

Phenotypes of Asthma: 중증천식 중심으로

김상하

연세대학교 원주의과대학 내과학교실

It is increasingly revealed that asthma is not a single disease, but a syndrome with vast heterogeneity in pathogenic mechanism, symptom severity, and treatment response. Approximately 10 to 20% of asthmatic patients remain refractory to current standards for its treatment. In the 1990s and 2000s, initial studies have attempted to define phenotypes of asthma. This review will discuss the present understanding of different asthma phenotypes and endotypes that lead to more targeted and personalized therapy to asthma, especially severe asthma.

Key Words: Asthma, Phenotype, Heterogeneity

Corresponding author: Sang-Ha Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, 20, Ilsan-ro, Wonju 26399, Korea
Tel: +82-33-741-0926, Fax: +82-33-741-0928, E-mail: sanghakim@yonsei.ac.kr

1. 서론

천식은 전통적으로 가역적인 기류제한과 기도과민성, 만성적인 기도염증으로 인한 다양한 임상증상들을 종합하여 정의되는 일종의 증후군이다. 발작적인 기침, 가슴답답함, 호흡곤란, 쌉쌉거림 등의 특징적인 증상들이 일중 변화 혹은 계절적인 변화를 보일 때 천식 진단을 고려한다. 발병시기, 아토피 유무, 흡연상태 등의 다양한 임상적인 정보와 함께 폐활량검사를 이용한 기도가역성의 확인 또는 최대호기유속 측정기를 통한 가역적인 기류제한을 확인하여 천식을 진단하도록 진료지침들은 권고하고 있다. 천식의 치료는 비특이적으로 항염증효과를 나타내는 흡입스테로이드를 기본으로 하여 흡입지속성베타작용제, 항류코트리엔제 등의 약제로 천식 조절 상태에 따라 단계를 조정하여 치료하도록 추천되고 있다.

앞서 기술한 바와 같이 진단과정에서 고려되는 여러 가지 임상적인 특성들이 실제로는 다양한 조합으로 개별 환자에서 확인되며, 이러한 이질성(heterogeneity)은 천식 환자의 약제에 대한 반응도, 고정된 기류제한, 급성악화의 빈도, 동반질환의 양상 등 치료, 예후와 관련된 지표들에 영향을 미친다^{1,2}. 그럼에도 불구하고 아직까지 천식 진료지침은 조절 상태에 따른 일반화된 단계별 치료만이 권고되고 있다. 이는 현재 진료지침의 근거가 되는 대부분의 임상시험들이 이러한 천식 환자들의 이질성이 고려되지 않은 연구들이었음에 기인한다. 하지만 대부분의 천식 환자들은 진료지침의 권고안에 따른 표준화된 치료로 천식 조절상태에 도달 가능하지만, 10~20% 환자들은 치료에 잘 반응하지 않는다^{3,4}. 진료지침에 의거하여 최대로 높은 단계의 치료로도 잘 조절되지 않는 이른바 중증천식 환자들은 비록 적은 수이지만 이들을 위해 지출되는 의료비용은 전체 천식 환자 비용의 30%로 천식 환자 관리의 중요한 부분을 차지한다.

최근까지 전체 천식 환자를 대상으로 질환의 이질성을 고려하여 이를 소집단화하고자 하는 연구분석들이 있었다. 이러한 연구들에서 사용되는 표현형(phenotype)이란 용어는 본래 유전형(genotype)과 대비하여 사용되었던 용어이다. 최근에는 이 용어가 ‘질환의 임상양상과 관련하여 개별 환자들간의 구별을 가능하게 하는 특성’을 기술하고자

할 때 사용되고 있다. 더 나아가 그 특성들이 생물학적, 병태생리학적 기전으로 설명이 가능한 경우에는 endotype이란 용어가 사용된다. 본 종설에서는 특별히 기존 치료에 잘 조절되지 않는 중증천식과 관련된 천식 표현형(endotype 포함)에 대하여 기술하고자 한다.

2. 중증천식의 임상적인 특성을 확인한 연구와 결과들

중증천식과 관련하여 중요한 대규모 연구들이 10여 년 전에 있었으며^{5,7}, 이들 연구결과에서 공통적으로 확인되는 중증천식의 임상적인 특성들은 다음과 같다. 중증천식 환자들은 급성악화가 자주 발생하며 응급실 방문 또는 입원이 필요한 정도의 중증 급성악화가 발생하고, 기저 폐기능이 낮으며 고용량의 흡입스테로이드나 경구스테로이드에 의존적인 특성이 있었다. 최근에 진행된 연구에서는 비부동염을 동반하거나 그로 인한 증상이 있는 경우, 흡연자이거나 혹은 직업적으로 가스, 분진, 흙 등에 노출되는 경우, 여성과 노령인 경우를 중증천식의 위험요소로 확인한 바 있다^{8,9}. 이외에도 발병연령, 기도확장제의 반응 정도, 고정된 기류제한, 아토피 유무, 비만, 호산구/호중구성 기도염증 등이 중증천식의 표현형을 결정짓는 요소들로 알려져 있다.

이러한 천식 표현형과 관련된 연구들은 환자들을 다양한 표현형으로 분류하여 분석함으로써 천식 발생의 위험요소를 확인하는 연구 결과들의 검증력을 향상시킨다. 또한 천식 표현형을 규명하는 연구들을 통하여 아직까지는 충분하게 밝혀져 있지 않은 천식의 생물학적 발병 기전에 대한 새로운 가설 검증의 기회가 마련될 수 있다. 더 나아가 기전으로 설명이 가능한 천식 endotype을 규명하는 것은 이에 맞는 특정 endotype의 특화된 표적치료제를 개발하고 사용 가능하게 하는 길을 열어줄 것이다.

3. 중증천식의 표현형/endotypes 소개

1) Early onset allergic (조기발병 알레르기천식형)

이 표현형에 속하는 중증천식 환자들은 어린 시절에 천식이 발생하고 알레르기 피부 반응에서 양성을 보인다. 이 중에서 어린 시절 발병할 당시부터 중증천식이었던 군과 오랜 시간에 걸쳐 점차 중증천식으로 진행한 군이 각각 어느 정도 차지하고 있는지는 잘 알려져 있지 않다. 하지만 전체 중증환자의 40%를 차지하는 이 표현형의 중증천식 환자는 질병의 이환 기간이 길고 알레르기 피부반응의 양성 개수가 많은 것이 특징으로 알려져 있다⁷. 유전적인 근거로는 아토피 또는 IgE 관련 Th2 유전자와의 관련성이 확인된 바 있으며, Th2 관련 유전자다형성의 개수가 많을수록 천식의 중증도가 높아지는 것으로 보고되었다^{10,11}.

이 표현형에 대한 생물표지자(biomarker)로서 가능성이 있는 것들은 Th2 염증반응과 관련이 있는 것으로 알려진 periostin과 호기산화질소 등이 있으며^{12,13}, 향후 임상적인 적용을 위해서는 생물표지자로서의 선택성(selectivity)이 확인되어야 하며, 스테로이드 치료를 유지하고 있는 환자에서도 지속적으로 확인 가능한지에 대한 검증이 필요하다.

치료와 관련하여서는 이 표현형을 대상으로 하는 임상시험은 없었으나, 알레르기 면역요법을 통한 효과를 기대할 수 있으며 IgE에 대한 단일클론항체인 omalizumab의 사용도 이 표현형에 대하여 더 효과적일지에 대한 향후 연구가 필요하다^{14,15}.

2) Late onset eosinophilic (후기발병 호산구천식형)

이 표현형의 환자들은 대부분 20대 후반에서 40대에 발병하며, 부비동 질환의 동반은 흔하지만 아토피피부염과 같은 다른 알레르기질환의 동반은 적다. 이 표현형과 유사한 특성을 보이는 aspirin exacerbated respiratory disease (AERD)는 일반적으로 성인이 되어서 발생하며 호산구증가와 부비동 질환 또는 비염 등의 동반을 특징으로 한다². AERD가 이 표현형의 하나의 아형이라면, 아마도 가장 많이 연구가 이루어진 아형이 될 것이다. AERD에서는 cysteinyl leukotriene (cysLT) 경로와 관련된 유전자의 변이들이 발표된 바 있으며^{16,17}, 이러한 결과들은 앞으로 여러 중증천식 코호트 내에서도 분석을 통하여 확인되어야 할 것이다.

호산구증가가 지속적으로 관찰될 수 있다는 것은 스테로이드 치료에 대한 불응(refractoriness)을 의미하는 것으로 이 표현형의 중요한 특성 중에 하나이지만 비특이적이다. 오히려 Th2 관련 시토카인인 IL-13과 IL-5은 스테로이드 사용으로 억제되기는 하지만 여전히 하기도와 비용종 등의 조직에서 관찰되고 있어서 더 중요한 생물표지자로 사용될 수 있을 것이다^{18,19}.

최근 IL-4/IL-13과 IL-5 통로를 차단하는 약제들의 임상시험이 중증천식 환자를 대상으로 진행이 되었다^{20,21}. 중증 호산구천식 환자를 대상으로 IL-5 단클론항체(mepolizumab)를 사용한 연구에서 mepolizumab은 말초혈액과 폐에 존재하는 호산구의 수를 감소시켰으며 급성악화를 줄였고, 전신적 스테로이드의 사용을 줄이는 효과를 보였다.

3) Obesity related (비만관련 천식형)

이 표현형에 속한 환자들은 주로 성인기에 발병하고 여성이 많으며 체질량지수가 높은 것을 특징으로 한다. 환자들은 대체로 증상이 심하고 중등도의 폐기능 저하를 동반하여 의료기관의 이용률이 높다. 이들은 다른 알레르기질환을 잘 동반하지 않으며, 지속적인 호산구 염증 소견을 보이기도 한다. 비만과 관련된 천식 표현형의 기전과 관련하여 아디포카인의 역할, 호산구의 지방조직에서 폐조직으로의 이동, 활성화된 대식세포의 면역학적인 변화 등이 그 기전으로 제안되고 있으나²², 이와 관련된 생물표지자의 개발은 아직 미흡한 상태이다.

4) Neutrophilic (호중구 천식형)

중증천식 표현형 중에서 호중구가 증가된 특성은 흡연과 관련이 있고 고용량의 스테로이드 치료가 필요한 표현형으로 잘 알려져 왔다. 이들은 폐기능이 떨어져 있으며 가슴컴퓨터단층촬영에서 공기결림(air trapping)이 관찰된다²³. 호중구 이외의 다른 생물표지자에 대한 연구는 부족하며, 마크롤라이드 항생제의 치료가 조절에 도움이 될 수 있다²⁴.

5) Smoker's (흡연자 천식형)

천식은 흡연을 시작하기 전이나 혹은 후에 모두 발생 가능하므로, 흡연자 천식의 표현형은 천식 자체가 가지는 이질성보다 더 복잡한 양상을 띠게 된다. 흡연자 천식환자들은 급성악화가 자주 발생하며, 폐기능이 떨어져 있고 스테로이드 치료에 반응이 좋지 않다고 알려져 있으나^{25,26}, 아직까지 유전적, 병태생리학적 기전이나 생물표지자 등에 대한 연구는 부족하다.

4. 결론

대규모 환자들을 대상으로 천식 표현형을 구분하여 소개한 연구 결과들이 소개되면서 천식이 가지고 있는 이질성을 극복할 수 있는 길이 모색되고 있다. 앞으로는 천식 환자들의 특성에 따라 구분하는 것을 넘어서서 표현형에 해당하는 기전의 발견과 이를 임상에서 활용할 수 있는 생물표지자를 개발하는 노력이 더욱 필요하다. 이러한 노력들은 특별히 기존 치료제로 조절되지 않는 중증천식 환자들을 위해서 더욱 필요하며, 기전을 기반으로 하는 표적치료제의 개발로 맞춤형 치료의 길이 열릴 것으로 기대된다.

References

1. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
2. Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:913-21.
3. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al; GOAL Investigators Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care*

Med 2004;170:836-44.

4. Bousquet J, Mantzouranis E, Cruz AA, Ait-Khaled N, Baena-Cagnani CE, Bleecker ER, et al. Uniform definition of asthma severity, control, and exacerbations: document presented for the World Health Organization Consultation on Severe Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:926-38.
5. 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.
6. Dolan CM, Fraher KE, Bleecker ER, Borish L, Chipps B, Hayden ML, et al; TENOR Study Group. 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.
7. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. 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.
8. Lötvall J, Ekerljung L, Lundbäck B. Multi-symptom asthma is closely related to nasal blockage, rhinorrhea and symptoms of chronic rhinosinusitis-evidence from the West Sweden Asthma Study. *Respir Res* 2010;11:163.
9. Ekerljung L, Bossios A, Lötvall J, Olin AC, Rönmark E, Wennergren G, et al. Multi-symptom asthma as an indication of disease severity in epidemiology. *Eur Respir J* 2011;38:825-32.
10. Liu X, Beaty TH, Deindl P, Huang SK, Lau S, Sommerfeld C, et al. Associations between total serum IgE levels and the 6 potentially functional variants within the genes IL4, IL13, and IL4RA in German children: the German Multicenter Atopy Study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:382-8.
11. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:516-22.
12. Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010;65:258-62.
13. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al; Bronchoscopic Exploratory Research Study of Biomarkers in Corticosteroid-refractory Asthma (BOBCAT) Study Group. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:647-54.
14. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(8):CD001186.
15. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
16. Sanak M, Simon HU, Szczeklik A. Leukotriene C4 synthase promoter polymorphism and risk of aspirin-induced asthma. *Lancet* 1997;350:1599-600.
17. Van Sambeek R, Stevenson DD, Baldasaro M, Lam BK, Zhao J, Yoshida S, et al. 5' flanking region polymorphism of the gene encoding leukotriene C4 synthase does not correlate with the aspirin-intolerant asthma phenotype in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:72-6.
18. Saha SK, Berry MA, Parker D, Siddiqui S, Morgan A, May R, et al. Increased sputum and bronchial biopsy IL-13 expression in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:685-91.
19. Bachert C, Wagenmann M, Hauser U, Rudack C. IL-5 synthesis is upregulated in human nasal polyp tissue. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:837-42.
20. Slager RE, Otulana BA, Hawkins GA, Yen YP, Peters SP, Wenzel SE, et al. IL-4 receptor polymorphisms predict reduction in asthma exacerbations during response to an anti-IL-4 receptor α antagonist. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:516-22.
21. 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.
22. Kim SH, Sutherland ER, Gelfand EW. Is there a link between obesity and asthma? *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:189-95.
23. Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, Hoffman EA, Granroth JC, Castro M, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009;135:48-56.

24. Simpson JL, Powell H, Boyle MJ, Scott RJ, Gibson PG. Clarithromycin targets neutrophilic airway inflammation in refractory asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:148-55.
25. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J* 2004;24:822-33.
26. Chaudhuri R, Livingston E, McMahon AD, Lafferty J, Fraser I, Spears M, et al. Effects of smoking cessation on lung function and airway inflammation in smokers with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:127-33.