

국내 난치성 천식의 특징 - 파일럿 연구

¹건국대학교 의과대학 내과학교실, ²영남대학교 의과대학 내과학교실, ³순천향대학교 의과대학 내과학교실, ⁴한림대학교 의과대학 강동성심병원 내과학교실, ⁵전북대학교 의과대학 내과학교실, ⁶울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과학교실
유광하¹, 이관호², 어수택³, 박용범⁴, 이양근⁵, 오연목⁶, 천식연구회

Characteristics of Difficult to Treat Asthma in Korea

Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.¹, Kwan Ho Lee, M.D., Ph.D.², Soo-Taek Uh, M.D., Ph.D.³, Yong Bum Park, M.D., Ph.D.⁴, Yang Keun Rhee, M.D., Ph.D.⁵, Yeon Mok Oh, M.D., Ph.D.⁶, Korean Asthma Study Group
Department of Internal Medicine, ¹Konkuk University College of Medicine, Seoul, ²Yeungnam University College of Medicine, Daegu, ³Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, ⁴Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, ⁵Chonbuk National University College of Medicine, Jeonju, ⁶Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Difficult-to-treat asthma afflicts a small percentage of the asthma population. However, these patients remain refractory to treat, and account for 40% to 50% of the health costs of asthma treatment, incurring significant morbidity. We conducted a multi-center cross-sectional study to characterize difficult-to-treat asthma in Korea.

Methods: Subjects with difficult-to-treat asthma and subjects with controlled asthma were recruited from 5 outpatient clinics of referral hospitals. We reviewed medical records of previous 6 months and obtained patient-reported questionnaires composed of treatment compliance, asthma control, and instruments for stress, anxiety, and depression.

Results: We recruited 21 subjects with difficult-to-treat asthma and 110 subjects with controlled asthma into the study. The subjects with difficult-to-treat asthma were associated with longer treatment periods, more increased health care utilization, more medication (oral corticosteroids, number of medication), and more anxiety disorder compared to those of well-controlled asthmatics. There was no difference in age, gender, history of allergy, serum IgE, blood eosinophil count, or body mass index between the 2 groups.

Conclusion: Difficult-to-treat asthma is characterized by increased health care utilization and more co-morbidity of anxiety.

Key Words: Asthma; Therapeutics; Korea; Adrenal Cortex Hormones; Comorbidity

Address for correspondence: **Yeon-Mok Oh, M.D., Ph.D.**
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, and
Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway
Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College
of Medicine, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736,
Korea
Phone: 82-2-3010-3136, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: ymoh55@amc.seoul.kr

Co-correspondence: **Kwang Ha Yoo, M.D., Ph.D.**
Department of Internal Medicine, Konkuk University Hos-
pital, Konkuk University College of Medicine, 4-12, Hwa-
yang-dong, Gwangjin-gu, Seoul 143-729, Korea
Phone: 82-2-2030-7522, Fax: 82-2-2030-7748
E-mail: khyou@kuh.ac.kr

Received: Aug. 19, 2010

Accepted: Sep. 27, 2010

*Co-corresponding Authors: Kwang Ha Yoo and Yeon-Mok Oh
contributed equally to this article.

서론

난치성 천식은 천식환자의 약 10% 정도를 차지하고 있으나 천식치료에 소요되는 의료비용의 50% 정도가 소요되고 있으며¹⁻³ 외래, 응급실 방문, 입원율이 많고 사망률도 높은 것으로 보고되었다^{3,4}. 또한 증상이 조절되지 않는 난치성 천식환자는 조절이 잘 되는 환자에 비해 급성 악화가 더 많으며^{5,6} 반복적인 급성 악화는 천식환자의 연간 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 감소를 더 심화시키는 것으로 보고되어⁷ 난치성 천식환자를 관리하기 위한 적절한 대책이 필요할 것이다.

난치성 천식은 아직까지도 용어와 정의가 통일되어 있지 않아 각 연구자마다 difficult to treat, steroid-resistant, refractory, brittle asthma 등 서로 다른 표현을 사용하고 근래 발표되는 대규모 연구도 각 연구마다 서로 다른 입적 기준을 사용하여 공통된 기준을 바탕으로 정확한 유병률과 환자의 병태생리적 특성을 확인하는 데 어려움이 있다⁸⁻¹⁰.

최근 천식의 병태생리, 면역학적 기전에 관한 연구가 활발히 진행되어 질환에 대한 이해가 많이 증가하였으나 아직까지도 난치성 천식의 기전이나 임상적 특징에 대해서는 잘 알려져 있지 않으며 난치성 천식환자에 대한 국내 임상자료는 현재까지 없는 실정이다. 본 연구는 국내 난치성 천식환자의 임상적인 특징과 위험인자를 파악하여 향후 난치성 천식에 관한 연구에 기초자료를 확립하기 위한 파일럿 연구로 국내 다기관연구로 진행되었다.

대상 및 방법

본 연구는 국내 5개 대학병원이 참여한 다기관 단면연구이며 각 기관의 연구 심의를 통과하였다.

1. 연구 대상

연구 대상자는 18세 이상의 흡연력이 없거나 5갑년 이하인 성인으로 연구 참여 병원에서 최소 6개월 이상의 적극적인 천식치료를 받았고 최소 50% 이상의 처방약물을 복용한 순응도가 좋은 환자를 대상으로 하였다. 대상자는 최소 3회 이상의 흡입제사용 교육과 검사자 혹은 교육자 앞에서 흡입제사용에 대한 시연을 하도록 하여 흡입제사용 미숙으로 인한 천식 조절 실패를 예방하였다. 약물 순응도는 설문지에 대상자가 직접 약물복용횟수를 기록하여 확인하였다.

천식진단은 반복적인 기침, 천명, 호흡곤란 등을 호소하는 환자에서 폐기능검사상 기관지 확장제(FEV₁ 증가 ≥ 12% 그리고 ≥0.2 L) 혹은 메타콜린유발검사 결과 양성(PC20 < 16 mg/mL)인 경우로 정의하였다. 만성폐쇄성 폐질환, 기관지확장증, 결핵성 파괴폐(tuberculous destroyed lung) 등 환자의 호흡기 증상에 영향을 줄 수 있는 질환을 가진 대상자는 제외하였다.

난치성 천식 진단기준은 3개 이상의 조절제(중등/고용량 스테로이드 흡입제 그리고 지속형 베타2-항진제 흡입제; 테오필린 또는 류코트리엔 조절제)를 사용하거나 일년에 50% 이상 경구용 스테로이드를 사용하여도 최근 4주 이내의 천식조절점수(Asthma Control Test)가 19점 이

하인 경우 난치성 천식환자로 정의하였다. 조절성 천식의 진단기준은 최근 3개월간 ‘조절’ 상태가 유지되는 경우로 하였고 ‘조절’ 정의는 천식조절점수가 20점 이상 유지되는 상태로 하였다. 단, 경구 스테로이드를 사용해서 조절 상태가 유지되는 경우는 제외하였다.

2. 설문지

설문지는 연구자가 의무기록을 바탕으로 직접 기록하는 항목(천식진단일, 치료기간, 지난 6개월간 사용 약물 개수, 경구용 및 흡입용 스테로이드 양, 폐기능 검사, 혈액 검사, 응급실 내원 및 병원 입원 유무, 동반질환)과 환자가 직접 기록하는 항목(성별, 나이, 외부병원 천식진단 유무, 날짜, 흡연력, 치료순응도, 4주간 천식조절점수)으로 구성되었다. 폐기능 검사는 2번의 결과를 기록하였는데 최초 천식을 진단 받을 당시의 결과와 환자가 가장 최근에 검사 받은 결과를 기록하였다.

난치성 천식환자와 스트레스, 불안증 및 우울증 등 정신 장애와의 연관성을 알아보기 위해 외래에서 쉽게 측정할 수 있는 측정 도구인 Brief Encounter Psychosocial Instrument (BEPSI)^{11,12}, Beck’s Anxiety Inventory (BAI)¹³, Beck’s Depression Inventory (BDI)¹⁴를 이용하여 점수를 확인하였다. 각 측정도구는 모두 한글버전을 사용하였다. 스트레스지수는 다섯 항목으로 구성되어 있으며 점수가 높을수록 스트레스가 심한 것이며 불안증지수와 우울증지수는 각각 21항목으로 구성되어 있고 점수가 높을수록 상태가 심한 것을 나타낸다.

3. 통계

결과값은 평균±표준편차로 기술하였으며 두 군 간의 비교는 속성변수인 경우 t-test를 이용하였고 연속변수인 경우에는 χ^2 test를 이용하였다. 통계처리는 SPSS version 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였으며 p값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 의미가 있다고 해석하였다. 흡입용 스테로이드는 베크로메타손을 기준으로 용량을 환산하여 계산하였으며 경구용 스테로이드의 경우는 프레드니솔론을 기준으로 용량을 환산하여 계산하였다.

결 과

1. 환자 특성

전체 131명의 대상자 중 난치성 천식환자는 21명, 조절되는 천식환자는 110명이었다. 난치성 천식환자군의 평균

Table 1. Demographic characteristics of subjects

	Difficult-to-treat asthma (n=21)	Controlled asthma (n=110)	p-value
Age, yr	59.0±13.8	56.9±13.8	0.519
Male, %	28.6	30.9	0.786
Age of asthma onset, yr	47.1±19.9	48.4±16.2	0.785
History of allergy, %	42.9	46.3	0.815
Family history of asthma, %	15.0	14.2	0.806
Duration of treatment, yr	7.6±8.2	3.4±3.8	<0.05
Body mass index	26.7±2.9	25.1±8.1	0.386
Blood eosinophil count, 10 ³ /μL	453.5±528.5	592.9±1245.2	0.651
Serum IgE, ku/L	698.7±1539.4	488.7±1049.9	0.599
Allergic skin test (No. of positive allergens)	6.7±2.5	5.8±4.3	0.809
% of subjects with FEV ₁ <80% pred. on diagnosis	47.6	38.2	0.470
% of subjects with FEV ₁ <80% pred. on the latest test	40.6	19.1	0.126

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.
FEV₁: forced expiratory volume in 1 second.

Table 2. Utilization of Health care utility

	Difficult-to-treat asthma	Controlled asthma	p-value
No. of medication at last visit	2.6±0.9	1.3±0.6	<0.001
Total amount of OCS, mg/6 mo	244.8±395.6	38.7±98.1	<0.05
Total amount of ICS, μg/day	230.14±452.9	204.9±250.1	>0.05
Total score of ACT	16.2±3.7	21.8±3.1	<0.001
No. of unscheduled OPD visit, per yr	1.90±0.3	1.48±0.5	<0.001
No. of ER visit, per yr	1.95±0.2	1.71±0.5	<0.05
No. of hospitalization, per yr	0.92±0.3	0.86±0.4	0.378

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.
OCS: oral corticosteroid; ICS: inhaled corticosteroid; ACT: asthma control test; OPD: outpatient department; ER: emergency department.

나이는 59.0±13.8세였고 남자가 28.6%였으며 조절되는 천식환자군의 평균나이는 56.9±13.8세, 남자가 30.9%로 두 군 간에 차이는 없었다. 천식을 진단받았을 때의 나이, 알레르기병력, 가족력, 체질량지수는 차이가 없었으나 난치성 천식군에서 병을 더 오래 앓았으며 치료를 받은 기간이 더 길었다(7.6±8.2년 vs. 3.4±3.8년; p<0.05). 두 군 사이에 최초 진단 시의 폐기능에 따른 중증도는 차이가 없었으나 마지막 폐기능 검사에서 난치성 천식환자의 경우 폐기능의 호전이 더 적었다(Table 1).

2. 임상 경과

베크로메타손으로 환산한 일일 평균 흡입용 스테로이드 용량은 두 군 간에 차이가 없었으나 처방받은 총 천식 약물 개수, 6개월 동안 사용한 경구용 스테로이드 양은

난치성 천식환자군에게 더 많았다.

지난 4주간의 천식조절 정도를 나타내는 천식조절점수는 난치성 천식군에서 더 낮았고 예정되지 않은 외래방문과 응급실방문이 더 많았으나 입원율에는 차이가 없었다(Table 2).

3. 정신적인 측면

난치성 천식과 조절성 천식 두 군 사이의 스트레스지수는 10.0±3.9와 8.9±9.2, 우울증지수는 13.7±14.8과 8.6±9.0로 차이가 없었으나 불안증지수의 경우 15.6±11.6과 9.2±8.8 (p<0.05)로 두 군 간에 차이가 있었으며(Table 3) ‘숨쉬기 곤란’, ‘어지러움’, ‘두려움’, ‘신경과민’, ‘얼굴이 붉어짐’ 등 전체 21항목 중 다섯 가지 항목이 난치성 천식환자에서 높은 점수를 보였다.

Table 3. Psychological aspects

	Difficult-to-treat asthma	Controlled asthma	p-value
BEPSI	10.0±3.9	8.9±9.2	0.573
BDI	13.7±14.8	8.6±9.0	0.138
BAI	15.6±11.6	9.2±8.8	<0.05

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated.

BEPSI: Brief Encounter Psychosocial Instrument; BDI: Beck's Depression Inventory; BAI: Beck's Anxiety Inventory.

고찰

본 연구에서 국내 난치성 천식환자는 천식 유병기간과 치료기간이 길었으며 치료에 대한 폐기능 호전이 적었고 외래 및 응급실 방문이 많았으며 불안증을 가진 환자가 많은 것으로 조사되었다. 일반적으로 천식환자 중 난치성 천식환자의 비율은 약 10% 정도로 알려져 있으나 흡입제를 지속적으로 사용하는 환자의 약 50%에서 천식이 조절되지 않고¹⁵ 고용량의 흡입용 스테로이드와 지속성 기관지 확장제를 병합 사용하여도 조절이 안되어 단기간의 경구용 스테로이드를 사용한 경우에도 약 20%의 환자에서 천식이 조절되지 않은 것으로 보아¹⁶ 실제 임상에서 경험하는 난치성 천식환자 비율은 더 높을 것으로 생각된다.

난치성 천식환자를 대상으로 하는 연구에서는 난치성 천식의 정의를 어떻게 정하는가에 따라 입적 환자군이 달라질 수 있기 때문에 정의 결정이 연구 결과에 영향을 미칠 수 있겠다. 세계적인 천식치료 및 예방 관리 지침서인 천식의 세계적 발의(global initiative for asthma, GINA)가 발표된 이후에도 난치성 천식에 관한 정의는 확립되지 않았다가 1999년 유럽¹⁷을 시작으로 2000년 미국⁸에서 기준을 정하였으나 유럽과 미국의 기준이 일부 달라 연구마다 다른 임상 결과를 보일 수 있다.

미국을 중심으로 한 Severe Asthma Research Program (SARP) 그룹에서는 난치성 천식 기준을 '1년에 반 이상 경구용 스테로이드를 사용하거나 고용량의 흡입용 스테로이드를 사용하는 환자에서 추가 약물, 폐기능 상태, 응급실 방문 유무 등을 고려하여 난치성 천식을 정의하였고'⁸ 유럽을 중심으로 한 European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma (ENFUMOSA) 그룹은 '경구용 스테로이드 사용과 무관하게 최소 1년간 고용량의 흡입용 스테로이드를 사용한 환자에서 1년에 1

회 이상의 급성 악화를 경험한 환자'로 규정하였다⁹. 미국과 유럽을 중심으로 구성된 Epidemiology and Natural History of Asthma; Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) 그룹의 경우 '진료의가 환자의 임상상태를 근거로 임의로 난치성 천식이라고 판단'할 수 있게 하였다¹⁸.

이처럼 대규모 연구 간에 난치성 천식의 정의가 서로 다르기 때문에 각각의 연구결과도 서로 달라질 수밖에 없으며 최근 이러한 문제점을 해결할 수 있는 방안들이 제시되었다. 미국흉부학회/유럽흉부학회 공동 전문위원회에서는 천식에 관한 임상연구에서 공통된 결과를 얻기 위해 연구 대상자에게서 꼭 얻어야 하는 공통 필수항목을 제안하여 연구에 일관성을 이룰 수 있도록 하였다¹⁹. 또한 세계보건기구에서도 환자의 조절 정도, 치료 정도, 치료에 대한 반응 정도와 향후 예후 등을 종합하여 난치성 천식을 정의하도록 제안하였다²⁰.

본 연구에서는 난치성 천식 정의로 GINA 지침서에 기술되어 있는 difficult to asthma를 이용하여 4단계 이상의 약물치료에도 불구하고(중간용량 이상의 흡입용 스테로이드와 지속성 기관지 확장제 병합 치료와 한 가지 이상의 질병 조절제를 추가하는 경우) 천식이 조절되지 않는, 즉 천식 조절점수(점수가 19점 이하인 것을 기준으로 사용하였다²¹. ACT 점수가 19점 이하인 경우 천식 비조절 상태를 잘 반영하는 것으로 보고되었으며²² 특히 천식 비전문가인 개원의가 이용하는 경우에도 환자의 조절정도를 확인할 수 있으며 영어권 이외의 나라에서도 환자 상태를 정확하게 반영하는 것으로 보고되어 관찰자의 편차가 별로 없이 쉽게 천식 조절 상태를 확인할 수 있다²³⁻²⁵. Lai 등²⁶은 아시아 8개 국가를 대상으로 천식조절점수와 병원이용률을 조사하여 천식조절점수와 병원이용률은 역상관계가 있음을 보고하여 천식조절점수가 환자의 조절 정도를 잘 반영하는 것으로 보고하여 19점 이하를 기준으로 천식 조절 상태를 평가하는 것은 큰 문제가 없을 것으로 판단된다.

ENFUMOSA 연구에 의하면 난치성 천식환자 비율이 여성, 체질량지수가 높은 경우, 아스피린 예민성이 있는 경우, 부비동염이 있는 경우에 높았고, 아토피가 있는 경우 난치성 천식환자가 적었으며 나이와는 무관하였다²⁷. SARP 연구의 경우 난치성 천식환자 비율은 나이가 많은 환자, 아스피린 예민성이 있는 경우, 부비동염, 위식도역류증이 있는 경우 높았고 아토피가 있는 경우 적었으며 성별과 체질량지수와는 관계가 없었다²⁸.

이처럼 난치성 천식환자를 대상으로 한 대규모 연구에서 서로 다른 결과를 보이고 있으나 이것이 천식이 가지고

있는 본질적인 이질성 때문인지 아니면 서로 다른 난치성 천식 정의를 사용한 모집대상군의 차이 때문인지 결과해석에 어려움을 주고 있다²⁹. 그러나 최근 SARP 대상자에 대한 cluster 분석 보고에 의하면 난치성 천식환자가 5개의 cluster에 모두 포함되는 것으로 보아 천식환자의 본질적인 다양성으로 인해 다양한 결과가 나왔을 가능성이 있다³⁰. 본 연구에서는 국내 난치성 천식환자의 경우 성별, 나이, 아토피 기왕력, 체질량지수 등에 차이가 없었다. 그러나 기존 연구와 비교해 적은 대상자 수를 감안하면 국내 난치성 천식환자의 특징을 밝히기 위한 추가연구가 필요할 것으로 생각된다.

국내 난치성 천식환자의 경우 기존의 보고와 유사하게 조절성 천식환자에 비해 경구용 스테로이드를 비롯해 평소 복용하는 천식약물이 많았으며 악화에 의한 외래 및 응급실 방문이 많았다^{4,10,31}. 천식 급성 악화에 의한 의료비용이 전체 천식환자 의료비용 중 약 50% 이상을 차지하고 있는데¹⁻³ 외래 및 응급실 방문이 더 높은 국내 난치성 천식환자의 경우도 경제적 부담을 증가시킬 것으로 예상된다.

정신장애는 만성질환 환자의 증상 인지력, 약물복용 순응도 및 치료결과에 나쁜 영향을 주어 만성질환의 회복이나 치료실패의 위험 요소로 작용한다³². 우울증 및 불안병증은 정신장애 중 가장 흔한 질환이며 국내 유병률은 남성의 23.1%, 여성의 27.4%로 많은 환자가 우울 증상을 가지고 있다³³. 천식환자의 경우 정상인에 비해 우울증과 불안증이 20~50% 더 많은 것으로 보고되었는데³⁴ 정신장애와 천식은 단순히 천식환자가 지속적인 약물치료에 대한 부담감과 천식증상으로 인한 정상적인 활동 장애, 급성 악화에 따른 결근 및 입원 등의 심리적 영향으로 우울증 및 불안병증이 발생할 수 있을 뿐 아니라 우울증이 천식 발생 및 치료 반응에도 영향을 주는 양 방향의 관계를 가지고 있는 것으로 알려져 있다³⁴. 정신장애가 있는 천식환자의 경우 정신장애가 없는 천식환자에 비해 삶의 질이 나쁘고, 증상 회복이 늦으며 응급실 방문과 입원 및 재입원율이 높으며 생명에 위협을 주는 치명적 천식발작이 더 흔하게 발생된다^{35,36}. 본 연구에서도 난치성 천식환자의 경우 불안증의 빈도가 더 많았으며 따라서 치료에 반응이 없는 난치성 천식환자의 경우 정신장애 동반 유무에 대한 확인이 필요하겠고 이러한 환자에서 정신장애 치료가 천식환자의 치료반응에 효과가 있는가에 대한 연구도 향후 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 국내 난치성 천식환자의 특징을 규명하기 위

한 과일렛 연구로 적은 대상 환자로 인해 정확한 특징을 밝혀내기는 어려웠으나 환자 치료를 위해 더 많은 약물이 필요하고 병원 이용률이 높고 폐기능의 호전이 적어 환자에게 신체적, 경제적 부담을 줄 것으로 예상되며 특히 정신장애와의 연관성이 확인되어 국내 난치성 천식환자 연구에 도움을 줄 것으로 기대된다.

감사의 글

This study was supported by the Korean Asthma Study Group, the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases.

This study was supported by MSD Korea. We authors thank the members of the Korean Asthma Study Group, the Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases: Young June Jeon, Yang Keun Rhee, Young Sil Hwang, Kwan Hyung Kim, Deok Gyum Kim, Hyung Jung Kim, In Won Park, Jae Jeong Shim, Seo Taek Uh, Yeon-Mok Oh, Kwang Ha Yoo, Jee Hong Yoo, Kwan Ho Lee, Yong Chul Lee, Kwang Ho In, Seong Yong Lim, Jung Hyun Chang, and Ki Suck Jung.

참 고 문 헌

1. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in the United States. *N Engl J Med* 1992;326:862-6.
2. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J* 2002;19:61-7.
3. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004;23:723-9.
4. Sullivan SD, Rasouliyan L, Russo PA, Kamath T, Chipps BE; TENOR Study Group. Extent, patterns, and burden of uncontrolled disease in severe or difficult-to-treat asthma. *Allergy* 2007;62:126-33.
5. Miller MK, Lee JH, Miller DP, Wenzel SE; TENOR Study Group. Recent asthma exacerbations: a key predictor of future exacerbations. *Respir Med* 2007;101:481-9.
6. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szefer SJ, Miller DP, Chipps BE, et al. Consistently very poorly controlled asthma, as defined by the impairment domain of the Expert Panel Report 3 guidelines, increases risk for future severe asthma exacerbations in The Epidemiology

- and Natural History of Asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:895-902.e1-4.
7. 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.
 8. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.
 9. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003;22:470-7.
 10. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al. Design and baseline characteristics of the epidemiology and natural history of asthma: Outcomes and Treatment Regimens (TENOR) study: a large cohort of patients with severe or difficult-to-treat asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:32-9.
 11. Frank SH, Zyzanski SJ. Stress in the clinical setting: the Brief Encounter Psychosocial Instrument. *J Fam Pract* 1988;26:533-9.
 12. Yim JH, Bae JM, Choi SS, Kim SW, Hwang HS, Huh BY. The validity of modified Korean-translated BEPSI (brief encounter psychosocial instrument) as instrument of stress measurement in outpatient clinic. *J Korean Acad Fam Med* 1996;17:42-53.
 13. Yook SP, Kim ZS. A clinical study on the Korean version of beck anxiety inventory: comparative study of patient and non-patient. *Korean J Clin Psychol* 1997;16:185-97.
 14. Cho Y, Kim J. Confirmatory factor analysis of the Korean version of the beck depression inventory: testing configural and metric invariance across undergraduate and clinical samples. *Korean J Clin Psychol* 2002;21:843-57.
 15. 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.
 16. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44.
 17. Chung KF, Godard P, Adelroth E, Ayres J, Barnes N, Barnes P, et al. Difficult/therapy-resistant asthma: the need for an integrated approach to define clinical phenotypes, evaluate risk factors, understand pathophysiology and find novel therapies. ERS Task Force on Difficult/Therapy-Resistant Asthma. European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1999;13:1198-208.
 18. Osborne M, Deffebach M. The epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:3-4.
 19. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
 20. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani C, Bleecker ER. WHO definition of asthma severity, control and exacerbations. A draft for WHO consultation on severe asthma, April 6-7, 2009 geneva, WHO headquarters (personal communication).
 21. National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health (USA), World Health Organization. The Global Initiative for Asthma (GINA) [Internet]. [place unknown]: GINA; c2009 [cited 2010 Oct 30]. Available from: <http://www.ginasthma.com>.
 22. Schatz M, Li JT, Sorkness CA. Responsiveness of the asthma control test (ACT) to changes in specialist ratings of asthma control and FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:A319.
 23. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
 24. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549-56.
 25. Zhou X, Ding FM, Lin JT, Yin KS, Chen P, He QY, et al. Validity of asthma control test in Chinese patients. *Chin Med J (Engl)* 2007;120:1037-41.
 26. Lai CK, Kuo SH, de Guia T, Lloyd A, Williams AE, Spencer MD. Asthma control and its direct healthcare costs: findings using a derived Asthma Control Test™ score in eight Asia-Pacific areas. *Eur Respir Rev* 2006;15:24-9.
 27. Gaga M, Papageorgiou N, Yiourgioti G, Karydi P, Liapikou A, Bitsakou H, et al. Risk factors and charac-

- teristics associated with severe and difficult to treat asthma phenotype: an analysis of the ENFUMOSA group of patients based on the ECRHS questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2005;35:954-9.
28. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405-13.
 29. Wenzel SE, Busse WW; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Severe asthma: lessons from the Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:14-21.
 30. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
 31. Hartert TV, Speroff T, Togias A, Mitchel EF Jr, Snowden MS, Dittus RS, et al. Risk factors for recurrent asthma hospital visits and death among a population of indigent older adults with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:467-73.
 32. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160:2101-7.
 33. Ministry of Health and Welfare, Korea. The epidemiological survey of psychiatric illnesses in Korea, 2006. Seoul: Ministry of Health and Welfare; 2007.
 34. Scott KM, Von Korff M, Ormel J, Zhang MY, Bruffaerts R, Alonso J, et al. Mental disorders among adults with asthma: results from the World Mental Health Survey. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:123-33.
 35. ten Brinke A, Ouwerkerk ME, Zwinderman AH, Spinhoven P, Bel EH. Psychopathology in patients with severe asthma is associated with increased health care utilization. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1093-6.
 36. Campbell DA, Yellowlees PM, McLennan G, Coates JR, Frith PA, Gluyas PA, et al. Psychiatric and medical features of near fatal asthma. *Thorax* 1995;50:254-9.