



천식 환자에서 증상의 의미와 질병 패러다임 변화에 대해

송우정

울산의대 서울아산병원 천식-COPD 센터 알레르기내과

Symptom is a defining component of asthma and makes direct impact on the patients' quality of life. However, in common instruments for asthma control, symptoms are just assessed in a simple non-specific way. In addition, most of clinical trials for asthma medications measure symptom scores using non-validated numeric scales. The disease paradigm of asthma is expanding, and now asthma is considered as a clinical syndrome encompassing various phenotypes and endotypes. Recently introduced concept of "treatable traits" suggests us to deconstruct the syndrome into several components such as genetic, biomarker, phenotypic or psychosocial parameters. Specific symptom including cough may be one of important treatable traits. Potential relevance of specific symptoms warrant further investigation in uncontrolled asthma.

Key Words: Asthma, Symptom, Cough, Control, Precision medicine

Corresponding author: Woo-Jung Song, M.D., Ph.D.

Department of Allergy and Clinical Immunology, Asthma-COPD Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88, Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3280, E-mail: swj0126@amc.seoul.kr

1. 서론

호흡곤란, 천명, 기침 등의 증상은 천식을 정의하고 진단하는데 중요한 요소이다¹. 또한 이 증상은 천식 환자가 질병으로 인해 겪는 어려움의 직접적인 원인이기도 하다. 천식 치료 수준을 조정하기 위해 평가되는 천식 조절도(asthma control) 역시 환자의 증상과 주관적 평가에 기반한다. 그런데 천식의 증상들은 겹치면서도 서로 독립적인 병태생리를 가지고 있다. 그렇다면, 개별 증상들은 어떤 임상적 의미를 가지고 있을까? 기존의 천식 평가 도구는 개별 증상의 고유성을 충분히 반영하고 있을까? 천식 병태생리의 다양성과 이질성이 받아들여지는 이 시점에서, 천식의 치료 패러다임도 증상에 대해 구체화되고 세밀해질 필요는 없을까? 본 논문에서는 여러 증상 가운데 기침을 중심으로 본 질문들을 다루고자 한다.

2. 천식에서의 기침 증상의 의미

기침은 기도 보호를 위한 기전으로 인체에서는 미주신경회로에 의해 조절된다². 상당수의 천식 환자는 기침 증상을 호소하며 기침을 대표적인 불편한 증상으로 인식한다³. 일차적으로 천식 환자의 기침은 기도 염증 및 수축과 관련된 것으로 생각되어 왔으며, 따라서 스테로이드제 또는 항류코트리엔제, 기관지확장제 등의 치료 효과가 기대된다. 하지만 흔한 동반질환인 비염, 부비동염, 또는 위식도역류 역시 기침에 관여할 수 있어 천식 환자의 기침은 동반질환에 대한 치료가 동시에 필요하다. 그렇지만 우리는 현재 임상에서 가능한 최선의 치료에

도 기침이 조절되지 않는 천식 환자들을 경험하고 있다. 중증 호산구 천식 환자를 대상으로 한 임상연구에서 mepolizumab은 호산구 염증과 천식 악화를 감소시키지만 기침에 대해서는 효과를 보이지 않았다⁴. 한편, 천식 환자에서의 기침이 신경인성 기전(neuropathic mechanism), 즉 ‘기침 반사 과민성’에 기인할 가능성이 시사되고 있다⁵⁻⁷.

한편, 지역사회 역학조사에서 기침은 천식의 조절도 및 중증도와 밀접히 관련되는 것으로 보고되어 왔다⁸⁻¹¹. 우선, 약 19,000명의 20~44세 젊은 성인을 대상으로 한 이탈리아 지역사회 역학조사(ISAYA 연구)에서 ‘만성 기침 및 가래’ 증상은 전체 천식 환자의 약 33%에서 관찰되었고, 잘 조절되지 못하는 천식 환자에서는 유병률이 특히 더 높았다(46.6%)⁸. 또한, 유럽 지역사회 성인 천식 환자를 대상으로 한 9년 추적관찰 역학조사에서는 (ECRHS I-II 연구) 기저 조사에서의 ‘만성 기침과 가래’ 증상의 존재가 9년 후 천식 중증도를 예측하는 중요한 지표로 확인된 바 있었다⁹. 프랑스 지역 연구에서는 조사 시점의 흡입 스테로이드제 사용여부에 따라 대상군을 구분하여 천식 조절도 관련 인자를 분석하였는데, 흡입 스테로이드제를 사용중인 환자군에서 만성 기침은 불량한 천식 조절도를 예측하는 중요한 요인이었다¹¹. 물론 이러한 대규모 지역사회 역학조사들은 천식의 정의가 자가 설문에 기반하고 있어 실제 환자가 천식이 아니었을 가능성이 존재하며, 기침 여부 역시 단순한 설문으로 정의되었기 때문에 해석에 제한점이 따른다.

하지만 최근 천식 전문가에 의해 시행된 환자군 연구에서도 기침과 천식 조절도의 관련성은 일관적으로 유의하였다^{7,12}. 흥미로운 점은 객관적으로 측정된 기침 횟수는 전통적인 천식 지표들인 기도염증, 폐기능, 메타콜린 기도 과민성 정도와 무관하며, 천식 조절도에 독립적으로 관여한다는 점이다⁷. 또한 기침 과민성은 특히 비아토피성 중년 여성 천식 환자에서 두드러지게 관찰되는데⁵, 이러한 특징은 천식 환자를 대상으로 한 표현형 군집분석(cluster analysis)에서 관찰된 ‘증상은 심하지만 염증은 낮은’ 중년 여성 위주의 비아토피 천식과 인구학적 특성이 유사하다¹³. 이러한 연구 결과들은 천식 환자에서 기침 증상의 임상적 의미를 개별적, 구체적으로 평가할 필요가 있으며, 동시에 현재 우리의 천식 평가도구들이 증상의 개별적 의미를 반영하는데 충분한지 되돌아볼 필요성을 제기한다.

3. 현재 천식 평가도구의 제한점 - 증상의 관점에서

현재 천식 진료지침에서는 주로 질병 조절도에 기반하여 치료 정도를 조절하도록 가이드하고 있다¹. 천식 조절도 평가는 1) 증상 조절과 2) 미래의 천식 악화, 합병증, 약제 부작용 위험 예방의 두 영역을 내포하고 있으며, 두 영역은 서로 밀접하게 관련되어 있기도 하다^{14,15}. 현재 천식 조절도를 평가하는 대표적인 도구는 Asthma Control Questionnaire (ACQ)와 Asthma Control Test (ACT) 설문이다. ACQ 설문은 천식에 의한 수면과 일상생활 영향, 호흡곤란, 천명, 속효성 기관지 확장제 사용에 대한 항목으로 구성되어 있다¹⁶. ACT는 호흡곤란, 천식 증상의 수면과 일상생활 영향, 구급약 사용, 그리고 환자가 평가한 천식 조절 정도로 구성된다¹⁷.

ACQ 설문 개발 연구는 18개국 100명의 천식 전문가를 대상으로 설문조사로 시행되었고, 10가지 증상에 대한 상대적 중요도를 조사한 바 있다. 당시 기침은 중요도 순위상 여섯 번째로 평가되었고, 상위 다섯 개의 항목으로 축약하는 과정에서 최종 설문 항목에서 탈락된 바 있다¹⁶. 하지만 ACQ 설문은 환자의 질병경험을 직접적으로 담고 있지 않으며 전문가 의견에만 기반하여 항목을 구성했다는 점에서 제한점이 있다. 실제 Osman 등이 182명의 중등도 이상 성인 천식 환자를 대상으로 시행한 연구에 따르면, 환자들은 기침 증상을 가장 불편한 것으로 인식하고 있었고, 회귀분석 결과 기침 증상에 대한 가중치의 크기는 천명이나 가슴 답답함의 경우보다 2배 이상 높았다³. 한편, ACT 개발 연구에서는 11명의 의료인 패널이 22가지 설문 항목을 구성하여 471명의 천식 환자를 대상으로 조사하였다. 하지만 이 연구에서 개별 증상에 대해서는 ‘삶의 질에 대한 영향(impact)’이 아닌 ‘빈도’만이 조사항목에 포함되었고, 정작 질병 영향 항목은 개별 증상을 구분하지 않고 하나의 아이템인 ‘천식 증상’이라는 표현으로 모호하게 조사된 바 있다¹⁷.

종합해 볼 때 현재 사용되고 있는 ACQ, ACT 등 천식 조절도 평가 도구들은 사용되고 있는 빈도와 대표성에 비해 내용적 타당성에 대한 의문이 제기될 수 있다. 천식의 다양한 임상양상에 비해 지나치게 단순화된 도구일 가능성이 있으며, 특히 개별 증상의 의미를 반영하고 있지 못하다. 물론 이러한 의문은 증상에 대한 새로운 평가 도구들이 개발되고 검증됨에 따라 제기된 것이다.

한편, 천식 치료제 효과를 평가하기 위한 임상시험에서도 증상은 여전히 단순하게 다루어지고 있다. 본 연구진이 아는 범위에서 현재까지 출판된 거의 모든 천식 임상시험에서는 증상을 개별적으로 평가하고 있지 않거나, 개별적으로 다루고 있다라도 리커트 척도(Likert scale)만을 사용하고 있다. 리커트 척도는 간편한 장점이 있지만 호전 정도의 임상적 유의성을 해석하기 어렵다. 따라서 현재까지의 대부분의 천식 임상시험에서는 약제들의 개별 증상에 대한 치료 효과를 적절히 평가할 수 없었다.

4. 치료 가능한 특성(treatable traits)에 따른 접근

천식은 환자마다 임상양상이 다양한 질환이므로 결국 개인의 특성에 따른 맞춤 치료가 필요하다. 최근 전문가 집단에서는 ‘치료 가능한 특성(treatable traits)’을 기반으로 한 새로운 치료 패러다임을 제시한 바 있다¹⁸. 질병의 진단명(diagnostic label)을 기반으로 일률적인 치료를 하기보다는 질병에서 관찰되는 여러 특성을 구체적으로 평가하여 환자마다 개별화된 맞춤치료를 하고자 하는 패러다임으로 이해된다. 여기서 ‘치료 가능한 특성’의 범위와 내용은 기도 염증, 구조적 변화, 미생물, 생리학적 지표, 동반질환과 증상을 포함하고 있으며 향후 지속적으로 구체화되고 확장될 것으로 예상된다. 한편, 중요한 것은 해당 특성의 ‘치료 가능성’이다. 증상은 환자의 질병 고통과 경험에 직접적으로 연관되므로 중요하며, 기존 천식 치료제로 해결되지 않는 증상들이 해결되기 위해서는 개별 증상들에 대한 평가 도구 개발과 기전 연구가 지속적으로 필요하다.

기침에 대해서는 현재 객관적 지표로는 기침 반사 과민성과 기침 빈도, 주관적 지표로는 기침 관련 삶의 질과 중증도 점수로 평가할 수 있다. 이들 지표는 서로 관련되어 있으나 동시에 상호 독립적인 영역으로 이해된다^{19,20}. 기침 치료제 관점에서는 과거 아편양 진통제²¹, gabapentin²², 행동요법^{23,24} 등이 임상시험을 통해 효과를 검증받은 바 있지만 효과나 부작용 측면에서 제한점이 있었다. 최근 만성 기침 기전에 대한 이해가 확장됨에 따라 기침 과민성을 정상화하는 신약들이 성공적으로 개발되고 있다²⁰. 특히 P2X3 수용체 차단제는 임상시험에서 우수한 효과를 보이고 있어²⁵ 향후 기침 등 증상이 잘 조절되지 않는 천식 환자에서도 적용될 가능성이 높다.

5. 결론

증상은 천식을 정의하고 진단하는데 중요한 요소이며 환자에게 불편함을 야기하는 직접적인 문제이지만, 현재 진료와 평가 체계 내에서 개별 증상은 적절하게 다루어지고 있지 않다. 천식은 환자마다 임상양상과 병태생리가 다양하므로 획일적인 치료를 벗어나 개별 특성(individual traits)에 따른 맞춤치료가 필요하며, 기침을 포함한 개별 증상들도 천식 환자에서 중요한 ‘치료 가능한 특성’이 될 것으로 예상된다. 특히, 기존 치료제로 잘 치료되지 않는 천식 환자에서 개별 증상의 임상적 의미와 기전에 대한 체계적인 연구가 지속적으로 필요하다.

References

1. 2018 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 4]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
2. Canning BJ, Mori N, Mazzone SB. Vagal afferent nerves regulating the cough reflex. *Respir Physiol Neurobiol*

- 2006;152:223-42.
3. Osman LM, McKenzie L, Cairns J, Friend JA, Godden DJ, Legge JS, et al. Patient weighting of importance of asthma symptoms. *Thorax* 2001;56:138-42.
 4. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 5. Satia I, Tsamandouras N, Holt K, Badri H, Woodhead M, Ogungbenro K, et al. Capsaicin-evoked cough responses in asthmatic patients: Evidence for airway neuronal dysfunction. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:771-9.e10.
 6. Chung KF, McGarvey L, Mazzone SB. Chronic cough as a neuropathic disorder. *Lancet Respir Med* 2013;1:414-22.
 7. Marsden PA, Satia I, Ibrahim B, Woodcock A, Yates L, Donnelly I, et al. Objective cough frequency, airway inflammation, and disease control in asthma. *Chest* 2016;149:1460-6.
 8. de Marco R, Bugiani M, Cazzoletti L, Carosso A, Accordini S, Buriani O, et al. The control of asthma in Italy. A multicentre descriptive study on young adults with doctor diagnosed current asthma. *Allergy* 2003;58:221-8.
 9. de Marco R, Marcon A, Jarvis D, Accordini S, Almar E, Bugiani M, et al. Prognostic factors of asthma severity: a 9-year international prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1249-56.
 10. Mincheva R, Ekerljung L, Bjerg A, Axelsson M, Popov TA, Lundbäck B, et al. Frequent cough in unsatisfactory controlled asthma—results from the population-based West Sweden Asthma study. *Respir Res* 2014;15:79.
 11. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:681-7.e3.
 12. Natarajan S, Free RC, Bradding P, McGarvey L, Siddiqui S. The relationship between the Leicester cough questionnaire, eosinophilic airway inflammation and asthma patient related outcomes in severe adult asthma. *Respir Res* 2017;18:44.
 13. Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
 14. McCoy K, Shade DM, Irvin CG, Mastronarde JG, Hanania NA, Castro M, et al. Predicting episodes of poor asthma control in treated patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1226-33.
 15. Meltzer EO, Busse WW, Wenzel SE, Belozeroff V, Weng HH, Feng J, et al. Use of the Asthma Control Questionnaire to predict future risk of asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:167-72.
 16. Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14:902-7.
 17. 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.
 18. Agusti A, Bel E, Thomas M, Vogelmeier C, Brusselle G, Holgate S, et al. Treatable traits: toward precision medicine of chronic airway diseases. *Eur Respir J* 2016;47:410-9.
 19. Biring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Curr Opin Pharmacol* 2015;22:37-40.
 20. Song WJ, Morice AH. Cough hypersensitivity syndrome: a few more steps forward. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:394-402.
 21. Morice AH, Menon MS, Mulrennan SA, Everett CF, Wright C, Jackson J, et al. Opiate therapy in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:312-5.
 22. Ryan NM, Biring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;380:1583-9.
 23. Vertigan AE, Theodoros DG, Gibson PG, Winkworth AL. Efficacy of speech pathology management for chronic cough: a randomised placebo controlled trial of treatment efficacy. *Thorax* 2006;61:1065-9.
 24. Chamberlain Mitchell SA, Garrod R, Clark L, Douiri A, Parker SM, Ellis J, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: a multicentre randomised control trial. *Thorax* 2017;72:129-36.

25. Abdulqawi R, Dockry R, Holt K, Layton G, McCarthy BG, Ford AP, et al. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015;385: 1198-205.