



비흡연 성인 천식에서 폐기능 trajectory 분석과 기도염증 및 임상적 고찰

박종숙
(순천향대 부천병원 호흡기알레르기내과 교수)

한국인체자원은행 네트워크(KBN)에 속해 있는 순천향대학교 부천병원 인체자원은행의 천식코호트에서 임상정보와 환자시료를 분양받아 수행한 최신 연구로서 Allergy Asthma Immunol Res. (AAIR) 2018 Nov;10(6):614-627.에 발표된 논문을 알기 쉽게 소개하고자 한다.

천식은 다양한 병인, 자연경과 및 치료 반응이 다양한 개별의 표현형을 포함하는 비균질적인 기도 장애이다. 천식 관리의 한 가지 목표는 가장 적절한 천식약물을 사용하여 정상적인 폐기능을 유지하고 급성 악화 및 지속적인 기도폐쇄와 같은 위험요인을 조절하는 것이다.

천식 환자의 대다수는 평생동안 정상 또는 거의 정상적인 폐기능을 유지하지만, 천식 환자 중 일부는 다량의 흡입(ICS) 또는 전신 코르티코스테로이드(SCS)에도 불구하고 폐기능이 지속적으로 감소한다. 이러한 유형은 천식의 아형 중에서 중증 고정 기류 또는 리모델링 천식이라는 독특한 표현형으로 분류된다.

이들의 새로운 임상적 및 분자적 표현형은 클러스터 분석에 의해 강조되어 왔다. 이 유형의 특징적인 분자적 특징 중 하나는 호산구성 및/또는 호중구의 기도염증에 대한 다양한 면역 반응이다. 호산구성 염증은 잘 밝혀진 표현형으로 빈번한 악화와 폐기능 저하를 유발하지만 코르티코스테로이드 또는 T-helper-2(Th2) 염증을 타겟으로 하는 생물학적 치료법에 잘 반응한다.

대조적으로, 만성 기류 장애 호중구성 기도 염증을 가진 천식 환자에서는 코르티코스테로이드 치료에 대한 저항성이 빈번히 관찰된다. 클러스터 분석은 기도폐쇄와 연관된 다양한 요인과 표현형을 규명하기에 적합한 방법이지만, 성인 천식환자에서 폐기능의 시계열 분석 연구는 전무한 실정이다.

따라서 본 연구에서는 1679명의 비흡연 천식환자에 대한 1년간의 폐기능 변화 추적을 통해, 지속적인 airflow limitation과 연관된 임상, 인구학적 특성, 염증 요인들을 trajectory 분석방법으로

규명하고자 하였다.

한국 천식 데이터베이스 코호트(n = 5,326)에서 과거 흡연자(n = 515), 현재 흡연자(n = 451), 추

적 관찰 기간이 1년 미만인 환자(n = 2,264)를 제외한 1,679 명의 비흡연 천식 환자를 대상으로 분석하였다(Fig 1).

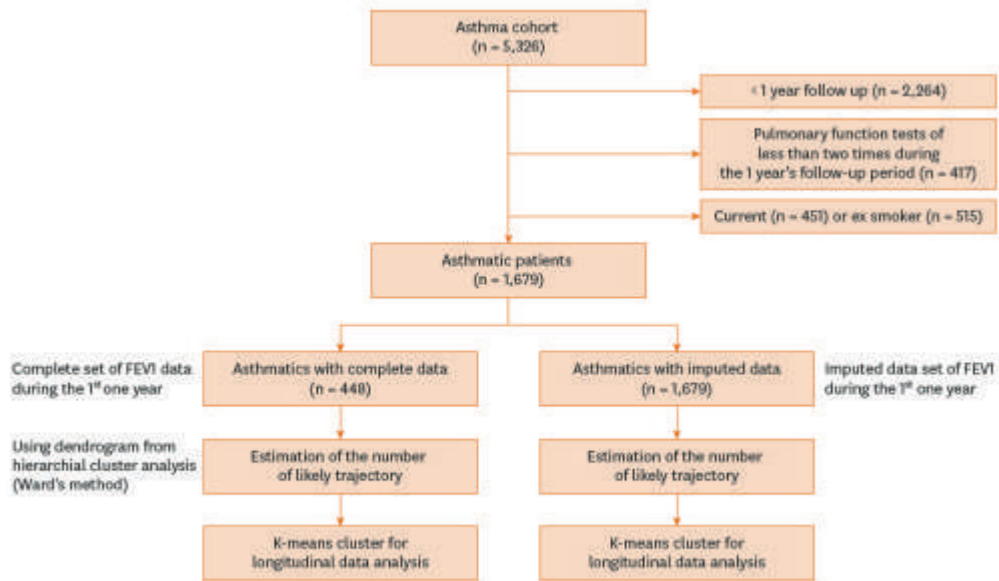


Fig. 1. Flowchart of the study protocol.
FEV1, forced expiratory volume in 1 second.

기관지확장증, 폐결핵, 만성폐쇄성폐질환(COPD) 및 간질성 폐질환을 포함하여 흉부 X선 촬영 상 폐실질 질환이 있는 환자는 제외하였다. 환자들은 의사의 천식 진단과 가역성 기도 폐쇄의 존재(속효성 기관지확장제 반응 FEV1 >12 % 및 200 mL), 기도 과민성(PC20 <10 mg/mL) 또는 ICS 또는 SCS로 2주 치료 후 FEV1의 호전이 20% 이상인 경우가 포함되었다.

등록시 연령, 성별, 체질량 지수(BMI), 천식 발병 연령 및 천식 기간과 같은 인구통계학적 정보를 기준선 방문에서 수집하였다. 모든 환자는 말초혈액 분획 세포수, 혈청 총 면역글로불린 E(IgE), 흉부 방사선검사, 24가지의 일반적인 흡입 알레르겐(Brentard Co., Brentford, UK)으로 피부 반

응 검사를 포함한 표준화된 평가를 받았다.

아토피는 정상 생리식염수보다 직경이 3mm 이상 크거나 히스타민(1mg/mL)에 의해 유도된 것 이상인 알레르기 항원 중 하나 이상에 대한 wheal 반응으로 정의하였다. FEV1, FVC, 기관지확장제 반응 전후 FEV1은 기준치와 3시에 정량 흡입기로 2회 분무한 알부테롤(360 μ g)을 투여하기 전과 후에 측정하였다.

PC20 methacholine(mg/mL) 및 객담 세포 분석은 등록시 적합한 경우에 수행되었다.

Sputum은 short-acting 기관지확장제를 포함하는 등장성 식염수를 사용하여 유도하였고 2시간 내에 슬라이드는 cytocentrifugation을 사용하여 준비하고, Diff-Quick(American Scientific

Products, Chicago, IL)로 검색한 후 각 슬라이드에서 500세포를 계수하였다. 천식알레르기 및 임상면역학회에서 발표한 천식 치료지침에 따라 환자들을 치료하였다.

첫 해 동안 투여된 ICS와 SCS의 총량은 전자의로 기록을 바탕으로 결정되었으며, 급성 악화는 천식에 관한 American Thoracic Society/유럽호흡기학회 가이드라인에 의해 정의하였다.

1년간 기관지 확장제 투여 후 FEV1값을 다음과 같이 구분하였다. 최초 내원시, 내원 후 1일~3개월 평균값, 4~6개월 평균값, 7~9개월 평균값, 10~12개월 평균값.

우선 첫번째 단계로, 총 5개의 시계열 값을 모두 가지는 448명의 비흡연 천식환자(complete data set)에 대하여 Ward's법으로 hierarchical clustering을 수행함으로써 5개 cluster로 분류하는 것이 적절함을 확인하였다.

이후 k-means for longitudinal data(kml) R 패키지를 이용하여 5개 cluster(post-BDR FEV1 trajectory)로 구분하였다.

두번째 단계로, 1679명의 전체 비흡연 천식 환

군의 5개 시계열 값의 절측값을 linear regression 방법으로 imputation하였다(imputed data set).

이후 hierarchical clustering으로 적정 cluster 수를 확인한 뒤, kml 패키지를 이용하여 5개 trajectory로 분류하여 complete data set의 결과와 비교하였다.

각 trajectory 간의 임상 자료의 비교는 ANOVA(모수), Kruskal-Wallis test(비모수), t-test(모수), Mann-Whitney U test(비모수) 및 chi-sq test를 이용하였으며, $p < 0.05$ 일때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

1년간의 폐기능 기록을 시계열 k means 분석을 통해 trajectory 분석을 시행한 결과, 제1군과 2군은 지속적으로 정상폐기능을 유지하는 군이며, 제3군은 1년간 다소 감소된 FEV1을 보이는 중등도 천식군이였다.

제4군과 5군은 최초 FEV1이 매우 낮은 중증 천식군이였다. 그러나, 제4군의 FEV1은 3개월간 크게 호전된 반면, 제5군의 폐기능은 1년간 호전을 보이지 않았다 (Fig 2, Table 1,2).

Table 1. Longitudinal changes in the complete data of post-BD (448 subjects)

Variables	Trajectory 1 (n=104)	Trajectory 2 (n=164)	Trajectory 3 (n=103)	Trajectory 4 (n=39)	Trajectory 5 (n=38)	P value	Bonferroni post hoc P value (trajectory 4 vs. 5)
Baseline post-BD FEV1 % pred.	108.19 ± 13.69	94.11 ± 9.06	77.07 ± 9.85	57.92 ± 13.48	52.34 ± 15.65	8.59E-118	0.338
3rd month post-BD FEV1 % pred.	112.25 ± 9.51	94.13 ± 8.69	79.50 ± 7.24	94.90 ± 9.87	60.71 ± 14.99	1.07E-118	9.7E-45
6th month post-BD FEV1 % pred.	116.04 ± 11.25	96.97 ± 10.44	80.27 ± 7.95	100.57 ± 9.27	62.80 ± 15.34	2.96E-111	1.41E-43
9th month post-BD FEV1 % pred.	115.69 ± 11.29	96.99 ± 9.31	81.37 ± 8.91	101.27 ± 9.67	60.25 ± 15.91	6.45E-114	1.38E-50
12th month post-BD FEV1 % pred.	113.66 ± 11.65	96.07 ± 8.76	82.01 ± 7.86	100.17 ± 10.22	62.25 ± 15.78	1.22E-106	2.89E-46

BD, bronchodilator; FEV1, forced expiratory volume in 1 second.

Table 2. Longitudinal changes in the complete data of post-BD (1,679 subjects)

Variables	Trajectory 1 (n=259)	Trajectory 2 (n=534)	Trajectory 3 (n=538)	Trajectory 4 (n=139)	Trajectory 5 (n=209)	P value	Bonferroni post hoc P value (trajectory 4 vs. 5)
imputed baseline post-BD FEV1 % pred.	112.75 ± 13.93	99.25 ± 9.64	86.09 ± 9.17	61.25 ± 13.04	62.71 ± 15.32	1.25E-201	1.000
imputed 3rd month post-BD FEV1 % pred.	115.88 ± 9.30	100.06 ± 7.81	85.24 ± 8.09	92.44 ± 11.17	66.53 ± 13.49	1.25E-223	6.12E-120
imputed 6th month post-BD FEV1 % pred.	119.34 ± 10.81	103.55 ± 8.43	87.29 ± 10.18	95.52 ± 10.37	66.84 ± 13.31	3.40E-218	2.74E-121
imputed 9th month post-BD FEV1 % pred.	119.89 ± 14.00	102.09 ± 10.59	86.47 ± 10.35	99.51 ± 10.69	66.34 ± 14.09	1.6E-194	1.36E-126
imputed 12th month post-BD FEV1 % pred.	116.07 ± 11.49	100.98 ± 9.29	86.76 ± 9.60	98.69 ± 10.53	69.21 ± 13.47	1.02E-191	7.80E-123

BD, bronchodilator; FEV1, forced expiratory volume in 1 second.

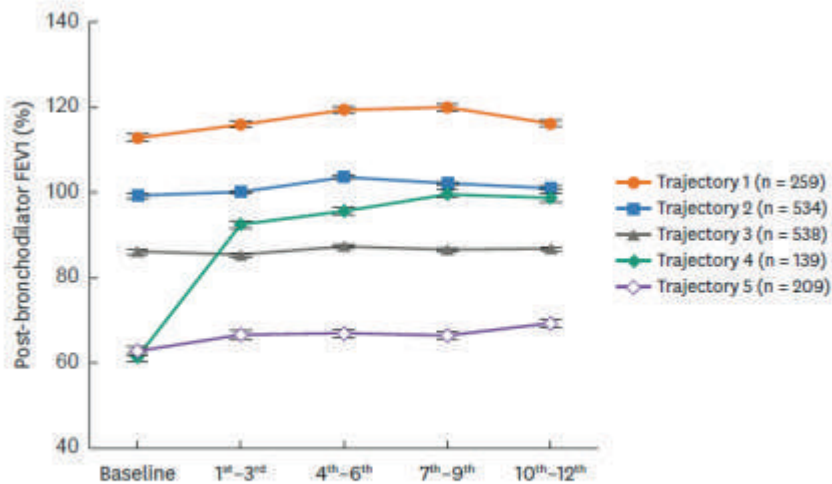


Fig. 2. Trajectory analysis of post-bronchodilator FEV1% values in 1,679 asthmatics and serial changes in the mean FEV1 values. Data are presented as mean ± standard deviation. FEV1, forced expiratory volume in 1 second.

제4군과 비교하여 제5군은 고령이었으며, 아토피가 없고 혈중 IgE가 낮았다. 또한 객담 호중구 수가 높았으며 경구 스테로이드

제의 사용량이 매우 높았다. 반면에 제4군은 객담과 혈액의 호산구가 증가되어 있었으며, 잦은 증강 악화를 보였다 (Fig 3, Table 3).

Table 3. Clinical characteristics of the 5 trajectories in total 1,679 study subjects

Variables	Trajectory 1 (n=259)	Trajectory 2 (n=534)	Trajectory 3 (n=538)	Trajectory 4 (n=139)	Trajectory 5 (n=209)	P value (ANOVA)	P value (T4 vs. T5)
Age at enrollment (yr)	50.0 ± 15.7	44.6 ± 14.8	43.3 ± 16.0	45.9 ± 15.7	49.9 ± 16.7	4.41E-10	0.022
Age at onset (yr)	45.9 ± 16.6	41.0 ± 15.9	39.3 ± 16.8	44.4 ± 17.2	44.3 ± 18.2	1.09E-06	0.105
Male (%)	15.4	16.7	16.6	22.3	23.9	0.940	0.766
BMI (kg/m ²)	24.4 ± 3.3	24.3 ± 3.6	23.8 ± 3.7	23.6 ± 3.8	23.6 ± 4.4	0.048	0.312
Atopy (%)	41.3	50.4	49.8	31.1	40.7	0.028	0.056
log ₁₀ total IgE	2.0 ± 0.6	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.6	2.2 ± 0.6	2.0 ± 0.7	0.007	0.008
Asthma duration (yr)	2.6 ± 6.7	2.5 ± 6.0	2.6 ± 6.9	3.0 ± 8.3	3.9 ± 8.6	0.154	0.265
Subject experiencing exacerbation in the 1st one year (%)	5.8	9.9	10.8	61.9	47.4	1.96E-62	0.008
Exacerbation frequency in the 1st one year	0.2 ± 1.1	0.3 ± 1.4	0.4 ± 1.4	0.6 ± 1.4	0.8 ± 1.6	4.27E-6	0.310
Basal Post-BD FEV1, % pred.	112.7 ± 13.9	99.3 ± 9.6	86.1 ± 9.2	61.3 ± 13.0	62.7 ± 16.3	1.55E-301	0.941
Basal Post-BD FEV1/FVC	0.82 ± 0.09	0.82 ± 0.09	0.8 ± 0.02	0.66 ± 0.18	0.65 ± 0.19	1.41E-84	0.838
Basal Post-BD FEV1 change > 10% (%)	11.2	12.9	15.1	18.7	23.9	3.66E-04	0.248
Basal Post-BD FEV1 change > 200 mL (%)	19.9	19.8	30.2	15.9	16.3	0.630	0.390
Basal Post-BD FEV1 change > 15% and > 200 mL (%)	10.0	11.4	12.5	12.9	14.8	0.576	0.621
PC20 of methacholine, mean ± SD (No.)	7.2 ± 8.2 (239)	5.4 ± 7.4 (304)	4.4 ± 6.4 (481)	3.6 ± 4.9 (111)	3.9 ± 5.8 (132)	2.43E-7	0.716
Patients with PC20 < 10 mg/mL (%)	85.7	81.7	85.9	89.2	87.9	0.001	0.750
Improvement of FEV1 > 20% after medication (%)	10.4	11.2	10.8	97.1	39.2	5.40E-138	9.59E-3
Dosage of ICS*							
Low dose ICS	85.3 ± 176.9	90.0 ± 158.1	117.1 ± 204.3	140.5 ± 206.7	137.6 ± 247.5	2.36E-06	0.419
Medium dose ICS	227 (87.6)	462 (86.5)	440 (81.8)	112 (80.6)	157 (75.1)	2.68E-04	0.300
High dose ICS	26 (10.0)	59 (11.0)	64 (11.9)	15 (10.8)	33 (16.7)		
Dosage of systemic corticosteroid†	6 (2.3)	13 (2.4)	34 (6.3)	12 (8.6)	17 (8.1)		
Blood eosinophils, % (No.)	59.3 ± 337.7	55.6 ± 294.5	106.2 ± 418.5	189.2 ± 377.7	313.1 ± 705.1	1.67E-13	0.006
Blood neutrophils, % (No.)	5.1 ± 5.3 (59)	5.6 ± 5.0 (301)	4.7 ± 4.0 (199)	7.3 ± 7.7 (65)	4.6 ± 4.4 (78)	0.003	0.001
Sputum eosinophils, % (No.)	54.2 ± 10.3 (59)	54.8 ± 11.9 (301)	55.7 ± 12.0 (199)	55.5 ± 15.5 (65)	56.5 ± 12.6 (78)	0.192	0.341
Sputum neutrophils, % (No.)	7.1 ± 14.4 (100)	12.0 ± 20.9 (219)	9.9 ± 19.3 (237)	16.4 ± 21.5 (80)	9.3 ± 18.8 (117)	0.015	0.012
Sputum neutrophils, % (No.)	64.5 ± 28.6 (100)	62.7 ± 28.4 (219)	66.2 ± 26.9 (237)	63.1 ± 26.1 (82)	68.9 ± 27.6 (117)	0.390	0.151
Newly enrolled subjects	232 (89.6)	466 (87.3)	465 (86.4)	114 (82.0)	180 (86.1)	0.313	0.365
Corticosteroid-naïve patients at enrollment	239 (100.0)	534 (100.0)	537 (99.8)	139 (100.0)	209 (100.1)	0.713	1.000

Data are presented as mean ± standard deviation or number (%).

ANOVA, analysis of variance; BD, bronchodilator; BMI, body mass index; FEV1, forced expiratory volume in 1 second; ICS, inhaled corticosteroids.

*Dosages are presented as equivalent of fluticasone (µg/day). Low dose ICS < 250 µg/day, medium dose 250-500 µg/day, and high dose > 500 µg/day of fluticasone or equivalent; †Dosages are presented as equivalent of prednisolone (mg/year).

본 결과는 천식에서 지속적인 기도폐색이 아토피가 없고 혈중 IgE 농도가 낮은 고령층에서 호중구성 염증의 증가와 연관이 있음을 시사한다. 따라서, 중증 난치 천식의 새로운 치료 전략 수립에 기초자료로 활용될 수 있을 것으로 전망된다.

이 연구는 보건복지부 한국보건기술연구개발사업(2016-ER7402-00) 연구비와 한국인체자원은행 네트워크에 속해 있는 순천향대학교 부천병원 인체자원은행의 천식코호트에서 임상정보를 포함하여 혈액 객담 등의 인체유래물을 분양받아 수행되었다.

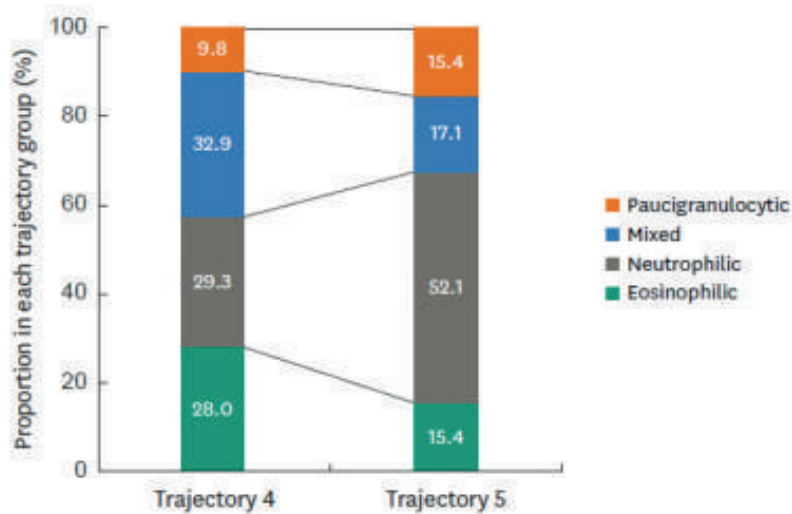


Fig. 3. Comparison of eosinophilic, neutrophilic, mixed and pauci-granulocytic inflammation in sputum between trajectories 4 (n = 82) and 5 (n = 117). There is a significant difference in the granulocytic patterns between the 2 trajectories ($P = 0.001$ by χ^2 test).

■ 참고문헌

Joo-Hee Kim , Hun Soo Chang , Seung Woo Shin, Dong Gyu Baek, Ji-Hye Son, Choon-Sik Park, Jong-Sook Park.

Lung Function Trajectory Types in Never-Smoking Adults With Asthma: Clinical Features and Inflammatory Patterns. Allergy Asthma Immunol Res. 2018 Nov;10(6):614-627