 감소시켰다. 환자들의 일일 OCS 용량이 4주 동안 5 mg에 도달하면, 아침 혈청 코티솔을 측정하여 부신기능을 평가하고, 부분 부신 기능 저하가 있는 경우 급속 ACTH 자극 검사를 실시했다. 첫 번째 검사에서 부신기능 저하가 있으면 스테로이드 감량 없이 코티솔 측정을 3개월 후에 반복했다. 연구 결과 약 63%의 환자가 OCS를 중단할 수 있었고, 약 82%의 환자가 OCS를 완전히 중단하거나 5 mg 이하로 유지할 수 있었다. 부신피질 저하는 첫 검사에서는 60%에서 존재했으나 2–3개월 후에는 38%에서 관찰되었다. 감량 후에 약 6%에서만 응급실 방문 또는 입원을 요하는 악화가 발생하였다.

대한천식알레르기학회 중증천식 워크그룹에서는 중증천식 워크그룹 회원 86명을 대상으로 2024년 1월과 2월 두 차례에 걸쳐 전신 스테로이드 사용에 대한 원칙과 단기 및 장기 전신 스테로이드의 적절한 용량, 부작용 모니터링, 감량 프로토콜에 대한 설문조사를 진행하였다(회신율 60.5%). 각 항목에 대해서 65% 이상 동의를 얻은 설문 결과를 바탕으로 국내외 문헌검색과 국내 진료환경을 고려하여 Fig. 2와 같은 감량 프로토콜을 제시하고자 한다.

기저 prednisolone의 용량에 따라 하루 20 mg 이상 복용하는 경우에는 주 5 mg의 빠른 속도로 감량, 10–20 mg에서는 주 2.5 mg의 중간 속도로 감량, 10 mg 미만에서는 2주 간격 2.5 mg의 느린 속도로 감량하고, 하루 5 mg까지 도달하게 되면 부신 기능 저하의 위험도를 평가하여 감량속도를 조절할 수 있다. 부신피질 기능저하 고위험군으로는 (1) 아침 혈장 코티솔이 3–13 μg/dL 혹은 (2) 급속 ACTH 자극 검사 결과 최대 코티솔 농도가 18 μg/dL 미만 또는 (3) 연간 prednisolone 2 g 이상 사용하거나 연간 4회 이상 corticosteroid burst (prednisolone 0.5 mg/kg/day) 용량으로 3일 이상 사용하는 경우로 정의하였다. 부신피질 기능저하 저위험군으로는 (1) 아침혈장 코티솔 13 μg/dL 이상 혹은 (2) 급속 ACTH 자극검사 결과

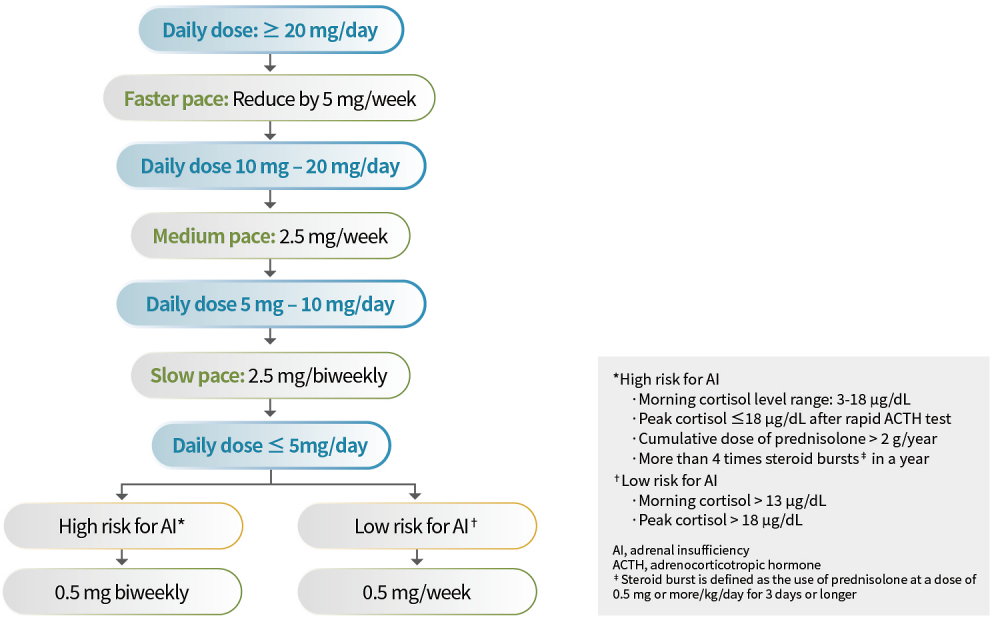


Fig. 2. A proposed tapering protocol of systemic corticosteroid in severe asthma. ACTH, adrenocorticotropic hormone.

최대 코티솔 18 μg/dL 이상인 경우로 하였다. 감량 프로토콜 진행 중 전신 쇠약감, 피로감, 식욕부진, 구역, 구토 등의 부신피질 저하 증상이 나타나거나 아침 혈장 코티솔 3 μg/dL 미만 혹은 급속 ACTH 자극검사 시 6 μg/dL 미만 소견이 확인되거나 천식 증상의 악화가 발생하면 3개월 후 감량을 시도할 것을 권고한다. 하루 5 mg 용량에 도달하면 4주간 유지 후 다시 감량을 시도할 수 있다. 제시한 검사 수치는 참고문헌을 기반으로 제안한 것으로 절대적인 수치가 아니므로 환자의 상태를 고려한 임상의 해석이 반드시 필요하다.[24,25,34]

6. 전신 스테로이드 대체 치료

천식치료를 위해 스테로이드의 항염증 효과는 유지하면서 전신 스테로이드가 갖는 한계를 극복하고자 ICS의 효율적인 사용과 함께 다양한 약제를 통한 전신 스테로이드를 대체하고자 하는 시도들이 있다.

1) 흡입 제형의 스테로이드(ICS)

ICS는 약물을 기도로 직접 투여함으로써 표적장기 내에서 높은 약물농도를 유지할 수 있고, 용량-반응곡선 중 효과적인 반응을 보이는 치료 범위에 쉽게 도달할 수 있다. 또한 약물이 체내로 흡수되더라도 혈중 농도가 낮아 전신부작용을 최소화할 수 있으며, 간에서 약물대사나 위장관에서의 흡수 등에 구애받지 않고 투여할 수 있다. OCS 의존 천식 환자에서 고용량 ICS를 사용할 경우 용량에 비례하여 OCS 용량을 감소시킬 수 있다는 메타분석 결과가 있다.[35] 중증천식 환자에서 전신 스테로이드 유지요법을 시작하기 전 흡입기 순응도를 확인하고, 흡입기를 제대로 사용하고 있음에도 증상 호전이 없다면 ICS 용량을 증가시키는 방안을 고려해야 한다.

2) 지속 항콜린 기관지확장제(long-acting muscarinic antagonist, LAMA)

LAMA는 만성 기도 질환에서 오랜 기간 사용해 온 기관지확장제로 여러 무작위 대조군 연구 결과를 바탕으로 2015년부터 GINA 4단계와 5단계의 치료로서 ICS와 지속 베타2 항진제(long-acting beta2-agonist, LABA)에 tiotropium의 추가 병합요법이 권고되어 왔고, 2021년에는 tiotropium 이외 다른 LAMA 성분(glycopyrronium, umeclidinium 등)을 포함시킨 3제 병합요법으로 확대 권고되고 있는 상태이다.[36] 최근에 발표된 흡입 3제 치료의 대규모 임상시험 결과들을 살펴볼 때 LAMA를 포함하는 3제 치료를 적용하였을 때 ICS와 LABA의 2제 병합치료에 비하여 중증 급성악화 발생 위험도의 감소와 폐기능 개선에 유의한 효과가 있음을 알 수 있었다.[37,38] LAMA의 추가 병합치료는 임상적 특성과 무관하게 폐기능 개선과 급성 악화 위험도 감소 효과가 보고되어 천식의 표현형이나 내재형에 상관 없이 적용 가능하지만 type 2 (T2)-high 염증성 천식에 비해 그 치료방법이 제한적인 T2-low 염증성 천식의 특성을 고려한다면 LAMA가 우선적으로 추가될 수 있다. 그러나 LAMA에 더 효과를 보이는 환자군의 특성, LAMA 사용 시 전신 스테로이드 감소 효과, 또는 생물학적 제제와 효과 차이 등에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다.

3) Macrolide 항생제

천식에 대한 macrolide 항생제의 효과는 소규모 데이터만 존재하거나 일관된 결과를 도출하지 못했다. 2013년에 시행한 연구에서는 중증 천식 환자에서 1차 유효성 평가 변수인 급성 악화 측면에서 전체 환자에서는 대조군과 azithromycin 투약군 간에 차이를 보이지 못하였으나, 비 호산구성 천식으로 한정하였을 때 의미 있는 급성 악화의 감소 효과가 나타났다.[39] 2015년 메타분석에서 OCS가 필요한 천식 악화, 천식의 조절도, 삶의 질, 폐기능, 증상완화제 사용빈도 등의 측면에서 긍정적인 경향을 보였으나 대체로 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 못하였다.[40] 이후 2017년 평균 ACQ-6 1.5 이상 그리고 고용량 스테로이드 사용이 85%로 대부분 중증 천식환자를 대상으로 한 임상연구가 발표되었는데, 주 3회 azithromycin을 투여 시 급성 악화의 빈도와 삶의 질 지표에서 유의한 호전을 나타냈고, ACQ와 폐기능도 개선되었다.[41] 이를 토대로 GINA, European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) 가이드라인에서 고용량 ICS를 사용함에도 증상이 조절되지 않는 중증 천식 환자 중 T2-high 염증성 천식에서 생물학적 제제가 적용하기 어려운 경우이거나 T2-low 염증성 천식에서 macrolide 항생제 사용을 권고하고 있다.[5,36] 그럼에도 불구하고, 내성 균주의 출현, 위장관 부작용, 부정맥 위험이 있어 선택적 사용이 필요하고, 장기처방 시 주의가 필요하다.

4) 생물학적 제제

생물학적제제는 무작위 대조 연구를 통해 T2 염증 반응을 조절하여 증상을 조절하고 급성 악화를 줄이며, 폐기능을 개선하고, 나아가 급성악화를 줄이는 광범위한 효과를 보여주었다.[42] 전신 스테로이드를 감량하는 효과 측면에서 omalizumab을 대상으로 한 실사용근거(real world evidence)연구에서는 OCS 사용량을 41% 감소시켰다고 보고한 바 있으며 mepolizumab과 reslizumab 무작위 대조군 연구들을 모아서 시행한 메타분석에서는 전신 스테로이드를 중단하거나 50% 이상 용량을 감소한 환자의 비율이 위약군에 비해 각각 20.3%와 6.9%로 증가되었으며 다른 전향적 관찰 연구나 공개 연장(open-label extension)연구에서는 50%–88%의 OCS 감량 효과를 확인할 수 있었다.[43-47] 전신 스테로이드 의존 천식 환자들을 대상으로 benralizumab의 스테로이드 감량 효과는 위약군에서 전신 스테로이드를 25% 감소한 것에 비해 치료군에서는 전신 스테로이드 용량을 75% 유의하게 줄일 수 있었다.[48] Dupilumab의 전신 스테로이드 감량 효과를 확인하고자 시행한 무작위 대조 연구에서 위약군은 41.9% 감소한 것에 비해 치료군에서는 70.1%로 OCS 용량을 유의하게 감소시켰으며, 치료군의 69%에서 전신 스테로이드를 하루 5 mg 미만으로 줄였고, 48% 환자에서는 완전히 중단할 수 있었다.[49] 천식이 잘 조절되면서 OCS를 감량할 수 있는 비율은 Tezepelumab 치료군과 위약군이 유사하게 나타났으나 전신 스테로이드 용량을 90% 이상 줄인 환자 비율은 치료군이 54.1%, 위약군이 46.1%로 확인되었다.[50]

이처럼 생물학적제제는 중증천식 환자에서 표현형/내재형에 따른 치료 전략수립을 가능하게 했고, 전신 스테로이드를 대신할 수 있는 효과가 입증되면서 중증천식의 치료 패러다임을 변화시키고 있다. 하지만 비용부담으로 인해 임상에서 처방이 어려운 경우가 많으며, 치료에 앞서 생물학적제제의 효과 판정 기준과 약제의 변경이나 중단의 기준에 대한 논의가 요구되는 상태이다. 또한 T2-low 염증성 중증천식 환자에서는 적용할 수 있는 생물학적제제가 상대적으로 제한적인 상황으로 이 환자군을 대상으로 한 기전연구와 효과적인 약제개발이 진행되어야 할 것이다.

7. 치료가능한 형질 교정

치료가능한 형질(treatable trait)은 다양하고 이질적인 특성을 가진 천식 환자의 치료에 있어 다학제적, 개별적인 접근을 제안하기 위한 개념이다.[3,51] 치료가능한 형질은 다음과 같은 세가지 조건을 만족한다. 첫번째, 예후 혹은 사망과 같은 임상적인 관련성(clinical relevance)이 있고, 두번째는 검증된 도구를 사용하여 측정이 가능(measurability)하여야 하며, 마지막으로 치료가 가능(treatability)해야 한다. 이러한 접근은 환자의 특성을 고려한 개인별 맞춤의학을 구현하고자 하는 의학의 패러다임 변화와 방향을 같이 한다. 경증-중등증 천식환자와는 달리 중증천식 환자에서는 일괄적인 단계별 치료가 아닌 치료가능한 형질을 기반으로 하는 접근이 부적절한 치료를 줄이고 장기적인 환자의 예후를 개선시킬 수 있을 것으로 예상된다.[52] 예를 들어, 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 T2-high 염증이 확인된다면 T2-high 염증을 타겟으로 한 생물학적 제제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 반대로 T2-low 염증성 천식 환자에서는 LAMA, macrolide 항생제 등 다른 치료 방법을 우선 고려할 수 있다. 또한 부비동염, 비용종, 심장 질환, 당뇨 등과 같은 동반 질환 여부와 그 조절정도 및 천식에 미치는 영향도 확인할 필요가 있다. 기질적 질환 이외에 정신적인 이유로 치료가 잘 이루어지지 않거나 증상 조절에 영향도 파악하여야 한다. 원인 알레르겐에 지속적인 노출 여부, 반려동물 유무, 직업 및 생활 환경 상태도 파악하고 관리가 필요하다. 특히, 흡연은 ICS에 대한 치료 효과를 떨어뜨리므로 흡연 여부를 파악하고 필요한 경우 금연 교육을 병행해야 한다. 아스피린 과민성도 한국인 중증천식 환자에서 14% 정도로 흔하고 중요한 문제이다.[17] 직업환경 요인도 중증천식 환자에서 삶의 질 저하 요인 중의 하나이다.[53] 이러한 환자 개개인의 치료가능한 형질을 파악하고 조절하는 것은 중증천식 환자에서 치료단계 올림 전, 혹은 OCS를 추가하기 전 반드시 고려해야 한다(Fig. 3).

8. 시의적절한 전문가 의뢰와 다학제적 관리

환자를 체계적으로 평가하여 치료가능한 특질을 파악하고 교정

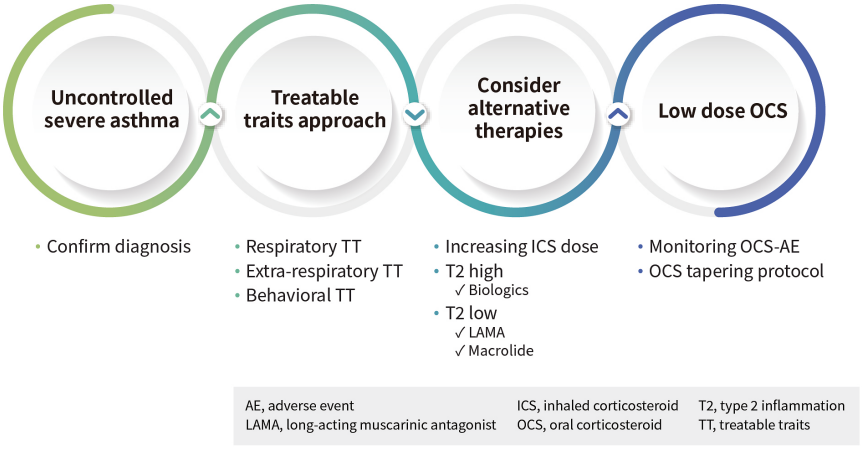


Fig. 3. Corticosteroid-sparing strategies in patients with severe asthma.

하며, 스테로이드를 대체할 수 있는 치료를 우선적으로 고려해야 전신 스테로이드 사용을 줄일 수 있다. 실제로 중증천식 전담센터 다학제팀에서 환자를 체계적으로 평가하고 관리하는 것이 천식 조절 및 삶의 질 개선, 의료 이용 감소, 환자 의료부담 감소와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.[54,55] 지난 1년간 2회 이상의 전신 스테로이드 치료를 받았거나 연 0.5–1 g의 누적 전신 스테로이드 치료를 받은 천식 환자의 경우 체계적인 평가를 위해 환자를 전문가에 의뢰하는 것을 반드시 고려하여야 한다.[56] 그러나 실제 진료현장에서는 그렇지 못한 경우가 많다. 이를 위해서는 일차 진료 의사들과 천식 전문가 사이의 협력을 강화하고 체계적인 의뢰 방법을 확립하는 것이 필수적이다.

9. 스테로이드 스튜어드십

스튜어드십(Stewardship)은 관리와 보호 책임을 나타내는 개념으로, 그 어원은 옛 영어의 "stīg"(익숙한, 집)와 "weard"(지키는 사람, 보호자) 단어의 결합에서 유래했다. 이 전문가 의견서의 스테로이드 스튜어드십은 "천식 환자에서 스테로이드를 현명하고 적절하게 사용하는 책임"을 의미하며, 스튜어드십을 달성하기 위한 구체적인 스테로이드 감량 전략은 앞 단락에서 구체적으로 기술된 바 있다. 항생제 스튜어드십은 유사한 예로 볼 수 있으며, 이는 항생제의 과다 처방과 내성균 출현을 방지하기 위한 책임감 있는 사용을 강조한다. 중증천식 환자의 경우, 생물학적 치료제 등의 도입으로 스테로이드의 사용을 안전하게 줄이고 장기적인 스테로이드 부작용을 예방할 수 있게 되었다. 이러한 스테로이드 스튜어드십을 정착시키기 위한 노력은 현재 세계적으로 동시에 진행 중이다.[6,19,20]

스테로이드 스튜어드십을 정착시키기 위해서는 의료인과 환자 모두 교육이 중요하다. 많은 중증천식 환자들이 OCS를 감기약이나 비상약처럼 처방 받고 있으나, 복용 가이드가 명확하지 않은 경우가 많다. 환자들은 스테로이드제 부작용이 발생한 이후에 이를 인지하거나, 스테로이드 합병증과 중증천식의 장기적인 건강 위험에 대해 잘 알지 못하고 있다.[11] 중증천식과 전신 스테로이드의 반복 사용에 의한 장기적 건강 위험에 대한 교육은 부작용이 발생하기 전에 이루어져야 하며(예를 들어, 천식 진단 또는 중증도 평가 시점), 환자들이 부작용의 위험성과 정도를 사전에 인지하는데 초점을 맞추어야 한다. 또한, 흡입기 치료나 생물학적 제제 등의 스테로이드 감량 방법과 부작용 예방 효과에 대한 정보를 환자들에게 지속적으로 제공할 필요가 있다. 스테로이드 스튜어드십을 성공적으로 정착시키기 위해서는 정부의 정책적 지원도 중요하다.

요약 및 결론

천식 치료에서 스테로이드는 가장 효과적인 항염증제이며 핵심적인 약물이다. 하지만 전신 스테로이드를 단기간 반복 사용하거나 장기간 유지요법으로 사용할 경우 다양한 전신 부작용이 발생할 수 있다. 따라서 천식 환자를 진료하는 의사는 스테로이드의 부작용을 충분히 인식하고 누적 사용량에 따른 부작용을 고려하여 감량을 위한 노력을 지속해야 한다. 환자는 의료진과 함께 스테로이드의 올바른 사용과 적절한 감량 및 중단에 대한 주도적인 역할을 수행해야 하며, 중증천식에 대한 다학제적 접근 및 보건의료 정책의 변화도 필요하다. 이러한 과정은 '스테로이드 스튜어드십' 활동으로 포괄할 수 있다. 이 의견서에서는 다양한 문헌고찰과 국내 전문가 의견을 종합하여 보다 간소화되고 임상에 적용이 용이한 OCS 감량법을 제시하였다. 그러나 더 정확하고 타당성 있는 프로토콜 개발을 위해서는 향후 전향적인 다기관연구가 필요하다.

REFERENCES

1. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. Lancet 2006;368:804-13.
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.
3. Park SY, Kang SY, Song WJ, Kim JH. Evolving concept of severe asthma: transition from diagnosis to treatable traits. Allergy Asthma Immunol Res 2022;14:447-64.
4. The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Korean Guideline for Asthma 2021 [Internet]. Seoul (Korea): The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; [cited 2023 Dec 1]. Available from: https://www.allergy.or.kr/content/member/file/211028.pdf.
5. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Fontana (WI): The Global Initiative for Asthma; [cited 2023 Dec 1]. Available from: http://www.ginasthma.org.
6. Blakey J, Chung LP, McDonald VM, Ruane L, Gornall J, Barton C, et al. Oral corticosteroids stewardship for asthma in adults and adolescents: a position paper from the Thoracic Society of Australia and New Zealand. Respirology 2021;26:1112-30.
7. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. N Engl J Med 2005;353:1711-23.
8. Price D, Castro M, Bourdin A, Fucile S, Altman P. Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. Eur Respir Rev 2020;29:190151.
9. Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Schatz M. Oral corticosteroid exposure and adverse effects in asthmatic patients. J Allergy Clin Immunol 2018;141:110-6.
10. Song WJ, Lee JH, Kang Y, Joung WJ, Chung KF. Future risks in patients with severe asthma. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:763-78.
11. Song WJ, Won HK, Lee SY, Park HK, Cho YS, Chung KF, et al. Patients' experiences of asthma exacerbation and management: a qualitative study of severe asthma. ERJ Open Res 2021;7:00528-2020.
12. Price DB, Trudo F, Voorham J, Xu X, Kerkhof M, Ling Zhi Jie J, et al. Adverse outcomes from initiation of systemic corticosteroids for asthma: long-term observational study. J Asthma Allergy 2018;11:193-204.
13. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, Bourdin A, Sweet S, Martin AL, et al. Systematic literature review of systemic corticosteroid use for asthma management. Am J Respir Crit Care Med 2020;201:276-93.
14. Tran TN, King E, Sarkar R, Nan C, Rubino A, O'Leary C, et al. Oral corticosteroid prescription patterns for asthma in France, Germany, Italy and the UK. Eur Respir J 2020;55:1902363.
15. Tran TN, MacLachlan S, Hicks W, Liu J, Chung Y, Zangrilli J, et al. Oral corticosteroid treatment patterns of patients in the United States with persistent asthma. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:338-46.
16. Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, Yoshida A, Okoba T, Hayashi N, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. Allergol Int 2020;69:53-60.
17. Kim MH, Kim SH, Park SY, Ban GY, Kim JH, Jung JW, et al. Characteristics of adult severe refractory asthma in Korea analyzed from the severe asthma registry. Allergy Asthma Immunol Res 2019;11:43-54.
18. Lee JH, Kim HJ, Park CS, Park SY, Park SY, Lee H, et al. Clinical characteristics and disease burden of severe asthma according to oral corticosteroid dependence: real-world assessment from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). Allergy Asthma Immunol Res 2022;14:412-23.
19. Bleecker ER, Al-Ahmad M, Bjermer L, Caminati M, Canonica GW, Kaplan A, et al. Systemic corticosteroids in asthma: a call to action from World Allergy Organization and Respiratory Effectiveness Group. World Allergy Organ J 2022;15:100726.
20. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M, et al. Expert consensus on the tapering of oral corticosteroids for the treatment of asthma. A delphi study. Am J Respir Crit Care Med 2021;203:871-81.
21. Broersen LH, Pereira AM, Jorgensen JO, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:2171-80.
22. Bornstein SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 2009;360:2328-39.
23. Cha SA, Moon SD. Blood tests for the diagnosis of adrenal diseases. Korean J Med 2018;93:532-7.
24. Gurnell M, Heaney LG, Price D, Menzies-Gow A. Long-term corticosteroid use, adrenal insufficiency and the need for steroid-sparing treatment in adult severe asthma. J Intern Med 2021;290:240-56.
25. Beuschlein F, Else T, Bancos I, Hahner S, Hamidi O, van Hulsteijn L, et al. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. J Clin Endocrinol Metab 2024;109:1657-83.
26. Jung JY, Suh CH. Glucocorticoid-induced osteoporosis. Korean J Med 2017;92:142-9.
27. The Korean Society for Bone and Mineral Research. Physician's guide for diagnosis and treatment of osteoporosis 2022 [Internet]. Seoul (Korea): The Korean Society for Bone and Mineral Research; [cited 2023 Dec 1]. Available from: http://www.ksbmr.org.
28. McDowell PJ, Stone JH, Zhang Y, Honeyford K, Dunn L, Logan RJ, et al. Quantification of glucocorticoid-associated morbidity in severe asthma using the glucocorticoid toxicity index. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:365-72.
29. Hyland ME, Whalley B, Jones RC, Masoli M. A qualitative study of the impact of severe asthma and its treatment showing that treatment burden is neglected in existing asthma assessment scales. Qual Life Res 2015;24:631-9.
30. Foster JM, McDonald VM, Guo M, Reddel HK. "I have lost in every facet of my life": the hidden burden of severe asthma. Eur Respir J 2017;50:1700765.
31. Menzies-Gow A, Jackson DJ, Al-Ahmad M, Bleecker ER, Cosio Piqueras FBG, Brunton S, et al. A renewed charter: key principles to improve patient care in severe asthma. Adv Ther 2022;39:5307-26.
32. Kew KM, Malik P, Aniruddhan K, Normansell R. Shared decision-making for people with asthma. Cochrane Database Syst Rev 2017;10:CD012330.
33. Hashimoto S, Brinke AT, Roldaan AC, van Veen IH, Moller GM, Sont JK, et al. Internet-based tapering of oral corticosteroids in severe asthma: a pragmatic randomised controlled trial. Thorax 2011;66:514-20.
34. Menzies-Gow A, Gurnell M, Heaney LG, Corren J, Bel EH, Maspero J, et al. Oral corticosteroid elimination via a personalised reduction algorithm in adults with severe, eosinophilic asthma treated with benralizumab (PONENTE): a multicentre, open-label, single-arm study. Lancet Respir Med 2022;10:47-58.
35. Maijers I, Kearns N, Harper J, Weatherall M, Beasley R. Oral steroid-sparing effect of high-dose inhaled corticosteroids in asthma. Eur Respir J 2020;55:1901147.
36. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. Eur Respir J 2022;59:2102730.
37. Rogliani P, Ritondo BL, Calzetta L. Triple therapy in uncontrolled asthma: a network meta-analysis of phase III studies. Eur Respir J 2021;58:2004233.

38. Sobieraj DM, Baker WL, Nguyen E, Weeda ER, Coleman CI, White CM, et al. Association of inhaled corticosteroids and long-acting muscarinic antagonists with asthma control in patients with uncontrolled, persistent asthma: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2018;319:1473-84.
39. Brusselle GG, Vanderstichele C, Jordens P, Deman R, Slabbynck H, Ringoet V, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations in severe asthma (AZISAST): a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial. Thorax 2013;68:322-9.
40. Kew KM, Undela K, Kotortsi I, Ferrara G. Macrolides for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2015;(9):CD002997.
41. Gibson PG, Yang IA, Upham JW, Reynolds PN, Hodge S, James AL, et al. Effect of azithromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2017;390:659-68.
42. Park SY, Lee SK, Song WJ, Kim MH, Ban GY, Kim JH, et al. Real-world effectiveness of biologics in patients with severe asthma: analysis of the KoSAR. Allergy Asthma Immunol Res 2024;16:253-66.
43. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-world effectiveness of omalizumab in severe allergic asthma: a meta-analysis of observational studies. J Allergy Clin Immunol Pract 2021;9:2702-14.
44. Henriksen DP, Bodtger U, Sidenius K, Maltbaek N, Pedersen L, Madsen H, et al. Efficacy, adverse events, and inter-drug comparison of mepolizumab and reslizumab anti-IL-5 treatments of severe asthma - a systematic review and meta-analysis. Eur Clin Respir J 2018;5:1536097.
45. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. N Engl J Med 2014;371:1189-97.
46. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. Eur Respir J 2020;56:2000151.
47. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. Clin Ther 2019;41:2041-56.
48. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of benralizumab in severe asthma. N Engl J Med 2017;376:2448-58.
49. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. N Engl J Med 2018;378:2475-85.
50. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Respir Med 2022;10:650-60.
51. McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. Eur Respir J 2019;53:1802058.
52. McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, Harvey ES, Marks GB, Hew M, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. Respirology 2019;24:37-47.
53. Lee Y, Lee SK, Park SY, Kim MH, Kang SY, Ban GY, et al. Work-related asthma in adults with severe asthma from the Korean Severe Asthma Registry (KoSAR). World Allergy Organ J 2024;17:100903.
54. Price D, Bjermer L, Bergin DA, Martinez R. Asthma referrals: a key component of asthma management that needs to be addressed. J Asthma Allergy 2017;10:209-23.
55. Gibeon D, Heaney LG, Brightling CE, Niven R, Mansur AH, Chaudhuri R, et al. Dedicated severe asthma services improve health-care use and quality of life. Chest 2015;148:870-6.
56. Humbert M, Bourdin A, Papadopoulos NG, Holgate ST, Hanania NA, Halpin DMG, et al. Reducing the hidden burden of severe asthma: recognition and referrals from primary practice. J Asthma 2021;58:849-54.