

천식

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김도진

Asthma

Do Jin Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon, Korea

기침, 호흡곤란, 쌉쌉거림 등의 대표적인 호흡기 질환의 증상을 호소하는 천식은 이제는 하나의 syndrome으로 정의되고 있으며 여러 가지 요인에 의하여 발생하기도 하고 증상의 정도가 악화되기도 한다. 최근에는 천식의 유병률이 증가하고 이에 따른 천식의 치료 비용이나 사회적인 직간접적인 비용이 증가하는 추세이다. 이에 천식을 판단하거나 평가할 수 있는 지표와 이를 바탕으로 하는 새롭게 개발된 천식 치료 약제들에 대하여 알아보려고 한다.

서론

대체적으로 임상치의 소견으로 천식을 평가하여 진단을 얻을 확률이 미국에서는 약 7%이다¹. 과거 수십년간 선진 서구의 나라들에서 아토피나 천식의 발생률이 급격히 증가하고 있으며² 최근에는 개발도상국에서도 증가하는 추세이다³. 전세계적으로 약 3억 정도의 인구가 천식이나 아토피로 고생을 하고 있다⁴. 우리나라에서도 천식의 발생이 증가되고 있으며 2007년 통계에 의하면 그 해 천식으로 사망한 환자수가 2,023명으로 보고되어 있다⁵. 또한 천식은 전 연령층에서 성별이나 인종에 관계없이 발생하고 있어서 그 중요성은 여러 보고를 통하여 알려져 있다.

천식과 비만

천식과 비만의 관계는 이미 많은 역학적 보고를 통하여 알려져 있다⁶. 이런 이유에는 몇 가지 가설이 있다. 첫 번째, 비만인 사람들의 식이생활이 요인이 될 수 있고, 두 번째, 비만에 의한 가슴이나 복부의 기계적인 효과로 폐기능의 저하와 특히 운동 시 호흡의 불편으로 인한 일회 호흡량의 감소와 호흡수의 증가, 세 번째 원인으로는 비만 자체가 기도과민성에 기여한다는 보고도 있다⁷. 최근의 다른 보고들에서는 천식을 가지고 있는 비만 환자들에서 기도 유발 검사 시 기도 경련이 정상 몸무게를 가진 환자에 비하여 많이 발생함을 보고 하였다⁸. 또 다른 면에서는 지방세포가 염증반응이나 면역조절 기능에 영향을 준다는 보고도 있다. 지방 세포에서 adipokines 등이 분비되어 proinflammatory cytokine과 같은 작용을 하여 만성 systemic inflammation을 유발한다. 그 예로서 비만한 사람들에게서 plasma C-reactive protein (CRP)⁹, IL-6¹⁰, 그리고 tumor necrosis factor (TNF)- α 등이 증가되어 있다¹¹. 동물 실험에서도 leptin이 비만의 경우 기도 과민성에 영향을 미친다는 보고가 있다¹². 비만에서 많이 증가되어 나타나는 leptin, TNF- α , IL-6 등의 proinflammatory molecule들은 심혈관계 합병증, 인슐린 저항과 동맥경화 등의 증가를 가져오고 천식에서의 glucocorticoid에 대한 저항을 유발한다¹³. 특히 leptin은 기도의 smooth muscle의 증식을 억제하고 IL-13 induced eotaxin의 분비를 증가시켜 비만과 천식의 직접적인 연관성을 보고한 바 있다¹⁴.

표지자(Biomarker)

표지자들의 측정은 천식의 치료를 가이드하고 정하는

Address for correspondence: Do Jin Kim, M.D., Ph.D.
Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, 1174, Jung-dong, Wonmi-gu, Bucheon 420-021, Korea
Phone: 82-32-621-5144, Fax: 82-32-621-5016
E-mail: kdj@schbc.ac.kr

Received: Jun, 14, 2009

Accepted: Jun, 15, 2009

데 기준이 될 수 있다. Fraction of inhaled nitric oxide (FeNO)는 천식의 급성악화 시 기도 호산구 염증과 같이 증가되어 나타나고 있으며 항염증 치료 후에는 감소됨을 보여준다¹⁵. pH of exhaled breath condensate (EBC) 역시 천식의 급성악화 시 연관되어 있다는 보고가 있다. 이런 증거들로서 FeNO와 EBC는 천식에 관련된 표지자로서 인정할 수 있을 것이다. Craig 등¹⁶은 천식환자에서 알레르기 피부 반응에 한 가지라도 양성인 환자가 95%이며, 이는 고 IgE와 FeNO가 연관성이 있다는 보고를 한 바 있다. 반면에 천식환자의 IgE, 증상, 성별과 상기도 감염 등은 FeNO나 EBC 등과는 연관성이 떨어진다는 보고도 있다¹⁷. Malondialdehyde는 원래 직업성 폐질환에서 지표로 이용이 되었던 것인데 멕시코에서 교통에 의한 오염이 심한 환경에서의 아동 천식에서 기도 염증과 상관관계를 보이는 것으로 보고되어 이는 오존이나 미세먼지 등에 의한 천식의 악화 등에서 천식에 있어서 하나의 지표로 이용될 수 있겠다¹⁸.

ADAM33¹⁹, FCER²⁰, CRHRI²¹, 그리고 ARG1²² 등의 polymorphism도 표지자로서 천식과 연관이 있다는 보고가 있으며 이는 천식의 조절 혹은 치료에 대한 반응에 연관이 있으나 항상 일치하는 것은 아니다.

환 경

미국 내 켈터기의 한 도시에서 공공장소에서의 금연법을 제정해서 시행한 전과 후의 천식환자들의 응급실 방문을 조사한 결과 법률 시행 후 천식 환자의 응급실 방문이 22% 감소됨을 보고하였다²³. 이는 흡연이 천식의 morbidity를 증가 시킬 뿐 아니라 공공의 건강에 심각한 영향을 미친다고 판단하였다. 담배 이외의 환경으로는 집안의 환경이 문제가 될 수 있다. Salo 등²⁴은 미국 내 75개 도시의 831 가정에서 천식의 증상에 영향을 미치는 환경을 조사하였다. 그 결과 진드기, 개, 고양이, 바퀴벌레, 쥐의 노 단백질의 수준이 높을수록 천식의 증상이 악화됨을 보고하였다. Gene-environment 관계에서 진드기의 allergen level이 높은 경우에는 천식이나 알레르기 증상 악화에 IL10 polymorphism이 연관되어 있다²⁵.

가이드라인(Guideline)

1. Australian and New Zealand

1980년대에 이 나라들에서 천식으로 인한 사망환자의

수가 증가됨에 따라 심각성이 대두 되어 만들게 되었다. 그 목적은 천식으로 인한 사망자수를 감소시키고 유병률을 감소시키는 데 있었다. 천식의 평가 및 치료에 대하여 6단계로 되어 있고 자주 주치의가 환자의 천식 중증도를 평가하고 가장 좋은 폐기능을 유지하자는 내용이다²⁶.

2. Canadian

1998년부터 1년간의 연구 끝에 작성이 되었으며 천식 예방, 환경적인 방아인자 회피, 적절한 천식 조절과 환자의 교육을 목적으로 하고 있다. 이 중의 주요 포인트는 환자에 대한 교육, 환경조절, 개인에 맞는 약물치료, 그리고 규칙적이고 정기적인 추적검사이다²⁷.

3. British

천식의 치료가 만성 천식의 치료와 급성악화의 조절에 대하여 두 가지 방향으로 되고 있었고 영국에서도 다른 나라와 비슷한 시기에 가이드라인이 작성되었는데, 천식의 단계에 따른 치료와 항염증제에 대한 언급이 있었고 peak flow meter를 이용한 모니터와 환자의 자기조절을 중요한 포인트로 하고 있었다. 또한 여기에서는 천식의 치료에 ipratropium bromide, 경구용 β -agonist, xanthines 그리고 고용량 기관지확장제 사용에 대한 내용이 기술되었다. 두 번째 판에서는 천식 악화 조절과 자기 조절에 대한 내용이 강조되었다. 급성악화 시 집과 응급실에서의 치료 등이 포함되어 있다²⁸.

4. GINA

전세계적인 천식의 유병률과 질환에 따른 경제적인 부담이 증가하면서 천식의 적절한 치료의 필요성이 대두되고 1989년부터 GINA 프로그램이 시작되어 천식의 조절 및 치료에 대한 가이드라인이 만들어 졌지만 각국의 경제적인 여건 등이 특수한 차이가 있기 때문에 specific한 medication 보다는 traditional medication과 prevention, epidemiology와 pathogenesis 등의 내용으로 구성되었다.

5. National Asthma Education and Prevention Program guidelines

36개의 기관에서 천식에 관심이 있는 관계자들이 모여서 1991년에 천식이 심각한 만성질환임을 환자, 공공, 그리고 건강전문가들에게 각성시키고 천식의 증상들을 환자나 가족에게 교육하고 정확한 진단을 받을 수 있게 하고 치료와 교육으로 효과적인 천식 조절을 목적으로 했다.

1997년에는 천식증상 예방, 정상적인 폐기능 유지, 악화 예방, 응급실 방문의 최소화와 적절한 약물치료를 주 내용으로 하고 인터넷으로 확산시켰다. 2002년에는 evidence-based를 기준으로 흡입 corticosteroid를 권장하였고 long-acting β -agonist를 추가할 수 있음을 강조했다.

치료(Therapeutics)

1. ICSs

지속적이고 만성적으로 사용되어 왔던 β -agonist가 기도수축을 유발하고 치료에 대한 반응을 감소시킨다는 보고가 있었고 몇 가지 동물 실험에서도 밝혀진 바 있다. 그래서 요즘 추세는 inhaled corticosteroid와 long-acting β -agonist의 combination 제제가 처방되는 추세이다. 이런 처방이 천식의 삶의 질을 향상시키고 천식악화로 인한 응급실 방문도 감소시켜 경제적인 면에서도 효과적인 것으로 보고되어 있다.

2. Montelukast

2007년 미국 FDA는 montelukast를 사용하는 환자에서 행동이나 무드의 변화가 생기고 자살충동이나 자살한 경우를 보고한 바 있다. 그래서 2008년에 Holbrook과 Harik-Khan²⁹은 6세에서 25세의 경증 천식환자를 대상으로 위와 같은 정신학적인 변화를 관찰한 결과 montelukast를 복용하는 것과 감정의 변화와의 관계는 무관한 것으로 결정되었다.

3. Omalizumab

Anti-IgE therapy로서 allergic asthma에 적응이 된다. 이는 첫 번째 biologic immunoregulatory agent로서 mast cell과 basophils의 high-affinity receptor (Fc ϵ R1)을 인식하는 IgE portion에 반응하는 약물이다. Omalizumab을 주사하면 IgE level이 95% 정도 감소하고 임상적으로 기도의 알레르기 반응을 억제한다³⁰.

4. Anti-tumor necrosis factor- α

해마다 여러 innovative therapeutic modality들이 연구되고 새롭게 개발되고 있지만 그 중에서 TNF- α immunomodulator가 가장 우선적으로 고려되는 것이다. Asthma에서 TNF- α 의 pathologic role이 보이고 있고 severe asthma에서 중요한 역할을 하는 것으로 보이고 있다. Initial study로 small, uncontrolled, open label clinical

trial로 soluble TNF- α receptor-IgG fusion protein인 entanercept가 severe asthma 환자들에게 있어서 증상, 폐기능, bronchial hyperresponsiveness에 호전을 보였다³¹. 하지만 6주 간의 infliximab을 IV Tx를 한 study에서는 효과가 없음을 보였다³². 이러한 결과들을 종합해 보면 anti-TNF- α antibody는 중증천식에 효과가 있는 것으로 보이나 long term effect나 corticosteroid 의존형 중증 천식의 경우에는 더 많은 연구가 필요할 것으로 보인다.

천식은 기도 폐쇄로 인한 기침, 호흡곤란, 가슴 답답함, 그리고 천명음이 증상으로 나타나고 이는 airway smooth muscle 수축과 기도 inflammation의 원인으로 발생한다. 보편적인 천식 치료는 기관지확장제로 smooth muscle을 relaxation시키고 항염증제를 사용하여 기도 내 염증을 조절하여 천식의 증상을 호전시켰다. 현재는 evidence-based를 중심으로 한 연구들이 활발해지면서 이를 근거로 한 inhaled corticosteroid와 long-acting β -agonist의 combination 제제 사용과 복합적인 pathogenesis를 가지고 있는 천식의 여러 가지 기전이 밝혀지고 이에 맞는 leukotriene modifiers나 anti-IgE antibody의 새로운 약물들이 개발되면서 천식의 조절과 천식악화로 인한 개인적인 일상생활에 피해와 사회적 손실을 경감할 수 있게 되었다.

참 고 문 헌

1. National Asthma Education and Prevention Program (National Heart, Lung, and Blood Institute) Third Expert Panel on the Management of Asthma, Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007.
2. Wilson DH, Adams RJ, Tucker G, Appleton S, Taylor AW, Ruffin RE. Trends in asthma prevalence and population changes in South Australia, 1990-2003. *Med J Aust* 2006;184:226-9.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
4. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma report (Internet). (place unknown): Global Initiative for Asthma (GINA); c2004. Available from: <http://www.ginasthma.org>
5. Korea National Statistical Office. The cause of death

- statistics (Internet). Daejeon: Korea National Statistical Office; c2007. Available from: <http://www.kosis.kr/>
6. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:661-6.
 7. Litonjua AA, Sparrow D, Celedon JC, DeMolles D, Weiss ST. Association of body mass index with the development of methacholine airway hyperresponsiveness in men: the Normative Aging Study. *Thorax* 2002;57:581-5.
 8. Sutherland TJ, Cowan JO, Taylor DR. Dynamic hyperinflation with bronchoconstriction: differences between obese and nonobese women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:970-5.
 9. Festa A, D'Agostino R Jr, Williams K, Karter AJ, Mayer-Davis EJ, Tracy RP, et al. The relation of body fat mass and distribution to markers of chronic inflammation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1407-15.
 10. Hoene M, Weigert C. The role of interleukin-6 in insulin resistance, body fat distribution and energy balance. *Obes Rev* 2008;9:20-9.
 11. Xu H, Uysal KT, Becherer JD, Amer P, Hotamisligil GS. Altered tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) processing in adipocytes and increased expression of transmembrane TNF-alpha in obesity. *Diabetes* 2002;51:1876-83.
 12. Shore SA. Obesity and asthma: lessons from animal models. *J Appl Physiol* 2007;102:516-28.
 13. Webster JC, Oakley RH, Jewell CM, Cidlowski JA. Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative β isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:6865-70.
 14. Nair P, Radford K, Fanat A, Janssen LJ, Peters-Golden M, Cox PG. The effects of leptin on airway smooth muscle responses. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;39:475-81.
 15. Pedersen S, O'Byrne PM. Exhaled nitric oxide in guideline-based asthma management. *Lancet* 2008;372:1015-7.
 16. Craig TJ, King TS, Lemanske RF Jr, Wechsler ME, Icitovic N, Zimmerman RR Jr, et al. Aeroallergen sensitization correlates with PC (20) and exhaled nitric oxide in subjects with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:671-7.
 17. Levesque MC, Hauswirth DW, Mervin-Blake S, Fernandez CA, Patch KB, Alexander KM, et al. Determinants of exhaled nitric oxide levels in healthy, nonsmoking African American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:396-402.e3.
 18. Romieu I, Barraza-Villarreal A, Escamilla-Nuñez C, Almstrand AC, Diaz-Sanchez D, Sly PD, et al. Exhaled breath malondialdehyde as a marker of effect of exposure to air pollution in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:903-9.e6.
 19. Van Eerdeewegh P, Little RD, Dupuis J, Del Mastro RG, Falls K, Simon J, et al. Association of the ADAM33 gene with asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Nature* 2002;418:426-30.
 20. Tantisira KG, Silverman ES, Mariani TJ, Xu J, Richter BG, Klanderman BJ, et al. FCER2: a pharmacogenetic basis for severe exacerbations in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1285-91.
 21. Tantisira KG, Lazarus R, Litonjua AA, Klanderman B, Weiss ST. Chromosome 17: association of a large inversion polymorphism with corticosteroid response in asthma. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:733-7.
 22. Litonjua AA, Lasky-Su J, Schneiter K, Tantisira KG, Lazarus R, Klanderman B, et al. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:688-94.
 23. Rayens MK, Burkhart PV, Zhang M, Lee S, Moser DK, Mannino D, et al. Reduction in asthma-related emergency department visits after implementation of a smoke-free law. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:537-41.e3.
 24. Salo PM, Arbes SJ Jr, Crockett PW, Thorne PS, Cohn RD, Zeldin DC. Exposure to multiple indoor allergens in US homes and its relationship to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:678-684.e2.
 25. Hunninghake GM, Soto-Quirós ME, Lasky-Su J, Avila L, Ly NP, Liang C, et al. Dust mite exposure modifies the effect of functional IL10 polymorphisms on allergy and asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:93-8, 98.e1-5.
 26. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, Landau LL, Antic R, Mitchell C, et al. Thoracic society of Australia and New Zealand. Asthma management plan, 1989. *Med J Aust* 1989;151:650-3.
 27. Boulet LP, Becker A, Bérubé D, Beveridge R, Ernst P. Canadian asthma consensus report, 1999. *CMAJ* 1999;161:S1-61.
 28. Guidelines for management of asthma in adults: II—Acute severe asthma. Statement by the British Thoracic Society, Research Unit of the Royal College of Physicians of London, King's Fund Centre, National Asthma Campaign. *BMJ* 1990;301:797-800.

29. Holbrook JT, Harik-Khan R, Montelukast and emotional well-being as a marker for depression: results from 3 randomized, double-masked clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:828-9.
 30. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, Reimann JD, Bush RK, Watrous ML, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.
 31. Berry MA, Hargadon B, Shelley M, Parker D, Shaw DE, Green RH, et al. Evidence of a role for tumor necrosis factor alpha in refractory asthma. *N Engl J Med* 2006; 354:697-708.
 32. Erin EM, Leaker BR, Nicholson GC, Tan AJ, Green LM, Neighbour H, et al. The effects of a monoclonal antibody directed against tumor necrosis factor-alpha in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:753-62.
-