AARD
Allergy Asthma Respir Dis 6(3):141-148, May 2018 https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.3.141
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
REVIEW

만성폐쇄성기도질환의 최적 치료를 위한 정밀의학적 접근

조유숙
울산대학교 서울아산병원 알레르기내과

Precision medicine for the best treatment of chronic obstructive airway disease

You Sook Cho
Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

Bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are 2 representative diseases of chronic obstructive inflammatory airway diseases, and both show a wide range of heterogeneity in their clinical features. Although one end of typical asthma and the other end of COPD are clearly different, both diseases share lots of similarities in biological aspects and clinical manifestations. Currently, 2 different guidelines exist for asthma and COPD management, respectively, and in many clinical situations it is not easy to manage patients especially who have both features and show refractoriness to available medications. Since the features of the diseases are remarkably diverse in terms of clinical courses, prognosis and responses to therapeutic drugs, there have been vigorous efforts to classify appropriate subtypes in order to improve management of the diseases. However, dichotomous thinking about asthma and COPD precludes precise classification of the diseases in the real world. In this article, thus, chronic obstructive airway disease (COAD) ranging from asthma particularly in adults to COPD is proposed as 1 target subject to analyze precise classification based on exact phenotyping and endotyping of the diseases. In the current article, the reasonable precision medicine approach is also suggested based on treatable traits of COAD to achieve the best treatment for COAD patients. (*Allergy Asthma Respir Dis 2018;6:141-148*)

Keywords: Chronic obstructive airway disease, Asthma, Chronic obstructive pulmonary disease, Precision medicine, Treatable traits

서 론

기관지에 발생하는 가장 흔한 만성질환은 기관지천식과 만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 두 질환이라는 데 이의를 제기할 의사는 없을 것이며, 대부분은 기관지천식과 COPD가 기도폐쇄의 가역성 측면에서 대비를 이루는 2가지 서로 다른 질환이라는 사실을 당연한 것으로 생각하고 있다. 그러나, 한편으로 매일의 진료 현장에서는 특히 성인천식과 COPD의 명확한 구분이 쉽지 않은 환자를 상당히 자주 만나게 된다는 사실에도 대부분 의사들이 동의하고 있다. 최근 천식-COPD 중첩증후군(ACOS, asthma COPD overlap syndrome, 최근에는 ACO가 제안됨)[1]이라는 새로운 용어를 유행처럼 사용하게 된 것은 두 질환에 대한 교과서적인 지식과 실제 진료 현장 상황의 불일치가 반영된 결과라 할 수 있을 것이다. 사실 ACO는 새로운 개념은 아니다. British hypothesis[2]와 Dutch hypothesis[3]는 이미 수십 년이 된 이론이며, 임상에서는 지금도 천식 요소를 가진 COPD (COPD with asthmatic component 혹은 asthmatic bronchitis)라는 용어를 흔히 사용하고 있다.

특정 질병 상태에 대한 정확한 진단은 효과적인 최선의 치료를 위한 가장 기본적인 출발점이다. 현재는 개별 환자에게 하나의 특정 진단명을 붙이고 그 질환에 대한 일반적인 치료를 시행하는 것이 더는 최선의 치료가 되지 못하는 시대이다. 즉, 하나의 진단명 아래 있는 환자들이라도 각 개인의 특별한 병태 생리 및 병리를 기반으로 개별 맞춤형의 치료가 적용되는 소위 정밀의학(precision medicine)적 치료가 이루어지고 있는 시대이다. 정밀의학은 우선 정확한 진단이 이루어져야 가능하다. 이를 위해 기존의 진단명 아

Correspondence to: You Sook Cho https://orcid.org/0000-0001-8767-2667
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Asan Medical Center, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3280, Fax: +82-2-3010-6969, E-mail: yscho@amc.seoul.kr
Received: October 11, 2017 **Revised:** October 31, 2017 **Accepted:** December 15, 2017

© 2018 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

래 혹은 이 진단명에 더해, 각 병인기전에 근거한 새로운 아형(subtype, endotype) 분류를 위한 연구가 대부분의 만성질환 영역에서 매우 활발히 이루어지고 있다.

특히 성인에서 천식과 COPD는 모두 병리학적, 병태생리학적으로 매우 다양한 양상을 보이고, 광범위한 영역을 포함하고 있어, 두 질환 아래 여러 내인형(endotype) 아형이 존재한다는 것이 기정사실로 받아들여지고 있다. 또한, 임상적으로는 유사한 증상과 증후가 혼재되어 있어, 천식과 COPD의 두 질환 중 어느 하나로 명확히 진단하기는 쉽지 않은 경우가 많다는 사실도 잘 알려져 있다. 천식과 COPD가 그 정의 측면에서 대척점에 있는 다른 질환이라는 주장을 받아들인다 하더라도, 천식 환자가 흡연을 지속하여 COPD가 생길 수 있고, 기존의 COPD 환자에서 천식이 새롭게 발생할 수도 있으며, 이 두 질환이 모두 해부학적으로 동일한 기관지에 발생하는 질환이라는 사실을 생각하면, 결국 두 질환의 혼재는 필연적일 수밖에 없다. 즉, 천식과 COPD의 정밀의학을 위한 진단과 이에 근거한 치료를 위해서는 이 두 질환에 대한 접근법 자체가 새롭게 이루어져야 할 필요가 있다.

이 논문에서는 두 질환의 혼재가 흔히 일어나는 성인 환자만을 대상으로 천식과 COPD 전체를 통합하여 일컫는 만성폐쇄성기도질환(chronic obstructive airway disease, COAD)[4-6]의 측면에서 질환의 포함 영역을 살펴보고, 이어 임상적인 특징, 발병 기전에 근거한 새로운 분류를 위한 최근의 노력과 시도들을 소개하고 정밀의학적 진단을 제안하고자 한다. 다음으로 현 상황에서 COAD에 대한 정밀의학적 치료적 접근이 어떻게 이루어질 수 있는지 논의해 보고자 한다.

만성폐쇄성기도질환의 범위

COAD를 간단하게 설명하면 천식, COPD 및 그 둘의 중첩(ACO)을 넓게 포함하는 개념이다. 전형적인 알레르기성천식, 즉, 어릴 때부터 아토피질환, 알레르기비염을 앓아오던 환자에서 발생하는 천식으로, 특정 알레르겐에 노출되었을 때 호흡곤란과 천명음이 생기며, 정상까지 회복되는 간헐적인 기도폐쇄를 나타내는 환자와 오랜 흡연력이 있고 점차 진행하는 노작성 호흡곤란이 주 증상인 노인 COPD 환자는 명확히 다른 질환으로 이 둘을 구분하여 진단하는 데 큰 어려움은 없을 것이다.

그러나 천식 환자가 흡연을 하거나, 증상의 중증도가 심하고, 기도의 비가역적 폐쇄(fixed airway obstruction)가 점차 진행하는 등 임상적 관찰 및 폐기능검사를 포함한 진단 검사 소견이 COPD와 유사한 양상을 보인다면 두 질환을 구분하여 어느 하나로 진단하는 것은 의외로 간단하지 않을 수 있다. 또한 상당한 흡연력을 가진 중장년 및 노년 환자가 점차 진행하는 호흡곤란 증상과 COPD에 합당한 폐기능검사 소견을 보이지만, 동시에 기도과민증과 상당한 가역적 기도폐쇄를 보이고 증상 또한 간헐적인 양상으로 천식의 특성을 나타낸다면 양자택일의 진단은 역시 쉽지 않다. 현재는 이러한 환자들을 중첩증후군(ACO)으로 명명할 수 있다. 그러나, 전형적 천식과 전형적 COPD 사이에는 천식과 ACO, COPD와 ACO의 경계를 명확하게 구분할 수 없는 연속적인 스펙트럼 범위 안에, 매우 다양한 임상 양상을 보이는 다양한 환자들이 존재하고 있으므로, 임상적으로는 천식-ACO-COPD의 어느 하나로 구분하는 것보다 이들을 모두 포함하는 포괄적인 개념으로 COAD를 이해하는 것이 더욱 현실적일 수 있다.

COAD를 보다 입체적으로 이해하기 위해, 이를 이루는 몇 가지 특성을 중심으로 각 측면에서 질환의 포함 범위를 분석해볼 수 있다. 첫 번째, COAD의 대표적인 병태생리적 특성은 기도의 만성폐쇄(chronic obstructive airway)이다. 기도폐쇄의 가역성이라는 측면에서 보면, 완전히 가역적인 기도폐쇄(fully reversible airway obstruction)부터 완전히 비가역적인 기도폐쇄(irreversible airway obstruction)를 보이는 환자들과 그 사이에 다양한 정도의 부분적으로 가역적인 기도폐쇄(partially reversible airway obstruction)를 나타내는 환자들이 넓게 분포하고 있다. 즉, 천식에서 기도폐쇄가 완전히 가역적이지 않을 수 있고, COPD의 기도폐쇄 또한 많은 환자에서 부분적으로 가역적이므로 결국 COAD의 기도폐쇄는 매우 다양한 정도의 범위를 포함한다.

두 번째, COAD의 병리적 특성은 기관지에 만성염증이 지속되는 것인데, 이 측면에서 그 다양성은 더욱 폭넓은 범위를 나타낸다. 일반적으로 천식은 만성호산구성염증(eosinophilic inflammation)을 보이는 것이 특징적이며, COPD의 경우 단핵구, 호중구 위주의 염증이 존재한다. 그러나 천식에서 호산구 우세 염증뿐 아니라 호중구 우세 염증(neutrophil dominant inflammation), 호산구/호중구 혼합 염증(eosinophil neutrophil mixed inflammation) 및 염증세포가 거의 없는 경우(paucicellular type) 등, 다양한 양상을 보이고 있음이 잘 알려져 있고,[7-9] COPD 또한 적지 않은 환자에서 호산구성기도염증을 동반하고 있어[10] 결국, 천식과 COPD 공히 동일한 범위의 다양한 염증 양상을 나타내고 있음을 알 수 있다. 즉, COAD 전체로 보아서는 매우 다양한 양상의 만성염증을 광범위하게 포함하는 것으로 이해할 수 있으며, 그 다양성의 범위는 천식과 COPD에서 다르지 않다.

세 번째, COAD의 주된 병변이 발생하는 기도의 범위를 살펴볼 필요가 있다. 일반적으로 천식은 큰 기관지(large airway)에 주로 발생하고, COPD는 소기도(small airway)와 폐포(alveolar area)에 주된 병리가 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 실제로 특히 중증 천식은 큰 기관지 병변에 더해 소기도에도 염증과 기도폐쇄가 발생하는 것으로 알려져 있고,[11,12] COPD 또한 큰 기관지까지 염증이 지속되는 것이 오히려 일반적인 양상이다. 더구나 ACO에서는 그 정의상 이 두 질환의 병리가 공존하고 있음이 당연하다. 결국 COAD

는 기관지에 주요 병변의 분포 범위 또한 각 개별 환자에 따라 매우 다양한 양상으로 존재할 수 있는 것으로 이해해야 한다.

마지막으로 COAD의 몇 가지 비가역적인 조직학적 이상 소견 발생의 범위를 고려해 볼 수 있는데, 폐기종(emphysema)의 발생과 기도 섬유화(airway fibrosis)가 대표적이다. 폐기종은 COPD의 다양한 임상형 중 가장 특징적인 병리 소견으로, COPD와 천식의 가장 명백한 병리적 차이로 볼 수 있다. 천식에서의 기도 섬유화는 상피하 섬유화(subepithelial fibrosis) 양상으로 나타나며 기도 개형의 중요 요소로서 비가역적인 기도폐쇄를 야기하는 중요한 원인 병리 소견으로 믿어지고 있다.[13,14] COPD에서는 주로 소기도 주변의 섬유화(peri-bronchiolar fibrosis)가 특징적으로 비가역적 기도폐쇄의 중요한 원인 병리이다. 기도 섬유화의 주요 병변이 발생하는 해부학적인 부위가 천식과 COPD에서 다른 것으로 알려져 있으나, 특히 중증 천식에서는 소기도에도 염증성 병리 소견과 기도 섬유화가 발생하는 것으로 보고되고 있다.[13-16] 즉, 기도 섬유화 또한 천식, COPD에서 각각 특징적인 병리 소견을 보이는 것으로 구분하는 것은 현실적으로 어려우며, COAD 측면에서 그 발생 부위, 정도, 비가역적 기도폐쇄에 미치는 영향 등, 실제로 임상 상황에 의미 있는 요소들을 연속 선상의 스펙트럼으로 이해하는 것이 보다 실질적이다.

요약하면 COAD는 천식, ACO, COPD를 모두 포괄적으로 포함하는 것으로, 해부학적으로는 기관지로부터 소기도에 이르기까지 전 기도에 병변이 발생할 수 있고, 기도폐쇄는 완전히 가역적인 것으로부터 비가역적인 것에 이르기까지 다양한 정도의 폐쇄가 일어나며, 기도 염증의 양상이 다양하고, 조직의 섬유화와 폐기종의 발생 양상 또한 광범위한 기도에서 다양한 양상으로 나타나는 만성질환을 의미한다.

만성폐쇄성기도질환의 병태생리학적 발생 기전에 따른 내인형(endotype) 분류

COAD가 임상적으로 매우 다양한 양상을 보이는 것은 그 병인 기전 또한 다양하기 때문으로 쉽게 추론할 수 있다. 천식, COPD는 공히 유전 및 환경적 요소가 발생 기전에 관여하는 질환으로, 정확한 병인 기전이 모두 규명되지는 않았다. 병인 기전을 명확히 하는 것은 치료적으로 미충족 의료 수요(unmet need)가 절실한 COAD의 여러 임상 아형에서 새로운 치료 타겟을 발굴하고, 이를 제어하는 기술을 개발하는 데 필수적인 기반이 되므로 매우 중요하다. 각각의 병인 기전에 따른 분류가 내인형(endotype)이므로 결국 COAD의 미충족 의료 수요의 극복은 온전한 내인형 분류가 핵심 기반이라 하겠다. 예를 들어, 천식 영역에서의 가장 중요한 미충족 의료수요인 중증 천식을 스테로이드 저항성의 호산구성천식, 호중구성천식, 비염증성천식 및 진행성의 비가역적 기도폐쇄가 발생하는 천식 등의 아형으로 분류하고, 이들의 발병 기전을 기본으로 하는 각각의 내인형을 규명해내는 것은 중증 천식의 극복을 위한 가장 중요한 단계가 될 것이다. COPD에서도 진행성의 비가역성 소기도 폐쇄, 다양한 양상의 만성기도염증, 폐기종 발생, 심한 호흡곤란 증상과 빈번한 악화 등의 아형을 바탕으로 다양한 기저 발생 기전을 근거로 하는 명확한 내인형을 구분해낼 수 있다면, COPD에서의 미충족 의료수요를 극복할 수 있는 주요 해결책이 될 것이다.

천식의 내인형 분류에 대해서는 매우 활발한 연구가 이루어지고 있다. 기도 염증 및 임상적 특징의 다양한 양상을 표시하는 많은 변수들과 환자들의 생체시료를 분석해 얻은 다양한 오믹스(omics) 자료 등을 이용하여 무리 분석(cluster analysis),[9,17,18] 위상적 데이터 분석(topological data analysis)을 통한 다차원 내인형 분석(multi-dimensional endotyping),[19] 전사체(transcriptome) 분석을 통한 분자형 표현형 분석(molecular phenotyping)[20] 등, 여러 통계적 기법을 통해 정확한 기전 규명 및 이를 바탕으로 한 내인형 제시를 위한 노력이 계속되고 있다. 한편, 최근 그 기능과 특징이 다른 다양한 호산구 아형이 존재한다는 흥미로운 사실이 보고되었다.[21,22] 이는 천식 기도에서 주요 염증세포인 호산구가 스테로이드에 대한 반응성이 매우 다양함을 설명할 수 있는 단초가 될 수도 있으며, 특히 스테로이드에 대한 저항성은 중증 천식의 가장 핵심적인 특성이므로 천식 기도에 존재하는 호산구의 아형에 따른 내인형 분류는 향후 중증 천식의 극복을 위한 새로운 치료 전략 수립을 위한 중요한 시도가 될 수 있을 것이다.

COPD의 임상 양상 또한 천식 못지않게 다양하며, 여러 임상아형과 내인형이 제시되고 있다. 최신 COPD 진단 및 치료 지침에 따르면 호흡곤란 증상의 심한 정도와 악화의 빈도를 기준으로 한 분류가 제시되어 있다.[10] 또한, COPD에서 다양한 임상형을 유도하는 각각의 발병 기전을 근거로 유전적/내인성 요인 및 환경적 요인을 모두 고려하여 내인형을 구분하고자 하는 연구도 있으며, 지속적인 전신 염증을 동반하는 COPD, 호산구성염증을 동반하는 COPD, 지속적인 병적 세균의 정착(colonization)을 동반하는 COPD 그리고 항트립신(alpha 1 antitrypsin) 결핍과 연관된 COPD 등을 내인형으로 제시하고 있다.[23] 즉, 제시된 다양한 병인 기전이 작용한 결과, 다양한 정도의 기도 염증과 감염이 존재하게 되고, 이어 기도 조직의 변형 즉, 소기도 중심의 기도 개형(airway remodeling)과 폐포파괴에 따른 폐기종이 발생하게 되는 것으로 설명하고 있다.

천식과 COPD 각각의 질환에 대한 새로운 내인형 분류에 대한 연구 노력에 비해, COAD 전체에 대한 임상형 기반의 아형 분류나 내인형 분류 연구는 거의 이루어지지 않고 있으나, 최근 몇몇 흥미로운 연구 결과들이 보고되고 있다. 우선, 천식과 COPD에서 다양한 양상을 보이는 기관지 만성염증을 분석해보면 두 질환 사이의 염증의 다양성과 각 질환 내에서의 염증의 다양성에 있어 큰 차이가 없다는 것이다. 즉, 특히 중등증 이상 중증도를 나타내는 천식(moderate to severe asthma) 환자와 COPD 환자는 서로 매우 유사

한 기도 염증 양상을 보이고 있고, 오히려 경증 천식과 중증 천식 사이, 그리고 COPD에서 중증도의 차이가 있는 환자군 사이에서 염증 양상의 차이가 뚜렷함을 보고하고 있다.[24,25] 그뿐만 아니라 또 다른 연구에서는 천식과 COPD 환자 객담에서 20여 종 이상의 다양한 케모카인, 사이토카인 및 기타 여러 화학 매체를 측정하였는데, 그 결과를 보면, 기도의 호산구 염증 유무에 따라 구분할 때 COPD과 천식은 측정한 여러 물질의 발현 정도에 있어 전혀 차이가 없음을 보여주고 있다.[24] 결론적으로 천식과 COPD를 통합하여 COAD의 시각에서 보았을 때도 기관지 염증의 양상은 호산구 염증, 비호산구 염증(호중구) 및 혼합형, 비염증성 등으로 구분할 수 있다는 점은 분명한 사실이다.

한 가지 염두에 두어야 할 점은 호산구성기도염증의 존재를 확인하고 구분해내는 것이 COAD에서도 임상 진료와 치료를 위해서뿐 아니라 내인형 분류를 위해서도 매우 중요하다는 것이다. 즉, 천식이든, COPD든 호산구성기도염증의 존재는 현재 가장 효과적인 항염증제인 스테로이드 흡입제의 사용 여부를 판단할 가장 확실한 근거가 되며, 더구나 이미 시작된 호산구 염증을 타겟으로 한 다양한 생물학적 제제(biologics)의 시대[26]에서는 호산구성염증의 존재 유무를 고려하지 않는 천식, COPD 구분은 실제적으로도 의미를 부여하기 어려울 것이다.

요약하면, 천식과 COPD를 먼저 구분한 후 각각의 임상형, 내인형을 별도로 분류하는 것보다, 두 질환을 통합한 COAD로서 내인형 및 다양한 아형을 구분하는 것이 보다 합리적이고, 현실적으로 더욱 적용 가능하며, 명확하고 구체적인 병인 기전과 정확히 연계될 수 있다. 이를 근거로 새로운 치료 타겟 발굴과 치료제 개발의 기초를 제공할 수 있을 것이다. 향후 COAD를 통합적으로 이해하는 시각에서의 명확한 내인형을 구분하기 위한 적극적인 연구의 집중이 절실히 필요하다.

만성폐쇄성기도질환의 진료 지침

천식과 COPD에 대한 교과서적인 치료의 원칙은 천식에 대해서는 항염증제와 기관지확장제가 주요 약제이고, COPD에 대해서는 기관지확장제가 주된 치료제이다. 잘 알려진 천식 진료 지침인 Global Initiative for Asthma (Fig. 1)와 COPD 치료 지침 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Figs. 2, 3)를 보면 각 질환에 대한 기본적인 개념을 알 수 있다. 그러나, 실제 임상 현장에서는 앞서 살펴본 것처럼 천식과 COPD 두 질환 각각 매우 다양한 양상을 보이고, 천식과 COPD가 혼재되어 그 구분이 명확하지 않은 경우가 적지 않다. 그뿐만 아니라 ACO에 대해서는 정확한 진단과 치료에 대한 진료 지침이 존재하지 않아, 결국 천식과 COPD에 대한 통합적인 치료 지침이 시급히 필요하다.

실제로 두 질환의 구분이 모호한 환자들에게 천식, COPD의 어느 하나만의 진료 지침을 적용할 때, 동일한 환자에서 두 지침이 서로 다른 약물의 사용을 권고하고 있을 때도 있다. 예를 들어 운동할 때 호흡곤란이 생기고, 가끔 야간에 천명음이 들리는 55세 남자

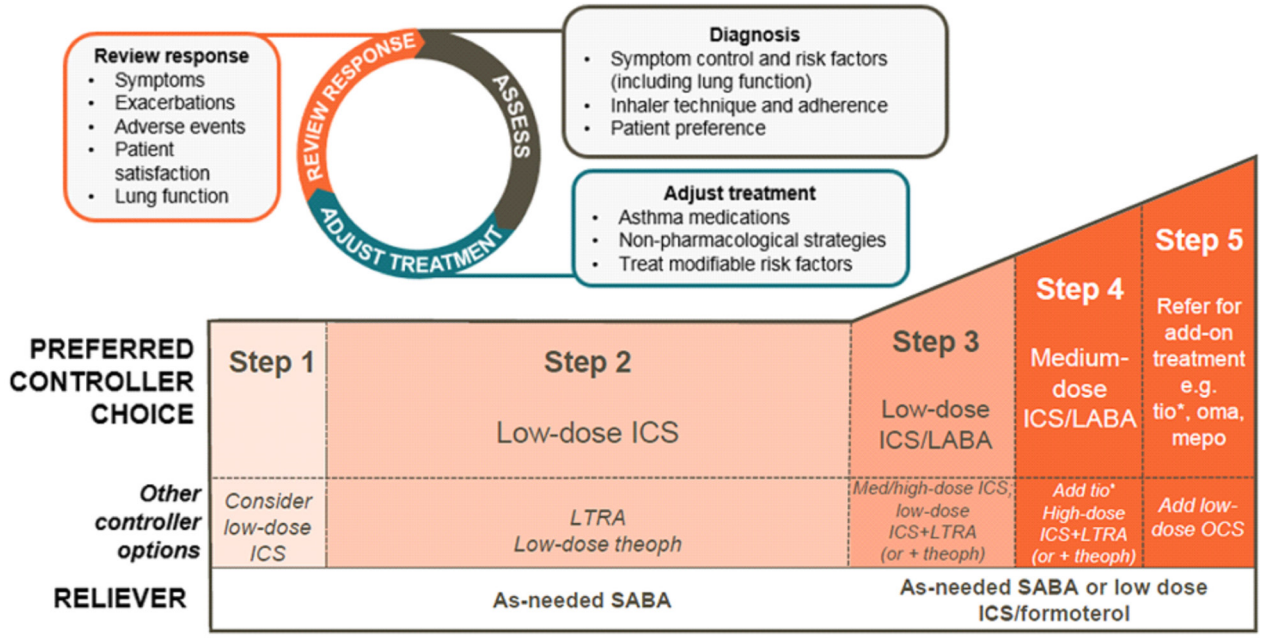

Fig. 1. This figure shows stepwise approach for asthma treatment based on 2017 Global Initiative for Asthma guideline. ICS, inhaled corticosteroid; SABA, short acting beta-agonist; LTRA, leukotriene receptor antagonist; LABA, long acting beta-agonist; tio, tiotropium; oma, omalizumab; mepo, mepolizumab; theoph, thepophylline. Adapted from the Global Initiative for Asthma.[1]

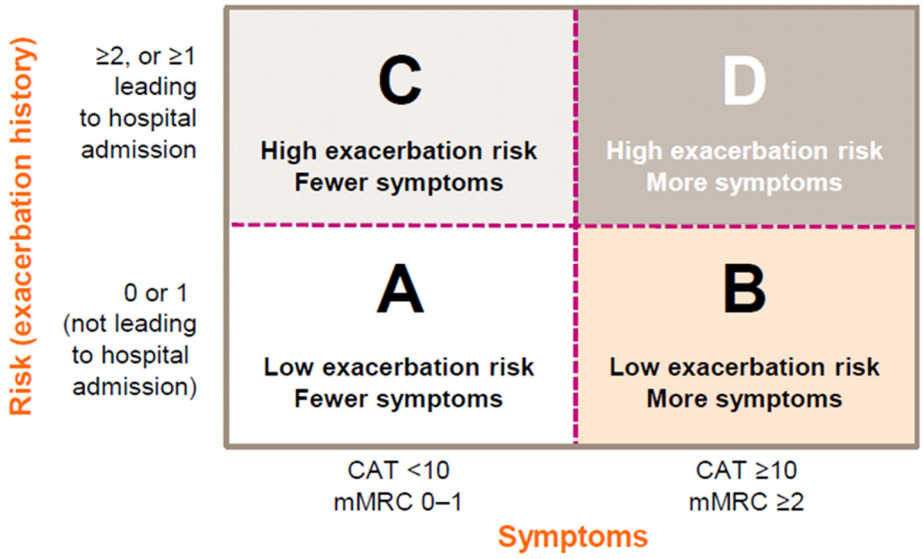

Fig. 2. This figure shows classification of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) according to 2017 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease guideline for COPD. CAT, COPD assessment tool; mMRC, modified medical research council questionnaire. Adapted from Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.[10]

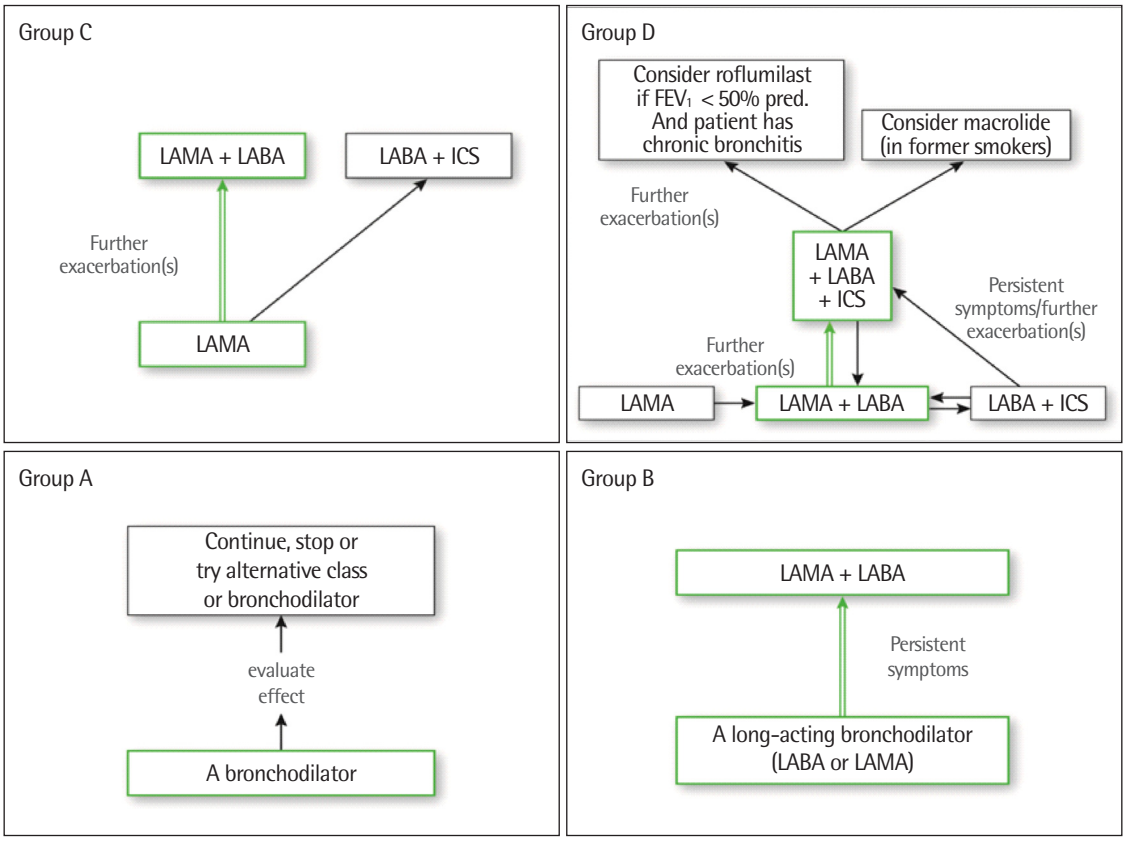

Fig. 3. This figure shows pharmacologic treatment algorithms by Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease grade. ICS, inhaled corticosteroid; LABA, long acting beta-agonist; LAMA, long acting muscarinic receptor antagonist; FEV_1, forced expiratory volume in 1 second. Adapted from Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.[10]

과거흡연자(ex-smoker)가 기관지확장제반응검사(bronchodilator response test)가 양성이고 기저 폐기능검사에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV_1)가 정상의 65%, FEV_1/forced vital capacity가 68%라면, 천식 진료 지침에서는 흡입스테로이드제(inhaled corticosteroid, ICS)와 지속성베타자극제(long acting beta-agonist, LABA)의 사용을 권고하지만, COPD 지침에서는 LABA나 지효성 부교감신경 억제제(long acting muscarinic receptor antagonist, LAMA)의 단독 사용이 우선적으로 권고된다. 더구나 천식이라면 LABA의 단독 사용을 금기하기까지 하고 있다. 이런 환자의 경우 처음 진단한 의사가 첫 진단을 천식으로 하는지 COPD로 하는지에 따라 치료의 방향이 크게 달라질 수 있다. 그러나 실제로 각 질환의 다양성을 생각하면 두 질환 중 어느 하나로 처음부터 확진하는 것은 거의 불가능에 가깝다. 또한, 증상 조절이 쉽지 않은 중증 천식과 COPD 환자는 임상 현장에서 자주 심각한 상황이 발생할 수 있으므로, 근본적으로 COAD의 시각에서 동일한 치료 지침의 제시가 절실하며 이에 대한 연구가 시급하다 하겠다.

치료 가능 특질(treatable trait) 기반의 COAD의 정밀의학적 접근 제안

앞서 살펴본 것처럼 천식, COPD, ACO를 통합적인 시각에서 진단하고, 평가하고, 치료 전략을 수립하며, 실제 치료제를 선택하는 지침의 필요성은 명확하다. 최근, 암을 포함하여 대부분의 만성질환을 다루는 데 있어 화두는 정밀의학임을 고려하면, COAD를 통합하여 보고자 하는 접근이 다소 역설적으로 보일 수 있다. 그러나, 지금까지 천식과 COPD을 이분법으로 나누어 각각 달리 진단 및 치료 지침을 제시하고 있고, 각 질환 또한 매우 다양한 아형을 포괄하고 있을 뿐 아니라, 천식과 COPD의 구분이 명확하지 않은 상당한 수의 환자군은 사실상 배제된 채로 많은 임상 연구들이 행해져 왔으며, 이를 근거로 진료 지침이 제시되고 있는 상황임을 직시한다면, COAD의 통합 후 정확한 아형 분류가 이루어지는 것이 궁극적으로 옳은 방향의 정밀의학이 될 것이다.

COAD에서 정밀의학의 완성은 다양한 임상상을 보이는 각각의 아형의 발생기전을 규명하여 각 내인형을 명확히 구분하고, 이를 바탕으로 내인형에 대한 정확한 진단과 내인형별로 가장 효과적인 치료를 적용하는 것이다. 현 상황에서 이러한 정밀의학적 접근을 기반으로 한 COAD의 치료의 시작은 치료가능 특질(treatable trait)을 기반으로 한 접근법이 최선이라 여겨진다. 이는 환자를 치료하는 데 있어, 그 환자가 천식인지 혹은 COPD인지에 대한 판단이 우선 생각해야 할 중요한 요소가 아니라, 그 환자에서 치료의 타겟이 될 어떤 생물학적인 특질을 가지고 있는지에 먼저 집중하는 것을 의미한다.

COAD에 있어서 몇 가지 중요한 치료 가능 특질 중, 우선 기도의 호산구성염증을 생각해야 한다. 호산구성염증의 존재는 현재 스테로이드제 기반의 항염증제를 사용하여 비교적 우수한 효과를 기대할 수 있으므로 임상적으로 치료제를 결정하는 데 매우 유용한 특질이다. 그러나 호산구성염증을 유발하는 기전은 획일적인 것이 아니다. 특정 항원에 대한 Th2 우세면역반응, 독자적인 제2형 선천성 림프구(type 2 innate lymphoid cell) 관련 염증반응[27] 등, 다양한 병인 기전이 기저에서 작동할 수 있어, 동일한 호산구성염증 양상을 보인다 하더라도 다양한 내인형(endotype)이 있을 수 있다. 또한, 호산구성염증의 스테로이드에 대한 반응성이 상당히 다양한데, 특히 중증 천식과 일부 심한 증상을 보이는 COPD에서는 스테로이드제 저항성호산구성염증의 발병기전을 규명하고 이를 극복할 치료 타겟을 찾는 것이 가장 중요한 현안이다. 향후 호산구성염증 특질을 기반으로 내인형을 구별하는 방향의 연구가 COAD의 정밀의학에서 매우 중요할 것이다. 한편, 막 중증 천식 치료시장에 진입하기 시작한 호산구성염증을 타겟으로 한 다양한 생물학적 제제가 특히 효과적일 것으로 예상되는 각각의 COAD 환자의 아형을 구별해내어 적절한 환자군에 적합한 치료제를 사용할 수 있게 하는 것 또한 현재 정밀의학적 접근의 중요한 숙제가 될 것이다.

다음으로 고려해야 할 중요한 치료가능 특질은 기도폐쇄이다. COAD에서의 기도폐쇄는 그 심한 정도, 가역성 여부, 장기적 관점에서의 비가역적 기도폐쇄의 진행 정도 등 여러 측면에서 다양한 양상을 보인다. 현재 기도폐쇄 치료를 위한 다양한 기관지확장제를 사용할 수 있고, 특히 LABA와 LAMA가 중요한 치료제로서의 위치를 차지하고 있으며, 다양한 종류의 약제가 개발되어 있다. 특정 아형에 따라 LABA 혹은 LAMA에 대해 더 효과적으로 반응하는 환자군이 있을 수 있고, 특정 환자군에서는 LABA의 지속 사용이 오히려 위험할 수도 있으며,[28] 어떤 환자에서는 LABA에 LAMA를 추가하였을 때 상승된 기관지 확장 효과를 보일 수도 있고,[29] LABA/LAMA 복합제에 더 효과적인 환자군도 있을 수 있다.[30] 따라서 기도폐쇄 특질 또한 특정 기관지확장제 단독 혹은 복합제에 가장 효과적으로 반응할 수 있는 각각의 환자군을 구분해내어 적절한 환자군에 가장 적절한 기관지확장제를 적용하는 것 또한 정밀의학의 중요한 접근법이 될 것이다.

또 한 가지 고려해야 할 치료 가능 특질로 기도 섬유화(airway fibrosis)를 들 수 있다. 이 특질에 대해서는 현재 우리가 가지고 있는 효과적인 치료제가 없는 것이 문제이나, 비가역적 기도폐쇄 발생이 중증 COAD의 핵심적인 병리임을 고려할 때, 기도 섬유화 치료를 위한 새로운 타겟 발굴을 포함한 COAD에서 이 특질을 기반으로 한 내인형을 구별하고자 하는 노력이 절실히 필요하다. 희망적인 점은 최근 폐 섬유화를 포함한, 간, 신장 등 다른 장기의 섬유화질환 극복을 위해 조직 섬유화에 대한 연구가 매우 활발히 진행되고 있고 새로운 치료제들도 막 개발되어 임상 시장에 진입하고 있다는 것이다. 물론 기도 섬유화와 다른 조직 섬유화의 발생 기전이 다를

 https://doi.org/10.4168/aard.2018.6.3.141

수 있고 COAD 내에서 섬유화 발생 기전이 다양할 수도 있겠으나, 특히 진행성의 비가역적 기도폐쇄가 핵심 병태 생리로 작용하는 특정의 중증 COAD 아형에 속하는 환자들을 대상으로 현재 개발 중인 새로운 약제들의 유용성이 검증되어야 할 것이며, 이 또한 COAD 정밀의료의 중요한 접근법이 될 것이다.

아직 그 발병 기전이 명확하지 않고 치료제도 전무한 폐기종 또한 별도의 치료가능 특질로 고려되어야 한다. 폐기종에 대해서는 현재 줄기세포 등을 이용한 재생의학적 접근법으로 새로운 치료법을 찾고자 하는 노력이 활발히 진행되고 있어 미래에는 이를 제어할 수 있는 치료제가 개발될 수 있을 것으로 기대되며, 결국 치료가 가능하게 된다면 특정 COAD 아형 환자군에서 발생하는 폐기종을 정밀의학적 접근으로 치료할 수 있을 것이다.

그 외 COAD에서 종종 발생하는 기관지 및 폐의 바이러스, 세균 등 미생물 감염 또한 치료 가능 특질로 포함할 수 있다. 특히 이러한 감염은 COAD의 급성악화와 연관되어 있는 수가 많아 그 임상적 의의가 더 중요하다. COAD 환자 각 개인별로 특정 세균이나 바이러스 감염에 대한 감수성의 차이가 있을 수 있고, 지역이나 계절별로 감염 미생물의 차이가 있으며, 환자에 따라 감염의 결과로 나타나는 임상 양상에 차이가 있을 수 있다. 특정 COAD 아형 환자군에서 미생물 감염으로 의한 천식 악화가 자주 발생한다면, 그 미생물 감염 초기에 항바이러스제나 항균제를 투여하거나, 가능하면 사전에 예방백신을 투여하는 등의 치료 전략이 적용되어야 할 것이며,[31] 이는 특히 COAD 악화에 대한 중요한 정밀의학적 접근이 될 것이다.

생물학적 측면에서의 치료 가능 특질 외에도 환자의 생활환경, 직업환경 등 환경적 요소와 치료제에 대한 순응도의 차이, 현 COAD의 주 치료제인 흡입제 사용법 숙지의 문제 등 환자 개별적인 요소들 또한 환자별로 개별 치료법으로 접근하면 치료 효과를 더욱 극대화할 수 있을 것으로 기대하며, 이 또한 정밀의료의 중요한 요소가 될 수 있다. Fig. 4에 최근 소개된 COAD에 있어서의 치료가능 특질을[32] 참고로 하여 이 논문에서 살펴본 정밀의료에 대한 개념을 전반적으로 정리하였다.

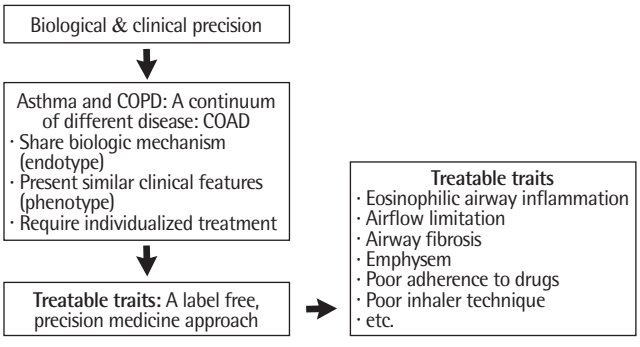

Fig. 4. This figure suggests treatable traits and precision medicine. COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COAD, chronic obstructive airway disease.

결 론

성인 환자에서 천식과 COPD는 하나의 연속 선상에 존재하며 매우 다양한 임상 양상과 생물학적 특성을 나타냄과 동시에 매우 유사한 특질을 공유하고 있다. 이 질환들을 진료하는 데 천식과 COPD를 이분화해서 접근하면, 각 질환의 다양한 아형들에서 유사한 특징을 가진 환자군에 대한 분류와 이해가 어려울 뿐 아니라, 두 질환 중 어느 한 질환으로 구분되기 어려운 많은 환자들이 아형 분류에서 배제될 가능성도 있다. 따라서 이 두 질환을 통합적인 시각에서 이해하고, COAD 측면에서 유사한 생물학적 병리 기전을 보이는 환자군을 분류하고, 특히 치료가능 특질을 기반으로 진단, 치료를 진행해 나가는 것이 현 상황에서 천식과 COPD 환자 모두에게 가장 현실적인 정밀의학적 접근이 될 수 있을 것이다.

REFERENCES

1. The Global Initiative for Asthma. 2017 GINA report, global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; c2017 [cited 2017 Oct 7]. Available from: http://ginasthma.org/gina-reports/.
2. Reid L. The role of chronic bronchitis in the production of "chronic obstructive pulmonary emphysema". J Am Med Womens Assoc 1965;20:633-8.
3. Orie NG, Sluiter HJ, De Vries K, Tammeling GJ, Witkop J. The host factor in bronchitis. In: Orie NG, Sluiter HJ, editors. Bronchitis. Assen (The Netherlands): Royal Van Gorcum, 1961.
4. Cosío BG, Pérez de Llano L, Lopez Viña A, Torrego A, Lopez-Campos JL, Soriano JB, et al. Th-2 signature in chronic airway diseases: towards the extinction of asthma-COPD overlap syndrome? Eur Respir J 2017;49. pii: 1602397.
5. Kim TB, Oh YM, Chang YS, Cho YS, Jang AS, Cho SH, et al. The reality of an intermediate type between asthma and COPD in practice. Respir Care 2012;57:1248-53.
6. Wheaton AG, Pleasants RA, Croft JB, Ohar JA, Heidari K, Mannino DM, et al. Gender and asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome. J Asthma 2016;53:720-31.
7. Gibson PG. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. Clin Respir J 2009;3:198-206.
8. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. Respirology 2006;11:54-61.
9. Moore WC, Hastie AT, Li X, Li H, Busse WW, Jarjour NN, et al. Sputum neutrophil counts are associated with more severe asthma phenotypes using cluster analysis. J Allergy Clin Immunol 2014;133:1557-63.e5.
10. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017 global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; c2018 [cited 2017 Oct 8]. Available from: www.goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/.
11. Wenzel S. Severe asthma in adults. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:

149-60.
12. Balzar S, Wenzel SE, Chu HW. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. Eur Respir J 2002;20:254-9.
13. Elias JA. Airway remodeling in asthma. Unanswered questions. Am J Respir Crit Care Med 2000;161(3 Pt 2):S168-71.
14. Boulet L, Bélanger M, Carrier G. Airway responsiveness and bronchial-wall thickness in asthma with or without fixed airflow obstruction. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:865-71.
15. Benayoun L, Druilhe A, Dombret MC, Aubier M, Pretolani M. Airway structural alterations selectively associated with severe asthma. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1360-8.
16. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. J Allergy Clin Immunol 2000;106:1033-42.
17. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. Eur Respir J 2013;41:1308-14.
18. 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.
19. Hinks TS, Brown T, Lau LC, Rupani H, Barber C, Elliott S, et al. Multidimensional endotyping in patients with severe asthma reveals inflammatory heterogeneity in matrix metalloproteinases and chitinase 3-like protein 1. J Allergy Clin Immunol 2016;138:61-75.
20. Kuo CS, Pavlidis S, Loza M, Baribaud F, Rowe A, Pandis I, et al. T-helper cell type 2 (Th2) and non-Th2 molecular phenotypes of asthma using sputum transcriptomics in U-BIOPRED. Eur Respir J 2017;49. pii: 1602135.
21. Marichal T, Mesnil C, Bureau F. Homeostatic eosinophils: characteristics and functions. Front Med (Lausanne) 2017;4:101.
22. Rothenberg ME. A hidden residential cell in the lung. J Clin Invest 2016; 126:3185-7.
23. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. Lancet 2015; 385:1789-98.
24. Bafadhel M, McCormick M, Saha S, McKenna S, Shelley M, Hargadon B, et al. Profiling of sputum inflammatory mediators in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Respiration 2012;83:36-44.
25. Ghebre MA, Bafadhel M, Desai D, Cohen SE, Newbold P, Rapley L, et al. Biological clustering supports both "Dutch" and "British" hypotheses of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Allergy Clin Immunol 2015;135:63-72.
26. Bardin PG, Price D, Chanez P, Humbert M, Bourdin A. Managing asthma in the era of biological therapies. Lancet Respir Med 2017;5:376-8.
27. Scanlon ST, McKenzie AN. Type 2 innate lymphoid cells: new players in asthma and allergy. Curr Opin Immunol 2012;24:707-12.
28. Sears MR. Safe use of long-acting β-agonists: what have we learnt? Expert Opin Drug Saf 2011;10:767-78.
29. Park HW, Yang MS, Park CS, Kim TB, Moon HB, Min KU, et al. Additive role of tiotropium in severe asthmatics and Arg16Gly in ADRB2 as a potential marker to predict response. Allergy 2009;64:778-83.
30. Thomas M, Halpin DM, Miravitlles M. When is dual bronchodilation indicated in COPD? Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:2291-305.
31. Cho YS. Effective strategies for managing asthma exacerbations for precision medicine. Allergy Asthma Immunol Res 2017;9:463-5.
32. 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;47:410-9.