

VII Predictor of Severe Exacerbation in Asthma

조용숙

한림대학교 의과대학 강동성심병원 호흡기내과

Recognition of patients who are at a greater risk for asthma exacerbation is important for asthma management. There are several well-known risk factors related to asthma exacerbation and possible predictive biomarkers. In this review, I would like to summarize the effect of risk factors and biomarkers for asthma exacerbation.

Key Words: Asthma, Exacerbation, Risk factor, Biomarker

Corresponding author: Yong Suk Jo, M.D.

Division of Pulmonary, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, 150, Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2225-2754, Fax: +82-2-478-6925, E-mail: lucidyonge@gmail.com

1. 서론

천식의 치료 목표는 질병과 관련된 증상을 조절하여 정상적인 생활을 영위하는 것과 급성 악화, 비가역적 기류 폐쇄, 약제 관련 부작용을 최소한으로 하는 데 있다. 천식 관련 증상의 악화로 병원 입원 또는 응급실 방문을 하게 되거나, 경구 스테로이드 투여가 필요한 경우를 중증 급성 악화로 정의하는데 이는 의료비 증가를 포함한 사회 경제적인 영향뿐만 아니라, 질병 자체의 진행 및 향후 악화 위험을 증가시키는 등의 부정적인 결과를 초래할 수 있다^{1,2}. 따라서 급성 악화를 예방하는 것이 중요한데, 고위험군의 환자에게 악화에 대한 개념 및 관련 증상, 개개인에게 적절한 행동 지침을 교육하고 천식 관련 동반 질환을 조절하는 것이 필요하다. 천식의 악화와 관련된 고위험군의 환자를 선별하는데 도움이 되는 요인 및 biomarker를 살펴보고자 한다.

2. 본론

1) 위험 요인

GINA guideline에서는 조절되지 않는 천식 증상과 이전 악화력을 주요 위험 요인으로, 이외에 잠재적으로 교정이 가능한 위험 요인으로 천식 악화와 관련된 위험 요소들을 제시하고 있다.

(1) Major risk factors: Uncontrolled asthma symptom and previous exacerbation history

3년간의 전향적인 추적 관찰을 통해 천식 증상 조절이 지속적으로 불량했던 환자는 잘 조절되거나, 호전된 환자에 비해 천식 악화로 인한 입원, 응급실 방문 및 전신 스테로이드의 사용이 3배 이상 유의하게 증가했다³. 특히 소아에서 그 위험은 6배 이상으로 더 높았다. 즉, 천식 조절 정도가 악화 위험에 중요한 영향을 주는 위험 요소로 평소 환자의 조절 정도를 평가하고 관리하는 것이 필요하겠따.

같은 전향적 코호트에서 이전의 악화력이 향후 악화 발생을 5배 이상 증가시킴을 보고하기도 하였고⁴, 특히

중환자실 입실이 필요할 정도로 중한 악화력이 있었던 환자에서는 그 위험도가 19배에 달하는 것으로 보고되기도 하였다⁵. 따라서 초기 환자 평가에서 이전 악화력에 대한 문진이 필요하며, 과거 악화를 경험했던 환자에서는 좀 더 주의가 필요하겠다.

(2) Additional potentially modifiable risk factors

① **Medication:** 천식 치료의 근간은 흡입 스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)인데 ICS를 꾸준히 사용할 경우 악화 위험이 감소하나, 반대로 사용하지 않거나 적절치 못하게 사용하게 될 경우 악화 위험이 증가한다⁶. 따라서 천식 환자에게 ICS를 처방하고 방문할 때마다 치료 순응도를 평가하고 꾸준한 사용을 교육하는 것이 향후 악화 발생 위험을 줄이는데 중요하다.

천식의 전 조절 단계에서 필요시 short-acting beta2 agonist (SABA)를 reliever로 사용하도록 권장되는데 SABA인 salbutamol을 자주 사용하는 것이 악화 위험 증가와 연관이 있으며 심지어 매달 200번 이상 사용할 경우 천식 관련 사망 위험도 증가한다고 보고된 바 있다^{7,8}. 평소 천식 조절 정도에 대한 평가뿐만 아니라, 필요시 사용한 SABA의 빈도, 양에 대한 평가 및 유지 치료에 반영하는 중재가 악화 위험을 줄이는데 필요하겠다.

② Comorbidities:

(i) **Chronic rhinosinusitis:** 13,884명의 천식 환자를 후향적으로 분석한 결과, 천식환자의 50%에서 비염, 축농증, 중이염과 같은 상기도 질환이 동반된다고 보고하였다. 이 연구에서 nasal steroid를 사용한 경우에는 천식 악화로 인한 응급실 방문을 감소시켰으나 항히스타민제는 유의한 감소 영향을 보이지는 못하였다⁹.

(ii) **Gastroesophageal reflux disease (GERD):** 천식 환자에서 증상 또는 내시경 또는 pH 측정에 따른 GERD의 발병이 높게 보고되었는데, 이는 gastric content의 microaspiration을 통한 기관지 손상으로 염증이 유발되는 직접적인 영향과 vagus nerve 자극을 통해 기관지 수축을 유발하는 간접적인 영향이 기여하는 것으로 생각된다¹⁰.

이전 1년간 1번 이상의 중증 천식 악화를 겪었거나, 경구 스테로이드를 유지중인 difficult to treat 환자를 대상으로 1년에 3번 이상의 빈번한 중증 악화가 발생하는데 GERD가 5배 정도 위험을 증가시킨다고 보고되기도 하였다¹¹.

(iii) **Psychiatric disorder:** 잘 조절되지 않는 천식 환자에서 anxiety나 depression이 유의한 영향을 주며 이는 더 나아가 악화뿐만 아니라 삶의 질 감소, 불량한 천식 조절 등으로 이어짐이 알려져 있고, 잦은 천식 악화에도 10배 이상 위험을 증가시킨다고 보고되었다^{11,12}. 따라서 조절되지 않는 천식 환자에서 anxiety나 depression에 대한 평가 및 mental health에 대한 중재가 필요하겠다.

(iv) **Pregnancy:** 임신에 따른 천식의 반응은 다양하게 나타나며 약 20%에서 악화를 경험한다고 알려져 있다. 이 경우 임신 2분기에 발생하는 경우가 많고 바이러스 감염이나 치료에 대한 불량한 순응도, 흡연 등이 위험인자로 여겨지고 있다¹³. 임신 중 천식의 악화는 저체중아, 조산, 전자간증 등 주산기 산모와 태아에게 위협한 영향을 주게 되고, 따라서 임신 중 천식 치료단계를 낮추는 것은 피하도록 권고된다¹⁴.

(v) **Obesity:** 비만할 경우 adipose tissue와 관련된 여러 mediator를 통해 전신 염증 반응 및 인슐린 저항성이 증가하게 되어 천식 발생 및 여러 동반 질환의 발생이 증가한다고 보고되었다¹⁵. 또한 비만할수록 천식의 단계가 증가하고 전신 스테로이드가 필요한 악화 및 ICS 사용이 증가하였다. 반대로 식이조절이나 운동을 통해 체중 감량을 할 경우 천식 조절 정도 및 삶의 질을 향상시켰다^{16,17}. 따라서 천식 환자가 비만하다면 적극적인 체중감소를 권고하는 것이 필요하겠다.

③ **Exposures:** 각종 유발 인자의 노출이 천식 악화를 일으킬 수 있는데 감작된 allergen이나 흡연, 대기 오염, 차고 건조한 공기 등의 비알러지성 자극 물질 이외에도 격렬한 운동, 날씨 변화, 감기 등 바이러스 감염, 폐렴, 직업성 노출 및 아스피린이나 NSAID, 베타 차단제나 angiotensin converting enzyme inhibitor와 같은 약제가 알려졌다¹⁸. 특히 흡연의 경우 직접 흡연뿐만 아니라 어린 아이들에서의 간접흡연 또한 천식 악화로 인한 입원 위험이 2배 가량 증가된다고 알려져 있어 흡연하는 천식 환자에서는 여러 중재를 통해 금연하도록 하는 것이 필요하다¹⁹. 음식 알러지에 의한 천식악화는 흔하지는 않으나 경구 유발 시험이나 확실한 병력으로 확인된 음식

알리지는 중증 악화위험을 6배까지 증가시키기 때문에 회피가 필요하겠다²⁰. 최근 대기 오염에 대한 관심이 증가하고 있는데 이는 기관지 과민성, oxidative stress, immune response modulation 등의 과정을 통해 천식의 발생 뿐만 아니라 악화에도 영향을 준다고 알려져 있으며 악화와 관련된 인자로는 ozone, carbon monoxide, nitric oxide, PM₁₀, PM_{2.5} 등이 보고되었다^{21,22}.

④ **Lung function:** 성인 천식 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 젊은 나이 및 양호한 폐기능이 급성 악화의 저위험 요소로 확인되었고, 특히 FEV₁ 60% 미만인 경우 급성 악화의 위험이 80% 이상에 비해 4배 이상 증가함이 보고되었다²³. 또한 증상 조절에 필요한 흡입 스테로이드의 용량 또는 사망을 평가 지표로 하였을 때 bronchodilator response (BDR)이 클수록 위험이 증가하였다²⁴.

2) 위험 요인 예측에 관한 biomarker

(1) **혈액 호산구:** 지속성 천식 환자 2,000명 이상에서 의료 이용, 급성 악화를 분석했을 때 혈액 내 호산구 수치가 높을수록 위험이 증가한다고 알려졌으며, 잘 조절되지 않는 천식 환자를 대상으로 한 연구에서도 혈액 내 호산구 수치가 높을수록 급성 악화가 증가하였다. 두 연구에서 모두 특히 혈액 내 호산구 수치가 400 cells/mm 이상에서 악화 예측 위험이 뚜렷하게 증가하였다^{25,26}.

(2) **호기 시 산화 질소(Fractional exhaled nitric oxide, FeNO):** FeNO가 높은 천식 환자에서 증상 조절 및 악화에 대한 SABA 및 전신 스테로이드 사용이 유의하게 증가하였다²⁷. 특히, 혈액 호산구와 호기 시 산화 질소가 동시에 높은 경우 악화 위험이 증가하였고, 둘 다 낮거나 어느 한쪽만 높은 경우 위험 증가는 낮거나 뚜렷하지 않았다. 악화 관련하여 biomarker로서 사용이 가능한 Th2 inflammation의 지표인 혈액 내 호산구와 FeNO는 서로 상호 보완적인 평가가 필요할 것으로 생각된다²⁸.

3. 맺음말

천식 조절정도는 간단한 평가 도구가 널리 사용되고 있으나 천식의 향후 악화 발생 위험에 대한 예측은 단순히 한두 가지 평가 요소로 판단하기는 어렵다. 최근 개인의 악화 관련 병력, 폐기능 및 biomarker를 통합하여 개인의 악화 위험 정도를 평가하는 평가 도구가 제시되기도 하였다^{29,30}. 앞서 살펴본 다양한 위험 요인들에 대한 포괄적인 평가를 통해 천식 환자 각각에 대해 위험도를 효과적으로 평가하여 악화 고위험 환자에 대해 action plan에 대한 교육 등의 대처가 향후 악화를 줄이는데 기여할 것으로 생각된다.

References

1. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165-74.
2. Graham LM, Eid N. The impact of asthma exacerbations and preventive strategies. *Curr Med Res Opin* 2015;31: 825-35.
3. Haselkorn T, Fish JE, Zeiger RS, Szeffler 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.
4. 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.
5. Turner MO, Noertjojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzgerald JM. Risk factors for near-fatal asthma. A case-control study in hospitalized patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1804-9.
6. Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, Cinti C, Lodi M, Martucci P, et al. Inhaler mishandling remains common

- in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-8.
7. Patel M, Pilcher J, Reddel HK, Pritchard A, Corin A, Helm C, et al. Metrics of salbutamol use as predictors of future adverse outcomes in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1144-51.
 8. Suissa S, Ernst P, Boivin JF, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, et al. A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta-agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:604-10.
 9. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
 10. Broers C, Tack J, Pauwels A. Review article: gastro-oesophageal reflux disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:176-91.
 11. ten Brinke A, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
 12. Denton E, Bondarenko J, Tay T, Lee J, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, et al. Factors associated with dysfunctional breathing in patients with difficult to treat asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:1471-6.
 13. Murphy VE, Gibson PG, Smith R, Clifton VL. Asthma during pregnancy: mechanisms and treatment implications. *Eur Respir J* 2005;25:731-50.
 14. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. Asthma exacerbations during pregnancy: incidence and association with adverse pregnancy outcomes. *Thorax* 2006;61:169-76.
 15. Dixon AE, Holguin F, Sood A, Salome CM, Pratley RE, Beuther DA, et al. An official American Thoracic Society Workshop report: obesity and asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2010;7:325-35.
 16. Fitzpatrick S, Joks R, Silverberg JI. Obesity is associated with increased asthma severity and exacerbations, and increased serum immunoglobulin E in inner-city adults. *Clin Exp Allergy* 2012;42:747-59.
 17. Scott HA, Gibson PG, Garg ML, Pretto JJ, Morgan PJ, Callister R, et al. Dietary restriction and exercise improve airway inflammation and clinical outcomes in overweight and obese asthma: a randomized trial. *Clin Exp Allergy* 2013;43:36-49.
 18. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2018 update [Internet]. 2018 [cited 2019 May 20]. Available from: <http://www.goldcopd.org>.
 19. Wang Z, May SM, Charoenlap S, Pyle R, Ott NL, Mohammed K, et al. Effects of secondhand smoke exposure on asthma morbidity and health care utilization in children: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:396-401.e2.
 20. Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: a case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:168-74.
 21. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet* 2014;383:1581-92.
 22. Zheng XY, Ding H, Jiang LN, Chen SW, Zheng JP, Qiu M, et al. Association between air pollutants and asthma emergency room visits and hospital admissions in time series studies: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0138146.
 23. Osborne ML, Pedula KL, O'Hollaren M, Ettinger KM, Stibolt T, Buist AS, et al. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-61.
 24. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1030-41.
 25. Zeiger RS, Schatz M, Dalal AA, Chen W, Sadikova E, Suruki RY, et al. Blood eosinophil count and outcomes in severe uncontrolled asthma: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:144-53.e8.
 26. Zeiger RS, Schatz M, Li Q, Chen W, Khatry DB, Gossage D, et al. High blood eosinophil count is a risk factor for future asthma exacerbations in adult persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:741-50.
 27. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM, et al. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy*

Clin Immunol 2011;128:412-4.

28. Soma T, Iemura H, Naito E, Miyauchi S, Uchida Y, Nakagome K, et al. Implication of fraction of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in severe asthma. *Allergol Int* 2018;67S:S3-S11.
29. Boer S, Sont JK, Loijmans RJB, Snoeck-Stroband JB, Ter Riet G, Schermer TRJ, et al. Development and validation of personalized prediction to estimate future risk of severe exacerbations and uncontrolled asthma in patients with asthma, using clinical parameters and early treatment response. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:175-182.e5.
30. Loymans RJ, Honkoop PJ, Termeer EH, Snoeck-Stroband JB, Assendelft WJ, Schermer TR, et al. Identifying patients at risk for severe exacerbations of asthma: development and external validation of a multivariable prediction model. *Thorax* 2016;71:838-46.