



ISSN 2287-7614

[www.olderf.org](http://www.olderf.org)

# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease

Volume 11 | Number 01

**JULY 2023**



- I . GOLD 2023 업데이트 - COPD 정의
- II . GOLD 2023 업데이트 - COPD 분류 및 치료
- III. What is Early COPD and Why is It Important?
- IV. Natural History of COPD
- V . COPD & Microbiome
- VI. The gut-lung microbiome axis in asthma
- VII. BCO (Bronchiectasis COPD Overlap): Severe Phenotype or Simple Comorbidity?
- VIII. Biomarkers in asthma: integrated utilization with treatable traits
- IX. Biologic Therapy in Severe Asthma



**폐쇄성폐질환 연구원**

Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



## 목 차

---

1	<b>GOLD 2023 업데이트 - COPD 정의</b> .....	5
	문지용	
2	<b>GOLD 2023 업데이트 - COPD 분류 및 치료</b> .....	9
	김유림	
3	<b>What is Early COPD and Why is It Important?</b> .....	13
	김유림	
4	<b>Natural History of COPD</b> .....	17
	박주현	
5	<b>COPD &amp; Microbiome</b> .....	23
	이세희	
6	<b>The gut-lung microbiome axis in asthma</b> .....	33
	손경희	
7	<b>BCO (Bronchiectasis COPD Overlap): Severe Phenotype or Simple Comorbidity?</b> .....	39
	정지예	
8	<b>Biomarkers in asthma: integrated utilization with treatable traits</b> .....	45
	김소리	
9	<b>Biologic Therapy in Severe Asthma</b> .....	55
	김주희	

---



## 1

## GOLD 2023 업데이트 – COPD 정의

## 문지용

한양대학교 구리병원 호흡기내과

Chronic pulmonary obstructive disease (COPD) has been defined as a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible. Traditionally, the airflow limitation is progressive and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases. The airflow limitation is also related to chronic inflammation of the airways and lungs. In terms of its progressive nature, early diagnosis could be the proper way to cope with COPD. Recently GOLD 2023 document revised the definition of COPD as “COPD is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum production) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and alveoli (emphysema) that cause persistent, often progressive, airflow obstruction.” To eliminate COPD, it is necessary to expand the definition of COPD, reflecting heterogeneous causes and earlier pathologic changes.

Key words: COPD

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonology and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine Hanyang University Guri Hospital, Hanyang University College of Medicine 153, Gyeongchun-ro, Guri-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea 11923

TEL: +82-31-560-2244, FAX: +82-31-557-2758, Email: respiry@gmail.com, moonji@hanyang.ac.kr

## 1. Introduction

한 질병의 정의는 분명하고 이해하기 쉬우며, 배제에 의한 것이 아닌 양성에 의한 것이어야 한다. 질환은 비정상적인 특징들의 집합으로써 그 질환을 가진 그룹은 정상적인 개체에 비해 생물학적인 단점을 갖게 되는데<sup>1</sup>, 구체적으로 질환의 정의는 1) 증상과 징후의 집합과, 2) 기능의 이상, 3) 구조의 이상, 4) 발생 원인의 조합으로 이루어진다<sup>2</sup>. 또한 진단기준이 질환의 정의에 포함되기도 한다. 시간이 지나면서 질환들의 정의는 대체로 확대되고 있는데<sup>3</sup>, 이는 초기에 질환을 진단하고 치료하여 중증의 질환으로 진행하거나 향후 발생가능한 합병증을 줄이고자 함이다. 2023년 개정된 GOLD에서는 이런 맥락에서 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)의 정의와 분류의 변화가 있었다. 본 고에서는 바뀐 COPD의 정의와 이의 배경에 대해 알아보았다.



## 2. Previous Definitions of COPD

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)는 비가역적인(지속적인) 기류제한으로 정의되어 왔다<sup>4-9</sup>. 기본적으로 COPD의 정의는 기류제한이라는 생리적인 특징을 기반으로 했고, 대표적인 병리적인 특징인 만성기관지염과 폐기종은 진단적인 기준보다는 표현형으로 취급되었다. 기류제한을 유발하는 낭성섬유증(cystic fibrosis), 기관지확장증, 폐쇄세기관지염(bronchiolitis obliterans)은 전통적으로는 COPD에 포함되지 않았다<sup>10</sup>. 기류제한은 기도와 폐실질의 염증과 손상에 의한 것으로 보았고, 그 염증의 원인이 외부에서 유입된 해로운 입자나 가스로 여겨졌다<sup>6</sup>. 하지만 외부 요인에 의한 기도와 폐실질의 염증이 없이도 COPD로 진행되는 환자군<sup>11</sup>이 알려진 후, 폐의 성장이 충분치 않은 상태가 COPD의 정의에 포함되었다<sup>9</sup>. COPD의 치료는 증상을 완화시키고 삶의 질을 향상시키며 질병 진행을 예방하고 급성악화를 감소시키며 사망률을 줄이는 데에<sup>9</sup> 그 목표가 있다. 하지만 이제껏 COPD의 정의는 비가역적인 기류제한이 생길 정도로 질병이 진행된 상태만을 뜻하고 있어, 이런 정의로는 초기의 COPD를 진단하는 것이 매우 어렵다<sup>12</sup>. 따라서 COPD를 초기에 치료하여 질환의 경과를 역전시키거나 질병 진행을 경증에서 멈추게 하기 위해서는 COPD에 대한 정의를 수정할 필요가 있다.

## 3. Time for Revision of COPD Definition

의학이 발달하면서 심혈관질환, 뇌졸중 등의 비감염성 만성질환들이 사망률을 낮추고 있는데 비해 현재의 COPD 치료는 충분한 치료 성과를 보이지 못하고 있다. 그 이유는 앞서 언급한 질병이 진행된 후에 진단되는 특징 외에도 기류제한이라는 생리적 특징이 다양한 원인에 의해 발생한다는 점이다. 또한 그 원인들은 기도, 폐실질, 폐혈관 등에 각기 다른 영향을 미쳐 다양한 양상을 나타낸다. 현재까지 대부분의 COPD 치료는 담배에 노출되어 생기는 기류제한을 갖고 있는 대상자로 한정하고 임상 연구가 진행되었기 때문에 실제 임상에서는 매우 이질적인 집단인 COPD 환자들에게 모두 효과적이지 못했다. 따라서 새로운 COPD의 정의는 기류제한을 일으키는 다양한 원인과 병리기전을 포함하면서 기류 제한이 생길 위험이 높은 사람들도 포함하고자 했다<sup>13</sup>.

## 4. New Definition of COPD in GOLD 2023 Update

Celli 등은 2022년 새로운 COPD의 정의로 “COPD is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, expectoration) due to persistent abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis), and/or alveoli (emphysema), that often results in progressive airflow limitation”을 제시하였으나, GOLD 2023에서는 “COPD is a heterogeneous lung condition characterized by chronic respiratory symptoms (dyspnea, cough, sputum production) due to abnormalities of the airways (bronchitis, bronchiolitis) and/or alveoli (emphysema) that cause persistent, often progressive, airflow obstruction”으로 거의 유사하지만 “persistent airflow obstruction”을 다소 강조한 문구로 서술되었다. 이는 “non-fully reversible airflow limitation ( $FEV_1/FVC < 0.7$  post-bronchodilation)”이라는 변함없는 진단 기준과 맥을 같이하는 것으로 볼 수 있으나, 애당초 정의를 바꾸자 했던 의도와는 달리 치료의 개선을 이루기 위한 정의와 진단의 변경으로는 부족할 수 있겠다. 대신 Pre-COPD, early COPD, young COPD, PRISm 등 COPD 내부 혹은 주변 영역에 대한 여러 정의를 추가하여 기존 COPD 정의의 한계점을 극복하려는 것으로 보인다.



## 5. Lancet Commission

2022년 발표된 Lancet Commission 에서는 보다 이른 단계의 병리적 변화를 발견하기 위해 기존의 post-bronchodilator FEV<sub>1</sub>뿐 아니라 다른 폐기능 검사법이나 CT 등의 영상적인 방법도 COPD의 진단기준에 넣을 것을 주장하였다<sup>12</sup>. 이는 앞서 Celli 등이 주장한 새로운 COPD의 정의의 필요성과 같은 배경이지만 보다 급진적인 제안으로 COPD의 정의/진단기준을 크게 확장하는 것이다.

## 6. Conclusion

질환에 대한 이해가 높아질수록 질병의 정의는 바뀌기 마련이다. COPD의 정의도 시대에 따라 계속 바뀌고 있는데, 최근에는 COPD의 높은 이질성과 조기 진단에 대한 필요성을 반영하고 있다. GOLD 2023에서 COPD의 정의가 소폭 바뀌기는 하였지만 진단기준까지 바뀌지 않아 실제로 진료에 미치는 영향은 매우 미미하다. 하지만 정의의 변화로 인해 향후 진단 기준이 바뀔 수 있는 여지는 남았다고 볼 수 있으며, 이를 요구하는 전문가들의 의견도 꾸준히 나오고 있다. 보다 나은 치료법을 개발할 수 있도록 COPD의 정의/분류/진단기준의 개선이 이루어지고 이를 기반으로 다양한 임상연구가 진행되어 COPD의 치료에 큰 변혁이 생기기를 기대해 본다.

## References

1. Scadding JG. Health and disease: what can medicine do for philosophy? J Med Ethics 1988;14:118-24.
2. Scadding JG. Essentialism and nominalism in medicine: logic of diagnosis in disease terminology. Lancet 1996;348:594-6.
3. Doust JA, Treadwell J, Bell KJL. Widening Disease Definitions: What Can Physicians Do? American family physician 2021;103:138-40.
4. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
5. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:532-55.
6. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:347-65.
7. West JB. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:1366-7.
8. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. Am J Respir Crit Care Med 2017;195:557-82.



9. Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207:819-37.
10. Snider GL. Nosology for our day: its application to chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:678-83.
11. Lange P, Celli B, Agusti A, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015;373:111-22.
12. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022;400:921-72.
13. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for Its Revision. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:1317-25.



## 2

## GOLD 2023 업데이트 – COPD 분류 및 치료

김유림

건국대학교 의과대학, 건국대학교 병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), presenting the typical respiratory symptoms such as cough, sputum, and shortness of breath, is characterized by the airway and/or parenchymal structural abnormalities. Smoking is the most representative risk factor associated with airway and lung parenchymal destruction. Recently, various risk factors other than smoking have been identified, and the new etiotypes have been proposed. Classifying patients into A-B-E groups based on patients' symptoms and previous exacerbation history and prescribing bronchodilators are the main treatment strategy for stable COPD patients. For patients with high symptoms burden, prescribing dual bronchodilator is recommended, and for patients with high eosinophil counts, triple inhaler can be considered. However, evidence for treatment according to the new etiology classification is insufficient, and additional efforts are needed in the future.

Corresponding author: Youlim Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Allergy, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

120-1, Neungdong-ro, Gwanjin-gu, Seoul, 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7524, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: weilin810707@gmail.com

## 1. 서론

기침, 가래, 호흡곤란 등의 증상을 특징으로 하는 만성 폐쇄성 폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 기도와 폐 실질 파괴를 특징으로 하는 질환으로<sup>1,2</sup>, 기도와 폐 실질의 파괴를 일으키는 전통적인 위험 인자는 흡연으로 알려져 왔다. 하지만, 질환의 진행과 위험인자를 밝히려는 꾸준한 노력을 통해 다양한 위험 요인들이 알려지게 되면서, 단순한 흡연에 의한 폐 기능 감소 뿐만 아니라, 영유아기의 다양한 노출에 의해서 초기 성인기까지 정상적인 폐 성장을 이루지 못하는 경우나 유전적 소인, 자궁 내 위험 인자 노출 및 미숙아, 조기 또는 재발성 호흡기 감염, 대기 오염 및 바이오매스 연료 연기에 대한 노출과 같은 다양한 요인이 COPD를 일으키는 원인 인자로 확인되었다<sup>3,4,5</sup>.

이렇듯, 흡연 이외의 다양한 다른 위험 요소로 인한 질병의 임상 결과는 흡연 노출에 의한 결과와 유사할 수 있지만 서로 다른 병태생리학적 기전의 특성을 보일 수도 있어, 결국, 다양한 원인 및 위험 인자 노출에 따라, 다른 치료를 고려하거나 임상 경과 역시 다르게 나타날 가능성에 대해서도 염두해야 한다. 2022년 Lancet commission의



제안에 따라서<sup>6</sup>, GOLD 2023 가이드라인에서는 COPD의 etiology 분류를 바라보는 관점에도 이전과 변화된 소견이 보여, 본 종설을 통해서 고찰해 보고자 한다.

## 2. 새로운 COPD 분류에의 제언

2022년 Lancet commission에서의 제안이나 2023년 GOLD 가이드라인에서 공통적으로 고려하고 있는 부분은, 현재의 분류 기준이 COPD 질환 자체의 조기 발견을 통한 예방이나 새로운 치료의 개발에 도움이 될 수 있는 방향으로 적절하게 분류되지 못했다는 것이다. 이러한 인식 전환을 통해 2023년 GOLD 가이드라인에서는, 비 흡연자들에서 COPD를 일으키는 위험 인자들을 포함하는 확장된 분류를 제안하였고, 그것이 이번 GOLD 가이드라인을 통해 소개된 “New COPD etiotypes”이라고 하겠다.

Proposed Taxonomy (Etiotypes) for COPD	
Genetically determined COPD (COPD-G)	COPD due to infections (COPD-I)
COPD due to abnormal lung development (COPD-G)	COPD & asthma (COPD-A)
Environmental COPD Cigarette smoking COPD (COPD-C) Biomass and pollution exposure COPD (COPD-P)	COPD of unknown cause (COPD-U)

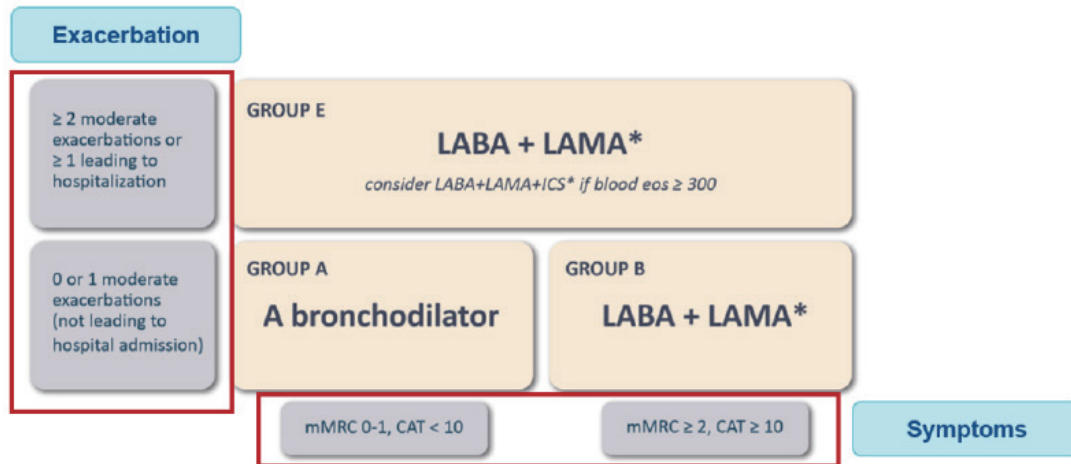
이번에 제안된 새로운 분류는, 현재까지는 지금 당장 진료 현장에 큰 영향을 미친다기보다는 지금까지 무시되었던 COPD의 다른 측면들을 환기시켰으며, 새롭게 제안된 etiotypes의 향후 치료 방향에 대한 필요성을 일깨워 주었다는 데에 의미가 있다.

## 3. 변경된 COPD 치료에 대한 접근 및 새로운 분류에 대한 고려

앞에서 언급한 대로, 2023년 GOLD 가이드라인에서는 COPD를 일으킬 수 있는 다양한 위험인자를 포함하는 새로운 COPD etiology에 대해서 소개하였지만, 아직까지 각 etiology 별로 치료할 수 있는 근거들이 제시된 것은 아니다. 이번 GOLD 가이드라인에서는 잦은 악화력을 보이는 GOLD C & D군을 증상에 관계없이 GOLD E군인 하나의 그룹으로 통합하였다는 점이 치료에 있어서 주목할 만한 부분이라고 하겠다.

전통적인 개념으로 spirometry를 통해 COPD로 진단된 환자의 증상 및 악화력을 평가하여 A-B-E 군으로 나누어서 흡입제를 처방하는 것이 치료의 근간을 이룬다. 안정적인 증상을 보이는 COPD 환자의 치료에 있어서, LAMA나 LABA 단독의 mono-bronchodilator로 치료하는 환자에서 mMRC score  $\geq 2$  이거나 CAT score  $\geq 10$ 의 호흡기 증상 점수가 높은 경우 LAMA+LABA 복합 흡입제를 우선적으로 고려해야 하며<sup>7-11</sup>, LABA-ICS 복합제 처방은 COPD 환자에서 권고되지 않는다는 내용이 새롭게 추가되었다. 그리하여, LABA-ICS 복합제 처방은 초기 처방에서의 권고 사항에서 제외되었으며<sup>12</sup>, group B와 group E군 환자에서는 LABA-LAMA 복합제 처방인 가장 먼저 고려되어야 한다. 또한, group E군 환자에서 호산구 수치가 300 cells per  $\mu\text{L}$  이상으로 측정된다면 사망률 개선에 있어서 LABA-LAMA-ICS 복합제 처방을 고려할 수 있겠다<sup>13-16</sup>.



Figure 1. stable COPD환자의 초기 치료<sup>1</sup>

#### 4. 결론

최근, COPD 질환에 있어서 흡연 이외의 다양한 위험 인자들에 대한 접근이 이루어 지고 있고, 그 결과로 2022년 Lancet commission에서의 제안이나 2023년 GOLD 가이드라인에서는 COPD의 분류에 큰 변화를 제시하였다. 하지만, 앞에서 소개한 COPD etiotypes에 대한 개념은 그 개념 자체나 etiotype에 따라 치료할 수 있을 근거는 아직 부족한 상황으로, 이러한 부분에 대한 노력들이 아직 필요할 것이다.

#### References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports-2/>. Assessed 14 Nov 2022.
2. Celli B, Fabbri L, Criner G, et al. Definition and Nomenclature of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Time for its Revision. Am J Respir Crit Care Med 2022; 206(11): 1317-1325.
3. Agusti A, Melen E, DeMeo DL, Breyer-Kohansal R, Faner R. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 512-24.
4. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS. Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment, Lancet Respir Med 2022; 10(5): 497-511.
5. Cho MH, Hobbs BD, Silverman EK. Genetics of chronic obstructive pulmonary disease: understanding the pathobiology and heterogeneity of a complex disorder. Lancet Respir Med 2022; 10(5): 485-96.
6. Stolz D, Mkorombindo T, Schemann DM et al. Towards the elimination of chronic obstructive



- pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400(10356): 921-72.
7. van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centered outcomes. *Prim Care Respir J* 2012; 21(1): 101-8.
  8. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1599-609.
  9. Singh D, Ferguson GT, Bolitschek J, et al. Tiotropium + olodaterol shows clinically meaningful improvements in quality of life. *Respir Med* 2015; 109(10): 1312-9.
  10. Bateman ED, Chapman KR, Singh D, et al. Aclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicenter, randomized studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res* 2015; 16: 92.
  11. Maltais F, Bjermer L, Kerwin EM, et al. Efficacy of umeclidinium/vilanterol versus umeclidinium and salmeterol monotherapies in symptomatic patients with COPD non receiving inhaled corticosteroids: the EMAX randomized trial. *Respir Res* 2019; 20(1): 238.
  12. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016; 374(23): 2222-34.
  13. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, et al. Once-daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med* 2018; 378(18): 1671-80.
  14. Papi A, Vestbo J, Fabbri L, et al. Extrafine inhaled triple therapy versus dual bronchodilator therapy in chronic obstructive pulmonary disease (TRIBUTE): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10125): 1076-84.
  15. Vestbo J, Papi A, Corradi M, et al. Single inhaler extrafine triple therapy versus long-acting muscarinic antagonist therapy for chronic obstructive pulmonary disease (TRINITY): a double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10082): 1919-29.
  16. Singh D, Brooks J, Hagan G, Cahn A, O'Connor BJ. Superiority of "triple" therapy with salmeterol/fluticasone propionate and tiotropium bromide versus individual components in moderate to severe COPD. *Thorax* 2008; 63(7): 592-8.



## 3

## What is Early COPD and Why is it Important?

김유림

건국대학교 의과대학, 건국대학교 병원 호흡기내과

COPD is a chronic respiratory disease with a high disease burden, and would be affected by the genetic-environmental exposure-time interaction. In order to reduce the burden of disease including prevalence, it is necessary to recognize changes in the early stages of the disease and to improve the course of the disease before the disease develops at a specific period following exposure to risk factors for a considerable period of time. The concept of early COPD has emerged for early intervention to recover the disease progression, and this concept needs to be distinguished from mild COPD, and it is necessary to predict early COPD at an appropriate time point. Several efforts have been made to predict early COPD through pathological changes in the terminal and transitional bronchioles, but effort on more convenient and simple biomarkers will be needed in the future.

Corresponding author: Youlim Kim, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Allergy, Department of Internal Medicine, Konkuk University Medical Center, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

120-1, Neungdong-ro, Gwanjin-gu, Seoul, 05030, Korea

Tel: +82-2-2030-7524, Fax: +82-2-2030-7748, E-mail: weilin810707@gmail.com

## 1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환 (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 기도나 폐 실질 이상에 따른 지속적인 호흡기 증상을 특징으로 하며, 지속적이며 진행되는 기류 폐쇄를 특징으로 한다<sup>1,2</sup>. 이러한 COPD는 전세계적으로 높은 유병률을 보이며 사망률 3위 안의 높은 질병 부담을 보이는 질환으로, 다양한 위험 요인의 지속적인 노출 뿐만 아니라 노화의 복합 요인으로 인해 그 유병률과 질병 부담은 더욱 증가할 것으로 예상된다.

COPD는 장기간 (lifetime) 유전-환경 노출에 의한 축적 (gene-environment interactions) 으로 생기는 마지막 결과물이라고 할 수 있으며, COPD의 질병 경과를 파악하기 위해서는 유전-환경 노출-시간에 대한 연관 관계 (Gene-Environment-Time, GETomics)를 이해하는 것이 중요하다. 하지만, COPD는 장기간의 환경 노출에 의해서 진행하고 특정한 나이에 증상 발현이 되는 것이 일반적으로 질병 진행의 초기에 질환을 인지하고 질병의 경과를 개선시키기 위한 조치를 취하기에는 현재까지는 한계가 있다. 이에 질병의 경과에 영향을 줄 수 있는 조기 개입을 위한 개념들이 고려되고 있으며, 그 중 하나가 “조기 COPD (early COPD)”란 개념으로 본 종설을 통해서 조기



COPD는 무엇인지, 그리고 왜 조기 COPD가 중요한지에 대해서 고찰해 보고자 한다.

## 2. 조기 COPD란?

조기 COPD (early COPD)란 개념을 접근하는 데 있어서 가장 먼저 고려해야 할 부분은, “early”와 “mild”의 개념을 구분하는 것이다<sup>2</sup>. “Mild” COPD는 기도 폐쇄의 중증도를 평가하는 개념으로 기도 폐쇄의 정도가 심하지 않은 상태를 의미하는 반면에, “Early” COPD는 질환의 전 과정 중에서 거의 시작점이라는 개념을 포함하고 있어서, 장기간의 유해 인자 노출에 의해서 발생하는 COPD란 질환의 병태생리학적 시작점을 의미한다<sup>3</sup>.

이러한 조기 COPD의 시작이 어디인지를 정하는 부분은 쉽지 않은 부분으로, Martinez 등<sup>4</sup>은 조기 COPD를 10갑년 이상의 ever-smoker, 50세 미만의 환자에서, FEV1 < LLN 이나 흉부 CT에서 기도 이상 소견이나 폐기종 소견이 관찰되거나 연간 60ml이상의 FEV1 감소를 보이는 경우로 정의하였다. 여러 연구에서의 수치들을 종합하여 보고한 the Global Burden of Disease (GBD) 보고서에 따르면, 전세계적으로 50세 미만의 COPD 환자는 나라와 지역에 따라서 다양하게 나타나며 4.35%에서 6.16% 정도의 유병률을 보인다고 보고하였으나<sup>5,6</sup>, 이러한 유병률은 질환의 진행에 대한 근거가 부족하여 발생하는 underdiagnosis일 수 있으며, 이것은 질환 진행의 예측을 어렵게 할 가능성도 있겠다. 질환의 진행에 대한 최근의 lancet commission에 의하면<sup>7</sup>, 증상의 발현이나 폐기능 감소 이전에 이미 위험 인자의 노출에 따른 질환의 진행이 일어나고 있을 가능성이 있다고 제시하고 있다.

결국은 조기 COPD의 개념 도입과 함께 우리 연구자들이 고민해야 할 것은 상당 기간동안 위험인자에 노출된 환자들이 조기 COPD로의 이환이 되는 적절한 시점을 예측하는 것이라고 하겠다. 일부 연구자들은 적절한 시점의 예측을 위해서 임상적으로 COPD로 진행하기 전의 병리학적 변화에 관심을 가지고 있으며, 몇 가지 의미 있는 가설이 제안되었다. 첫 번째는 COPD 조기 병변으로 간주되는 소기도의 변화를 정량화하는 것이다. Koo 등의 연구를 보면, 정상 폐기능을 가진 흡연자를 대조군으로 두고, GOLD 1 COPD 군, GOLD 2 COPD군 및 centrilobular 형태의 폐기종을 가진 GOLD 4 COPD군을 실험군으로 하여, 말초 기관지 등의 형태를 보았다<sup>8</sup>. 해당 연구에서는 폐기능의 감소와 폐기종 소견에 선행하여 말초 기관지의 파괴 및 소실이 관찰되었고, 이러한 결과를 통해서 말초 기관지를 포함하는 소기도 질환의 이상 소견이 조기 COPD를 예측할 수 있을 하나의 근거가 될 수 있겠다. 또 하나의 가설은 담배 연기 노출에 따라 기도의 basal cell의 remodeling 및 hyperplasia가 관찰되며, COPD로 진단되지 않은 흡연자의 기도의 basal 변화를 확인하여 조기 COPD를 예측한다는 것이다<sup>2,9</sup>.

## 3. 조기 COPD 발견의 중요성

전통적으로 COPD는 spirometry를 통해서 진단되고, GOLD 가이드라인에 따르면 “normal” 군으로 분류되는 정상 spirometry를 보이는 환자라고 해도, DLCO 값이 떨어져 있으며 기도 폐쇄를 가진 COPD로 진행할 위험성을 보이는 경우도 있다.

조기 COPD의 개념이 제시되고 그 중요성이 강조되는 것은 전세계적으로 COPD의 질병 부담이 지속적으로 증가하고 있어, COPD 질환 자체가 잘 조절되지 못하는 장애물들을 확인하였고 COPD 질환을 일으키는 각각의 위험인자에 대한 파악, 여러가지 위험인자가 함께 영향을 미치는 경우의 상황에 대한 충분한 예측 부족, 질환을 진단하기 위한 검사 방법들의 부정확성, 예측이 어렵고 부적절한 치료, 저소득 국가에서의 경제적 부담 등이 그러한 어려움으로 제시되었다. COPD 질환을 일으키는 다양한 원인 인자들의 파악 및 질환을 조기에 진단하기 위한 노력들이



현재 진행 중이며<sup>1,7</sup>, 특히나, COPD 질환의 초기에 질환을 예측할 수 있는 적절한 진단 방법을 통해 회복 불가능한 상태의 질환으로의 진행 전에 질환을 인지하여 질환 자체의 경과를 회복시킬 수 있도록 하는 것이 초기 COPD에 동반된 가장 중요한 개념이라고 하겠다.

#### 4. 결론

높은 morbidity와 mortality에 동반하여 질병 부담이 높은 COPD 치료에 대해서, 최근에는 질병 경과에 변화를 줄 수 있을 COPD의 개념들이 제시되었고, 그 중 하나가 초기 COPD의 개념이다. 아직까지 “early” COPD의 정확한 개념 정립이나 그 시점을 예측할 수 있는 의미있는 biomarker들이 발굴이 이루어지지 않은 상태이나, 몇몇 연구들을 통해 소기도의 병리학적 변화를 통한 가능성을 확인하였고, 추후 질환의 근원적인 개선을 위한 조기 개입을 위해 간편하고 빠르게 사용할 수 있을 biomarker 발굴을 위한 지속적인 노력이 필요하겠다.

#### References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 report). Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-reports-2/>. Assessed 14 Nov 2022.
2. Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J* 2018; 52: 1801448.
3. Agustí A, Celli B. Avoiding confusion in COPD: from risk factors to phenotypes to measures of disease characterisation. *Eur Respir J* 2011; 38: 749-751.
4. Martinez FJ, Han MK, Allinson JP, et al. At the root: defining and halting progression of early chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 1540-1551.
5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. IHME, University of Washington, 2017 <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> Date last accessed: November 1, 2018.
6. Loh LC, Oh YM, Lee SD, et al. The Asian Network for Obstructive Lung Disease (ANOLD)-COPD from an Asian perspective. *QJM* 2015; 108: 921-922.
7. Stolz D, Mkorombindo T, Schemann DM et al. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022; 400(10356): 921-72.
8. Koo HY, Vasilescu DM, Booth S. et al. Small airways disease in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a cross-sectional study. *Lancet Respir Med* 2018; 6(8): 591-602.
9. Crystal RG. Airway Basal Cells. The “Smoking Gun” of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190(12): 1355-1362.





**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



## 4

## Natural history of COPD

박주현

아주대학교 의과대학, 아주대학교 병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a heterogeneous lung condition with persistent and progressive airflow obstruction. COPD is characterized by chronic respiratory symptoms occurring due to the abnormalities of airways, emphysema, and multiple comorbidities caused by chronic systemic inflammation. Although tobacco smoking is the major environmental risk factor for COPD, other factors including genetic predisposition, prematurity, respiratory infections, childhood asthma, and air pollution account for a considerable proportion of COPD. The development of COPD is explained by a failure to reach the predicted level of peak lung function in early adulthood as well as a rapid decline of lung function after reaching the normal level, suggesting some COPD cases can start early in life and young individuals are affected. Hence, therapeutic measures focusing on early COPD and different phenotypes along with multidisciplinary approaches treating comorbidities are required.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, comorbidity

Corresponding author: Joo Hun Park, MD, PhD

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Ajou University School of Medicine, Worldcup road 164, Suwon, Gyeonggi-do, 16499, South Korea,

Tel: +82-31-219-5116, Fax: +82-31-219-5124, E-mail: jhpamc@naver.com, jhpamc@hanmail.net

## 1. 서론

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 기관지 염증으로 폐기능이 저하되고 폐 실질의 파괴로 폐탄성이 소실되며 비가역적인 기도 폐쇄를 보이는 질환이다<sup>1</sup>. 흡연이 COPD 발생의 주요 원인이지만, 대기오염, 직업성분진 노출, 감염, 태아 혹은 유년기 성장장애, 백인에게 흔한  $\alpha$ -1 antitrypsin 결핍, 및 만성천식에 의한 기도개형(airway remodeling), 등 다양한 요인들이 COPD의 원인으로 알려진다<sup>1</sup>. COPD는 흡연에 의한 폐기능 저하가 주요 발병 기전이지만 불완전한 폐성장에 의한 조기발현도 중요한 기전으로 알려지고, 소기도질환, 폐기종, 점액과다분비, 및 혈관장애가 핵심적인 병리기전이 된다<sup>2-6</sup>. 본 종설에서는 COPD의 원인 및 병인과 병태생리에 근거하여 자연경과를 살펴보고자 한다.



## 2. 원인

흡연은 COPD 발생의 주요 위험인자이지만, 전자담배, 간접흡연, 직업성 분진, 화학물질(증기, 자극물질, 연기), 및 실내외 공기오염도 COPD 발생의 위험인자로 알려진다<sup>7,8</sup>. 전체 COPD의 30%정도는 흡연 외 다른 위험 인자들에 의하여 발생하고 특히 개발 도산국에서 비흡연 COPD의 비중이 높은 것으로 보고된다<sup>7,9</sup>. 흡연자에서 COPD 발생은 50%미만으로, 외부인자와 숙주 간 상호작용과 유전적 요소가 COPD발생의 주요 기전이 된다<sup>9</sup>. 최근 연구들은 태아기 폐성장장애, 유년기 호흡기 감염, 기도 과민성, 및 천식 병력도 성인기 폐기능 감소와 COPD 발병의 주요한 결정인자가 되며, COPD 발생이 중년보다 이른 시기에 시작된다고 보고한다<sup>10-13</sup>. 이에 따라 2022년 발표된 lancet 보고서는 COPD를 유전적 COPD( $\alpha 1$  antitrypsin 결핍, TERT 돌연변이), 유년기질환 관련 COPD(조산, 소아기 천식), 감염 COPD(소아기 감염, 결핵, 에이즈), 흡연 COPD(태아기 흡연노출, 간접흡연, 전자담배, 마리화나) 및 환경노출 COPD(실내공기오염, 대기오염, 화재, 직업관련분진)로 분류하고 원인과 치료 연구에 있어 새로운 관점을 제시하였다<sup>1</sup>.

## 3. 병인 분류

COPD의 다양한 발병기전들 중에서 소기도질환(small airway disease), 폐기종, 기도점액 과분비, 및 폐혈관기능장애가 주요한 병리기전으로 알려진다<sup>4-6</sup>.

COPD에서 직경 2mm미만의 소기도는 기도폐쇄의 주요 부위이고, 소기도 질환은 흡연에 의한 COPD의 초기 병변이 된다<sup>4,5</sup>. 소기도 협착과 소실은 폐기종보다 먼저 발현되고 말초기도저항의 주요 원인이며 기류제한이 확인되면 이미 상당한 소기도 손실이 초래된 것으로 보고된다<sup>4,5</sup>.

폐기종은 폐포벽의 파괴로 종말세기관지(terminal bronchiole) 아래 부위 폐포가 확장되는 상태이며 소엽중심폐기종(centrilobular emphysema), 범소엽성폐기종(panlobular emphysema), 및 부격막성폐기종(paraseptal emphysema)으로 분류된다<sup>6</sup>. 범소엽성폐기종은 대개 40세 이하에서 임상소견이 시작되며 전폐야에 폐기종이 발현되고,  $\alpha 1$  anti-trypsin의 유전적 결핍이 주원인이거나 다른 유전질환이나 약제(methylphenidate) 부작용에 의한 발현이 보고되기도 한다<sup>6, 14, 15</sup>. 소엽중심폐기종과 부격막성폐기종은 흡연에 의하여 발생한다. 소엽중심폐기종은 폐기능 저하를 보이는 COPD의 가장 흔한 표현형으로 호흡세기관지(respiratory bronchiole)가 우선적으로 침범되며 영구적인 말초 기도 및 폐포의 확장상태가 초래되고 주로 상엽에 호발하며 기도폐쇄가 동반되지 않는 경우도 있다<sup>6</sup>. 폐기종의 병리적 발현에 대한 기존 가설은 소기도 질환이 폐기종의 발병에 주요 역할을 한다는 것으로 소기도의 병리적 변화가 폐기종 발현에 선행하여 나타나고 소기도 질환의 정도가 폐기종의 중등도와 상관관계가 있다는 영상적 및 병리적 소견을 근거로 한다<sup>4,5</sup>. 하지만 소기도 질환보다도 폐혈류의 감소가 폐기종의 중등도와 상관관계를 보인다는 최근 영상 연구와 여러 실험적 연구에 근거하여 혈관내피세포의 세포자연사(apoptosis)가 폐기종의 주 원인이라는 다른 가설도 제시된다<sup>16-18</sup>.

기도점액 과분비는 만성 가래와 기침 증상을 유발하고 만성기관지염의 특징적인 증상이지만, 모든 COPD환자에서 점액 과분비가 나타나지는 않는다<sup>19, 20</sup>. 기도점액 과분비는 COPD 발생 위험, 폐기능 저하, 및 입원 증가와 관련이 있고, 객담내 뮤신농도가 COPD 중등도 및 급성악화와 연관되는 것으로 보고된다<sup>21, 22</sup>.

COPD에서 폐동맥 고혈압은 저산소증에 의한 폐동맥 수축, 전신염증, 및 혈관내막기능장애와 동반된 폐혈관의 구조적 변화에 의하여 유발되고, 중증의 폐동맥 고혈압은 우심실부전을 일으킬 수 있다<sup>23</sup>. COPD에서 폐동맥압 상승은 생존률저하 및 급성악화와 연관이 있고 폐동맥직경이 대동맥직경보다 커지면 중증 급성악화의 위



힘이 증가한다<sup>24</sup>.

#### 4. 폐기능 저하

흡연에 의한 폐기능 저하를 보고한 Fletcher연구를 근거로 하여 COPD환자들은 정상인과 같이 폐기능이 정점에 도달하고 이후 정상적인 생리적 FEV<sub>1</sub>(forced expiratory volume in 1 second) 저하(약 25 ml/year)보다 빠른 속도로 폐기능 저하가 발생하여 COPD가 발생하다고 생각하였으나, 최근에는 다양한 폐기능 저하 과정들이 제시된다<sup>2, 3, 25</sup>. 일부 환자들은 폐기능 저하 속도는 정상이지만 산모의 흡연, 대기오염, 유년기 호흡기 감염, 및 저체중 출산 등의 원인으로 폐기능이 20대에 정상 정점에 도달하지 못하여 COPD가 발생하는 것으로 보고된다<sup>2, 3, 26</sup>. 따라서 폐기능 저하 속도 증가와 함께 폐발달 장애도 COPD 발생의 주요한 병리기전으로 간주된다<sup>26</sup>. 일부 COPD환자들은 급격한 폐기능 저하 소견을 보이며, 흡연, 남성, 급성악화, 폐기종, FEV<sub>1</sub>/FVC 저하, 천식 과거력, 및 기도과역성이 급격한 폐기능 저하와 연관이 된다<sup>27-29</sup>. 흡입스테로이드 치료가 폐기능 저하를 막을 수 있다는 일부 보고가 있지만 아직 논란이 있고 추가적 규명이 필요하다<sup>30</sup>.

#### 5. 동반질환 및 예후

COPD환자들은 흡연, 노화, 신체활동저하, 및 만성 전신염증 등의 요인으로 허혈성 심질환, 심부전, 폐암, 우울증, 골다공증, 빈혈, 당뇨, 근감소증, 및 대사증후군 등 여러 동반질환들을 가지게 된다<sup>31, 32</sup>. COPD에서 기관지 염증은 만성 전신염증을 유발하고 여러 동반질환을 유발하거나 악화시키며 예후에 영향을 미친다<sup>31, 33</sup>. COPD환자에서 대기 발암원이 폐포로 흡입되면 기류제한으로 배출이 어렵고 잔류되며 폐손상이 지속되고, 만성 전신염증이나 급성악화에 의하여 조직 및 DNA손상이 발생되거나 유전적 요인에 의하여 악성세포변화가 생기며 폐암 발생이 초래된다<sup>34, 35</sup>. 또한 COPD의 병리적 변화인 폐기종과 기도폐쇄도 흡연과 독립적으로 폐암발생에 기여한다<sup>36, 37</sup>.

COPD에 병발하는 여러 동반질환들이 사망률을 증가시키고 특히 심혈관질환 및 폐암은 COPD사망의 주원인이 된다<sup>33, 38, 39</sup>. Calverley등이 시행한 대규모 다기관 연구에서 COPD환자들의 사망 원인으로 호흡기 원인이 35%, 심혈관계 원인이 26%, 암이 21%를 차지하였고 대만에서 32,535명의 COPD 환자들을 대상으로 시행한 연구에서도 심혈관 질환, 당뇨, 암, 및 신장 질환 등 호흡기 질환 외 사망 원인이 65%를 차지하였다<sup>38, 39</sup>. COPD환자에서 폐기능 저하 외에도 폐기종, 기도과민성, 및 심부전이 동반되면 사망 위험도는 증가하고, 저신체질량지수나 빈혈 등 영양학적 요소, 신체활동부족, 및 대기오염 등도 COPD환자의 사망과 연관되는 것으로 보고된다<sup>39, 40</sup>. 최근 연구에 의하면 대기 중 하루 PM2.5 지수가 10 $\mu$ g/m<sup>3</sup> 증가하면 입원률이 3.1%증가하고 사망률이 2.5%증가하는 것으로 보고된다<sup>40</sup>. 많은 COPD환자들은 COPD가 아닌 다른 동반질환들에 의하여 사망하기 때문에 COPD환자에서 동반질환은 적절하게 관리되어야 하고 COPD 사망률을 감소시키기 위해서는 다각적인 노력이 필요하다.

#### 6. 결론

COPD는 흡연 외에도 폐감염, 천식, 대기오염, 유년기 성장장애, 및 유전적 요인 등 다양한 원인들에 의하여 발생하고, 소기도질환, 폐기종, 점액과다분비 및 혈관장애가 주요 병리기전이 된다. 동반질환들은 COPD의 주요 사망 원인이 되고, COPD의 효과적 치료를 위하여 다각적인 노력이 필요하다.



## 참고문헌

1. Stolz D, Mkorombindo T, Schumann DM, Agusti A, Ash SY, Bafadhel M, Bai C, Chalmers JD, Criner GJ, Dharmage SC, et al: Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet* 2022, 400:921-972.
2. Martinez FD: Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2016, 375:871-878.
3. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, Guerra S, Marott JL, Martinez FD, Martinez-Camblor P, et al: Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2015, 373:111-122.
4. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, Wright AC, Geffer WB, Litzky L, Coxson HO, et al: Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2011, 365:1567-1575.
5. Hogg JC, Paré PD, Hackett TL: The Contribution of Small Airway Obstruction to the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Rev* 2017, 97:529-552.
6. Lynch DA, Austin JH, Hogg JC, Grenier PA, Kauczor HU, Bankier AA, Barr RG, Colby TV, Galvin JR, Gevenois PA, et al: CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society. *Radiology* 2015, 277:192-205.
7. Yang IA, Jenkins CR, Salvi SS: Chronic obstructive pulmonary disease in never-smokers: risk factors, pathogenesis, and implications for prevention and treatment. *Lancet Respir Med* 2022, 10:497-511.
8. Perez MF, Atuegwu NC, Mead EL, Oncken C, Mortensen EM: Adult E-Cigarettes Use Associated with a Self-Reported Diagnosis of COPD. *Int J Environ Res Public Health* 2019, 16.
9. Rennard SI, Vestbo J: COPD: the dangerous underestimate of 15%. *Lancet* 2006, 367:1216-1219.
10. Baraldi E, Filippone M: Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med* 2007, 357:1946-1955.
11. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, et al: Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:891-897.
12. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA: Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004, 126:59-65.
13. Bårdsen T, Røksund OD, Benestad MR, Hufthammer KO, Clemm HH, Mikalsen IB, Øymar K, Markestad T, Halvorsen T, Vollsæter M: Tracking of lung function from 10 to 35 years after being born extremely preterm or with extremely low birth weight. *Thorax* 2022, 77:790-798.
14. Stern EJ, Frank MS, Schmutz JF, Glenn RW, Schmidt RA, Godwin JD: Panlobular pulmonary emphysema caused by i.v. injection of methylphenidate (Ritalin): findings on chest radiographs and CT scans. *AJR Am J Roentgenol* 1994, 162:555-560.
15. Lehman A, Mattman A, Sin D, Pare P, Zong Z, d'Azzo A, Campos Y, Sirrs S, Hinek A: Emphysema in an adult with galactosialidosis linked to a defect in primary elastic fiber assembly. *Mol Genet Metab* 2012, 106:99-103.
16. Hueper K, Vogel-Claussen J, Parikh MA, Austin JH, Bluemke DA, Carr J, Choi J, Goldstein TA, Gomes AS, Hoffman EA, et al: Pulmonary Microvascular Blood Flow in Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Emphysema. The MESA COPD Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2015,



- 192:570-580.
17. Petrache I, Natarajan V, Zhen L, Medler TR, Richter AT, Cho C, Hubbard WC, Berdyshev EV, Tudor RM: Ceramide upregulation causes pulmonary cell apoptosis and emphysema-like disease in mice. *Nat Med* 2005, 11:491-498.
  18. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, Le Cras TD, Abman S, Hirth PK, Waltenberger J, Voelkel NF: Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000, 106:1311-1319.
  19. Balte PP, Chaves PHM, Couper DJ, Enright P, Jacobs DR, Jr., Kalhan R, Kronmal RA, Loehr LR, London SJ, Newman AB, et al: Association of Nonobstructive Chronic Bronchitis With Respiratory Health Outcomes in Adults. *JAMA Intern Med* 2020, 180:676-686.
  20. Boucher RC: Muco-Obstructive Lung Diseases. *N Engl J Med* 2019, 380:1941-1953.
  21. Vestbo J, Prescott E, Lange P: Association of chronic mucus hypersecretion with FEV<sub>1</sub> decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:1530-1535.
  22. Kesimer M, Ford AA, Ceppe A, Radicioni G, Cao R, Davis CW, Doerschuk CM, Alexis NE, Anderson WH, Henderson AG, et al: Airway Mucin Concentration as a Marker of Chronic Bronchitis. *N Engl J Med* 2017, 377:911-922.
  23. Peinado VI, Pizarro S, Barberà JA: Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008, 134:808-814.
  24. Kovacs G, Agusti A, Barberà JA, Celli B, Criner G, Humbert M, Sin DD, Voelkel N, Olschewski H: Pulmonary Vascular Involvement in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Is There a Pulmonary Vascular Phenotype? *Am J Respir Crit Care Med* 2018, 198:1000-1011.
  25. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977, 1:1645-1648.
  26. Agustí A, Hogg JC: Update on the Pathogenesis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2019, 381:1248-1256.
  27. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA: Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002, 57:847-852.
  28. Vestbo J, Edwards LD, Scanlon PD, Yates JC, Agusti A, Bakke P, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Crim C, et al: Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in COPD. *N Engl J Med* 2011, 365:1184-1192.
  29. Nishimura M, Makita H, Nagai K, Konno S, Nasuhara Y, Hasegawa M, Shimizu K, Betsuyaku T, Ito YM, Fuke S, et al: Annual change in pulmonary function and clinical phenotype in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:44-52.
  30. Celli BR, Anderson JA, Cowans NJ, Crim C, Hartley BF, Martinez FJ, Morris AN, Quasny H, Yates J, Vestbo J, Calverley PMA: Pharmacotherapy and Lung Function Decline in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2021, 203:689-698.
  31. Rabe KF, Watz H: Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017, 389:1931-1940.
  32. Chan SMH, Selemidis S, Bozinovski S, Vlahos R: Pathobiological mechanisms underlying metabolic syndrome (MetS) in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): clinical significance and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther* 2019, 198:160-188.
  33. Divo M, Cote C, de Torres JP, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata V, Zulueta J, Cabrera C, Zagaceta



- J, Hunninghake G, Celli B: Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 186:155-161.
34. Van Pottelberge GR, Mestdagh P, Bracke KR, Thas O, van Durme YM, Joos GF, Vandesompele J, Brusselle GG: MicroRNA expression in induced sputum of smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:898-906.
35. Takiguchi Y, Sekine I, Iwasawa S, Kurimoto R, Tatsumi K: Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for lung cancer. *World J Clin Oncol* 2014, 5:660-666.
36. Maldonado F, Bartholmai BJ, Swensen SJ, Midthun DE, Decker PA, Jett JR: Are airflow obstruction and radiographic evidence of emphysema risk factors for lung cancer? A nested case-control study using quantitative emphysema analysis. *Chest* 2010, 138:1295-1302.
37. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC: Low lung function and incident lung cancer in the United States: data From the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* 2003, 163:1475-1480.
38. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J: Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007, 356:775-789.
39. Shu CC, Lee JH, Tsai MK, Su TC, Wen CP: The ability of physical activity in reducing mortality risks and cardiovascular loading and in extending life expectancy in patients with COPD. *Sci Rep* 2021, 11:21674.
40. Li MH, Fan LC, Mao B, Yang JW, Choi AMK, Cao WJ, Xu JF: Short-term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter Increases Hospitalizations and Mortality in COPD: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2016, 149:447-458.



## 5

## The Microbiome in COPD

이세희

차의과학대학, 분당차병원 호흡기-알레르기 내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the major progressive inflammatory lung diseases with notable individual heterogeneity and worldwide morbidity. There is convincing evidence that describe the contribution of the microbiome to COPD. Both respiratory microbiome and gut microbiome considered to have role in COPD progression and development. Previous studies were largely cross-sectional, describing the composition of microbiome. Recently, longitudinal studies which illuminate underlying the mechanism about how the microbiome interact host are published. This review provides an overview of previous literature on microbiome in COPD and a discussion of the future perspectives.

Corresponding author: Se Hee Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University 59, Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, Republic of Korea, 13496

Tel: +82-10-3007-0401, Fax: +82-31-780-5205, E-mail: shlee0401@cha.ac.kr

## 1. 서론

만성 폐쇄성 폐질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전 세계적으로 높은 유병률과 사망률을 보이는 주요 질환이다.(1) 일반적으로 20-25%의 흡연자에서 COPD가 발생하는 것으로 알려져 있으며, 호흡기 증상과 지속적인 폐쇄성 기류장애라는 공통된 특성이 있지만 이질적인 특성(heterogeneity)을 보여 임상 양상 및 예후는 다양하게 나타난다.(2) 특히 급성 악화는 불량한 예후와 밀접하게 연관되어 있고, 의료비 상승과도 연관된 반면 악화 발생 시 시행하는 치료법은 여전히 제한되어 있다. 안정 상태의 COPD 환자의 치료는 흡입 기관지 확장제가 근간을 이루며 증상 및 폐기능 호전, 악화 예방에 중점을 두지만 일부 환자에서는 이러한 치료가 효과가 없거나 질환 자체의 진행을 막지 못한다. 다양한 임상 경과를 이해하고, 새로운 치료법을 모색하기 위해서는 COPD의 병태생리에 대한 심도 있는 이해가 필요한 실정이다.

대용량 탐색기술(high-throughput sequencing)이 발달함에 따라 기존에 배양이 어려웠던 미생물도 분석 가능해지면서 여러 만성 질환들 에서 마이크로바이옴과 숙주와의 복잡한 상호작용에 대한 연구가 활발히 진행되고 있다.(3) 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)에서도 많은 연구가 진행되어 질환의 진행과 환자 개개인의 이질성을 이해하는 데 도움을 주고 있다. 특히 특정 마이크로바이옴이 잦은 악화나 입원을 보이는 고위험군과 밀접한 연관관계가 있음이 알려져 있고, 장내 미생물의 역할도 주목을 받고 있다. 복잡한 기전을 이해하기 위해 대사체분석



(metabolomics)을 포함한 다중오믹스(multiomics) 연구들이 새로운 분석 기법을 접목하여 진행되고 있다.(4) 본 종설에서는 기존 문헌들을 통해 알려진 COPD에서 호흡기계 마이크로바이옴과 장 마이크로바이옴의 역할을 소개하고자 한다. 이를 바탕으로 진행되고 있는 치료적 적용 시도들을 소개하고, 앞으로의 연구 방향 및 임상적 적용에 대해 논의하고자 한다.

## 2. 호흡기계 마이크로바이옴

호흡기계 마이크로바이옴을 이해하는 데 있어서는 몇 가지 고려해야 할 부분들이 있다. 상기도 및 하기도 위치에 따라 특이적인 니치(niche)가 형성되기 때문에 어느 부위에서 어떠한 방법으로 샘플을 얻었는지를 확인해야 한다. 일반적으로 하기도는 상기도에 비해 미생물 밀도(density)가 적기 때문에 low-biomass sample을 다룰 때는 특히 표준화된 샘플링 방법과 처치를 따르도록 권고된다. 또한 외부 환경, 치료에 따라서도 민감하게 변화할 수 있기 때문에 인과 관계를 명확하기 위해서는 반복적인 샘플링이 필수적이다.

초기에 시행된 마이크로바이옴 연구들은 단면 연구(Cross-sectional studies)들로 건강인과 비교하거나 안정 상태 COPD와 급성악화를 동반한 경우를 비교하여 분석이 이루어졌다. 이후로 전향적 연구 및 기존에 COPD 코호트를 활용한 다중오믹스 연구 결과들이 발표되고 있다.

### 1) Stable COPD

폐는 외부 환경에 노출되어 있기 때문에 호흡기계 마이크로바이옴은 생태학적으로 동적인(dynamic) 상태로 상기도로부터의 흡인과 같은 미생물의 유입, 면역 반응에 의한 제거, 국소 미생물 증식에 영향을 받는다.(5) 건강인에서는 Firmicutes 및 Bacteroidetes 문(phylum)이 우세하며 Proteobacteria, Actinobacteria가 그 다음을 이룬다. 속(genera) 수준에서는 Prevotella, Veillonella, Streptococcus가 흔하게 관찰된다.(6) 건강인에서는 미생물의 유입과 유출이 균형을 이루고 있는 반면 병적인 상태에서는 구조적 이상과 주위 미세 환경의 변화 (예, 점막의 pH 변화, 산소농도, 온도, 혈액 및 영양분 공급, 국소 염증 상태)에 따라 마이크로바이옴의 변화가 초래된다. 이러한 변화들은 질환의 중증도, 악화, 표현형 및 내재형(endotype) 과도 연관성을 보인다.(7)

COPD 환자와 건강인의 미생물 다양성(diversity)과 상대적 풍부도(relative abundance)는 뚜렷하게 다르다.(8, 9) 안정 상태 COPD에서 건강인에 비해 객담 마이크로바이옴은 낮은 알파-다양성과 높은 균 양(load)을 보였고, 기도 폐쇄가 심할수록 다양성은 감소하는 경향을 공통적으로 보였다.(9-11) 객담 뿐만 아니라 BAL 검체에서도 일관된 경향이 관찰되었다.(10, 11) 다양성의 감소는 일반적으로 Proteobacteria에 속하는 Pseudomonas spp. 또는 Haemophilus spp.가 과증식하여 정상 상재균의 감소에 기인하는 것으로 생각된다.(12) 안정상태 환자에서 객담의 균 양의 증가는 기도 염증에 관여하는 마커들인 myeloperoxidase, IL-8, leukotriene B<sub>4</sub>, leukocyte elastase 과 유의미한 상관관계를 보여주었다.(13)

### 2) Acute exacerbation

COPD에서 마이크로바이옴의 동적인 변화(dynamic change)를 뚜렷하게 보여주는 경우는 급성 악화가 발생했을 때이다. 공통적으로 특정 유해균의 상대적 풍부도가 증가하며 미생물 다양성이 감소되는 양상을 보인다. Haemophilus 또는 Moraxella spp.에 해당하는 균들이 대표적인 주요 원인균으로 급성 악화시에 증가하며 특정 바이오마커들과 연관성을 확인할 수 있다. Huang 등은 안정 상태와 비교하여 급성 악화 때 Proteobacteria에 속하는 균이 증가하는 것을 확인하였고, 스테로이드 사용은 Proteobacteria 풍부도(abundance) 증가와 연관, 항생



제 사용은 풍부도 감소와 연관되었다.(14) 급성 악화시에 *Moraxella catarrhalis* 군 양의 변화는 객담의 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 상승과 연관되었다.(15) 87명의 COPD 환자의 객담을 안정 상태, 악화 상태, 치료 후 2주, 회복기에 분석한 연구에서도 악화시에 공통적으로 *Moraxella*, *Haemophilus* 증가를 확인할 수 있었다.(16) 악화 표현형에 따라 그룹 분석을 시행한 결과 세균 감염이 확인된 악화군(bacterial subgroup)은 호산구성 악화군(eosinophilic subgroup)과 비교했을 때 서로 다른 미생물학적 조성이 뚜렷하게 보여 Firmicutes군의 감소와 Proteobacteria의 증가가 도드라지게 관찰되었다. 즉, 악화 뿐만 아니라 악화 표현형에 따라서도 마이크로바이옴이 동적으로 변화함을 보여 주었다. 다른 연구에서도 세균 감염 연관 악화에서 미생물 조성의 변화는 바이러스에 기인하거나 호산구가 증가한 표현형에서 발생한 악화와 다른 양상을 보여 주었다.(11)

천식 환자를 포함한 악화 연구에서 객담에서 분석한 염증 형태에 따라 환자들이 특징적인 군(cluster)으로 분류될 수 있음을 보여주었고, 군에 따라 마이크로바이옴 조성이 다른 것을 보여주었다.(17) 모든 군에 천식 또는 COPD 환자가 특정 비율로 분포되어 있었다. Cluster 1은 친염증성 마커(proinflammatory marker, e.g. IL-1 $\beta$ )가 증가한 군으로 호중구성 염증, 세균감염이 동반되며 Proteobacteria와 Proteobacteria/Firmicutes 비율(P:F)이 증가하는 특징을 보였다. Cluster 2는 혈액과 객담에서 호산구를 특징으로 하는 군으로 type 2 mediator (e.g. IL-5, IL-13)가 증가하며 Bacteroidetes의 비율이 증가, P:F는 일정한 미생물학적 특징을 보였다. Cluster 3는 바이러스 감염과 연관되며 type 1 mediator (e.g. CXCL10)가 증가하고, P:F는 감소하는 특징을 보인다. 최근에 발표된 510명의 COPD 코호트 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서도 환자의 내재형(endotype)에 따라 기도의 마이크로바이옴 조성이 다른 것을 보여주었다.(18) 환자들은 객담 양상에 따라 neutrophilic ( $\geq 61\%$  neutrophils and  $< 3\%$  eosinophils), eosinophilic (eosinophils  $\geq 3\%$ , neutrophils  $< 61\%$ ) 등으로 분류되었다. neutrophilic COPD는 *Haemophilus*가 우세한 군과 *Haemophilus*가 아닌 군이 우세한 군(non-*Haemophilus* predominant subgroup)으로 세분화될 수 있었으며, *Haemophilus* 우세한 군은 경우 악화 발생과 무관하게 일정한 마이크로바이옴 조성양상을 보이며 객담 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ 이 상승을 특징으로 보였다. 반면 neutrophilic non-*Haemophilus* predominant 군의 경우 균형 잡힌 세균 조성을 가져 *Veilonella*, *Prevotella* 등 정상 구강내 상재균이 관찰되었고, IL-17A 상승과 연관되었다. 다만 이러한 균형은 악화시에 더 큰 변화(shift)를 보여주어서 급성 악화 때 *Haemophilus* predominant neutrophilic 또는 Eosinophilic phenotype으로 변화하는 양상을 보여줬다. Eosinophilic COPD의 경우 type 2 mediator가 상승되면서 기도 미생물의 특징으로는 *Campylobacter*, *Granulicatella*, *Gemellaceae*가 높은 비율로 관찰되었다. 바이오마커와 함께 마이크로바이옴은 환자의 이질적인 악화를 이해하고, 이를 기반으로 초기에 항생제 또는 스테로이드를 선택적으로 환자에 맞게 사용도록 결정하는 것을 도와줄 수 있을 것으로 기대 된다.

### 3) Mortality

마이크로바이옴의 다양성을 유지하는 것이 COPD 생존에도 중요하게 작용될 수 있다. 미생물 다양성의 감소가 사망 증가와 연관됨을 시사하는 연구들이 발표되었다. 중증 급성악화로 입원한 환자를 1년 추적한 연구에서 객담의 미생물 다양성이 높은 군은 낮은 군에 비해 양호한 생존을 보여주었다.(19) 특히 객담에 *Veilonella*의 존재는 생존에 긍정적인 영향을 미쳤고, *Veilonella* 부재와 *Staphylococcus* 존재가 같이 동반된 경우 1년 사망이 85배 증가하는 것을 보여주었다. 안정상태의 297명의 COPD 환자를 중간값 4년 추적한 연구에서도 미생물 다양성이 낮은 군에서는 악화 빈도와 사망이 증가하는 것을 확인할 수 있었다.(20) 안정 상태에서 Proteobacteria 문이 우세한 미생물 불균형군은 기존 연구들과 일치하게 심한 기도 폐쇄 정도, 빈번한 악화, 낮은 혈중 호산구, 낮은 폐기능과 연관되었을 뿐만 아니라 Firmicutes 우세군 또는 균형 잡힌 군에 비해 사망 위험도가 유의미하게 높았다. 인과성



(causality)에 대한 연구가 더 필요하겠지만 특정 마이크로바이옴과 미생물 다양성 감소는 COPD의 내재형을 이해하게 해주고 불량한 예후를 상당 부분 설명할 수 있을 것으로 생각된다.

#### 4) Emerging research area

세균 외에 호흡기 생태계에서 바이러스와 곰팡이도 중요한 역할을 하므로 이를 대상으로 한 연구들도 주목을 받고 있다. 사람에서 호흡기계 바이러스 감염은 빈번하게 일어난다. Paramyxoviruses (human RSV), picornavirus (rhinoviruses A and C), orthomyxoviruses (influenza A, B, and C)들이 만성 호흡기 질환에서 흔하게 관찰되는 바이러스들이다. COPD 환자에서 rhinovirus의 감염은 객담의 Proteobacteria 풍부도 특히 Haemophilus의 증가를 초래하고, 기도 neutrophilia를 동반한다.(8) 차세대 염기서열분석법을 활용하여 급성 악화 COPD 환자의 nasal swab을 분석한 결과 기존 문헌과 비슷하게 26% 환자에서 바이러스가 확인되었다.(21) 전체 바이롬(virome)을 분석한 결과 특정 바이러스의 존재는 낮은 박테리오파지(bacteriophage) 풍부도를 보여 급성 악화 때 바이롬의 불균형이 박테리옴(bacteriome)에도 영향을 미칠 수 있음을 시사했다.

건강인에서 폐의 마이코바이옴(mycobiome)은 환경에 존재하는 진균들이 주를 이루며 Ascomycota (e.g. Aspergillus, Cladosporium, Eremothecium, and Vanderwaltozyma)와 Microsporidia (e.g. Systemostroma)가 대표적으로 알려져 있다. 300여명을 대상으로 한 COPD 코호트 연구에서 건강인과는 달리 Aspergillus, Cladosporium, Mycosphaerella, Cryptococcus, Wickerhamomyces 등 특징적인 마이코바이옴이 확인되었다.(22) 해당 연구에서 연간 3번 이상의 빈번한 악화를 경험하는 군과 경험하지 않는 군으로 나누어 네트워크 분석(Co-occurrence network analysis)을 실시한 결과 빈번한 악화를 경험하는 군의 경우 특정 마이코바이옴(e.g. Wickerhamomyces, Aspergillus, Cryptococcus, Curvularia, Loddermyces 등)이 주된 노드(node)로 작용하며 다양한 상호 작용을 보였다. 전체 COPD 환자를 대상으로 군집분석(unsupervised hierarchical clustering)을 시행했을 때 Cluster 1은 Saccharomyces가 우세한 군으로 높은 CAT 점수를 보였고, Cluster 2는 Aspergillus, Curvularia, Penicillium이 우세한 군으로 높은 사망, 빈번한 악화를 보였다. 악화 때 마이코바이옴의 다양성 감소는 높은 2년 사망과 연관되었다. 해당 연구는 마이코바이옴 또한 COPD 환자의 예후와 표현형을 설명하는데 중요한 역할을 할 수 있음을 시사하였다.

대사체 분석을 접목한 증개연구(translational research)들도 주목을 받고 있다. SIROMICS 코호트에서 경증의 COPD 환자 및 흡연력 있는 건강인 137명을 대상으로 마이크로바이옴과 BAL의 대사체 분석을 같이 시행하여 여러 임상 지표들을 비교하였다.(23) 특정 균과 대사체가 양 또는 음의 상관 관계를 보여주었고, 폐기능, 증상, 악화 등과도 연관되는 것을 확인할 수 있었다. 예를 들어 몇몇 Prevotella 들은 adenosine, 5'-methylthioadenosine, sialic acid, tyrosine, glutathione 과 연관되며 더 나은 폐기능, COPD 부재, 낮은 CAT 점수와 연관되었다. 마이크로바이옴이 대사체들을 통해 COPD의 병태생리에 직간접적으로 영향을 미칠 것으로 생각되며, 그 기전과 실제 임상적인 적용에 관한 후속 연구 결과들이 기대되고 있다.

### 3. 장 마이크로바이옴

호흡기계 마이크로바이옴 외에 장 마이크로바이옴의 역할의 중요성도 대두되고 있다. 장내 미생물은 숙주의 면역 및 대사 상태를 형성하는데 주요한 역할을 한다. 연구들에 따르면 국소적인 면역 작용을 넘어 폐, 간, 뇌 등 다른 주요 장기에도 영향을 미칠 수 있음이 제시되고 있다.(3) 장과 폐의 미생물은 혈관 또는 림프계를 통해 이동 가능한 대사체 또는 면역세포들에 영향을 주어 그 효과를 나타낸다. 이러한 장 미생물과 폐 사이의 상호작용을 장-폐 축



(gut-lung axis)이라 부른다.(24, 25) 이러한 상호작용은 건강 또는 질환 상태에 영향을 주고받는 것으로 생각된다. 급성 호흡기 바이러스 감염에서 장 미생물이 숙주의 면역 반응에 관여하는 것이 한 예시라 할 수 있다.(26)

COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 장 마이크로바이옴과 장-폐 축의 역할을 추론해 볼 수 있다. Sprouten 등은 COPD 급성악화시에 위장관의 투과도가 증가하는 것을 보였는데 점막의 장벽 기능 저하가 병원균이나 그 부산물 등의 위해 물질이 전신 순환에 들어가 악화에 관여할 가능성을 제시하였다.(27) 호흡기계 마이크로바이옴에서도 관찰되었던 미생물 불균형(Dysbiosis)이 장 마이크로바이옴 연구에서도 확인되었다. 건강한 대조군에 비해 안정 상태 COPD 환자들의 장내 미생물과 대사체 조성은 유의미하게 다르게 관찰되었다.(28) 환자들의 분변을 분석한 결과 Streptococcus 속에 해당하는 균과 Lachnospiraceae 과(family)에 속하는 균들은 COPD 환자에서 많이 관찰될 뿐만 아니라 저하된 폐기능과도 연관됨이 확인되었다. 대사체 분석에서도 정상인과 구별되는 특징적인 지질, Xenobiotic, 아미노산 연관 대사체를 확인할 수 있었다. 건강인과 COPD 환자의 분변을 분석한 다른 연구에서 건강인은 Bacteroides가 우세한 장유형(enterotype)의 비율이 많았고, COPD 군에서는 Prevotella 우세한 장유형이 많았으며 낮은 단쇄 지방산(short chain fatty acid, SCFA) 농도를 보여주었다.(29) 흥미롭게도 해당 환자에서 채취한 분변을 쥐 모델에 이식했을 때 폐에 염증 반응이 증가하는 것을 확인할 수 있었고, 흡연에 노출시켰을 때 stage III/IV 환자의 분변을 이식한 그룹이 폐기능 저하, 폐기종성 손상, 기도의 리모델링, 점액분비가 건강인의 분변을 이식한 그룹에 비해 뚜렷하게 관찰되었다. 현재까지 연구들은 장-폐 축 내에서의 상호작용이 COPD 병태생리에서 주요한 역할을 할 가능성을 제시하며, 그 기전으로는 NLRP3 inflammasome response, 대사체를 통한 epigenetic modification (e.g. histone deacetylase 활성 변화, microRNAs, DNA methylation 등)이 제시되고 있다.(30, 31)

#### 4. 치료적 적용 가능성

마이크로바이옴에 대한 이해를 바탕으로 COPD에 대한 치료적 접근도 제시되고 있다. 기존에 전통적으로 사용하던 항생제와 스테로이드는 여러 연구들에서 마이크로바이옴에 영향을 미치는 것이 확인되었다.(11, 14) 장기간의 azithromycin 복용의 긍정적인 면역 조절 효과도 일부분은 마이크로바이옴의 변화와 이와 연관되는 대사체 및 사이토카인 변화에 기인하는 것으로 추측된다.(32)

식단(Diet)은 장내 미생물이 형성한 다양한 대사체들 또한 숙주의 면역 반응에 직간접적으로 중요하게 역할을 미치며 장 마이크로바이옴을 조절할 수 있는 주요 요인이다. 식단이 마이크로바이옴과 그 대사체 형성에 중요한 역할을 한다는 것은 신생아에서 유아기로 진행되는 대상자의 분변을 연구한 결과를 통해 엿볼 수 있다.(33) 생애 첫 2년간 장내 미생물을 추적한 결과 초기에는 Enterobacteriales 가 우세한 장 유형으로 단쇄 지방산 중 succinate가 증가되어 있고, acetate가 낮은 양상을 보였다. 이후 장내 미생물은 Bifidobacteriales 우세한 장유형으로 변화하여 lactate, acetate 증가소견을 보이다가 모유 수유 중단에 따라 Clostridiales 장유형을 보이며 일반적으로 성인 분변에서 주요하게 관찰되는 단쇄 지방산인 butyrate, propionate, acetate가 증가하는 양상을 보여주었다. COPD에서 특히 고섬유질 식단(High fiber diet)이 주목받고 있다. 이미 여러 역학 연구에서 고섬유질 식단은 COPD 예방에 긍정적인 효과가 있음이 제시되었고(34, 35), 건강인을 대상으로 한 연구에서 낮은 식이 섬유 섭취는 새로운 기류 제한과 연관되었다.(36) 고섬유질 식단은 장내 미생물이 이용할 수 있는 대표적인 프리바이오틱스(Prebiotics)로 유익한 효과는 미생물 불균형을 조절하고, 단쇄 지방산이나 다른 대사체를 포함하는 포스트바이오틱스(Postbiotics)를 통해 숙주의 면역을 조절함으로써 나타나는 것으로 생각된다.(25, 37) 그 중 단쇄 지방산은 innate lymphoid cell, helper T cell, cytotoxic T cell, B cell 에 다양하게 작용하여 면역 조절에 중요하게 작용



함이 잘 알려져 있다.(38) 이러한 연구들을 바탕으로 한 동물 실험 모델에서 고 섬유질 식단의 긍정적인 효과가 보고되었다. 쥐를 이용한 폐기종 모델에서 고섬유 식단은 흡연에 의한 폐기종성 변화를 유의미하게 약화시키고, 친염 증성 매개체들의 감소를 보여주었다.(39, 40) 다른 실험 모델에서는 프로바이오틱스(probiotics)인 *Lactobacillus rhamnosus*와 *Bifidobacterium breve*를 보충하는 것이 흡연에 의한 기도 염증과 폐 손상을 감소시킬 수 있음을 보여주었다.(41) 역학 연구 및 동물 실험모델의 긍정적인 결과를 바탕으로 실제 임상시험에서 식단, 프로바이오틱스, 포스트바이오틱스의 COPD의 예방 또는 치료 효과에 대한 규명이 필요하다.

## 5. 기대와 한계점들

마이크로바이옴 연구와 동반된 다중오믹스 연구들은 각각의 COPD 환자들이 보이는 개별적인 특성을 이해하는 데 도움을 줄 것으로 기대된다. 고유한 내재 표현형(endophenotype)을 이해하고, 치료 가능한 특성(treatable traits)으로 활용하여 환자의 예후와 치료에 대한 반응을 예측하는 데 활용될 수 있다. 호흡기 및 장 마이크로바이옴은 여러 방법들을 통해 조절할 수 있고, 실제로 전임상 단계에서 긍정적인 연구 결과들이 보고되고 있다. 따라서 새로운 치료법으로 응용될 가능성이 풍부하다. 또한 이러한 특성을 잘 규명하면 위험군을 인식하여 COPD 발병을 감소시키는 예방적인 방법으로도 활용될 수 있으리라 기대된다.

하지만 아직까지는 몇 가지 한계들이 있다. 첫째, 우선 명확한 미생물학적 또는 생태학적 목표가 필요하다. 어떠한 군 또는 군집을 목표로 해야 하는지를 규명해야 하며, 마이크로바이옴끼리의 상호작용과 숙주와 마이크로바이옴 사이의 상호작용이 예측 가능한 범위 내에 있어야 하며, 신뢰할 만한 수준의 데이터가 필요하다. 환자들이 가지는 고유한 특성과 동일한 환자에서도 시간, 환경에 따라 다르게 나타날 수 있는 이질적인 특성을 넘어 치료적 적응까지 활용될 수 있는 목표가 필요하다. 둘째, 마이크로바이옴을 조절할 수 있는 여러 중재요법들 중에 어떠한 방법이 제일 효과적인지에 대한 비교 연구가 필요하다. 예를 들어 항생제, 식단, 프로바이오틱스, 분변 이식(FMT) 등 다양한 방법들 중 어떠한 방법이 안전하고, 비용 효과적인지에 대한 비교 연구가 필요하다. 마찬가지로 효과를 정의하기 위해서 목표로 하는 미생물학적 결과(endpoint)에 대한 논의도 필요하다. 또한 이러한 중재 요법을 과연 어떠한 시기에 시행하는 것이 효과적인지에 대한 연구도 필요하다. 셋째, 마이크로바이옴과 다중오믹스 연구는 데이터가 복잡하고, 고차원 데이터(High dimensional data)의 특성을 가지기 때문에 결과를 해석하고 이해하기에는 통상적인 임상 데이터들에 비해 이해하기가 어렵다는 단점이 있다. 이를 극복하기 위해 머신 러닝 기반의 알고리즘을 활용한 분석 기법과 네트워크 분석들이 연구에서 활용되고 있지만 분석과 결과 해석에 많은 시간과 비용이 필요하기 때문에 일선의 진료 현장에서 적용되기 위해서는 과정의 간략화와 능률적인 방법을 강구하기 위한 노력도 필요하다.

## 6. 결론

호흡기계 및 장 마이크로바이옴은 COPD의 병태 생리에 관여한다. 마이크로바이옴 분석은 COPD 질환의 이질성을 이해하게 해주며 환자들을 특정 내재표현형(endophenotype)으로 분류하여 예후를 판단하는데 활용될 수 있다. 복잡한 기전과 상호작용에 대한 이해가 깊어지면 치료 가능한 특성으로 활용되어 새로운 치료법으로 활용될 가능성이 충분하다. 다만 인과성이 더 명확히 규명되어야 하며 진료 현장에서 활용되기 위해서는 현실적인 여러 한계들을 극복해야 한다. 후속 연구들을 통해 마이크로바이옴과 이와 연관된 중재 연구들이 COPD 치료의 새로운 장을



이끌어 나가길 기대해 본다.

## References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Bhutta ZA, Brown A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545–602.
2. Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2023;207(7):819–37.
3. VanEvery H, Franzosa EA, Nguyen LH, Huttenhower C. Microbiome epidemiology and association studies in human health. *Nature Reviews Genetics*. 2023;24(2):109–24.
4. Reinke SN, Chaleckis R, Wheelock CE. Metabolomics in pulmonary medicine - extracting the most from your data. *European Respiratory Journal*. 2022;2200102.
5. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014;384(9944):691–702.
6. Dickson Robert P, Erb-Downward John R, Freeman Christine M, McCloskey L, Falkowski Nicole R, Huffnagle Gary B, et al. Bacterial Topography of the Healthy Human Lower Respiratory Tract. *mBio*. 2017;8(1):e02287–16.
7. Yi X, Gao J, Wang Z. The human lung microbiome—A hidden link between microbes and human health and diseases. *iMeta*. 2022;1(3):e33.
8. Molyneaux PL, Mallia P, Cox MJ, Footitt J, Willis-Owen SA, Homola D, et al. Outgrowth of the bacterial airway microbiome after rhinovirus exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(10):1224–31.
9. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, et al. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(4):438–45.
10. Garcia-Núñez M, Millares L, Pomares X, Ferrari R, Pérez-Brocal V, Gallego M, et al. Severity-related changes of bronchial microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(12):4217–23.
11. Mayhew D, Devos N, Lambert C, Brown JR, Clarke SC, Kim VL, et al. Longitudinal profiling of the lung microbiome in the AERIS study demonstrates repeatability of bacterial and eosinophilic COPD exacerbations. *Thorax*. 2018;73(5):422–30.
12. Galiana A, Aguirre E, Rodriguez JC, Mira A, Santibañez M, Candela I, et al. Sputum microbiota in moderate versus severe patients with COPD. *Eur Respir J*. 2014;43(6):1787–90.
13. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000;109(4):288–95.
14. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2813–23.
15. Barker BL, Haldar K, Patel H, Pavord ID, Barer MR, Brightling CE, et al. Association between



- pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations. *Chest*. 2015;147(1):46-55.
16. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller BE, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2016;47(4):1082-92.
  17. Ghebre MA, Pang PH, Diver S, Desai D, Bafadhel M, Haldar K, et al. Biological exacerbation clusters demonstrate asthma and chronic obstructive pulmonary disease overlap with distinct mediator and microbiome profiles. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(6):2027-36.e12.
  18. Wang Z, Locantore N, Haldar K, Ramsheh MY, Beech AS, Ma W, et al. Inflammatory Endotype-associated Airway Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Clinical Stability and Exacerbations: A Multicohort Longitudinal Analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(12):1488-502.
  19. Leitaio Filho FS, Alotaibi NM, Ngan D, Tam S, Yang J, Hollander Z, et al. Sputum Microbiome Is Associated with 1-Year Mortality after Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1205-13.
  20. Dicker A, Lonergan M, Keir H, Fong C, Tan B, Cassidy A, et al. Lung microbiome dysbiosis is associated with mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):OA3581.
  21. van Rijn AL, van Boheemen S, Sidorov I, Carbo EC, Pappas N, Mei H, et al. The respiratory virome and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223952.
  22. Tiew PY, Dicker AJ, Keir HR, Poh ME, Pang SL, Aogáin MM, et al. A high-risk airway mycobionne is associated with frequent exacerbation and mortality in COPD. *European Respiratory Journal*. 2021;57(3):2002050.
  23. Madapoosi SS, Cruickshank-Quinn C, Opron K, Erb-Downward JR, Begley LA, Li G, et al. Lung Microbiota and Metabolites Collectively Associate with Clinical Outcomes in Milder Stage Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(4):427-39.
  24. Enaud R, Prevel R, Ciarlo E, Beaufils F, Wieërs G, Guery B, et al. The Gut-Lung Axis in Health and Respiratory Diseases: A Place for Inter-Organ and Inter-Kingdom Crosstalks. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2020;10.
  25. Postler TS, Ghosh S. Understanding the Holobiont: How Microbial Metabolites Affect Human Health and Shape the Immune System. *Cell Metab*. 2017;26(1):110-30.
  26. Sencio V, Machado MG, Trottein F. The lung-gut axis during viral respiratory infections: the impact of gut dysbiosis on secondary disease outcomes. *Mucosal Immunology*. 2021;14(2):296-304.
  27. Sprooten RTM, Lenaerts K, Braeken DCW, Grimbergen I, Rutten EP, Wouters EFM, et al. Increased Small Intestinal Permeability during Severe Acute Exacerbations of COPD. *Respiration*. 2018;95(5):334-42.
  28. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature Communications*. 2020;11(1):5886.
  29. Li N, Dai Z, Wang Z, Deng Z, Zhang J, Pu J, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2021;22(1):274.
  30. Qu L, Cheng Q, Wang Y, Mu H, Zhang Y. COPD and Gut-Lung Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence COPD and Related Therapeutics. *Front Microbiol*. 2022;13:868086.
  31. Zhang L, Valizadeh H, Alipourfard I, Bidares R, Aghebati-Maleki L, Ahmadi M. Epigenetic



- Modifications and Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): An Update Review. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2020;17(3):333-42.
32. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax*. 2017;72(1):13-22.
33. Tsukuda N, Yahagi K, Hara T, Watanabe Y, Matsumoto H, Mori H, et al. Key bacterial taxa and metabolic pathways affecting gut short-chain fatty acid profiles in early life. *The ISME Journal*. 2021;15(9):2574-90.
34. Kan H, Stevens J, Heiss G, Rose KM, London SJ. Dietary fiber, lung function, and chronic obstructive pulmonary disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2008;167(5):570-8.
35. Varraso R, Willett WC, Camargo CA, Jr. Prospective study of dietary fiber and risk of chronic obstructive pulmonary disease among US women and men. *Am J Epidemiol*. 2010;171(7):776-84.
36. Jung YJ, Lee SH, Chang JH, Lee HS, Kang EH, Lee SW. The Impact of Changes in the Intake of Fiber and Antioxidants on the Development of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Nutrients*. 2021;13(2).
37. Makki K, Deehan EC, Walter J, Bäckhed F. The Impact of Dietary Fiber on Gut Microbiota in Host Health and Disease. *Cell Host Microbe*. 2018;23(6):705-15.
38. Kim CH. Control of lymphocyte functions by gut microbiota-derived short-chain fatty acids. *Cell Mol Immunol*. 2021;18(5):1161-71.
39. Jang YO, Lee SH, Choi JJ, Kim D-H, Choi J-M, Kang M-J, et al. Fecal microbial transplantation and a high fiber diet attenuates emphysema development by suppressing inflammation and apoptosis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(7):1128-39.
40. Jang YO, Kim O-H, Kim SJ, Lee SH, Yun S, Lim SE, et al. High-fiber diets attenuate emphysema development via modulation of gut microbiota and metabolism. *Scientific Reports*. 2021;11(1):7008.
41. Aimbire F, Carvalho JL, Fialho AK, Miranda M, Albertini R, Keller A. Role of probiotics *Bifidobacterium breve* and *Lactobacillus rhmanosus* on lung inflammation and airway remodeling in an experimental model of chronic obstructive pulmonary disease. *European Respiratory Journal*. 2019;54(suppl 63):PA2452.





**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



## 6

## The gut-lung microbiome axis in chronic airway disease

손경희

경희대학교 의과대학 호흡기알레르기내과

The gut microbiota plays a crucial role in the development, training, and maintenance of the immune system and in homeostasis. Alterations in the diversity and composition of the gut microbiome, known as dysbiosis, can significantly affect immune responses and disrupt the integrity of the mucosal barrier in the airways. As a result, gut dysbiosis can have a profound impact on the development and progression of chronic airway diseases. Recent research suggests that this relationship between the gut and lungs, coined the gut-lung axis, may be a key for the treatment of chronic airway disease through targeted manipulation of the gut microbiota. Although our understanding of this connection is still evolving, emerging evidence highlights the potential therapeutic benefits of modulating the gut microbiota in the context of lung diseases. This review focuses on recently discovered interactions between the gut microbiota and the lungs and their influence on asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). We also hypothesize that the gut microbiome could be an important therapeutic target for asthma and COPD.

Key words: gut-lung axis, microbiome, asthma, chronic obstructive pulmonary disease

Corresponding author: Kyoung-Hee Sohn, MD, Ph.D.

Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Kyung Hee University College of Medicine, Kyung Hee University Hospital, 23 Kyunghedae-ro, Dongdaemun-gu, Seoul, Republic of Korea.

Tel: +82-2-958-8199, Fax: +82-2-958-1848, E-mail: handkh@khu.ac.kr

## 1. 서론

천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)는 대표적인 비감염성만성질환(non-communicable disease)으로 고령화 및 기후 변화로 인해 보건학적 부담이 증가하고 있다. 하지만 천식 및 COPD의 다양한 표현형 및 내재형으로 인해, 진단 기술과 다양한 항체치료의 발달에도 불구하고 여전히 과소 혹은 과대 진단되어 왔다<sup>1</sup>.

최근 high-throughput sequencing에 발달에 따라 기도질환에서 폐와 장내 microbiome에 대한 연구가 활발히 이루어 지고 있다. 특히, 장은 정상적인 성인에서 약 1.5kg 무게의 최소 500 종류의 미생물을 보유하고, 체내 마



이크로바이옴의 70%가 분포하고 있어 하나의 거대한 면역기관으로 체내 전신 면역계를 훈련 및 조절하여 다양한 염증질환의 발생과 악화에 영향을 주는 것으로 알려져 있다<sup>2</sup>. 만성기도질환에서도 장내 미생물이 발생 및 악화에 영향을 주는 상관성 연구결과들이 축적되면서, ‘장-폐 연결축(gut-lung axis)’에 대한 개념이 확산되고 있다<sup>3</sup>. 장-폐 연결축이란 장내 미생물과 기도내 미생물 간 양방향성 상호작용 및 이로 인한 면역반응의 변화를 의미한다. 기존 장내 마이크로바이옴과 천식 관련성은 대부분 영유아 시기에서 규명되어 왔고 성인에 있어서 만성 기도질환 위험에 어떠한 영향을 미치는지 아직 잘 알려져 있지 않다. 최근 대두되고 있는 “Epithelial barrier hypothesis(상피 장벽가설)”에 따르면<sup>4</sup>, 장과 폐는 모두 외부물질에 반응하는 점막 면역 체계로 반복되는 감염,식이습관, 흡연, 항생제 사용 등은 소위 “leaky gut”을 통해 정상 상재균의 변화 및 감염에 대한 감수성을 감소시키는 것이 알려져 있다<sup>5</sup>. 본 종설에서는 장내 마이크로바이옴과 천식과 COPD의 병인론과의 관련성을 고찰하고, 바이오마커 및 치료적 타겟으로 가능성을 살펴보았다.

## 2. 천식과 장내 마이크로바이옴

천식에 있어서 장-폐축의 축적된 근거는 초기 1~2세 이내 결정적 시기(critical period)에 형성된 장관내 세균 군집이 추후 면역반응을 조절하고 촉진하는데 명백한 역할을 한다는 것이다<sup>6</sup>. 따라서 영아기 장관내 정상적인 세균 군집이 외부 요인에 의해 - 예: 항생제 노출, 제왕절개 분만, 분유수유, 거주환경 등- 방해될 때 장기적인 천식 및 알레르기질환 발생과 연관되어 있었다<sup>7,8</sup>.

현재까지 마이크로바이옴 연구 대부분은 알레르기 및 천식을 가진 영유아들이 건강한 대조군에 비해 유익한 혹은 유해한 장내 세균의 상대적 구성과 분포에 변화가 있음을 시사한다. 하지만 성인천식의 표현형 및 내재형에 따른 장내 세균 데이터는 부족하며, 특히 전향적 종단연구는 전무한 실정이다.

성인 천식 환자에서 장과 폐의 마이크로바이옴 변화에 대한 연구결과는 table 1에 정리하였다. 하부기도 미생물군은 연구 결과마다 서로 상이하며, 시료 수집 방법 및 수집 위치의 차이, 흡입 및 경구 스테로이드, 항생제 사용의 차이, 식이 등이 교란 변수로 작용할 것으로 예상된다. 최근 연구 결과는 특정 마이크로바이옴의 “과다” 또는 “부족”보다는 상호 마이크로바이옴 작용이 더 중요하다는 점이 강조된다<sup>9,10</sup>. 표현형별로 장내 마이크로바이옴을 분석한 결과를 살펴보면, 호산구성 천식 환자에서 장내 세균중 *Clostridia*, *Lachnospiraceae*, *Oscillospiraceae*는 감소하고 *Prevotella*가 증가하였고, 이는 담즙산과 lipopolysaccharide 대사와 관계 있음을 보고하였다<sup>11</sup>. 치료를 변경 후 평균 37.9일 이후 장내 세균을 추적 관찰하였을 때도 다양성과 구성에서 통계적 유의성은 없었다. 다른 연구에서는 성인 천식 125명을 대상으로 장내 마이크로바이옴을 클러스터링 하였을 때 총 세 개의 장유형(enterotype)이 관찰되었고, Type 2 염증이 우세한 T2-high 천식에서는 *Prevotella*가 T2-low asthma에서는 *Clostridium*과 *Romboutsia*가 우세함을 보고하였다<sup>12</sup>.

## 3. COPD와 장내 마이크로바이옴

COPD의 가장 강력한 위험인자는 흡연으로, 흡연이 하기도 미생물군에 영향을 끼칠 것으로 직관적으로 예상되었으나, 최근 연구는 이 가설을 완전히 지지하지는 않는다. 건강한 비흡연자와 흡연자 사이에 구강내 미생물군은 다르나, 기관지 폐포세척액의 차이는 발견하지 못했다<sup>13</sup>. 또한 COPD의 중증도별로 기도내 미생물군을 비교했을 때, 흡연정도, COPD 중증도 또는 흡입 경구 스테로이드 사용과 관련된 특정 미생물군의 차이는 없었다<sup>14</sup>. 국내 연구에서 흡연자는 장내 Bacteroidetes가 더 풍부하고 Firmicutes와 Proteobacteria가 덜 풍부한 것으로 나타났다



<sup>15</sup>. 또한 COPD 중증도별 장내미생물을 분석하였을 때 중증도별로는 통계적으로 유의하지 않았으나, 호산구와 폐 기능으로 보았을 때 *Bacteroides*와 연관성을 보였다. COPD 환자와 건강한 대조군의 대변 미생물 군집과 대사체를 조사했을 때, *Streptococcus* sp000187445, *Streptococcus vestibularis* species 및 *Lachnospiraceae* genus는 폐 기능 저하와 연관 있었으며 COPD 관련 대사체인 N-아세틸글루탐산과 N-카르바모일글루탐산과 상호작용하는 것을 검증데이터세트(validation set)로 재현성을 확인하였다<sup>16</sup>.

국내 연구진은 폐기종 마우스 모델에서 고섬유질 식이, 고섬유질 식이 마우스의 분변이식술(fecal material transplantation), 경구 짧은 사슬 지방산(short chain fatty acids, SCFA) 투여한 세 가지 경우 모두 기관지의 폐포파괴를 감소시키고 세포사멸을 완화시킴을 보고하여, 장내 미생물의 조절로 COPD 질병 경과를 호전 시키는 기작을 제시하였다<sup>17</sup>.

최근 핀란드에서 대규모 코호트 성인 연구로 15년간 장내 마이크로바이옴을 전향적 추적 관찰한 결과, 천식 발병에는 *Bacteroides*, *Faecalibacterium*, *Agathobacter*, *Blautia*, *Roseburia* 증가가, COPD 발병에는 *Faecalicatena*, *Oscillibacter*, *Lawsonibacter*, *Flavonifractor*, *Streptomyces* 증가와 *Lachnospira*, *ER4*, *KLE1615*, *Eubacterium\_F*, *Coproccoccus* 감소가 연관 있었다. 특히 COPD 환자군에서 천식 환자군에 비해 장내 마이크로바이옴이 발생 예측률이 높았으며 (AUC 0.780 vs AUC 0.593), 남성과 고령에서 예측률이 더욱 높았다<sup>18</sup>. 이는 흡연, 연령, 성별, BMI와 같은 교란 변수와 독립적으로 COPD 발생 이전에 장내 마이크로바이옴 변화가 선행되었음을 시사한다.

#### 4. 고찰 및 추후 연구 방향

최근 마이크로바이옴 연구 결과들은 장내 미생물 군집이 천식과 COPD의 발생 및 진행에 중요한 역할을 한다는 것을 보고하였다. 하지만 동물실험과 인간연구에서 장내 미생물 군집체를 조절하면서 만성 기도질환의 예방 및 치료 효과가 있다는 것을 보여주었으나, 이러한 미생물 조절이 병태생리학적으로 기여하는 원인인지 혹은 일종의 방관자효과(bystander effect) 인지 명확히 규명하지 못하였다. 장내 마이크로바이옴이 면역체계를 어떻게 영향을 끼치는지 여러 가설이 있는데, 대표적으로 대장 상피 세포 성장 및 장벽 기능 유지에 주요한 에너지원인 SCFA, 그 중에서도 부티르산(butyrate)에 대한 연구 결과가 가장 지지를 받고 있다. SCFA의 일종인 butyrate와 propionate, acetate는 M2 대식세포(M2 macrophage), 조절 T 세포(T regulatory cell), 기억면역 T 세포(memory CD8+ T cell)의 G-protein-coupled receptor (GPCR) signaling pathway에 관여하며<sup>19</sup>, 특히 butyrate와 propionate는 GPCR을 통해 수지상세포와 대식세포를 면역조절한다<sup>20</sup>. Propionate, acetate는 소장과 대장에서 모두 발견되지만, butyrate는 대장에서만 발견되며, 천식 마우스 모델에서 butyrate를 경구 투약하였을 때 기도염증을 완화시키고 조절 T 세포 전사체인 FoxP3/CD25도 대조군에 비해 많이 발현되었다<sup>21</sup>. Acetate는 *Bifidobacterium*, *Eubacteria*, *Clostridia*에서 propionate는 *Lachnospiraceae*, *Bacteroides*, *Clostridia*, *Propionibacteria*, *Veilonella*에서 butyrate는 *Clostridia*, *Ruminococci*, *Fusobacteria*, *Faecalibacterium prausnitzii*에서 생성되어 마이크로바이옴과 대사 경로가 각기 다름이 알려져 있다<sup>22</sup>. 그 외에도 공생균 대사물(lipokine (12,13-diHOME), p-Cresol sulfate,  $\gamma$ -Tocopherol, tryptophan), 생체 아민(catecholamine, serotonin, histamine), 선천성 림프구 세포(innate lymphoid cells)과의 상호작용 등이 가설로 제시되고 있다<sup>23</sup>.

현재 만성 기도 질환에서 장내 미생물을 조절해서 치료하고자 하는 방향은 장내 미생물 불균형을 정상 상재균으로 되돌리고, 정상 상재균의 대사물질 생산을 증가시키거나 병원성 마이크로바이옴을 감소시키는 것을 타겟으로 하고 있다. 다만 기도질환의 치료제로 개발되기 위해서는 장내 세균의 조절이 장 점막에 장기적으로 정착하는지 여부, 점막 면역 시스템에 영향을 주는 과정, 식이, 생성되는 대사물질, 항생제 사용 여부, 대변이식 등 다양한 요소가



고려되어야 한다. 장내 미생물의 조성은 동적인 특성으로 인해 최근 이슈가 되고 있는 정밀의학관점에서 개개인마다 치료 방법이 달라야 할 것으로 예상된다. 안전한 균주 배양 환경, 분리 및 추출된 균주의 수율과 생존력, 감염의 문제는 앞으로 마이크로바이옴 치료 분야에서 해결해야 할 도전 과제이다. 장내 미생물군과 대사산물이 기도로 전달되는 정확한 면역학적 경로 기작 규명을 통해 천식과 COPD와 같은 만성기도질환 분야에서 맞춤형 신약이 개발 되길 기대한다.

**Table 1.** Lung and gut microbiota in asthma and COPD using the microbiome sequencing methods

	Endotypes	Site	Changes	Microbiota*
Asthma	T2-high asthma	Lung	Increased	<i>Haemophilus</i> <i>Moraxella</i> <i>Klebsiella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Selenomonas</i>
			Decreased	<i>Streptococcus</i> <i>Gemella</i> , <i>Porphyromonas</i>
	T2-low asthma	Lung	Increased	<i>Tropheryma</i> <i>whipplei</i> <i>Fusobacterium</i> <i>Porphyromonas</i>
			Decreased	<i>Lactobacillales</i> (order)
		Gut	Increased	<i>Prevotella</i> <i>Streptococcus</i> <i>Megasphaera</i> <i>Clostridium</i> <i>Romboutia</i>
			Decreased	<i>Clostridium</i> <i>Lachnospiraceae</i> (family) <i>Oscillospiraceae</i> (family) <i>Bifidobacterium</i> <i>Lactobacillus</i> <i>Akkermansia</i> <i>Roseburia</i> <i>Morganella</i>
COPD		Lung	Increased	<i>Haemophilus</i> <i>Moraxella</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Gemella</i> <i>Campylobacter</i> <i>Granulicatella</i>
			Decreased	<i>Streptococcus</i> <i>Veillonella</i>
		Gut	Increased	<i>Streptococcus</i> <i>Faecalicatena</i> , <i>Oscillibacter</i> , <i>Lawsonibacter</i> , <i>Flavonifractor</i> <i>Streptomyces</i>
			Decreased	<i>Lachnospira</i> <i>Eubacterium</i> <i>Coprococcus</i>



\* The microbiota data were presented based on genus-level classification, and there may have been conflicting results between studies based on confounding factors, such as ethnicity, sample site, medication, and exacerbation status.

## References

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *The Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
2. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *science*. 2012;336(6086):1268-73.
3. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal immunology*. 2019;12(4):843-50.
4. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(11):739-51.
5. Budden KF, Gellatly SL, Wood DL, Cooper MA, Morrison M, Hugenholtz P, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis. *Nature Reviews Microbiology*. 2017;15(1):55-63.
6. Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352(6285):539-44.
7. Van Nimwegen FA, Penders J, Stobberingh EE, Postma DS, Koppelman GH, Kerkhof M, et al. Mode and place of delivery, gastrointestinal microbiota, and their influence on asthma and atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;128(5):948-55. e3.
8. Johnson CC, Ownby DR, Alford SH, Havstad SL, Williams LK, Zoratti EM, et al. Antibiotic exposure in early infancy and risk for childhood atopy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2005;115(6):1218-24.
9. Kim YC, Choi S, Sohn KH, Bang JY, Kim Y, Jung JW, et al. *Selenomonas*: A marker of asthma severity with the potential therapeutic effect. *Allergy*. 2022;77(1):317-20.
10. Huang YJ, Nelson CE, Brodie EL, DeSantis TZ, Baek MS, Liu J, et al. Airway microbiota and bronchial hyperresponsiveness in patients with suboptimally controlled asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2011;127(2):372-81. e3.
11. Gu BH, Choi JP, Park T, Kim AS, Jung HY, Choi DY, et al. Adult asthma with symptomatic eosinophilic inflammation is accompanied by alteration in gut microbiome. *Allergy*. 2023.
12. Sohn KH, Choi S, Jung JW, Choi JH, Cho SH, Yi H, et al. Different inflammatory features of asthma according to gut microbiome enterotype. *Allergy*. 2023.
13. Morris A, Beck JM, Schloss PD, Campbell TB, Crothers K, Curtis JL, et al. Comparison of the respiratory microbiome in healthy nonsmokers and smokers. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(10):1067-75.
14. Opron K, Begley LA, Erb-Downward JR, Freeman C, Madapoosi S, Alexis NE, et al. Lung microbiota associations with clinical features of COPD in the SPIROMICS cohort. *npj Biofilms and Microbiomes*. 2021;7(1):14.
15. Lee SH, Yun Y, Kim SJ, Lee E-J, Chang Y, Ryu S, et al. Association between cigarette smoking status and composition of gut microbiota: population-based cross-sectional study. *Journal of clinical*



- medicine. 2018;7(9):282.
16. Bowerman KL, Rehman SF, Vaughan A, Lachner N, Budden KF, Kim RY, et al. Disease-associated gut microbiome and metabolome changes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Nature communications*. 2020;11(1):5886.
  17. Jang YO, Lee SH, Choi JJ, Kim D-H, Choi J-M, Kang M-J, et al. Fecal microbial transplantation and a high fiber diet attenuates emphysema development by suppressing inflammation and apoptosis. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020;52(7):1128-39.
  18. Liu Y, Teo SM, Meric G, Tang HH, Zhu Q, Sanders JG, et al. The gut microbiome is a significant risk factor for future chronic lung disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2023;151(4):943-52.
  19. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16(9):553-65.
  20. van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends in Microbiology*. 2021;29(8):700-12.
  21. Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, Rhyner C, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy*. 2019;74(4):799-809.
  22. Ramakrishna BS. Role of the gut microbiota in human nutrition and metabolism. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013;28:9-17.
  23. Huang YJ, Porsche C, Kozik AJ, Lynch SV. Microbiome-immune interactions in allergy and asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022;10(9):2244-51.



## 7

## BCO\*: Severe Phenotype or Simple Comorbidity?

\*BCO(Bronchiectasis COPD Overlap)

## 정지예

연세대학교 의과대학, 세브란스병원 호흡기내과

The development of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and conversely, COPD in patients with bronchiectasis are recognized as significant clinical phenomenon. While COPD and bronchiectasis are distinct conditions, they can coexist and interact, leading to an increased burden of symptoms and potentially worse outcomes for affected individuals. The development of both disease in patients is thought to be multifactorial and can result from various mechanisms, including frequent respiratory infections, chronic airway inflammation, and impaired mucociliary clearance. However, diagnosing bronchiectasis-COPD overlap can be challenging because they share similar symptoms and characteristics of both conditions. Therefore, a comprehensive evaluation and assessment are necessary, but there are lack of specific definitions and biomarkers to link COPD and bronchiectasis. A consensus for criteria defining radiological and clinical bronchiectasis in COPD patients is needed.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchiectasis, overlap, comorbidity

Corresponding author: Ji Ye Jung, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-10-3141-2576, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: stopyes@yuhs.ac.kr

## 서론

고령화 사회와 기류제한의 위험 요인들이 다양해지면서 COPD (chronic obstructive pulmonary disease, 만성폐쇄성폐질환)의 유병률과 더불어, 여러 호흡기 감염성 질환으로부터의 치료 성공률과 생존률의 증가, 그리고 흉부 영상 기법의 고도화와 용이한 접근성은 기관지확장증의 유병률을 높이고 있다.

COPD와 기관지확장증은 기침, 가래, 그리고 호흡곤란이라는 공통의 호흡기 증상을 공유하고 있으며, COPD는 폐기능 검사를 이용한 기류제한, 기관지확장증은 흉부 영상 촬영을 통한 구조적 결함을 통하여, 진단을 하게 된다. 두 질환 모두 기관지벽의 변화를 가져오는데, COPD는 기관지확장증에 비해 상대적으로 미미한 변화가 폐 전체에 나타나는 반면, 기관지확장증에서는 발생 원인에 따라서, 국소적/전체적으로 그리고 기관지벽 변화까지도 다양한 범위로 나타난다.



저자들은 COPD와 기관지확장증, 그리고 COPD-기관지확장증 복합으로 있는 경우의 다양한 임상 지표들과 미생물학적인 차이들을 살펴보고, 각 단독 질환에서 존재하는 또 다른 동반질환인지, COPD-기관지확장증 중복질환이라는 또 다른 질환인지에 대해 고찰해보고자 한다.

## 본론

### 1. COPD와 기관지확장증의 병태생리학적인 연결 고리

COPD-기관지확장증 중복 상태가 발생할 수 있는 경우는 3가지로 생각해 볼 수 있다. COPD의 기저질환을 갖고 있는 환자에서 기도 감염이 발생하면, 기도 염증이 유발되는데, 다양한 면역 반응과 적절한 치료에도 세균 박멸을 하지 못하면, 만성적인 세균성 감염으로 기관지 염증이 지속되고, 점액섬모청소가 잘 이루어지지 않으면서, 기관지벽의 손상으로 기관지확장증이 발생할 수 있다. 중등증-중증의 기류제한을 보이는 COPD에서 기관지확장증이 절반에서 관찰이 되었는데, 이들의 약 10년뒤의 흉부 CT를 통해 기관지확장증 발생 및 변화를 살펴보니, 기관지확장증이 없었던 환자의 40%에서 기관지확장증이 새롭게 발생하였고, 기존에 이미 기관지확장증이 있었던 환자의 1/3에서 기관지확장증의 악화가 관찰되었다. 농성 점액의 객담을 배출하고, 잠재적 병원성 미생물이 배양되고, 급성악화로 입원이 많을수록 새로운 기관지확장증 발생 및 기존 기관지확장증 악화가 더 높게 나타났다.(1)

두 번째로는 기관지확장증 환자가 COPD 진단 기준을 충족하는 기류제한을 보일 때이다. 이는 기관지확장증 환자가 흡연을 하면서, 기류제한의 변화를 가져올 수도 있고, 기관지확장증 자체의 변화로 기류제한을 가져올 수도 있다. 따라서, 기류제한의 정도는 BSI (Bronchiectasis Severity Index)나 FACED (FEV<sub>1</sub>, Age, Chronic colonization by *Pseudomonas aeruginosa*, Extension of lobes, Dyspnea) 라는 기관지확장증의 중증도를 나타내는 지표의 주요 인자로 포함되어 있다. 또한 GOLD 2023에서도 기관지확장증과 같이 과거 호흡기 감염으로 인한 구조적 결함을 COPD 발병의 주요 원인 유형 (etiologies) 으로 분류하였다.(2, 3) 마지막으로, COPD와 기관지확장증이 독립적인 질병으로도 공존하여 나타날 수 있다.

### 2. 유병률

COPD 환자들에서 기관지확장증이 동반된 대상자와 기관지확장증 환자중에서 COPD가 동반된 대상자의 유병률은 연구별로 다양하게 보고 되었다. 체계적 문헌 고찰에 따르면, COPD 환자 중 26%~ 69%까지 보고되었다.(4) 그러나, 기저 폐질환 (간질성폐질환, 진폐증, 폐렴, 폐종양, 백일해, 홍역, 결핵의 과거력, 등)을 제외한 COPD 환자에서는 8.1%로 낮았고, 폐기종이 우세한 COPD 환자에서 비우세한 환자들보다 더 높게 보고되었다.(5) 기관지확장증 환자 중에서는 11-24%로 국내에서는 다기관 기관지확장증 코호트 내의 상대적으로 높은 흡연자 비율로 37%로 다소 높게 보고되었다.(6) 그러나, 건강보험심사평가원 환자표본자료를 이용한 인구 기반 유병률은 19.3%로 다른 국가들과 유사하였다.(7) 이처럼, 현재까지 보고된 COPD와 기관지확장증의 유병률은 주요 연구 대상자 기준, 흉부 영상 기준, 기관지 확장증의 정의 등의 다양성, 그리고 후향적 연구가 많다는 제한점들이 있어, 향후에 통일화된 기준으로 전향적으로 살펴볼 필요가 있다.(8)



### 3. 사망에 미치는 영향

메타분석에 따르면, 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 동반되지 않은 COPD 환자보다 1.96배의 높은 사망 오즈비를 보였다.(9) 영국에서 COPD 급성악화로 처음 입원한 환자들의 흉부 CT상 기관지확장증 동반 여부를 후향적으로 살펴보니, 기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 생존기간이 2.6년으로 동반되지 않은 COPD 환자의 3.8년보다 유의하게 짧았다.(10)

유럽에서 진행된 기관지확장증 코호트 연구에서는 기관지확장증 환자 대비 COPD가 동반된 기관지확장증 환자는 2.22배의 사망 위험비를 보였다.(11) 유럽에서 진행한 또 다른 연구에서는 기관지확장증과 동반되는 주요 질환인 류마티스관절염, COPD, 그리고 특발성 기관지확장증 환자들의 사망률을 비교하였고, COPD와 동반된 기관지확장증 환자가 2.47의 오즈비로 가장 높은 사망위험을 보고하였다.(6)

### 4. 주요 임상 지표

#### ㉠ 급성악화

COPD와 기관지확장증 중복 환자들은 단독 질환자들보다 급성악화의 위험이 높은 것으로 보고되었다. COPD 환자 대비, 기관지확장증을 동반한 COPD 환자는 객담 발생의 위험이 2.3배로 높고, 급성악화력도 1.54번 더 많은 것으로 보고 되었다.(4) 급성악화 발생의 위험도도 기관지확장증을 동반한 COPD 환자가 단독 COPD 환자보다 1.97의 오즈비로 높았는데, 응급실 혹은 입원에 대한 보정발생률비는 2.9, 특히 급성악화로 인한 응급실 혹은 입원에 대한 비는 3.88로 가장 높았다. (9) 기관지확장증 환자와 COPD가 동반된 기관지확장증 환자의 급성 악화 비율은 각각 50.8%와 58.8%로 통계적 유의성에는 미치지 못했지만 ( $P=0.067$ ), 중복되어 있는 환자에서 높은 경향을 보였다.(12)

#### ㉡ 기류제한

COPD와 기관지확장증 중복 환자들은 단독 질환자들보다 기류제한 및 폐기능의 저하가 더 많이 관찰되었다. COPD와 기관지확장증 중복 환자는 COPD 단독 환자보다  $FEV_1/FVC\%$ 가 8.05% 낮았고,  $FEV_1\%$ 은 11.1% 낮았다.(4) 중증 기류제한의 위험도도 1.31배의 오즈비로 COPD와 기관지확장증 중복 환자에서 COPD 단독 환자보다 높았고, 폐확산능력은 COPD와 기관지확장증 중복 환자가 COPD 단독 환자보다 낮았다 (29% vs. 41%,  $P < 0.001$ ).(9, 12) 국내 COPD와 기관지확장증 중복 환자에서 기관지확장증 단독 환자보다  $FEV_1$ ,  $FVC\%$ , 그리고  $FEV_1/FVC\%$ 가 모두 낮게 보고되었다.(13)

### 5. 미생물학적인 비교

기관지확장증이 동반된 COPD 환자는 동반되지 않은 COPD 환자보다 잠재적 병원성 미생물 배양 오즈비가 7.33배, 특히 *P. aeruginosa*의 배양 오즈비는 3.5배까지 보고되었다.(4) 또 다른 연구에서는 비전형적인 마이코박테리아 배양도 COPD 환자 대비 기관지확장증 동반한 COPD 환자에서 2.44배 증가하였고, 미생물 배양의 위험도는 기관지확장증의 중증도가 증가할 수록, 독립적으로 증가하였다.(10)



최근에는 마이크로바이옴에 대한 관심이 높아지면서, 기도질환의 대표적인 COPD와 기관지확장증 환자들의 호흡기 마이크로바이옴에 대한 연구 결과가 지속적으로 보고되고 있으며, 현재까지 기관지확장증보다 COPD에서 더 다양한 연구들이 진행되었다.

COPD에서는 감소된 알파-다양성, 급성악화시에 증가하는 *Staphylococcus* 그리고 감소하는 *Veillonella*, COPD 안정기에 우세한 *Haemophilus*가 COPD의 사망과 관련이 있는 마이크로바이옴 요인으로 알려져 있다. *Haemophilus*, *Moraxella*, 그리고 *Pseudomonas*는 COPD 급성악화와 연관이 있다.(14)

기관지확장증에서 사망과 관련한 마이크로바이옴의 연관성은 아직 보고되지 않았지만, *Pseudomonas*와 *Aspergillus*가 우세한 경우 급성악화가 증가하였고, *Pseudomonas*는 가래와 기침 증상의 증가와도 관련이 보고되었다.(14)

그러나, 아직까지 기관지확장증과 COPD의 중복 환자들에서의 마이크로바이옴 특성에 대한 연구는 부족한데, 최근에 이들의 특성을 객담내 마이크로바이옴과 프로테옴 (proteome) 분석으로 내재형 (endotype)을 구분해 보고자 하는 연구가 있었다. 그 결과에 따르면, COPD와 COPD-기관지확장증 간의 일부 분류가 가능해 보였는데, COPD 환자 보다 COPD-기관지확장증 환자에서 proteobacteria의 상대존재 (relative abundance)가 높았고, mucin-5AC와 중성구 탈과립에서 발생하는 단백질질의 발현이 증가되어 있었다. 그에 반면에, COPD 환자는 mucin-5B와 일부 펩티다아제 억제제의 발현이 높았고, 마이크로바이옴의 다양성이 더 컸다. 그러나, COPD-기관지확장증 환자와 기관지확장증 환자는 COPD 환자 보다 중복되는 부분이 많았다.(15)

## 결론

COPD-기관지확장증 중복 질환의 성격을 좀 더 구체화하고 정의하기 위한 자료가 아직 많이 부족한 상태이다. 대부분의 연구에서 COPD와 기관지확장증이 동시에 있는 환자들은 각각의 단독 질환자들보다, 사망률이 높고, 질환의 높은 중증도를 보여주고 있다. 보고 되고 있는 다양한 연구 결과들에서도 정의과 기준이 통일화 되지 않아, 연구 결과 통일의 어려움이 있다. 중복질환에 대한 좀 더 명확한 접근을 위해서는 COPD 환자에서 영상학적으로 그리고 임상적으로 기관지확장증의 동반 기준에 대한 합의가 필요하다. 이러한 환자에서 기관지 확장증의 실제 유병률은 선택 편향의 위험을 최소화하고 COPD와 기관지확장증이 동반된 COPD 환자들을 잘 표현하기 위한 대규모 COPD 코호트를 살펴볼 필요가 있다.

## References

1. Martínez-García MÁ, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalan-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, Agramunt M, Ballestin J, Garcia-Ortega A, Oscullo G, Navarro-Soriano C, Agusti A. Bronchial Infection and Temporal Evolution of Bronchiectasis in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 72: 403-410.
2. Athanazio R, Pereira MC, Gramblicka G, Cavalcanti-Lundgren F, de Figueiredo MF, Arancibia F, Rached S, de la Rosa D, Máiz-Carro L, Girón R, Oliveira C, Prados C, Martinez-Garcia MA. Latin America validation of FACED score in patients with bronchiectasis: an analysis of six cohorts. *BMC Pulmonary Medicine* 2017; 17: 73.
3. Costa JC, Machado JN, Ferreira C, Gama J, Rodrigues C. The Bronchiectasis Severity Index and



- FACED score for assessment of the severity of bronchiectasis. *Pulmonology* 2018.
4. Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: A systemic review and meta-analysis. *International Journal of COPD* 2015; 10: 1465-1475.
  5. Dou S, Zheng C, Cui L, Xie M, Wang W, Tian H, Li K, Liu K, Tian X, Wang X, Zhang Q, Ai X, Che J, Liu Q, Li H, Xiao W. High prevalence of bronchiectasis in emphysema-predominant COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018; 13: 2041-2047.
  6. De Soyza A, McDonnell MJ, Goeminne PC, Aliberti S, Lonni S, Davison J, Dupont LJ, Fardon TC, Rutherford RM, Hill AT, Chalmers JD. Bronchiectasis Rheumatoid Overlap Syndrome Is an Independent Risk Factor for Mortality in Patients With Bronchiectasis: A Multicenter Cohort Study. *Chest* 2017; 151: 1247-1254.
  7. Choi H, Yang B, Nam H, Kyoung D-S, Sim YS, Park HY, Lee JS, Lee SW, Oh Y-M, Ra SW, Kim S-H, Sohn JW, Yoon HJ, Lee H. Population-based prevalence of bronchiectasis and associated comorbidities in South Korea. *European Respiratory Journal* 2019; 54: 1900194.
  8. Polverino E, Dimakou K, Hurst J, Martinez-Garcia M-A, Miravittles M, Paggiaro P, Shteinberg M, Aliberti S, Chalmers JD. The overlap between bronchiectasis and chronic airway diseases: state of the art and future directions. *European Respiratory Journal* 2018; 52: 1800328.
  9. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0150532.
  10. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, Baker EH. COPD-related Bronchiectasis: Independent Impact on Disease Course and Outcomes. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2014; 11: 605-614.
  11. McDonnell MJ, Aliberti S, Goeminne PC, Restrepo MI, Finch S, Pesci A, Dupont LJ, Fardon TC, Wilson R, Loebinger MR, Skrbic D, Obradovic D, De Soyza A, Ward C, Laffey JG, Rutherford RM, Chalmers JD. Comorbidities and the risk of mortality in patients with bronchiectasis: an international multicentre cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2016; 4: 969-979.
  12. Sahin H, Naz I, Susam S, Erbaycu AE, Olcay S. The effect of the presence and severity of bronchiectasis on the respiratory functions, exercise capacity, dyspnea perception, and quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Thorac Med* 2020; 15: 26-32.
  13. Kim SH, Kim C, Jeong I, Lee SJ, Kim TH, Lee CY, Oh YM, Lee H, Kim Y. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated With Decreased Quality of Life in Bronchiectasis Patients: Findings From the KMBARC Registry. *Front Med (Lausanne)* 2021; 8: 722124.
  14. Tiew PY, Jaggi TK, Chan LLY, Chotirmall SH. The airway microbiome in COPD, bronchiectasis and bronchiectasis-COPD overlap. *The Clinical Respiratory Journal* 2021; 15: 123-133.
  15. Huang JT, Cant E, Keir HR, Barton AK, Kuzmanova E, Shuttleworth M, Pollock J, Finch S, Polverino E, Bottier M, Dicker AJ, Shoemark A, Chalmers JD. Endotyping Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Bronchiectasis, and the "Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Bronchiectasis Association". *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 206: 417-426.





**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



## 8

**Biomarkers in Asthma: Integrated utilization with treatable traits**

김소리

전북대학교 의과대학 호흡기·알레르기 내과학교실

Asthma is a diagnosis that comprehensively refers to various disease conditions with heterogeneous pathogenic mechanisms, but there is still a lack of solid confirmation of treatments focused on heterogeneity. Stratification of asthmatic patients based on combined biomarkers and treatable traits and linking them to individualized treatments can be a potentially useful approach to precision medicine for better outcomes. Although current several guidelines consider the use of biomarkers including serum eosinophil count and fractional exhaled nitric oxide, this incorporation of partial precision medicine into a traditional step-ladder therapeutic approach still has remained unsatisfactory. To apply more active and preemptive precision medicine to asthma management, identifying each patient's biomarkers and treatable traits is an essential task. Recent advances in big data management and -omics science, where knowledge of asthma has grown significantly, enable a deeper understanding of the underlying molecular pathways guiding precision medicine through the identification of biomarkers and treatable traits.

Key words: Biomarker; Treatable traits; Omics; Asthma

Corresponding author: So Ri Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju, 54907, South Korea.

Tel: +82-63-250-2475, Fax: +82-63-250-1468, E-mail: sori@jbnu.ac.kr

**서론**

의학용어 ‘천식(喘息, asthma)’은 입을 벌린 채, 숨을 힘들게 내쉬는 것을 의미하는 고대 그리스어 동사 ‘azzein’에서 기원한 것으로 알려져 있고, 고대 그리스 서사시 일리아드에서 짧고 급한 호흡을 묘사하는 단어로 천식이라는 표현이 처음 사용되었다<sup>1</sup>. 또한, 천식이라는 용어는 히포크라테스와 같은 고대 의사들에 의해 의학 문헌에 사용되어 왔으며, 주로 호흡곤란이 주요 증상으로 나타나는 질환을 지칭해 온 것으로 이해되고 있다. 수 세기를 거치면서 의학적 발전과 의료 경험의 축적은 천식에 대한 정의 및 병태 생리를 이해하는 데 많은 기여를 했고, 현재 천식은 기관지에 발생하는 가장 흔하고 대표적인 만성 염증 질환으로 잘 알려져 있다. 과거 주로 증상에만 근거하여 단



일 질환으로 간주하고 접근해 왔던 천식은 최근에는 서로 중복되는 특성을 보이기도 하는 개별적이고 다양한 병인과 병태 생리를 가지는 질환들의 복합체로 이해하고자 하는 개념으로 받아들여지고 있다<sup>2</sup>. 즉, 현재 천식은 다양한 임상적 그리고 생리학적 특성을 보여주는 여러 질환들을 단순하게 정리하여 정의한 포괄적인 진단으로 이해된다<sup>3</sup>. 오랜 기간 동안 많은 임상 의사들과 의학자들은 이와 같은 천식의 개념 변화들을 정립하고 이해해 왔지만, 이러한 개념들은 정작 실제적인 천식의 진단과 치료에 있어 제대로 적용되지 못한 것이 현실이다. 임상 현장에서 활용되는 여러 천식 진료 지침들은 천식 환자들이 개별 환자들마다 구분되는 특성이 존재한다는 사실에는 동의하지만, 증상 완화와 임상적 조절이라는 치료 목표 하에서 천식의 공통 병인 기전이라고 할 수 있는 염증의 조절을 위해 강력한 항 염증효과를 가지고 있는 흡입스테로이드 (inhaled corticosteroid, ICS)를 첫 약물치료 단계에 일괄적 적용하고 있다. 정밀 의학 (precision medicine)은 최근 질병에 대한 개념의 변화에 따른 이상적인 치료적 접근으로 제시되고 있는 방안으로 현재의 치료적 접근 방식이 가지고 있는 한계를 극복하고자 하는 목표를 가지고 있다. 이미 정밀 의학은 암을 포함한 여러 만성 질환에서는 이미 활발하게 적용되고 있기도 하다. 개별화 치료 (personalized medicine) 및 맞춤 의학 (tailored therapy)도 정밀 의학과 그 방향성을 같이 하는 치료적 접근으로 환자 개인의 특성을 고려하고 분류하여 각 개인에게 특화된 치료를 적용함으로써 최대의 효과를 얻고자 하는 것이 그 목표라고 할 수 있다. 이러한 관점에서 가장 우선적으로 필요한 요소가 ‘환자의 적정 분류 및 선별’이라고 할 수 있다. 이를 위해 천식을 다양한 표현형 (phenotype) 및 내재형 (endotype)으로 분류하여 이해하고자 하는 노력이 이루어져 왔고, 이러한 과정에서 바이오마커 (biomarker)의 발굴과 그것의 필요성에 대한 의학적 관심이 증가해왔다. 이와 더불어 오믹스 (omics) 기법의 발달은 이러한 바이오마커 발굴 및 임상적 활용에 보다 가속화를 가져왔고 정밀 의학의 실제적 적용에 많은 기반을 제공해 주고 있다.

본 종설에서는 천식에서 정밀 의학의 적용, 바이오마커 및 치료 가능한 형질 발굴 및 활용, 천식에서 다중 오믹스 기법의 의학 연구 및 임상에 대한 기여 등에 대해서 고찰해 보고자 한다.

## 2. 정밀 의학 영역에서 천식에 대한 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근(treatable traits approach)의 활용

20세기 전반기 동안 질병에 대한 약물 치료는 파울 에를리히 (Paul Ehrlich)의 마법의 탄환 이론 (magic bullet theory)에 의해 강조되었던 하나의 병인 표적을 노리는 치료적 접근이 주를 이루었다고 말할 수 있다. 이러한 접근법의 사례로 당시 우세했던 감염성 질환에 대한 항생제의 개발을 예시로 들 수 있겠다. 20세기 후반에 접어들며, 심혈관계 질환, 당뇨, 암, 만성 기도 질환과 같은 비전염성 질병 (non-communicable disease, NCD)의 우세는 다양한 병인과 특성을 가지는 비전염성 질병들에 대한 일원화된 단일 표적 약제 적용만으로는 그 질병에 대한 치료적 요구를 충족하는 데 한계가 있음을 상기시켜 주었다. 천식의 경우 이러한 한계를 극복하고자 단계별 치료적 접근법을 개발하여 주로 사용해 왔고, 실제로 단계별 상향 (step-up) 및 하향 (step-down) 치료 방식은 천식에 대한 전반적인 치료 성적을 향상시킨 것은 사실이다. 그러나 이러한 치료 방식에도 여전히 한계가 존재한다. 이 치료방식으로도 불만족스러운 치료 성적을 보이는 중증 천식과 같은 환자들이 문제로 대두되고 있으며, 완치 (cure) 또는 임상적 관해 (clinical remission)와 같은 이상적 치료 목표에 도달하는 것은 여전히 묘연한 상태로 있는 것도 사실이기 때문이다<sup>4,5</sup>. 이러한 치료적 미충족 요구 (unmet needs)를 극복하기 위한 새로운 치료적 패러다임을 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근 (treatable traits approach)이라고 말할 수 있겠다<sup>6</sup>.

천식이라는 질환의 복잡성과 다양성을 설명하고자 하는 초기의 노력은 임상적 표현형에 따른 환자의 분류에서 보인다. 표현형은 개체간 차이를 보이는 임상적 의미를 가지는 관찰 가능한 형질로서 기저 병태 생리 연관성과 관



계없이 나타나는 임상적인 특징으로 정리된다<sup>7</sup>. 한편, 내재형이란 용어는 분자생물학적 기전 또는 치료 반응에 의해 기능 및 병리학적으로 정의되는 질병의 하위 유형 (subtype)으로 설명할 수 있다<sup>8</sup>. 표현형 및 내재형으로의 분류는 상당히 유용한 질환의 분류로 천식의 다양성을 이해하는데 도움을 주었다. 그러나 이 두 개념은 상호 배타적인 개념이기에 하위 유형 간 중복되는 특성들이 인정되기 어렵다. 그렇기에 임상 현장에서의 적용에 있어서 실제 많은 질환들이 서로 배타적인 특성만 가지지 않는다는 사실과 상충되는 현실적 문제점에 당면하였다. 이러한 배경에서 새롭게 제시되는 개념이 바로 치료 가능한 형질 (treatable traits)이라고 할 수 있는데, 치료 가능한 형질이란 검증된 바이오마커를 통한 표현형과 내재형으로 식별된 치료적 표적이라고 정리해 볼 수 있다<sup>9</sup>. 여기에서 천식에서 치료 가능한 형질은 단순히 폐에만 국한되지 않는다는 점이 중요하다. 이들은 크게 폐 (pulmonary)영역, 폐 외 (extra-pulmonary)영역 및 행동/위험인자 (behaviors/risk factors)영역 이렇게 3 가지 영역으로 나누어 볼 수 있다<sup>6</sup>. 폐 영역에는 호산구증가증, 호중구증가증, 기류 가역성, 잦은 급성 악화 성향 등이 그 예가 될 수 있고, 폐 외 영역 형질로는 비만, 골다공증, 우울증 및 심혈관 질환 등의 다양한 동반질환 및 합병증 등을 예로 들 수 있다. 행동 및 위험인자 영역의 치료 가능한 형질은 흡연, 흡입기 오용, 낮은 약제 복용 등이 포함될 수 있다. 예시를 통해 이해할 수 있듯 치료 가능한 형질은 한 환자가 여러 형질을 동시에 가질 수 있고, 치료 가능한 형질은 서로 상호 배타적이지 않으며, 아래의 세 조건을 만족하게 될 때 이상적인 치료 가능한 형질로 이해된다. 치료 가능한 형질이 되기 위한 첫 조건은 임상적 관련성이 있어 임상적 의미가 있어야 한다. 즉, 이 형질은 질환의 증상, 예후, 악화 등의 요소들과 연관성을 가진다. 두번째 조건은 식별 및 측정 가능성이다. 즉, 여기에는 기존 바이오마커로 분류되었던 특성을 포함한 형질 식별 표지자 (trait identification markers)를 해당 형질이 가지고 있어야 한다는 것을 의미한다. 이런 형질 식별 표지자는 높은 특이성을 가지는 경우 해당 형질을 포함시키는 방향의 표지자로 (rule-in), 반대로 높은 감수성을 가지는 경우 선별검사를 통해 제외시키는 방향의 (rule-out) 표지자로 활용 가능하게 된다. 마지막 세번째 조건은 치료 가능한 특성으로 특정 치료에 반응성이 있는 형질의 조건을 의미한다. 실제로 이러한 조건을 만족하는 치료 가능한 형질을 설정하고 55명의 중증 천식 환자를 대상으로 진행한 무작위 대조 임상 시험 (randomized controlled trial, RCT) 에서 해당 치료 가능한 형질에 맞추어 개별 치료를 시도한 경우 천식의 조절과 건강 관련 삶의 질이 향상되는 것이 보고된 바 있다<sup>10</sup>.

이런 사례를 고려할 때, 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근은 천식의 정밀 의학에 있어 실용적이고 실제적인 시도가 될 수 있고, 치료 가능한 형질의 발굴 및 개발은 천식의 다양성에서 발생하는 미충족 의료 요구들을 해결하는 데 많은 도움을 줄 수 있는 치료적 접근이 될 수 있음을 알 수 있다.

### 3. 정밀 의학 영역에서 천식 바이오마커의 필요성

바이오마커는 정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표로 정의된다<sup>11</sup>. 앞서 언급한대로, 대부분의 천식 진료 지침은 천식의 중요한 병리 기전으로 염증 반응을 제시하고 있고, 다양하고 복잡한 염증 반응 및 면역 반응의 네트워크가 정밀 의학적 천식의 치료적 접근에 있어서 각각의 표적이 될 수 있음을 반영하고 있지만, 실질적으로 구체화된 염증성 바이오마커의 활용은 진료 지침 상 부족한 상태이다<sup>12</sup>.

최근 정밀 의학에 대한 관심의 증가에 따라 정밀 의학의 실현을 위해 필수적 요소라 할 수 있는 바이오마커에 대한 필요성이 함께 늘어 나면서 많은 연구가 이에 집중된 것도 사실이다. 초기 바이오마커는 체온, 혈압 등의 생리학적 지표를 생각해 볼 수 있다. 이들은 정량적 측정이 가능하고 질병의 임상적 의미를 둘 수 있어 진단적 기준을 제시 할 수 있는 지표가 된다. 천식을 포함한 여러 호흡기계 질환에 있어 폐기능 검사 결과 지표들 역시 생리학적 지



표로서 진단 및 환자의 중증도와 예후 예측에 도움을 줄 수 있는 유용한 바이오마커가 된다<sup>13</sup>. 최근의 바이오마커는 보다 그 범위를 넓혀 염증세포, 유전자, 단백질, 대사체 발현 등의 면역학적 및 염증성 바이오마커를 아우르는 분자 생물학적 지표로 해석되고 있다<sup>14,15</sup>. 즉, 천식환자의 혈액, 객담 및 비강 분비물 등과 같은 검체에서 세포 수준 및 생화학적, 분자적 변화가 측정 가능한 경우 바이오마커로 간주될 수 있다. 최근에는 치료 가능한 형질의 개념 역시 바이오마커 범주로 해석 가능해지면서, 초기의 생리학적 지표, 비만 및 흡연과 같은 임상적 특징 및 영상학적 지표 또한 바이오마커에 포함되는 추세이다. 이미 잘 알려져 있는 천식의 바이오마커인 면역 글로블린 E (Ig E), 혈액 및 객담 호산구 수 및 분획 호기 산화 질소 (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) 등에 덧붙여 여러 알레르기 질환과 함께 친염증성 인자 (pro-inflammatory mediators) 및 유전자, 상피세포 장벽 관련 인자 및 마이크로바이옴 (microbiome) 영역이 잠재적 바이오마커로 적용될 가능성을 가지고 연구가 진행 중인 영역이다. 또한, 현재 사용되는 검체 이외에도 호기 호흡 응축액 (exhaled breath condensate) 및 소변에서의 대사체, 폐 및 기관지 조직 검사 등이 천식에서 바이오마커를 획득할 수 있는 잠재적 검체 대상으로 고려 되고 있다<sup>15</sup>. 이처럼, 최근의 바이오마커가 천식환자의 분류에 있어 내재형을 포함한 다양한 면역 병리 기전을 바탕으로 하는 정량적 지표를 추구한다면, 기존 생리적 지표를 포함한 다양한 표현형 및 개별적 임상 특성은 치료 가능한 형질로 발굴되고 있으므로 이 두 가지 지표의 통합적 활용을 통해 상호 보완적인 효과를 보이게 될 것이다. 그렇게 된다면, 더욱 세밀한 환자 분류 및 치료 반응 예측과의 연계로 이어져 보다 실현가능하고 실용적인 정밀 의학을 제공할 것으로 예상할 수 있다. 이러한 이론적 논의에 덧붙이자면, 실제 진료 현장에서 적용 가능한 바이오마커 (point-of-care biomarkers)는 추가적인 요건을 갖추어야 할 것으로 보인다. 일단 천식 진단에 민감도와 특이도를 갖추고 있어야 하고, 서로 다른 치료를 계획할 수 있는 하위 유형 분류에 활용될 수 있는 기준을 만족해야 한다. 또한 실제 진료에 활용되기 위해서는 지나치게 복잡하지 않은 검사법으로 위험도가 낮은 방법이 적용되어야 하며 검사에 대한 비용 효율성이 확보되어야 할 것이다. 다양한 하위 유형의 천식만을 특화 대상으로 하는 치료제가 개발되고 있는 현 추세에서 이들의 치료적 효과를 반영할 있는 지표로서 임상 시험에서 활용 될 수 있는 기준을 충족하는 것이 중요하며, 동물 실험 등의 전임상 연구 결과 등에서 병인 기전을 확립할 수 있는 지표로서의 요건도 필요하다. 무엇보다도 정량 지표 결과가 재현성 있게 발현되고 신속한 결과 확인이 가능할 수 있어야 하는 점도 임상 진료에 활용하는데 있어 요구되는 바이오마커의 요건이 된다<sup>16</sup>.

현재 천식 환자를 하위 유형으로 분류 후 해당 환자들에게 차별적으로 사용할 수 있도록 승인된 생물학적 제형 (biologics)의 적용이 정밀 의학의 임상적 활용의 첫 단계로 보인다. 가장 유용하게 활용되고 있는 환자 분류 방식은 type 2 천식과 non-type 2 천식으로의 면역학적 접근이고, 이러한 환자의 분류에는 혈액 및 객담 호산구 수, 분획 호기 산화 질소, 혈청 면역 글로블린 E가 바이오마커로 활용된다<sup>17,18</sup>. 이들 바이오마커는 상기 언급한 진료실에서 활용 가능한 바이오마커의 요건을 상당히 갖추고, 여러 임상 시험에서 활용된 바 있다. 즉, 현재 여러 천식 진료 지침은 단계별 치료 접근을 적용하여 천식환자의 치료를 일괄적으로 제안하고 있지만, 생물학적 제형 사용 부분에 있어서는 상기 언급한 바이오마커 및 임상적 특성과 생리학적 지표를 포괄한 치료 가능한 형질들을 조합하여 사용을 결정을 하는 방식으로 정밀 의학적 치료 접근을 부분적으로 수용하고 있는 추세이다. 이처럼 부분적으로 적용되고 있는 정밀 의학이 전체 천식 환자의 초기 치료 단계부터 활용 되기 위해서는 환자의 증상발생 이후 그 정도에 따른 수동적 단계별 접근보다는 적극적이고 선제적인 분류와 환자의 치료 적용 여부를 결정하게 해 줄 수 있는 검증된 바이오마커의 발굴 및 확립이 절실하게 요구된다.



#### 4. 다중 오믹스 분석(multi-omics analysis)을 활용한 천식 바이오마커 개발 연구

오믹스 (Omics)란 궁극적으로 생명 활동을 이해하기 위해 대규모 데이터 및 정보에 초점을 둔 생명 과학의 한 연구 분야로 정의할 수 있다. 즉, 어떤 생물학적 기능 구성에 포함된 분자적, 구조적 및 기능적 요소 연구를 포괄하는 접근법이라고 말할 수 있다. 오믹스는 유전체, 전사체, 후생유전체, 단백질, 대사체, 엑스포좀 (exposome), 마이크로바이옴 연구 방식 종류로 구분해 볼 수 있고, 이 중 유전체 및 전사체 연구는 비교적 표준화가 많이 진행되어 암 진단과 예방과 같은 임상에 활용되고 있기도 하다<sup>19,20</sup>.

천식 및 여러 알레르기 질환들은 여러 다양한 내재형의 복합체로 이해되는 만성 염증성 질병 상태로 이들은 환경적 및 유전적 영향을 받아 보다 더 다양하게 진행하고 발달하게 된다. 이러한 복잡한 병인 기전 및 영향 인자들을 고려할 때 이들 질환을 이해하는 데 있어 오믹스 연구는 질환과 관련되는 병태생리과정과 생화학적 체계를 이해하는데 적합하다고 볼 수 있다. 덧붙여, 오믹스 기법은 바이오마커의 기능적 선별과 검증에 기여하여 천식에 대한 임상적 활용도가 기대되는 연구 기법이라고 할 수 있다<sup>21</sup>. 천식에서도 유전체, 후생 유전체 및 전사체 연구 진행이 비교적 이루어진 상태로, 여러 천식과의 관련성을 보이는 표적 후보 유전자 및 전사 유전자들이 발굴되어 전임상 연구 등에서 적용되고 있다. 현재 사용되고 있는 오믹스 기법을 간단히 요약해 보자면, 우선 유전체 연구인 게놈 (genome) 분석은 생어 염기서열 분석 (Sanger sequencing), 전장 유전체 연관분석 (Genome wide association study, GWAS) 및 차세대염기서열분석 (Next-generation sequencing, NGS)에 의해 수행되며 이를 통해 천식과 관련된 것으로 ORMDL3, IL-33, IL-5/-13 및 SMAD3 등을 포함한 여러 유전자들이 제시되기도 하였고, 역시 유전체 연구 적용은 유전자의 약물 반응에 대한 영향 등의 정보를 제공할 수 있는 연구 분야로 주목 받고 있기도 하다<sup>22</sup>. 후생 유전체 연구는 히스톤 (histone)에 의해 영향을 받는 유전자 발현 조절과 같은 디옥시리보핵산 (Deoxyribo nucleic acid, DNA) 자체 또는 DNA 관련 단백질의 가역적인 화학적 변형 게놈 분석연구라고 할 수 있고, 염색체 구조 변화를 파악하는 hiChIP 기법, 염색질 접근성 연구를 위한 ATAC 시퀀싱, 히스톤 변화 평가를 위한 질량 분석법 (mass spectrometry) 및 CUT & RUN 기법, DNA 메틸화에 대한 TAB 시퀀싱 (TAB-seq) 및 whole genome bisulfite sequencing (WGBS) 기법이 활용되며, 주로 DNA 메틸화 변화를 보인 여러 CpG 들의 천식과의 연관성이 보고된 바 있다. 천식의 전사체 연구는 특정 세포 또는 조직 검체에서 모든 유형의 리보핵산 (Ribonucleic acid, RNA)의 발현 관련 정보 수집을 하는 과정이라고 할 수 있으며, 최근에는 조직보다 단일 세포 RNA 시퀀싱 군집 분석 (clustering analysis)이 전임상 및 임상 연구에 활용되어 천식과 연관된 유전자 목록 정보확보에 많은 도움을 주고 있다. 단백 분석은 천식 환자의 기관지-폐포 세척액 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF), 폐조직, 혈청 및 객담 등 시료를 이용하여 질량 분석 기법으로 MUC5AC 와 같은 여러 바이오마커 후보 물질을 획득한 연구 기법이기도 하다. 대사체 연구는 살아있는 유기체 내 조직 및 세포에서의 대사산물을 대상으로 이루어지는 연구로 주로 구조 정보를 제공할 수 있는 질량 분석과 핵자기공명 (nuclear magnetic resonance, NMR) 분석 기법이 이용된다. 일정 데이터 처리 후 가능성 있는 대사물을 선별하고 다시 기존의 데이터베이스 정보와 비교를 통해 바이오마커 후보물질로 제시하는 경우가 많고, 최근 천식 환자에서 몇몇 변형된 아미노산, 퓨린 등이 관련 대사체 바이오마커 후보로 보고되기도 했다<sup>23</sup>. 엑스포좀 분석은 미생물 감염 및 마이크로바이옴과 같은 유기체 내부적 영향 분석 및 외부 엑스포좀으로 분류되는 식생활, 스트레스, 생활습관, 사회경제적 상태, 대기질 및 대기 오염 물질, 기후 등의 다양한 영향을 분석하는 연구 방법으로 다중 오믹스 분석을 통해 평가된다고 할 수 있다.

여러 연구 결과에서 볼 수 있듯이 현재까지 단일 오믹스 분석에서 확인된 바이오마커는 천식의 다양한 내재형을 정의하는데 충분하지 않을 수 있으며, 실제로 오믹스 기법을 통해 발굴된 바이오마커 후보물질들 중에서는 현재까지 임상 진료 및 천식 환자 관리에 사용될 수 있는 바이오마커 (point-of-care biomarkers)로 정립된 예는 없



다. 이는 천식의 병인 이해와 치료에 대한 반응 예측 등을 위해서 단일 오믹스가 아닌 통합적 오믹스 (integrated omics) 분석의 사용이 필요함을 강조한다. 지금까지의 다중 오믹스 또는 통합적 오믹스 분석은 필요에 따라 부분적으로 사용되어 왔다고 할 수 있다. 여기에는 분석 자체의 높은 비용 및 기술력, 임상적 활용법의 부재와 같은 장벽들이 존재했으나, 최근 오믹스 데이터 생산 비용의 감소 및 방법론의 다양한 발전은 통합적 오믹스 분석이 임상에서 활발히 사용되는 것을 기대하게 한다. 물론 이를 위해서는 오믹스 분석 기법의 표준화 및 재현성의 문제를 극복하고 전임상 및 임상 연구 결과, 그리고 출생 및 환자 코호트 (birth and patient cohort) 빅데이터 분석과의 접목과 그 적용의 반복적 과정을 통해 정밀 의학에 적용 가능한 바이오마커 개발 노력이 함께 요구된다.

## 5. 실제 임상에서의 천식 바이오마커 활용 현황과 한계

지금까지 천식의 바이오마커 필요성과 연구 개발 기법 등에 대해 고찰해 왔고, 많은 연구 결과를 소개했지만, 아쉽게도 현재 우리는 천식의 실질적 관리에 있어 완벽한 바이오마커를 가지고 있다고 할 수는 없다<sup>24</sup> (표 1).

Table 1. Comparison of the characteristics of biomarkers in ashtma<sup>†</sup>

Biomarker	Diagnostic	Predictive	Dynamic	Stable
Ig E				
Specific Ig E				
Eosinophils				
Neutrophils				
Fraction of exhaled nitric oxide				
Eosinophil peroxidase				
Bromotyrosine				
Stem cell factor/KIT*				
Urinary leukotriene E4				
Periostin				
Single nucleotide polymorphisms				

\* KIT, proto-oncogene receptor tyrosine kinase

<sup>†</sup> This table is modified from reference 24. The gray shadow indicates the characteristic of each biomarker.

다만, 중증 천식에서 활용이 제시되고 있는 바이오마커들이 있고, 이들 중에서도 임상에서 활용 가능한 바이오마커들은 주로 type 2 천식에 대한 바이오마커들로서 혈청 면역 글로블린 E, 분획 호기 산화 질소, 혈액 호산구 수치가 이에 해당한다<sup>25,26</sup> (표 2). 게다가 현재 사용 중이거나 잠재적 가능성이 있다고 판단할 수 있는 바이오마커도 비특이성, 여러 외부 요인에 의한 영향, 검사 진행에 따르는 시간 소모 및 복잡한 기술과 같이 여러 개선점의 마련이 요구되는 단점이 있는 것 역시 사실이다.



Type 2 천식에 대한 잠재적 바이오마커로는 혈액 내 호산구 단백질 호산구 양이온 단백질 (eosinophilic cationic protein, ECP), 호산구 유래 신경 독소 (eosinophil-derived neurotoxin, EDN), 주염기단백질 (major basic protein, MBP) 및 반응성 산소종 (reactive oxygen species, ROS), Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), osteopontin 등의 호산구 활성화 지표들과 객담 내 사이토카인, 호산구 과산화효소 (eosinophilic peroxidase, EPO), 호기 호흡 응축액 내 산화질소 산물 및 호기 온도가 제시되기도 한다. 소변 검체에서 브로모티로신 (bromotyrosine) 역시 가능성 있는 type 2 바이오마커로 알려져 있고, 특히, 소변 내 프로스타글란딘 D2 (PGD2)와 류코트리엔 E4 (LTE4)는 아스피린 유발 천식에 대한 바이오마커로 제시되고 있다<sup>27</sup>. 한편, non-type 2 바이오마커의 경우 IL-8과 관련된 일부 miRNA와 혈액 내 IL-1, -6, -8, -17, 뇌유래신경영양인자 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), folliculin, 골수세포형과산화효소 (myeloperoxidase, MPO), 호중구 엘라스테아제 (neutrophil elastase, NE)와 종양괴사인자 (tumor necrosis factor, TNF)- $\alpha$ 가 바이오마커로서의 가능성이 연구 중에 있다고 할 수 있지만, type 2 바이오마커와 달리 임상에 활용 가능한 non-type 2 바이오마커는 전무한 상태이고, non-type 2 천식에 대한 효과적 생물학적 제형도 아직 사용되고 있지 못한 것이 현실이다.

**Table 2.** Recommend criteria for the use of biologics for patients with severe asthma in clinical asthma guidelines<sup>¶</sup>

Biologic	Target	GINA <sup>†</sup> 2022		ERS <sup>†</sup> and ATS <sup>†</sup> 2019	
		Allergic	Eosinophilic	Allergic	Eosinophilic
Omalizumab	Ig E	Sensitization on SPT*/Specific Ig E; Prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC $\geq$ 260 cells/ $\mu$ L; FeNo $\geq$ 19.5 ppb	No specific recommendation
Mepolizumab	IL-5	No specific recommendation	BEC* $\geq$ 150 or $\geq$ 300 cells/ $\mu$ L; prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150 cells/ $\mu$ L; prior exacerbation; OCS-dependent patients
Reslizumab	IL-5	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150 or $\geq$ 300 cells/ $\mu$ L;	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150 cells/ $\mu$ L; prior exacerbation; OCS-dependent patients
Benralizumab	IL-5R	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150/ $\geq$ 300 cells/ $\mu$ L; Prior exacerbation in previous 12 months	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150 cells/ $\mu$ L; Prior exacerbation; OCS-dependent patients
Dupilumab	IL-4R	No specific recommendation	BEC $\geq$ 150 cells or $\mu$ L or FeNO* $\geq$ 25 ppb; prior exacerbation in previous 12 months OCS*-dependent patients	No specific recommendation	Recommended

\* SPT, Skin prick test; BEC, Blood eosinophil count; FeNO, Fractional exhaled nitric oxide, OCS; Oral corticosteroid

<sup>†</sup>GINA, Global Initiative for Asthma; ERS, European respiratory society; ATS, American thoracic society

<sup>¶</sup>This table is modified from reference 26.



## 6. 결론

결론적으로, 천식은 다양한 병인 기전을 가지는 여러 질환을 포괄적으로 지칭하는 진단으로서 그 치료에 있어 획일화 되고 단순화된 현재의 단계적 치료적 접근은 많은 한계를 보이고 있고, 이를 통해 만족스러운 의료적 중재 혜택을 받을 수 없는 많은 환자들이 있는 것이 현실이다. 정밀 의학 및 치료 가능한 형질에 대한 중점적 접근은 결국 치료의 유익성/위해성 비율을 개선하는 것을 통해 적합한 환자에게 정확하면서도 특화된 치료를 적용해, 불필요한 약제 부작용은 최소화하고 약물의 효능과 안전성을 극대화하는 것이 그 목표가 될 것이다. 따라서, 초기부터 환자를 분류하고 약물 치료를 개별적으로 적용하는 것이 중요해진다고 할 수 있다. 현재의 임상 지침에서도 흡입스테로이드를 주로 하는 광범위한 항 염증 치료에 반응하지 않는 천식환자는 혈액 호산구 및 분획 호기 산화 질소를 포함한 현재 사용 가능한 바이오마커를 활용하여 적절한 분류를 시도하여 생물학적제형 사용에 적합한지 평가하는 것을 권고하고 있다. 하지만, 이러한 단계적 치료 접근에서 부분적 정밀 의학의 치료적 접근은 여전히 해결할 수 없는 의료 문제를 그대로 안고 가고 있는 것도 사실이다. 따라서, 보다 능동적이고 선제적인 정밀 의학을 천식의 치료 과정에 적용하는 것은 시급한 과제일 것이다. 정밀 의학의 실제적 적용에서 필수 요소는 바이오마커와 치료 가능한 형질을 선별하고 확립하는 것으로 다중 오믹스 연구 기법 및 전임상과 임상 연구 결과와 코호트 분석을 통한 빅데이터 분석으로의 통합적 접근 방식은 바이오마커 및 치료 가능한 형질 개발에 매우 유용한 도구가 될 수 있을 것으로 기대된다.

## References

1. Marketos SG, Ballas CN. Bronchial asthma in the medical literature of Greek antiquity. *J Asthma*. 1982;19(4):263-9.
2. Wenzel SE. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes. *Lancet*. 2006;368(9537):804-13.
3. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med*. 2012;18(5):716-25.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I, Bénamara C, Weatherall M, Beasley R. Trends in international asthma mortality: analysis of data from the WHO Mortality Database from 46 countries (1993-2012). *Lancet*. 2017;390(10098):935-45.
5. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
6. McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
7. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):598-604.
8. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet*. 2008;372(9643):1107-19.
9. 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(2):410-9.
10. McDonald VM, Clark VL, Cordova-Rivera L, Wark PAB, Baines KJ, Gibson PG. Targeting treatable



- traits in severe asthma: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*. 2020;55(3).
11. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials*. 2001;22(5):485-502.
  12. Ray A, Camiolo M, Fitzpatrick A, Gauthier M, Wenzel SE. Are We Meeting the Promise of Endotypes and Precision Medicine in Asthma? *Physiol Rev*. 2020;100(3):983-1017.
  13. Tan DJ, Lodge CJ, Walters EH, Lowe AJ, Bui DS, Bowatte G, et al. Biomarkers of asthma relapse and lung function decline in adults with spontaneous asthma remission: A population-based cohort study. *Allergy*. 2023;78(4):957-67.
  14. Fouka E, Domvri K, Gkakou F, Alevizaki M, Steiropoulos P, Papakosta D, et al. Recent insights in the role of biomarkers in severe asthma management. *Frontiers in Medicine*. 2022;9.
  15. Narendra D, Blixt J, Hanania NA. Immunological biomarkers in severe asthma. *Semin Immunol*. 2019;46:101332.
  16. Bartminski G, Crossley M, Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Expert Rev Mol Diagn*. 2015;15(3):415-30.
  17. Alving K, Diamant Z, Lucas S, Magnussen H, Pavord ID, Piacentini G, et al. Point-of-care biomarkers in asthma management: Time to move forward. *Allergy*. 2020;75(4):995-7.
  18. Diamant Z, Vijverberg S, Alving K, Bakirtas A, Bjermer L, Custovic A, et al. Toward clinically applicable biomarkers for asthma: An EAACI position paper. *Allergy*. 2019;74(10):1835-51.
  19. Karczewski KJ, Snyder MP. Integrative omics for health and disease. *Nat Rev Genet*. 2018;19(5):299-310.
  20. Yadav SP. The wholeness in suffix -omics, -omes, and the word om. *J Biomol Tech*. 2007;18(5):277.
  21. Radzikowska U, Baerenfaller K, Cornejo-Garcia JA, Karaaslan C, Barletta E, Sarac BE, et al. Omics technologies in allergy and asthma research: An EAACI position paper. *Allergy*. 2022;77(10):2888-908.
  22. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):43-60.
  23. Villaseñor A, Eguiluz-Gracia I, Moreira A, Wheelock CE, Escribese MM. Metabolomics in the Identification of Biomarkers of Asthma. *Metabolites*. 2021;11(6).
  24. Carr TF, Kraft M. Use of biomarkers to identify phenotypes and endotypes of severe asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018;121(4):414-20.
  25. Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamant Z, Eiwegger T, Fokkens WJ, et al. Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2020;75(12):3039-68.
  26. Oppenheimer J, Hoyte FCL, Phipatanakul W, Silver J, Howarth P, Lugogo NL. Allergic and eosinophilic asthma in the era of biomarkers and biologics: similarities, differences, and misconceptions. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2022;129(2):169-80.
  27. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in Different Asthma Phenotypes. *Genes (Basel)*. 2021;12(6).





**폐쇄성폐질환 연구원**  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)



## 9

## Biologic Therapy in Severe Asthma

김주희

한림대학교의과대학 한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과

## 서론

천식은 기도염증과 기도과민증, 간헐적인 기도수축을 특징으로 하는 만성 기도 질환으로, 전 세계적으로 3억 명 가량의 사람들이 이환되어 있다.<sup>1)</sup> 대부분의 천식 환자들은 흡입 스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS) 기반의 항염증제 또는 지속형 베타자극흡입제(long acting beta agonist, LABA)를 추가한 복합제로 효과적으로 증상이 조절된다. 그러나 치료단계를 올려도 증상이 잘 조절되지 않고 천식 악화가 반복되거나 폐기능 감소가 진행하는 환자군이 존재한다. 2021년 이후 GINA 에서는 이와 같은 환자군을 잘 조절되지 않은 천식(uncontrolled asthma)/난치성 천식(difficult to treat asthma)/중증천식(severe asthma)으로 분류하여 경증-중등증 천식과는 다르게 접근할 것을 권고하고 있다.<sup>1)</sup> 이들은 경증-중등증 천식에 비해 약제의 사용이 많고, 천식악화로 인한 외래와 응급실 방문 및 입원이 빈번하여 의료비 지출이 높다<sup>2)</sup>. 지난 10여년간 난치성 천식 환자를 대상으로 하는 새로운 약제들이 개발되고 시장에 도입되어 난치성 환자들의 천식 증상이 호전되고 삶의 질이 개선되는 등의 효과를 보이고 있다.<sup>3,4)</sup> 따라서 본 원고에서는 중증천식의 새로운 치료약제인 생물학적 제제를 중심으로 해서 대규모 임상시험결과 및 실제임상근거(real-world data) 관련 논문 등을 정리해서 (Table 1) 진료현장에서 효과적으로 사용할 수 있는 방안에 대해 알아보려고 한다.

## 본론

## 1. 중증천식의 정의

2014년 유럽호흡기학회/미국흉부학회(European Respiratory Society/American Thoracic Society, ERS/ATS) 진료지침에 따르면, 천식 조절을 위하여 고용량 흡입 스테로이드와 2차 조절제의 사용이 필요하거나 전신 스테로이드의 사용이 1년에 50% 이상 필요하거나 생물학적 제제 사용이 필요한 천식 또는 그럼에도 불구하고 조절되지 않는 천식을 중증 천식으로 정의하고 있다.<sup>5)</sup> ERS/ATS 진료지침에서 ‘조절되지 않는 천식’은 다음 4가지 중 1가지를 만족하는 경우로 정의하였다. 1) 낮은 증상 조절: Asthma control questionnaire (ACQ) >1.5 또는 Asthma control test (ACT) <20, 또는 GINA 진료지침의 ‘조절 안됨’인 경우, 2) 3일 이상 전신 스테로이드 치료가 필요한 천식 악화가 연 2회 이상 발생한 경우, 3) 천식 악화로 인하여 병동이나 중환자실에 입원하거나 기계호흡이 필요한 정도의 심한 천식 악화가 연 1회 이상 있는 경우, 4) 기관지확장제 투여 후에도 기류제한(FEV1 <80%)이 지속되는 경우로 제시하였다.

반면, GINA 2022에서는 ‘잘 조절되지 않는 천식’과 ‘난치성 천식’을 아래와 같이 정의하고 있다. ‘잘 조절되지 않



는 천식'은 잦은 천식 증상이 있거나 자주 증상완화제를 사용하는 경우, 천식으로 인한 활동 제한이나 야간 증상으로 천식 증상이 '조절 안됨' 상태인 경우 또는 1년에 2회 이상 경구 스테로이드를 요하는 천식 악화 또는 1년에 1회 이상의 입원치료를 요하는 심한 천식 악화가 있는 경우로 정의하였고, '난치성 천식'은 GINA 4-5단계의 치료(중간용량 또는 고용량 흡입 스테로이드와 2차 조절제, 또는 전신 스테로이드 유지)가 필요하거나 이 치료에도 조절되지 않는 천식으로 부적절한 흡입기 사용, 낮은 약물 순응도, 흡연 또는 조절되지 않는 동반 질환이나 악화인자, 부정확한 진단 등에 의해 천식 치료에 어려움이 있는 경우를 포함한다.<sup>1)</sup> 반면 '중증천식'은 최적화된 고용량 흡입 스테로이드/지속 베타2 항진제 치료에 대한 높은 순응도와 천식유발인자 조절에도 불구하고 조절되지 않거나 고용량의 천식 약물을 줄이면 악화되는 천식으로 난치성 천식의 일부에 해당한다고 할 수 있다.

## 2. 중증천식의 병인기전

천식은 다양한 표현형을 가지고 있는 이질적인 질환군으로 정의되는데, 중증천식 역시 다양한 표현형을 가지고 있는 질환으로 설명한다. 군집분석과 같은 통계학적 연구기법이 도입되면서 임상적인 표현형에 대한 분류가 이루어졌고 중증천식의 대표적인 표현형으로는 조기발생 알레르기성(early onset severe allergic asthma), 후기발생 호산구성(late-onset severe eosinophilic), 후기발생 호중구성(late-onset neutrophilic) 천식 혹은 비만관련 중증천식(obesity-related) 등이 있다.<sup>6,7)</sup> 반면 표현형에 따라 구별되는 병태생리를 내재형(endotype)이라고 하며, 현재 중증천식에서는 T2-high 와 T2-low 두가지의 endotype으로 크게 구별할 수 있다.<sup>8,9)</sup>

T2-high endotype 에서는 Th2 세포이외에 group 2 innate lymphoid cell (ILC2) 에서 분비되는 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13과 같은 사이토카인이 중요한 역할을 담당하며, 기도상피세포에서 분비되는 alarmins, 즉 thymic stromal lymphopoietin (TSLP), IL-25, IL-33은 ILC2 세포를 자극하여 T2 염증성사이토카인, 즉 IL-5, IL-13 을 증가시킨다.<sup>10)</sup> IL-5는 호산구의 동원, 성숙, 생존에 필수적인 사이토카인이며, IL-4와 IL-13은 혈관 내피의 부착수용체를 증가시켜 호산구가 조직에 침투하도록 돕는다. 또한 IL-4는 B세포에서 IgE를 생성하도록 하고, IgE는 비만세포에 결합하여 알레르겐과 함께 작용하여 비만세포 탈과립을 유도하고, 기도 염증과 상피세포, 점액샘, 기도 평활근 등을 활성화시킨다. IL-13 역시 기도 평활근 과민성과 점액 과생성에 관여한다. T2-low endotype 에서는 인터페론 감마(interferon-gamma)를 생성하는 Th1, ILC1과 IL-17 및 IL-22를 발현하는 Th17, ILC3 등의 면역 반응이 포함되며 이들은 주로 호중구의 증가와 스테로이드 저항성과 관련이 있다.<sup>11)</sup> T2-high에 비해서는 아직 밝혀지지 않은 부분이 많고 치료제 개발의 진전이 크지 않지만, 중증천식의 주요한 미충족 수요로 향후 정밀한 연구와 약제개발이 필요한 영역이다.

## 3. 생물학적제제

### 1) Omalizumab

Omalizumab (Xolair; Novartis, Basel, Switzerland)은 미국 식품의약품안전처 (U.S. Food and Drug Administration (FDA)로부터 처음으로 중증천식 적응증으로 승인을 받은 생물학적 제제이다. 대표적인 3상 임상연구인 EXTRA에서는 850명의 중증 알레르기천식 환자를 대상으로 48주간 진행되었는데 치료군의 ACQ 와 AQLQ(asthma related quality of life questionnaire) 의 호전과 약 25%의 악화감소 효과를 보고하였다.<sup>12)</sup> 또한 호기산화질소 농도(fractional exhaled nitric oxide, FeNO) (19.5 ppb 이상), 말초혈액 호산구(260/ $\mu$ L 이상),



혈청 페리오스틴(perioestine, 50 ng/mL 이상)치가 높았던 경우 omalizumab에 반응이 좋았고 급성 악화 빈도도 감소하였다.<sup>12)</sup> 이후 진행된 Real-world effectiveness study에서는 omalizumab 사용군에서 12개월간 250 mL의 폐기능 개선과 59% 악화감소 및 41% 경구 스테로이드 사용량의 감소를 보고한 바 있다.<sup>13)</sup>

omalizumab의 부작용으로 매우 낮은 빈도 (0.09%)로 아나필락시스가 보고된 바가 있어 초기 투여 시에는 2시간 동안, 이후에는 30분간 관찰하는 것을 권장하고 있다.<sup>14)</sup> 또한 2003년에 1-3상 연구 데이터를 이용하여 시행한 메타 분석에서 omalizumab을 사용한 환자군에서 종양이 발생한 보고가 있었으나 (치료군 0.5% vs. 대조군 0.2%), 4상 연구 환자 데이터를 추가한 메타 연구와 코호트 연구에서 종양 발생에 대한 우려는 없는 것으로 나타났다.<sup>15,16)</sup> 또한 2020년 발표된 EXPECT연구에서는 omalizumab 투여를 받은 중등증-중증 산모천식 환자군에서 선천성 기형의 위험이 증가하지 않음을 확인하였다.<sup>17)</sup> 이를 근거로 omalizumab은 FDA pregnancy category B로 분류되고 있으나, 그럼에도 불구하고 산모에서 omalizumab 사용은 권장하고 있지 않다.

## 2) Anti IL-5/5 receptor antibody

### ㉠ Mepolizumab

Mepolizumab (Nucala; GlaxoSmithKline, London, UK)은 18세 이상 호산구성 중증 천식 환자에 대한 추가 치료로 승인을 받은 약제이다. Mepolizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론항체로 호산구성 염증을 억제하고 객담과 혈액에서 호산구의 수를 감소시킨다. 대표적인 3상 연구인 MENSA에서는 고용량의 흡입 스테로이드를 사용함에도 불구하고 조절되지 않고 반복적으로 급성 악화가 있는 호산구성 중증천식 환자들을 대상으로 mepolizumab 추가하였을 때 위약군과 비교하여 시험군(75mg 정맥주사, 100mg 피하주사)에서 47-53%의 급성 악화의 감소를 보였다( $P<0.001$ ).<sup>18)</sup> 응급실 방문이나 입원이 필요한 중증 급성악화의 경우 정맥투여군은 32% ( $P=0.030$ ), 피하 투여군은 61% ( $P=0.020$ )의 감소를 보였다. 이외에 삶의 질과 천식 조절점수도 유의하게 개선되었고, 약 100 mL의 폐기능개선도 확인되었다. 또한 경구스테로이드를 복용하는 중증 천식환자를 대상으로 한 SERIUS 연구에서 치료군에서 대조군에 비해 약 50%의 스테로이드 용량을 감량할 수 있었다 ( $P=0.008$ ).<sup>19)</sup> 이후 안전성과 효과를 확인하기 위한 COSMEX 연구에서는 투여 후 최장 172주까지 관찰하였으며 mepolizumab 투여를 받은 환자들의 연간 평균 악화 발생률은 연간 0.93회, 입원이나 치료가 필요한 중증악화는 연간 0.13회로 확인되었다.<sup>20)</sup> 부작용으로는 상기도 감염, 천식악화, 기관지염 등이 있었으나 유의한 중대한 이상반응은 발견되지 않았다. 다국적, 전향적 관찰 연구인 REALITI-A 연구에서도 2년간의 추적기간 동안 77%의 악화감소와 50% 경구 스테로이드 감량효과를 확인하였고 새로운 이상반응은 확인되지 않았다.<sup>21)</sup>

### ㉡ Reslizumab

Reslizumab (Cinqair; Teva Respiratory, Frazer, PA, USA)은 18세 이상의 호산구성 중증 천식에 대한 추가 치료로 승인을 받은 생물학적 제제이다. Reslizumab은 IL-5에 대한 인간화 단클론항체로 호산구 염증을 감소시키는 효과를 보인다. Castro 등의 3상 연구에서 reslizumab은 흡입 스테로이드로 잘 조절되지 않는 말초혈액 호산구 증가증( $400 \text{ cell}/\mu\text{L}$  이상)을 동반한 천식 환자에서 위약군과 비교하여 천식의 급성 악화의 빈도를 약 50% 줄이고 110 mL의 폐기능 개선효과 및 천식 관련 점수와 삶의 질 점수를 유의하게 호전시키는 것으로 확인되었다.<sup>22)</sup> 그러나 reslizumab 관련하여 경구스테로이드 감량에 대한 연구는 보고된 바가 없다. Murphy K. 등이 진행한 공개연장 연구(open-label extension) 연구에서는 24개월 추적관찰을 하였고, Castro와 유사하게 약 90 mL의 FEV1 개선 및 ACQ, AQLQ 호전을 보였고 유의한 이상반응은 관찰되지 않았다.<sup>23)</sup>



### ㉓ Benralizumab

Benralizumab (Fasenra; AstraZeneca, Cambridge, UK)은 IL-5 수용체의  $\alpha$  소단위에 결합하는 인간화 단클론항체이다. Benralizumab은 항체 의존 세포독성을 통해 호산구의 세포자멸사를 유도하고, IL-5R $\alpha$ 아단위 (IL-5 receptor  $\alpha$  subunit)를 발현하는 세포를 효율적으로 억제한다. 3상 연구인 CALIMA 와 SIROCCO 에서는 중간용량 이상의 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 사용하고 있는 환자에서 benralizumab 30 mg을 4주 혹은 8주 간격으로 사용하며 효과를 비교했다.<sup>24,25)</sup> 치료군은 기저 말초혈액 호산구 수치가 300/ $\mu$ L 이상인 경우 약 36-51%의 급성 악화 빈도의 감소를 보였다. 또한 106-159ml 의 FEV1 개선효과를 나타내었고, ACQ-6 및 AQLQ 점수의 유의한 호전을 보였다. ZONDA 연구에서는 전신 스테로이드 의존 천식 환자들을 대상으로 benralizumab의 스테로이드 감량 효과를 확인하였는데, 치료군은 28주 동안 위약군에 비해 전신 스테로이드 사용량을 상당히 줄일 수 있었다 (치료군: 75%, 위약군: 25%,  $P<0.001$ ).<sup>26)</sup> 뿐만 아니라 전신 스테로이드를 줄였음에도 불구하고 급성 악화의 빈도가 위약군에 비해 감소하였다(4주 간격 치료군: 55% 감소,  $P=0.003$ ; 8주 간격 치료군: 70% 감소,  $P<0.001$ ). 안전성과 내약성을 확인하기 위한 BORA 연구에서는 68주까지 추적하였는데, 호산구가 300 이상인 환자에서는 연간 0.5회 악화율을, 호산구가 300 개 미만인 환자군에서는 0.7-0.8회 악화율을 보고하였다.<sup>27)</sup> 그러나 이 연구에서의 폐기능 개선 효과는 40 mL로 3상 연구에 비해 상대적으로 낮았으나 ACQ-6 와 AQLQ 는 유의하게 개선되었고, 특히 호산구 300개 이상인 환자군에서 더 효과가 좋았다.

### 3) Dupilumab

Dupilumab (Dupixent; Sanofi, Gentilly, France, and Regeneron Pharmaceuticals, Eastview, NY, USA)은 IL-4R $\alpha$  아단위에 대한 인간 단클론항체로 IL-4와 IL-13의 활동을 억제한다. 조절되지 않는 12세 이상의 천식 환자 1,902명을 대상으로 52주간 진행된 3상 연구인 QUEST에서 치료군에게 dupilumab 200mg 과 300mg을 2주 간격으로 투여하였고, 대조군에는 동량의 위약을 투여하였다. 치료군에서는 연간 악화율이 0.46회에 비해 대조군에서는 0.87로 확인되어 약 47.7% 악화 감소를 보였다. 특히 말초혈액 호산구가 300개 이상의 환자군에서는 0.37로 가장 낮은 악화율을 나타내었다( $P<0.001$ ).<sup>28)</sup> 반면 치료군의 4.1%인 52명의 환자에서 일시적인 말초혈액 호산구 증가가 확인되었다. VENTURE 연구에서는 210명의 경구스테로이드를 복용중인 중증 천식 환자에서 dupilumab 24주간 치료하면서 경구스테로이드 감량 효과를 확인하고자 하였다.<sup>29)</sup> 이 연구에서는 대조군에 비해 치료군에서 경구스테로이드 용량을 유의하게 감소시켰다 (치료군 70.1% 감소, 대조군 41.9% 감소,  $P<0.001$ ). 치료군의 69%에서 경구스테로이드를 하루 5mg 미만으로 줄였고, 48% 환자에서는 완전히 중단하였다. 치료군은 대조군에 비해 천식악화의 비율이 59% 감소하였고, 폐기능 개선효과는 약 220 mL로 확인되었다. 일시적인 호산구증다증은 치료군의 14% 에서 나타났다. 장기간의 안전성과 효과를 관찰하고자 하는 TRAVERSE 연구는 총 96주간 진행되었고, 이상반응은 2상과 3상 연구와 유사한 정도로 확인되었고 연간 악화율은 치료기간동안 0.27-0.327 로 낮게 유지되었고, FEV1은 약 220-330 mL 개선되었다.<sup>30)</sup> MELTEMI 연구에서는 446명의 환자에서 최장 5년까지 장기간의 안전성과 내약성을 확인하였고, 기존의 연구결과와 유사하게 악화의 비율을 연간 0.5회 정도로 보고하였다.<sup>27)</sup>

### 4) Anti TSLP antibody

Tezepelumab(AMG 157/MEDI9929)은 TSLP에 결합하는 IgG2 단클론 항체로써, TSLP 수용체와의 상호작용을 막아 천식의 초기와 후기 반응, T2 염증반응을 억제한다. 3상 임상연구인 NAVIGATOR는 12세 이상 중증, 조절되지 않는 1,061명의 천식 환자를 대상으로 총 52주간 진행되었고, 연간 천식 악화율은 시험군에서는 0.93, 대



조군에서는 0.21 로 확인되어 약 56% 악화 감소 효과를 보였다 ( $P<0.001$ ).<sup>31)</sup> 특히 호산구가 300개 미만인 그룹에서도 약 41%의 악화 감소효과를 나타낸 게 특징이라고 할 수 있다( $P<0.001$ ). 그 외에 폐기능은 대조군에 비해 130 mL 정도 개선되었으며, ACQ-6 와 AQLQ 모두 유의하게 호전되었다 ( $P<0.001$ ). SOURCE 연구는 경구 스테로이드를 복용하는 중증천식 환자 150명을 대상으로, 천식이 잘 조절되면서 경구 스테로이드를 줄이는 환자의 비율을 일차 결과변수로 정하였다.<sup>32)</sup> 그러나 경구 스테로이드 감량에 대한 오즈비는 1.28 로 확인되어 치료군에서 일일 경구 스테로이드 용량을 유의하게 감소시키지 못했다. 다만 경구 스테로이드 용량을 90% 이상 줄인 환자 비율은 치료군이 54.1%, 위약군이 46.1%로 확인되었다. DESTINATION 연구에서는 최장 104주까지의 안전성과 효과를 확인하기 위해 총 528명의 환자를 대상으로 진행되었고 3상 연구와 유사한 정도의 이상반응이 확인되었다.<sup>33)</sup> 비인두염 (nasopharyngitis), 상기도 호흡기감염, 두통 등이 24%, 14%, 11% 로 보고되었다. 연간악화율은 치료기간동안 0.42-0.61 로 나타났다.

## 결론

천식 치료에서 생물학적 제제는 특히 중증 천식 환자에서 상당한 치료효과를 보여주고 있다. 오랫동안 고용량 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제의 사용에도 불구하고 나타나는 급성 악화는 해결되지 않던 임상적 문제였고, 경구 스테로이드의 장기간 사용은 중증천식 환자들에게 심각한 전신 부작용을 유발하고 사망률을 증가시키는 결과를 초래하였다. T2 생물학적 제제의 큰 발전은 이런 중증 천식 환자의 T2 염증 반응을 조절하여 급성 악화를 줄이고, 폐기능을 개선하고, 경구 스테로이드를 감량하는 효과를 가져오고 있다. 또한 천식에 사용중인 생물학적 제제 중 omalizumab은 만성두드러기와 만성비부비동염과 비용의 적응증을 가지고 있고 dupilumab은 만성비부비동염과 비용/아토피 피부염 등 T2 동반질환을 적응증으로 사용할 수 있다. 따라서 환자의 천식의 표현형과 동반질환을 고려하여 적절한 생물학적 제제를 선택한다면 천식과 동반질환을 함께 치료하여 환자의 삶의 질을 크게 개선시킬 수 있을 것으로 기대한다. 그러나 비용적인 부담으로 인해 임상에서 환자에게 처방이 어려운 경우가 있으며, 치료적인 측면에서도 생물학적 제제의 효과를 판정하는 기준 및 약제의 변경과 중단에 대한 논의가 더 필요하다. 또한 T2 low 표현형과 내재형을 가지는 중증천식 환자들의 치료방법이 제한적이므로 이 환자군을 대상으로 한 기전 연구와 효과적인 약제개발이 진행되어야 할 것으로 생각한다.

## References

1. Asthma Gf. Global Strategy for Asthma Management and Prevention; 2021. 2021.
2. Ivanova JI, Bergman R, Birnbaum HG, Colice GL, Silverman RA, McLaurin K. Effect of asthma exacerbations on health care costs among asthmatic patients with moderate and severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1229-35.
3. Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med* 2022;386:157-71.
4. Park SY, Kang SY, Song WJ, Kim JH. Evolving Concept of Severe Asthma: Transition From Diagnosis to Treatable Traits. *Allergy Asthma Immunol Res* 2022;14:447-64.
5. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines



- on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 2014;43:343-73.
6. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, Teague WG, Li H, Li X, et al. Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:315-23.
  7. Tashiro H, Shore SA. Obesity and severe asthma. *Allergol Int* 2019;68:135-42.
  8. Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;67:835-46.
  9. Heaney LG, Perez de Llano L, Al-Ahmad M, Backer V, Busby J, Canonica GW, et al. Eosinophilic and Noneosinophilic Asthma: An Expert Consensus Framework to Characterize Phenotypes in a Global Real-Life Severe Asthma Cohort. *Chest* 2021;160:814-30.
  10. Mitchell PD, O'Byrne PM. Epithelial-Derived Cytokines in Asthma. *Chest* 2017;151:1338-44.
  11. Peters MC, Ringel L, Dyjack N, Herrin R, Woodruff PG, Rios C, et al. A Transcriptomic Method to Determine Airway Immune Dysfunction in T2-High and T2-Low Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:465-77.
  12. Hanania NA, Wenzel S, Rosen K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
  13. Bousquet J, Humbert M, Gibson PG, Kostikas K, Jaumont X, Pfister P, et al. Real-World Effectiveness of Omalizumab in Severe Allergic Asthma: A Meta-Analysis of Observational Studies. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:2702-14.
  14. Cox L, Lieberman P, Wallace D, Simons FE, Finegold I, Platts-Mills T, et al. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/American College of Allergy, Asthma & Immunology Omalizumab-Associated Anaphylaxis Joint Task Force follow-up report. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:210-2.
  15. Busse W, Buhl R, Fernandez Vidaurre C, Blogg M, Zhu J, Eisner MD, et al. Omalizumab and the risk of malignancy: results from a pooled analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:983-9.e6.
  16. Long A, Rahmaoui A, Rothman KJ, Guinan E, Eisner M, Bradley MS, et al. Incidence of malignancy in patients with moderate-to-severe asthma treated with or without omalizumab. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:560-7.e4.
  17. Namazy JA, Blais L, Andrews EB, Scheuerle AE, Cabana MD, Thorp JM, et al. Pregnancy outcomes in the omalizumab pregnancy registry and a disease-matched comparator cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:528-36.e1.
  18. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1198-207.
  19. Bel EH, Wenzel SE, Thompson PJ, Prazma CM, Keene ON, Yancey SW, et al. Oral glucocorticoid-sparing effect of mepolizumab in eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2014;371:1189-97.
  20. Khurana S, Brusselle GG, Bel EH, FitzGerald JM, Masoli M, Korn S, et al. Long-term Safety and Clinical Benefit of Mepolizumab in Patients With the Most Severe Eosinophilic Asthma: The COSMEX Study. *Clin Ther* 2019;41:2041-56.e5.
  21. Harrison T, Canonica GW, Chupp G, Lee J, Schleich F, Welte T, et al. Real-world mepolizumab in the prospective severe asthma REALITI-A study: initial analysis. *Eur Respir J* 2020;56.
  22. Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, et al. Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet Respir*



- Med 2015;3:355-66.
23. Murphy K, Jacobs J, Bjermer L, Fahrenholz JM, Shalit Y, Garin M, et al. Long-term Safety and Efficacy of Reslizumab in Patients with Eosinophilic Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1572-81 e3.
  24. FitzGerald JM, Bleecker ER, Nair P, Korn S, Ohta K, Lommatzsch M, et al. Benralizumab, an anti-interleukin-5 receptor  $\alpha$  monoclonal antibody, as add-on treatment for patients with severe, uncontrolled, eosinophilic asthma (CALIMA): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2128-41.
  25. Bleecker ER, FitzGerald JM, Chanez P, Papi A, Weinstein SF, Barker P, et al. Efficacy and safety of benralizumab for patients with severe asthma uncontrolled with high-dosage inhaled corticosteroids and long-acting  $\beta(2)$ -agonists (SIROCCO): a randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2016;388:2115-27.
  26. Nair P, Wenzel S, Rabe KF, Bourdin A, Lugogo NL, Kuna P, et al. Oral Glucocorticoid-Sparing Effect of Benralizumab in Severe Asthma. *N Engl J Med* 2017;376:2448-58.
  27. Korn S, Bourdin A, Chupp G, Cosio BG, Arbetter D, Shah M, et al. Integrated Safety and Efficacy Among Patients Receiving Benralizumab for Up to 5 Years. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9:4381-92.e4.
  28. Sastre J, Dávila I. Dupilumab: A New Paradigm for the Treatment of Allergic Diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2018;28:139-50.
  29. Rabe KF, Nair P, Brusselle G, Maspero JF, Castro M, Sher L, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Glucocorticoid-Dependent Severe Asthma. *N Engl J Med* 2018;378:2475-85.
  30. Wechsler ME, Ford LB, Maspero JF, Pavord ID, Papi A, Bourdin A, et al. Long-term safety and efficacy of dupilumab in patients with moderate-to-severe asthma (TRAVERSE): an open-label extension study. *Lancet Respir Med* 2022;10:11-25.
  31. Menzies-Gow A, Corren J, Bourdin A, Chupp G, Israel E, Wechsler ME, et al. Tezepelumab in Adults and Adolescents with Severe, Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2021;384:1800-9.
  32. Wechsler ME, Menzies-Gow A, Brightling CE, Kuna P, Korn S, Welte T, et al. Evaluation of the oral corticosteroid-sparing effect of tezepelumab in adults with oral corticosteroid-dependent asthma (SOURCE): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Respir Med* 2022;10:650-60.
  33. Menzies-Gow A, Wechsler ME, Brightling CE, Korn S, Corren J, Israel E, et al. Long-term safety and efficacy of tezepelumab in people with severe, uncontrolled asthma (DESTINATION): a randomised, placebo-controlled extension study. *Lancet Respir Med* 2023;11:425-38.



**Table 1.** Summaries of the pivotal studies and long-term extension studies for biologics

Pivotal studies								
Biologics	Studies	Dose and duration	Patients No.	Outcomes				
				Exacerbations reduction	Lung function	Symptoms	QoL	OCS reduction
Omalizumab	EXTRA	0.008 mg/kg of body weight per IgE (IU/mL) every 2 weeks or 0.016 mg/kg per IgE (IU/mL) every 4 weeks; 48 weeks	850	25%	N/A	asthma symptom scores -0.26	AQLQ 0.29	N/A
Mepolizumab	MENSA	75-mg intravenous dose or a 100-mg subcutaneous dose q4wks; 32 weeks	576	47-53%	98-100 ml	ACQ-5 -0.42 to -0.44	SGRQ -6.4~-7.0	NA
	SIRIUS	100 mg q4w SC; 24 weeks	135	32%	114 ml	ACQ-5 -0.52	SGRQ MD -5.8,	50% reduction of OCS dose
Reslizumab	Castro et al	intravenous reslizumab (3.0 mg/kg) every 4 weeks for 48 weeks	953	54%	110 ml	ACQ-7 -0.251	AQLQ 0.23	NA
Benralizumab	CALIMA	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 56 weeks	1306	36-40%	116-125 ml	ACQ-6, -0.12 to -0.23	AQLQ-12, 0.16-0.24	N/A
	SIROCCO	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 48 weeks	1205	45-51%	106-159ml	ACQ-6, -0.25	AQLQ-12, 0.18-0.30	N/A
	ZONDA	30 mg every 4 weeks (Q4W) or every 8 weeks (Q8W; first three doses 4 weeks apart) for 28 weeks	220	55-70%	222 -256 ml	ACQ-6, -0.55	AQLQ-12, 0.45	75% reduction of OCS dose
Dupilumab	QUEST	200 or 300 mg every 2 weeks for 52 weeks	1902	46.6-47.7% reduction	130-140 ml	ACQ-5, -0.39 to -0.22	AQLQ, 0.26-0.29	N/A



	VENTURE	200 or 300 mg every 2 weeks for 24 weeks	210	59% reduction	220 ml	NA	NA	28.2% reduction of OCS dose
Tezepelumab	NAVIGATOR	210 mg every 4 weeks for 52 weeks	1061	56% reduction	230 ml	ACQ-6, -0.33	AQLQ, 0.34	N/A
	SOURCE	210 mg every 4 weeks for 48 weeks	150	31% reduction	260 ml	ACQ-6, -0.37	AQLQ, 0.36	OR, 1.28 (95% CI, 0.69-2.35) If Eos $\geq$ 150/ $\mu$ L, OR 2.58 (1.16-5.75)
Long-term extension or real-world studies								
Studies	Methods	Objectives	Duration	Exacerbation	Lung function	Symptoms	QoL	OCS reduction
J Bousquet et al. (Omalizumab)	meta-analysis of observational studies	treatment response, lung function, exacerbations, OCS use, PRO, etc	16 weeks to 12 months	59% risk reduction for AE at 12mo (n=4185)	FEV1 250m improved at 12 mo (n=260)	ACQ -1.13 at 12 mo (n=194)	AQLQ 1.44 at 12mo (n=375)	41% of patients reduced OCS at 12 mo (n=8279)
COSMEX (Mepolizumab)	multicenter, open-label, long-term, Phase IIIb study (n=339)	Safety and efficacy (AE rate per year, FEV1, ACQ-5, OCS use)	172 weeks	0.93 event per year	100 mL at 168 wk	ACQ-5 week 60, -0.09 from baseline	NA	88% reduction of OCS dose
REALITI-A (Mepolizumab)	global, prospective, observational cohort study, collecting data from routine healthcare visits from patients with asthma, n=368	AE rate before and after mepolizumab	24 months	69% reduction of AE	N/A	N/A	N/A	52% reduction of OCS dose
Murphy K at al. (Reslizumab)	open-label extension study (n=1051)	safety and efficacy	24 months	N/A	90 ml at 16weeks	ACQ -0.360 at 16 weeks	improved (그림판)	N/A
BORA (Benralizumab)	randomised, double-blind, parallel-group, phase 3 extension study (n=1576)	safety and tolerability	68 weeks	0.50 event per year (EOS $\geq$ 300), 0.7-0.8 (EOS<300)	38 -40 ml (EOS $\geq$ 300), 17 ml (EOS<300)	ACQ-6, 0 -0.09 to -0.12 (EOS $\geq$ 300), -0.1 to -0.15 (EOS<300)	AQLQ-12, 0.08-0.15 (Eos $\geq$ 300), 0.09-0.11 (Eos<300)	N/A
MELTEMI (Dupilumab)	long term extension study (n=446)	safety and tolerability	96 weeks	0.5 event per year	N/A	N/A	N/A	N/A
TRAVERSE (Dupilumab)	open-label extension study (n=2282)	safety and efficacy	96 weeks	AER, 0.227-0.310	220-330 ml	ACQ-5, -1.64 to -1.33	AQLQ, 1.07 to 1.40	N/A
DESTINATION (Tezepelumab)	long term extension study (n=528)	safety and efficacy	104 weeks	39-58% reduction	200 ml	ACQ-6, -0.3 to -0.69	SGRQ, -6.05 to -10.04	N/A



## 투 고 규 정

### 1. 일반적 사항

본 학술지의 명칭은 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease, OLD)이며, 폐쇄성폐질환에 관한 의학적 병인, 진단과 치료에 공헌할 수 있는 수준 높은 임상 혹은 실험 관련 연구 논문을 우선적으로 취급한다. 그 이외의 원고는 간행위원회의 심사를 거쳐 게재할 수 있다. 본 지는 일년에 두 번 발행한다.

논문의 유형은 원저(Original Article), 종설(Review), 증례(Case Report), 이달의 영상(Image of the Month), 논평(Editorial), 독자편지(Letter to the Editor) 등으로 한다.

### 2. 연구 및 출판윤리규정

저자들은 Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (<http://www.icmje.org/>)에서 규정한 윤리규정을 준수하여야 한다.

본 학술지에 투고하는 원고의 연구 대상이 사람인 경우는 헬싱키 선언(Declaration of Helsinki[[www.wma.net](http://www.wma.net)])의 윤리기준에 일치해야 하며, 기관의 윤리위원회 또는 임상시험심사위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받고, 필요한 경우에 연구대상자의 동의서를 받았음을 명시해야 한다. 인간을 대상으로 한 전향적 임상시험 및 임상연구에 대하여는 <http://cris.cdc.go.kr>, <http://clinicaltrials.gov> 또는 다른 online 임상시험등록 사이트에 등록하도록 권고된다. 등록된 경우 등록사이트 이름과 등록번호를 초록과 Key words 사이에 다음 예제와 같이 기재한다. ex) Clinical trial registered with [cris.cdc.go.kr](http://cris.cdc.go.kr) (- registration number -). 동물실험연구는 실험 과정이 연구기관의 윤리위원회의 규정이나 NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals의 기준에 합당해야 한다. 간행위원회는 필요 시 환자동의서 및 윤리위원회 승인서의 제출을 요구할 수 있다.

**이해관계 명시(Disclosure of conflict of interest):** 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 필히기

입하여야 한다. 연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 밝혀져야 하며, 이를 모두 명시했음을 원고의 저자 전원의 자필서명이 있어야 한다.

원칙적으로 타 지에 이미 게재된 같은 내용의 원고는 게재하지 않으며, 본지에 게재된 것은 타 지에 게재할 수 없다. 단, 독자층이 다른 타 언어로 된 학술지에 게재 하기 위한 경우 등의 중복출판은 양측 간행위원장의 허락을 받고, 중복출판 원고표지에 각주로 표시하는 등, 다음 문헌에서 규정한 요건을 갖춘 경우에만 가능하다 (Ann Intern Med 1997;126:36-47).

윤리 규정 및 표절/중복게재/연구부정행위 등 모든 연구윤리와 연계되는 사항에 대한 심사 및 처리절차는 대한 의학학술지편집인협의회에서 제정한 '의학논문 출판 윤리 가이드라인([http://kamje.or.kr/publishing\\_ethics.html](http://kamje.or.kr/publishing_ethics.html))'을 따른다.

### 3. 원고의 제출

모든 원고와 저자 check list, cover letter는 [oldrf@oldrf.org](mailto:oldrf@oldrf.org)로 접수한다. 논문 투고는 제1저자가 하는 것을 원칙으로 하되 공동저자들도 할 수 있다.

Cover letter에는 저자들의 연구가 어떤 독창성이 있는지를 기술하고 만약 원고에 기술된 대상들이 포함된 이전 발표, 보고, 저술 등이 있다면 그 출처를 밝혀야 한다.

저작권 양도 동의서는 게재가 결정된 후 우편 혹은 Fax로 아래의 주소로 제출하여야 한다.

주소: 서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구관 2층

만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505

Fax: 02-3010-4650

### 4. 원고 작성 원칙

#### · 형식(Format)

원고는 마이크로소프트워드(.doc) 또는 아래아 한글(.hwp)로 작성한다. 글자 크기는 "font 12"로 하



며, A4 용지에 이중 간격(double space)으로 작성하고, 좌우 및 상하에 3cm 여백을 둔다. 원고 면의 번호는 제목 표지부터 시작하여 차례대로 중앙 하단에 표시한다.

원고의 총 분량은 원저의 경우 A4 용지 30매, 증례 및 Image of the Month는 20매 이내로 한다. 독자편지는 A4 용지 2매 이내로 한다.

논문의 순서는 제목, 영문 초록 및 중심 단어(Keywords), 본문(서론, 대상 및 방법, 결과, 고찰), 감사의 글(Acknowledgement), 참고 문헌, 표, 그림으로 한다. 각 부분의 시작은 새로운 페이지를 사용한다.

#### · 학술 언어(Language)

원고는 한글로 작성한다. 의학용어는 대한의사협회에서 발행한 의학용어집(최신개정판)을 표준으로 한다. 번역어가 있는 경우 번역어 사용을 원칙으로 하나 번역이나 뜻이 어려워서 의미의 전달이 명확하지 않은 경우 논문의 맨 처음에 나오는 번역어 다음 소괄호 내에 원어를 표기하고, 그 이후에는 번역어만 사용한다. 만약 적절한 번역어가 없는 경우 의학용어, 고유명사, 약품명, 단위 등은 원어를 그대로 사용한다. 약자는 가능한 사용하지 않는 것이 좋지만, 본문에 일정 용어가 반복 사용됨으로 인해 부득이 약자를 사용하여야 하는 경우에는 그 용어가 처음 나올 때 괄호 안에 약자를 함께 표기하고 다음부터 약자를 사용할 수 있다.

인명, 지명, 그 밖의 고유명사는 그 원어를, 숫자는 아라비아(Arabia) 숫자를 사용하여야 한다. 검사실 검사 수치의 단위는 SI 단위(International System of Units) 사용을 권장하고, 간행위원회의 요구나 필요에 따라 괄호 안에 비 SI 단위 수치를 첨부할 수 있다. 숫자와 단위 사이는 띄어쓰기를 하되 %와 oC는 숫자와 붙여 쓴다.

#### · 표지(Title page)

원저, 증례, Image of the Month, 독자편지 등으로 논문의 유형을 표기한다. 논문의 제목(title), 모든 저자들의 성명과 소속, 간추린 제목(running title)을 표기한다. 논문의 제목은 국문의 경우 40자 이내로 하고, 영문 제목의 경우에는 20단어 이내로 한다. 모든 저자들의 성명과 소속은 학교 또는 기관명, 학과 또는 연구소명, 저자명 등의 순서로 한글

과 영문으로 표기한다. 소속이 다른 저자들이 포함된 경우 연구가 주로 이루어진 기관을 먼저 기록하고, 그 이외의 기관은 해당 저자명 뒤와 소속 앞에 2번부터 각각 괄호 없는 위첨자의 아라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분한다. 표지 하단에 "간추린 제목"을 영문 10단어 이내로 기재하고, 영문으로 교신 저자(corresponding author)의 주소(Address for correspondence: name, address, phone number, fax number and e-mail)를 기재한다. 연구에 관계된 주식, 자문료 등 이해관계가 있는 모든 것은 표지 하단에 기술한다.

#### · 초록(Abstract)

원저의 경우 250단어 이내로 Background, Method(s), Result(s), Conclusion의 4항목으로 나누어 연구의 목적과 관찰 및 분석 결과를 간결하고 명확하게 영문으로 작성한다. 그러나 증례, Image of the Month의 경우 영문 초록은 항목 구분 없이 150단어 이내로 한다. 독자편지와 논평 외에는 모두 영문초록을 작성해야 한다.

#### · 중심 단어(Key words)

원고의 내용에 부합되는 중심 단어 3~5개를 영문 초록 다음에 첨부하되 Index Medicus의 MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) 용어를 사용함을 원칙으로 하고 각 단어의 첫 글자만 대문자로 표기한다.

#### · 서론(Introduction)

연구의 목적을 간결하고 명료하게 제시하며, 목적과 연관성이 있는 내용을 포함하여 배경에 관해 기술한다.

#### · 대상(재료) 및 방법(Materials and Methods)

연구와 관련된 내용을 계획, 대상, 방법 등의 순서대로 매우 상세히 기재하여야 하며, 결과의 통계적 검정방법도 밝혀야 한다. 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의 취득 등에 관하여 언급하여야 한다. 기계 및 시약의 경우 괄호 안에 제조회사, 도시 및 국적을 기재한다.

#### · 결과(Results)

구체적인 연구 결과를 논리적으로 나열하여 기술한다. 실험 연구인 경우 data는 표를 사용하여 기술하고, 본문에는 표의 내용을 중복기술하지는 않으나 통계 처리한 결과를 중요한 경향과 요점을 중심으로 기술한다.



## · 고찰(Discussion)

연구 결과는 결과 부분이 중복되지 않도록 새롭고 중요한 면을 간결 명료하게 해석하여 고찰과 결론을 강조하여 기술하며, 이를 바탕으로 가능한 범위 내에서 합당한 가설을 제시하는 것이 허용될 수 있다.

## · 감사의 글(Acknowledgements)

저자는 아니지만 연구에 중대한 기여를 한 모든 사람들에게 감사의 글을 기술한다. 연구에 소요된 연구비 수혜내용은 감사의 글에 기입한다.

## · 참고 문헌(References)

모든 참고 문헌은 영문으로 표기하여야 하며, 참고 문헌의 숫자는 원저 및 종설은 40개 이하로 하고, 증례 및 Image of the Month의 경우는 15개 이하로 한다. 참고 문헌의 기술 순서는 본문의 인용 순서대로 Vancouver 양식에 따라 기재하고 본문에 인용할 때는 저자명 뒤 또는 문장 끝에 위첨자의 "어깨 번호"를 붙여야 한다. 학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하여야 한다. 발표되지 않은 자료는 참고 문헌에 기술 될 수 없으나 부득이한 경우 본문에 괄호를 하고 "(개인적 의견교환)" 혹은 "(비출간 자료)"로 기술한다.

· 어깨 번호 기재 양식은 아래와 같다.

예: Lee<sup>1</sup>는-- --이다<sup>2,3-5</sup>. --하며<sup>1,2</sup>,

· 학술지 기재 양식

### 1) 학술지

Vancouver 양식에 따라 영문으로 기재하며, 저자명. 제목. 잡지명 년도;권수:면수.순서로 하고 공저인 경우는 저자를 모두 기입한다. 만약 저자가 7인 이상일 경우는 6인까지 저자 이름을 쓰고 나머지는 "et al."을 붙인다. 저자명은 한국인은 성과 이름, 외국인은 성 뒤에 이름의 첫 자를 대문자로 쓴다.

예) 한국: Park SK, Choi IH, Kim CM, Kim CT, Song SD. Clinical study of pulmonary tuberculosis for admitted patients at National Masan Tuberculosis Hospital. Tuberc Respir Dis 1997;44:241-50.

외국: Drazen JM, Israel E, Boushey HA, Chinchilli VM, Fahy JV, Fish JE, et al. Comparison of regularly scheduled with as-needed use of albuterol in mild asthma. N

Engl J Med 1996;335:841-7.

### 2) 단행본

영문으로 기재하며, 저자명. 도서명. 판수. 발행지: 발행사; 발행년. 순서로 기재한다.

예) 한국: The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases. Respiratory Diseases. 1st ed. Seoul: Koon Ja Publishing, Inc.; 2004.

외국: Light RW. Pleural diseases. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.

### · 단행본 중의 장

영문으로 기재하며, 저자명. 장 제목. In: 단행본 편집 저자명. 도서명. 판수. 발행지: 발행사; 발행년. 면수. 순서로 기재 한다.

예) 한국: Ryu SH. Pulmonary vascular diseases. In: Han YC. Clinical pulmonology. Seoul: Ilchokak; 1990. p. 252-8. 외국: McFadden ER Jr. Chapter 236. Asthma. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill Co, Inc.; 2005. p. 1508-16.

3) 기타 명시되지 않은 문헌의 인용법은 International Committee of Medical Journal Editors Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Sample References ([http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html))를 따른다.

## · 표(Table)

표는 번호와 제목을 붙이고 영문으로 간결하게 작성한다. 표는 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 본문에서는 다음과 같이 표시한다.

예) --- 있다(Table 1). Table 2는 ---

각각의 표 윗 부분에 제목을 표시하고, 아래 부분에는 표에서 사용된 약자에 대한 설명 및 추가 설명을 영어로 기록한다. 표에서 각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 \*,<sup>†</sup>,<sup>‡</sup>,<sup>§</sup>,<sup>||</sup>,<sup>¶</sup>, \*\*,<sup>††</sup>,<sup>‡‡</sup> 등의 기호를 순서대로 사용하여 덧붙인다.



예) BAL: bronchoalveolar lavage; ICU: intensive care unit; NS: not significant.

\* $p < 0.001$ ,  $^{\dagger} p < 0.05$ .

본문을 읽지 않고 표만 보아도 연구 결과를 이해할 수 있어야 한다. 가로줄은 한 줄로 하고, 세로줄은 표시하지 않는다. 표 제목은 상단에 절과 구의 형태로 기술하며, 첫 글자만 대문자로 시작한다. Table 내에서도 각 항목의 첫 글자만 대문자로 한다. 저작권자의 허가를 득한 후 게재할 수 있다.

#### · 그림(Figure)

그림은 도표(graph), 도화(line drawing), 사진(photograph)을 포함하며, 모든 그림은 전자 파일로 제출한다. 그림은 선명해야 하고, 해상도는 300 dpi 이상을 권장한다. 그림은 번호와 제목을 붙이고 영문으로 간결하게 작성하며, 설명은 figure legend만 보아도 이해될 수 있도록 상세히 영어로 작성한다. 그림은 본문에서 인용된 순서대로 번호를 달고, 본문에서는 다음과 같이 표시한다.

예) --- 있다(Figure 1). Figure 2는 ---

그림은 마이크로소프트파워포인트(.ppt) 파일 내에 삽입하여 원문과 별도로 제출한다. 그림 및 사진이 저자의 것이 아닐 때는 인용에 대한 설명을 하여야 한다.

현미경 사진의 배율은 표시하지 않으며 특수 염색의 염색명과 전자현미경 사진의 배율에 한하여 표기한다.

#### 5. 기타 사항

Obstructive Lung Disease에 게재된 논문의 저작권은 폐쇄성폐질환 연구원이 소유한다.

논문 게재 시 연구원에서 정한 게재료를 본 연구원에 지불하여야 한다.

별책이 필요할 때에는 그 부수를 원고 표지에 표기하고 그 비용은 저자가 부담하여야 한다.

별책이 필요할 때에는 그 부수를 원고 표지에 표기하고 그 비용은 저자가 부담하여야 한다.

특수 인쇄 및 특수 지질 사용을 필요로 할 때에는 그 비용을 저자가 부담토록 한다. 단, 학회에서 필요로 하는 청탁 원고는 제외한다.

#### 연락처

폐쇄성폐질환 연구원  
서울특별시 송파구 올림픽로 43길 88  
서울아산병원 교육연구관 2층  
만성기도폐쇄성질환 임상연구센터 (우) 05505  
Tel: 02-3010-4652, Fax: 02-3010-4650  
E-mail: oldrf@oldrf.org



## 저자 Check List

Obstructive Lung Disease의 투고규정을 충분히 숙지하여 논문을 작성하신 후 아래의 점검사항 □에 ✓ 표시하여 주시기 바랍니다.

투고규정에 위배되는 논문은 심사에서 제외되어 반송되오니 규정을 준수하여 주시기 바랍니다.

### 1. 원고형식

Cover letter, 제목표지, 간추린 제목, 영문초록, 중심 단어, 본문, 감사의 글, 참고문헌, 표, 그림(사진)

등을 순서대로 각각 새로운 면에 작성하였습니까? ☐

원고를 A4 용지에 이중간격(double space)으로 작성하였습니까? ☐

마이크로소프트 워드 또는 아래아 한글로 작성한 완성된 원고[표지, 본문 및 이미지(표와 그림(사진) 포함)] file들을 각 1부씩 제출하였습니까? ☐

### 2. 표지

표지에 원저, 증례, 종설, Image of the Month, 독자편지, 논평 등으로 논문의 유형을 표기하였습니까? ☐

제목이 국문의 경우 40자 이내, 영문의 경우 20단어 이내로 되어 있습니까? ☐

표지 하단에 간추린 제목(running title)을 영문 10단어 이내로 기재하였습니까? ☐

교신 저자의 소속과 주소(name, address, phone number, fax number and e-mail)를 영문으로 정확히 기재하였습니까? ☐

저자들의 소속이 다를 경우 해당 저자명의 뒤와 소속의 앞에 각각 괄호 없는 위첨자의 아라비아 숫자로 어깨번호를 표시하여 구분하였습니까? ☐

### 3. 영문초록

원저의 경우 Background, Method(s), Result(s), Conclusion 순으로 구분하여 총 250단어 이내로 작성하였습니까? ☐

증례, 종설, Image of the Month의 경우 항목 구분 없이 150단어 이내로 작성하였습니까? ☐

중심단어(keywords)는 Index Medicus에 등재된 3~5개의 용어로 작성하였습니까? ☐

### 4. 본문

국문으로 표기 가능한 용어를 불필요하게 영어로 표기하지 않았습니까? ☐

서론/대상 및 방법/결과/고찰로 나누어 기술하였습니까? ☐

대상(재료)에서 임상시험일 경우 임상시험위원회의 승인과 동의취득 등에 관하여 언급하였습니까? ☐

인용한 참고문헌은 인용순서대로 위첨자의 어깨번호를 붙여 표기하였습니까? ☐

### 5. 참고문헌

본문에 반드시 인용되어야 하며, 인용된 순서대로 투고규정에 맞게 기재하였습니까? ☐

모든 참고문헌을 영문으로 표기하였습니까? ☐

본문에 인용한 순서와 일치시켜 Vancouver 양식에 따라 기재하였습니까? ☐



참고문헌 수를 원저 및 종설의 경우 40개 이하, 증례 및 Image of the Month의 경우 15개 이하로  
작성하였습니까? ☐

학술지명의 표기는 Index Medicus에 공인된 단어 및 약자를 사용하였습니까? ☐

## 6. 표와 그림

2열 간격으로 각각 별지에 하나씩 본문에 인용된 순서대로 작성하였습니까? ☐

모든 표와 그림(사진) 설명을 영문으로 작성하였습니까? ☐

본문에 기재된 내용과 표의 내용이 중복되지 않게 하였습니까? ☐

그림(사진)은 "JPEG format" 혹은 ".ppt" 파일 형식으로 원문과 별도의 파일을 제출하였습니까? ☐

각주 또는 설명이 필요한 경우 표 하단에 \*,<sup>†</sup>,<sup>§</sup>,||,<sup>¶</sup>,\*\*,<sup>††</sup> 등의 기호를 순서대로 사용하여 작성하  
였습니까? ☐

현미경 사진의 염색방법과 비율을 명시하였습니까? ☐

저자의 그림(사진)이 아닐 때 인용에 대한 설명을 하였습니까? ☐

년 월 일

저자 : \_\_\_\_\_ (서명)

소속 : \_\_\_\_\_



# 논문 동의, 저작권 이양 및 이해관계 명시에 대한 동의서

논문번호:

논문제목

국문 :

영문 :

1. 저작권 이양(copyright transfer): 본 논문의 저자(들)은 본 논문이 타 논문의 저작권이나 사적인 침해가 되지 않는다는 것을 확인하며, 상기 문제로 폐쇄성폐질환 연구원이 어떤 피해도 받지 않아야 한다는 것에 동의합니다. 본 논문의 저자(들)은 본 논문에 실제적이고 지적인 공헌을 하였으며, 논문의 내용에 대해 모두 공적인 책임을 공유합니다. 본 논문은 과거에 초록 형태 이외에는 출판된 적이 없으며, 게재불가 통보를 받기 전까지는 타 학술지에 제출하지 않을 것입니다. 단, 중복 출판의 허가를 받은 경우에는 예외가 될 것입니다. 본 논문의 저자(들)은 본인(들)의 논문이 출판되는 경우 이에 대한 모든 형태의 저작권을 폐쇄성폐질환 연구원에 양도하는 데 동의합니다.
2. 이해관계 명시(disclosure of conflict of interest): 본 논문의 저자(들)은 연구에 소요된 연구비 수혜 내용, 연구에 관련된 자료료, 주식 등 이해 관계가 있는 모든 것을 명시하였습니다.

제 1저자	이름 _____	서명 _____
제 2저자	이름 _____	서명 _____
제 3저자	이름 _____	서명 _____
제 4저자	이름 _____	서명 _____
제 5저자	이름 _____	서명 _____
제 6저자	이름 _____	서명 _____
제 7저자	이름 _____	서명 _____
제 8저자	이름 _____	서명 _____
제 9저자	이름 _____	서명 _____
제 10저자	이름 _____	서명 _____

(※ 공동저자가 더 있는 경우에는 추가하여 기록하여야 합니다.)

저자서명

1. 논문 동의 및 저작권양도를 동의함에 있어 모든 저자는 성명을 기입한 후에 서명하여 주시기 바랍니다.

년            월            일

교신저자 성명 및 서명 \_\_\_\_\_



## 폐쇄성폐질환(Obstructive Lung Disease)

Volume 11, Number 01, July 2023

발행일: 2023년 7월 11일

편집장: 오연목

편집위원: 김덕겸, 김우진, 나승원, 박용범, 박혜운, 이성순, 이세원, 이재승,  
이지현, 이진국, 이진화, 전민정, 정영주

발행처: 폐쇄성폐질환 연구원

(05505) 서울시 송파구 올림픽로 43길 88

서울아산병원 교육연구소 2층

Tel) 02-3010-4652, Fax) 02-3010-4650

E-mail) oldrf@oldrf.org, Homepage) www.oldrf.org

편집제작: 케이제이

(04083) 서울시 마포구 성지5길 5-15

Tel) 070-8691-1705

E-mail) kjcommunication110@gmail.com



# OLD

폐쇄성폐질환 Obstructive Lung Disease

Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease Obstructive Lung Disease



폐쇄성폐질환 연구원  
Obstructive Lung Disease Research Foundation(OLDRF)