

VIII Review of Airway Vista 2013: Towards Personalized Medicine in Asthma

권역수

울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과, 천식센터

Key Words: Asthma, Sinusitis, Allergy, Virus, Eosinophil

지난 2013년 03월에 개최된 Airway Vista 2013 국제 심포지엄에서 천식에 대한 최신 질병 기전 연구와 임상 연구 및 향후 치료법에 대한 국내외 석학들의 발표가 있었다. 본 증설은 이러한 석학들의 강의 중에서 중증천식 연구에 대하여 소개하고자 한다.

1. 중증천식에서 알레르겐과 환경관리(강혜련)

최근 천식의 표현형에 따른 분류가 활발하게 이루어지면서 각 표현형에 대한 병태생리, 맞춤 치료에 대한 연구의 중요성이 부각되고 있다. 실질적으로 많은 사회 경제적 부담을 안겨주기 때문에 임상적으로 더 중요시되고 있는 중증 천식에서 역시 마찬가지로 위와 같은 연구가 수행되었고, 기존에 non-atopic asthma, neutrophilic inflammation 이 dominant한 천식 환자가 더 중증의 경과를 보인다는 생각과 달리 atopic nature를 보이는 중증 천식 환자의 subgroup이 존재함을 알게 되었다.

이러한 subgroup 환자들로 하여금 천식이 잘 조절되는 상태를 유지하기 위해서는 임상외가 환자의 주변 환경 관리에 더욱 많은 관심을 가지고 원인 항원 회피 교육에 힘써야 하는 역할이 중요해졌다. 이번 세션에서는 원인 항원에의 일차적 노출(sensitization), 이차 노출(inflammation) 그리고 삼차 노출(aggravation)을 어떻게 효과적으로 피할 것인지에 대해 자세히 설명하였다.

집먼지 진드기 항원 회피를 위해서는 침대 매트리스, 베개 커버를 집먼지 진드기가 투과할 수 없는 특수 천을 사용해야 한다. 카페트나 천으로 된 커튼은 집에서 없애는 것이 좋고 옷은 60도가 넘는 뜨거운 물에 세탁을 해야 한다. HEPA filter가 장착된 청소기를 이용하는 것과 습기를 제거하기 위한 특수 환기 시설이 있다면 도움이 되겠다. 집안에 애완동물이 있는 경우 감작 여부와 상관없이 집에서 키우지 않는 것이 좋다.

원인 항원이 없는 환경을 오랜 기간 잘 유지하는 것이 기도 과민성을 감소시켜준다는 여러 연구가 있었고 이를 근거로 임상적으로 연관성이 뚜렷한 원인 항원이 있다면 빠른 시일 내에 이를 제거하기 위한 노력을 시작하는 것이 질환이 만성적인 코스로 진행되는 것을 예방하는 데 도움이 될 것이다.

아직 중증 천식에서 항원 회피가 유의한 benefit이 있는지를 연구한 study가 없긴 하지만 최소한 중증 천식의 atopic subgroup에서는 조절 상태의 호전에 도움이 될 것이라고 생각된다. 이것이 중증 천식 치료에 있어 standard management가 되기 위해서는 임상적 근거가 될 수 있는 연구가 더 필요하겠다.

2. 중증천식에서 부비동염의 역할(장안수)

천식은 전 인구의 5~10%를 차지하며 그 중 10% 정도에 해당하는 중증 천식은 고용량의 스테로이드에도 잘 조절되지 않으며 증상의 악화가 빈번하게 반복되는 상태를 말한다. 이러한 중증 천식은 그 빈도가 높지 않음에도 불구하고 현재 천식 관련 의료 비용의 50% 이상을 차지하고 있어 사회보건학적으로도 중요한 문제로 대두되고 있다. 따라서 이러한 중증 천식의 유발 및 중증도에 영향을 미치는 요인을 찾아내서 예방하고 치료하는 것은 중증 천식의

치료에 매우 중요한 부분이라 하겠다.

비강(nasal cavity) 및 부비동(paranasal sinus)에 발생한 염증으로 인해 비폐색 및 비루, 안면 통증 등의 증상으로 정의되는 비부비동염(rhinosinusitis)은 전세계적으로 높은 발병률(1.4~35%)을 보이는 질환으로, 이전부터 여러 연구를 통해 천식 발생과의 연관성이 알려져 있다. 이러한 연관성은 다양한 측면으로 설명이 가능한데, 우선 하나의 기도점막을 공유하고 있으며 동일한 신경에 의해 지배를 받고 있어 동일한 환경적 자극에 대하여 서로 영향을 받기 쉬우며, 기능적으로도 하부기도로 유입되는 공기의 정화, 습윤 등을 담당하는 비강이 비부비동염으로 인해 그 기능을 다하지 못할 경우 하부기도에 염증이 발생할 가능성이 높아지게 된다. 이러한 해부생리학적 측면 외에도 비부비동염 및 천식의 발생에 mast cell, T lymphocytes, eosinophil 등의 염증 세포 및 IL-4, IL-5, RANTES와 같은 cytokine, chemokines들이 공통적으로 관여하고 있어 둘 중 하나의 질환이 있을 경우 증가된 세포 및 cytokine들로 인해 다른 하나의 질환 또한 악화될 수 있다.

최근에는 단순히 천식의 발생뿐 아니라 중증도와 같은 임상 경과에도 영향을 준다는 연구 결과들이 보고되면서 천식에 동반된 비부비동염의 치료에 대한 중요성이 더 높아지고 있다. GERD (gastroesophageal reflux disease)와 만성 부비동염이 중증 천식 발생의 독립적인 위험인자로 알려져 있고 CT image에서 확인되는 부비동염과 스테로이드 의존성 중증 천식 사이에 유의한 상관관계가 있음도 보고된 바 있다. 또한 천식의 증상 및 급성 악화의 빈도 증가에 비부비동염이 위험인자로 작용한다.

이러한 현상에 대한 설명으로 몇 가지 가설이 제시되고 있는데, 비부비동염의 아형 중 하나인 CRSwP (chronic rhinosinusitis with nasal polyp)을 가지고 있는 환자들이 다른 비부비동염 환자들에 비해 비폐색 증상 및 천식의 동반이 좀 더 흔하며 이 유형의 비부비동염의 발생에 eosinophil, IL-5, eotaxin 등의 Th2 면역과 관련된 인자들이 더 중요하게 작용한다. 따라서 이 경우 혈청 내 IgE 항체의 생성이 활성화되면서 Th2 염증이 악화되어 중증 천식의 발생이 더 용이해지는 것으로 추측된다. 또 하나의 가설로는 CRSwNP의 경우 비강 점막 내 *S. aureus*의 군집이 더 잘 발생하는데, 이 군집이 항원으로 작용하여 점막 내 만성 염증을 유도함으로써 IgE 항체의 생산이 촉진된다는 것이다.

정리하면 비부비동염은 해부생리학적, 면역학적 기전으로 천식의 발생과 증상 악화에 밀접한 상관관계를 가지고 있으므로 천식 환자에서 비부비동염의 동반 치료가 매우 중요하며 비부비동염을 조기에 치료하는 것이 천식 악화 예방에 도움을 줄 수 있겠다.

3. 중증천식에서 감염의 역할(유광하)

난치성 천식(severe asthma)은 전체 천식환자의 10% 정도이나 이환율과 사망률이 높고 의료비용 부담이 많기 때문에 병인을 확인하고 치료법을 개발하는 것은 매우 중요한 연구 과제이다. 이번 review는 난치성 천식에서 감염의 역할에 대해 간단히 기술하였다.

난치성 천식 환자에서 *C. pneumonia*와 같은 세포 내 감염 균주가 약 60%의 환자에서 확인되었고 이런 감염과 기도 폐쇄 사이에 연관성이 있음이 알려져 있다. 즉, 일시적 감염 속은 지속적인 잠복 감염에 의해 기도가 손상을 받고 이를 복구하는 과정에서 기도 개형이 발생하여 기도 폐쇄가 유발될 가능성이 있다고 하겠다. 또한 fungus가 항원의 감작(sensitization)과 천식의 중증도에 관련되어 있으며 항진균제 치료에 의해 일정기간 동안 환자의 삶의 질이 호전되는 효과를 보여주는 결과도 있다. 또한 RSV (respiratory syncytial virus)나 rhino virus 등의 virus 감염 또한 천식의 급성 악화 및 영아기에 발생한 감염이 atopy의 발생률을 높인다는 결과 또한 여러 연구를 통해 증명되어 있는 상태이다.

따라서 난치성 천식의 다양한 phenotype을 대상으로 virus, bacteria, fungus 등의 감염 혹은 군집(colony)에 의한 병태생리 연구가 필요할 것으로 판단된다.

천식의 급성 악화는 환자의 사망률과 병원 입원률에 영향을 주기 때문에 급성 악화를 줄이기 위한 많은 노력이 필요하다. 급성 악화가 발생하는 경우 연간 폐기능 저하 속도가 증가하여 기도 폐쇄가 발생할 수 있다. 소아 급성

악화의 약 80%, 성인 급성 악화의 약 50%에서 virus 감염이 원인이며 약 20%가 bacteria에 의한 감염에 의해 발생한다. 즉 이러한 감염 질환이 천식의 급성 악화를 유발하고 이로 인해 환자의 폐기능이 저하되어 난치성 천식으로 발전할 가능성이 있다고 하겠다.

기관지 천식 환자에서 가장 중요한 치료 약물은 흡입 스테로이드이며 난치성 천식 환자에서는 스테로이드 제제에 대한 감수성이 낮은 것으로 알려져 있다. 이를 설명하는 기전으로 감염에 의해 HDAC (histone deacetylase)의 활성도가 낮아지는 것이 하나의 가설로 제시되고 있다. 이 가설을 바탕으로 할 때 흡입용 스테로이드는 천식의 급성 악화를 감소시키는 효과가 있으나 난치성 천식 환자에서는 이 효과가 떨어져 있어 급성 악화가 더 잘 발생할 가능성이 있다.

현재까지의 연구를 종합하면 난치성 천식 환자에서 감염의 역할은 균주 및 군집에 의한 기관지 감염으로 인해 기도 손상이 발생하는 직접적인 작용과 감염으로 인한 천식의 급성 악화 및 폐기능 저하로 인한 간접적 작용이 함께 있을 것으로 생각되며, 따라서 감염의 조절이 중증 천식환자의 증상 및 폐기능 저하를 개선하고 치료의 반응을 높이는 데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

4. 중증천식에서 ProtectinD1의 역할(Koichiro Asano)

Protectin D1 (PD1)은 항염증 지질매개체로서 오메가3 지방산인 docosahexaenoic acid (DHA)로부터 만들어진다. 동물모델에서는 PD1이 천식 염증을 억제함이 밝혀져 있는데 인간에서는 어떠한지 알려진 바가 없었다. 이에 발표자는 중증천식 환자의 혈액세포를 이용하여 PD1의 발현을 확인하였다. 중증천식 환자 말초혈액 호산구에서 PD1이 많이 합성되었으며 eotaxin-1에 의한 chemotaxis를 억제하였고 CD11b 및 L-selectin 등의 발현을 억제하였다. 흥미롭게도 중증천식 환자에서는 이러한 항염증 PD1의 발현이 억제되어 있었고 외부에서의 DHA 공급에도 불구하고 PD1이 합성되지 않아서 중증천식에서 지속되는 염증의 원인으로 주목받고 있다.