

VI COPD에서 생체지표(Biomarker)

김진우

가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 내과학교실 호흡기내과

Biomarker defines as “a characteristic (or variable) that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biologic processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.” Clinically biomarkers can be used for diagnosis, prognosis, severity assessment, staging of disease, and for monitoring disease activity or clinical response to therapeutic interventions. There are several promising biomarkers on the horizon. In the sputum, eosinophilia is a promising biomarker for COPD exacerbation and steroid responsiveness. In the blood, promising plasma proteins include fibrinogen, CRP, IL-6 and CC-16. Additionally, blood eosinophilia (>2% of total cell count) may be a good predictor of steroid responsiveness in acute exacerbations. Evolving technology in gene sequencing, micro-RNA interrogation, and robust, high throughput proteomics, coupled with large scale cohort studies in COPD will enable identification, validation and qualification of even better biomarkers in the near future for the diagnosis, prognosis and monitoring (of therapeutics) in COPD.

Key Words: COPD, Biomarker

Corresponding author: Jin Woo Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory Medicine, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 65-1, Geumho-dong, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-3995, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: medkpw@catholic.ac.kr

1. 서론

생체지표는 질환의 과정을 반영하는 물질(세포, 조직) 또는 분자의 측정으로 치료에 대한 정상적인 생물학적, 병리학, 약물학적 과정의 표시로 측정되고 평가로 정의한다¹.

실제적으로 생체지표는 환자들이 의문이 있는 질환을 어떻게 느끼고 기능하는 것을 반영하는 객관적이고 재생할 수 있는 측정법이다.

적합한 생체지표는 임상 질환의 조기 발견하고 급성 또는 만성 질환의 진단을 향상시키며 환자의 위험도를 체계화하고 주어진 환자에 대한 최적의 치료를 선택하게 하고 질환의 진행도를 관찰하며 치료에 대한 반응을 관찰함으로써 환자 치료를 향상시킬 수 있다².

실제 임상 시험에서 생체지표는 생존율과 같은 환자 중심의 임상 결과를 위한 필수 요소로 사용된다. FDA는 이전에 폐기능 검사를 제외한 COPD를 위한 약물의 효과를 설정하기 위해 사용될 수 있는 타당성 있는 생체지표가 없다고 하였으나 많은 연구와 임상데이터로 2015년에는 혈장 fibrinogen이 COPD 생체지표로 승인이 되었다.

비록 FEV₁이 COPD에서 비교적 획득하기 쉽고 매우 반복성이 있으며 건강 결과를 추적하기가 쉬울지라도 치료에 변화되기도 어렵고 질환 활동도로 반영하지 않으며 사망률, 입원율, 환자의 삶의 질 같은 건강 목표치와 적절히 연관되지 않기 때문에 이상적인 생체지표는 아니다³.

그러므로 과거 수십 년간 COPD에서 훌륭한 생체지표를 발견하고 알아내는 연구활동이 있었다. 생체지표와 COPD를 사용하는 PubMed의 검색에서 2000년 이후 많은 문헌의 발표가 있다. 이는 비 침습 기술을 사용하는 COPD에서 훌륭한 생체지표를 발견하는 관심이 증가되고 있다는 사실을 반영한다.

2. COPD에서 생체지표로서의 흉부 영상

폐기능 측정기에 비해 흡입 및 호기 저선량 흉부 CT 스캔은 COPD에 대한 진단 정보를 제공하는데 민감도가 63%이며 특이도가 88%를 보여준다.

저선량 CT 스캔은 또한 예후 정보를 제공할 수 있다. 예로 기저 CT 스캔에서 폐기종의 증거가 있는 중증 흡연자는 폐기능의 급격한 저하를 보이는데 특히 상부폐 위주의 폐기종이 있는 환자에게서 더욱 두드러진다.

그러나 CT 스캔이 폐기능 측정을 넘어서는 진단적 또는 예후 정보를 알려주는지에 대한 정보가 없다

3. COPD에서 생체지표로의 객담 측정

COPD는 기도 질환이므로 생체지표 개발의 매력적인 요소이다. 이러한 연구의 편이를 위해 연구와 센터 간의 결과를 비교하는 것과 가래 수집에 대한 방법의 표준화를 장려하는 국제 기준이 발달되어 왔다.

가장 유용한 결과는 유도 객담의 세포 성분에서 알 수 있는데 예로 COPD 환자의 25%에서 객담에서 호산구가 3% 이상일 때 흡입용과 경구용 스테로이드에 대한 반응도가 증가되어 있다.

다른 한편으로 객담 호산구는 스테로이드에 대해 치료 반응도가 떨어지는 것과 관련이 있다. 객담 세포수는 악화와 관련된 원인들을 구별하는 데도 사용되는데 악화의 30%에서 객담에서 호산구가 증가되어 있고 스테로이드에 반응도가 좋은 것으로 알려져 있다.

4. COPD에서 생체지표로 혈액 측정

혈액에서 가장 가능성이 있는 생체지표는 혈장과 혈청이다. 이러한 근거는 최근에 COPD가 다양한 폐 외 증상을 가진 전신질환이라는 것에서 기인한다. COPD에서 가장 유망한 혈액 생체지표는 fibrinogen으로 2015년 FDA에서 최초로 승인된 생체지표다. 혈장 fibrinogen은 COPD 악화, 질환 진행과 사망률과 관련이 있다고 알려져 있다. Duvoix 등⁴은 혈장 fibrinogen이 1-g/L 증가할 때 COPD 사망률이 3.7배 증가한다는 사실을 증명하였다.

ECLIPSE 연구에서 혈장 fibrinogen이 1 SD 증가할 때 악화의 위험도도 35% 증가하는 것을 보여주었다⁵.

다른 유망한 급성기 반응 물질로 C-reactive protein (CRP)와 serum amyloid protein (SAA)이 있다. SAA는 입원이나 호흡부전 같은 악화를 구별하는 데 유용한 생체지표로 알려져 있다. 혈장 CRP는 급성 세균성 악화를 진단하는 생체지표로 Emerging Risk Factors Collaboration⁶에 의하면 1-SD 수치 증가 시 호흡부전으로 인한 사망률이 67% 증가한다고 알려져 있다.

혈청 IL-6는 fibrinogen, SAA, CRP를 조절하는 것으로 알려져 있으며 혈청 IL-6 수치는 ECLIPSE 연구에서 3년간 사망률을 예측에서 CRP와 fibrinogen을 능가하는 결과를 보여주었다⁷.

다른 유망한 생체지표로 receptor for advanced glycation end product (RAGE)와 이것의 리간드인 advanced glycation end product (AGE)로 COPD에서 증가된 발현을 보여준다.

총 bilirubin은 1-mg/gL 감소할 때 총 사망률이 36% 증가하고 COPD 특정 사망률이 86% 증가하는 연구도 보여주었다⁸. 위에 언급된 생체지표들은 폐조직에서 생성된 것이 아닌 단백질과 물질들로 COPD에 대한 특이도가 부족하고 동반 질환이나 다른 요소들에 의해 교란될 수 있기에 폐에서 생성되고 변형되는 단백질에 관심을 가지게 되었고 이에 해당하는 것들을 pneumoprotein이라 한다. 가장 연구가 되어있는 pneumoprotein으로 SP-D와 CCSP-16 (clara cell secretory protein16)이다.

혈청 SP-D는 질환의 중증도와 질환의 진행도와는 관련이 없었지만 악화력의 위험도가 있는 COPD 환자에서 증가되었고 전신 또는 흡입용 스테로이드 사용 시 혈청 SP-D 수치가 감소함을 보여주었다⁹.

ECLIPSE 연구에서 COPD의 진행에 가장 유용한 생체지표는 CCSP-16이었다. CCSP-16은 혈장에서 매우 안정되고 양호한 생체지표이며 주로 기도 내에서 club 세포와 비섬모성 세 기관지 세포에서 생성되어 폐 내 이들 세포들의 건강상태와 기능 양상에만 변형된다. 질환 진행도에 CCSP-16의 전반적인 기여도는 적지만 여전히 SP-D, IL-6, fibrinogen을 능가한다. P-D와 달리 CCSP-16 수치는 전신 또는 흡입성 코르티코이드에 반응하지 않는다¹⁰.

Pulmonary and activation regulated chemokine (PARC/CCL-18)은 혈청에서 발견되는 또 다른 폐 주도 염증성 단백질이다. ECLIPSE 연구와 Lung Health Study (LHS)에서 혈청 PARC/CCL-18 수치는 사망률 증가와 관련이 있고 LHS 연구에서는 폐기능 저하와도 관련이 있었다¹¹.

혈청 adiponectin은 COPD에서 흥미로운 생체지표로 주로 지방조직에서 생성되며 전염증성 adipokine의 주요 조절제로 알려져 있다. COPD에서는 고농도의 adiponectin은 심혈관계 질환율과 사망률의 감소와 관련이 있지만 COPD 진행도와 COPD 관련 사망률은 증가한다고 한다. 즉 혈청 adiponectin은 COPD 총 사망률에서 중립적인 영향을 미친다¹².

말초 호산구증가증(말초 순환에서 호산구 2% 이상)을 가진 환자들에서 급성 악화 시 전신코르티코이드로 호전되는 것을 보여주고 호산구증가증이 없는 환자에서는 TNF- α 길항제인 etanercept로 임상양상이 호전됨을 보여주었다 (Table 1)¹³.

대다수의 연구들은 단일 생체지표로 기저치에 한 번 측정하므로 두 가지의 제한점이 있다.

첫째, 염증 반응은 복잡하고 수많은 세포 형태와 무수한 염증성 신호가 관련이 되므로 단일 생체지표가 이를 반영하지 못한다. 둘째, 염증반응은 생리적 반응으로 염증이나 손상이 재빨리 해결되는 반응을 보인다. 염증이 해결되지 않고 지속적으로 있을 때 병리적 현상이 된다.

이러한 이유들로 ECLIPSE 연구에서는 6개의 염증성 생체지표(백혈구, CRP, IL-6, IL-8, fibrinogen, TNF- α)를 측정하였다. 결과는 다음과 같았다. (1) 흡연에 의한 염증군이 COPD와는 다르다. (2) COPD 환자 30%는 전신염증반응을 보이지 않았고 16%는 지속적인 염증 반응을 보였다. (3) 폐 이상은 염증이 없는 군과 염증이 지속적으로 있는 군에서 비슷하였으나 염증이 지속적으로 있는 군에서 사망률과 악화율이 높았다¹⁴.

Proteinomics를 활용하는 연구와 microarray를 이용하는 유전자 발현을 생체지표로 사용하는 연구들이 진행되지만 아직은 재현성이 부족하고 실행도도 미흡해서 보편적으로는 사용되지 못하는 실정이다.

Table 1. Candidate plasma or serum biomarkers associated with important health outcomes reported in ECLIPSE and lung health study

Biomarker	Mortality	Exacerbation	FEV ₁ decline
CRP	Yes	Yes	No
MMP-9	No data	Yes	No data
PARC/CCL-18	Yes	Yes	No
MPIF-1	No	Yes	No
ACRP-30	No	Yes	Yes
IP-10	No data	Yes	No data
IL-6	Yes	Yes	No
Fibrinogen	Yes	Yes	No
Surfactant Protein- D	Yes	Possibly	No
CC-16	Yes	No data	Possibly
TNF- α	No data	No data	No

ACRP-30: adipocyte complement-related protein of 30 kD; CC-16: clara cell secretory protein-16; CRP: C-reactive protein; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second; IL-6: interleukin-6; IP-10: interferon-inducible protein 10; MMP: matrix metalloproteinase; MPIF: myeloid progenitor inhibitory factor.

Taken from Vestbo J, et al.⁹ N Engl J Med 2011;365:1184-92, & Hurst J et al.⁵ N Engl J Med 2010;363:1128-38, & Yoon H et al.¹² Chest 2012;142:893-99.

5. 생체지표의 다른 요소들

그 외 가능성 있는 생체지표로 nitric oxide 같은 호기 가스와 호기 압축 가스, 기관지 내시경하 기관 폐포 세척액, 소변 등이 있지만 아직은 임상에서 유용하게 활용하기에는 한계가 있다.

6. 요약 및 미래 방향

COPD에서 생체지표의 개발 연구는 빠른 속도로 발전하고 있다. 객담에서 호산구는 COPD 악화나 스테로이드 반응에서 유용한 생체지표다.

혈액에서, 유용한 단백질로 CRP, IL-6, CC-16이 있다. 부가적으로 혈액 내 호산구 증가증은 급성 악화의 스테로이드 반응도의 좋은 척도가 된다. 향후 COPD의 진단, 예후, 감시에서 유전자 분석, proteomic, 대량 코호트 연구 등이 더 나은 생체지표를 발굴하고 타당성을 높일 것으로 기대한다.

References

1. Cazzola M, MacNee W, Martinez FJ, Rabe KF. Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers. *Rev Port Pneumol* 2008;14:579-83.
2. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949-52.
3. Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: reactive past, preventive future. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:523.
4. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2013;68:670-6.
5. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
6. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;375:132-40.
7. Celli BR, Locantore N, Yates J, Tal-Singer R, Miller BE, Bakke P, et al. Inflammatory biomarkers improve clinical prediction of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1065-72.
8. Horsfall LJ, Rait G, Walters K, Swallow DM, Pereira SP, Nazareth I, et al. Serum bilirubin and risk of respiratory disease and death. *JAMA* 2011;305:691-7.
9. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agustí A, Bakke P, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011;365:1184-92.
10. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Miller BE, Coxson HO, Tal-Singer R; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) investigators. Evaluation of serum CC-16 as a biomarker for COPD in the ECLIPSE cohort. *Thorax* 2008;63:1058-63.
11. Dickens JA, Miller BE, Edwards LD, Silverman EK, Lomas DA, Tal-Singer R; Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Surrogate Endpoints (ECLIPSE) study investigators. COPD association and repeatability of blood biomarkers in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2011;12:146.
12. Yoon HI, Li Y, Man SF, Tashkin D, Wise RA, Connett JE, et al. The complex relationship of serum adiponectin to COPD outcomes COPD and adiponectin. *Chest* 2012;142:893-99.
13. Aaron SD, Vandemheen KL, Maltais F, Field SK, Sin DD, Bourbeau J, et al. TNF α antagonists for acute exacerbations of COPD: a randomised double-blind controlled trial. *Thorax* 2013;68:142-8.
14. Agustí A, Edwards LD, Rennard SI, MacNee W, Tal-Singer R, Miller BE, et al. Persistent systemic inflammation is associated with poor clinical outcomes in COPD: a novel phenotype. *PLoS One* 2012;7:e37483.