

소아 천식의 표현형과 내재형

양현종¹, 김봉성², 김우경³, 김자경⁴, 김진택⁵, 서동인⁶, 고영률⁶, 신윤호⁷, 이소연⁸, 임대현^{9,10}, 정지태^{11,12}, 김효빈¹³; 영유아학령전기 천식연구회

¹순천향대학교 의과대학 소아과학교실, ²울산대학교 의과대학 강릉아산병원 소아청소년과, ³인제대학교 의과대학 인제대학교서울백병원 소아청소년과, ⁴강원대학교 의학전문대학원 소아과학교실, ⁵가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ⁶서울대학교 의과대학 소아과학교실, ⁷차의과대학 소아과학교실, ⁸한림대학교 의과대학 한림대학교성심병원 소아청소년과, ⁹인하대학교 의과대학 소아과학교실, ¹⁰환경부 인하대학교병원 알레르기비염 환경보건센터, ¹¹고려대학교 의과대학 소아과학교실, ¹²환경부 고려대학교안암병원 천식 환경보건센터, ¹³인제대학교 의과대학 인제대학교상계백병원 소아청소년과

Phenotype and endotype in pediatric asthma

Hyeon-Jong Yang¹, Bong-Seong Kim², Woo Kyung Kim³, Jakyoung Kim⁴, Jin Tack Kim⁵, Dong In Suh⁶, Young Yull Koh⁶, Youn Ho Shin⁷, So-Yeon Lee⁸, Dae Hyun Lim^{9,10}, Ji Tae Choung^{11,12}, Hyo-Bin Kim¹³; Asthma Study Group in Preschool Children

¹Department of Pediatrics, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, GangNeung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung; ³Department of Pediatrics, Inje University Seoul Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; ⁴Department of Pediatrics, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; ⁵Department of Pediatrics, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Pediatrics, CHA University College of Medicine, Pocheon; ⁸Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; ⁹Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon; ¹⁰Environmental Health Center for Allergic Rhinitis, Inha University Hospital, Ministry of Environment, Incheon; ¹¹Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul; ¹²Environmental Health Center for Asthma, Korea University Anam Hospital, Ministry of Environment, Seoul; ¹³Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is not a homogeneous disease presenting variable clinical features, but a complex disorder consisting of many different disease entities characterized by variable air-flow limitation. To date, there are little effective preventive-strategies for the development of asthma, and it has been emphasized that early identification and intervention are the best ways to reduce the associated morbidities, quality of life, and socioeconomic burden. Predicting the natural course of asthma is still difficult, although various phenotypic approaches and predictive scores are developed and widely used. The present phenotypes and predictive scores may be reliable in the population, but those appear to be unreliable in each individual in real practice. Either undertreatment or overtreatment in childhood asthma is an important issue, because they are associated with poor compliance, increments of socioeconomic burdens, and poor quality of life. There is no doubt about the clinical efficacy of inhaled corticosteroid (ICS) in childhood asthma, but the negative effect of long-term use of ICS on the height is emerging. Therefore general physicians should consider an individualized management using specific phenotypes and endotypes, and regularly re-evaluate the drug-response, level of control, and adherence/compliance to avoid inadequate treatment. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:85-90)

Keywords: Phenotype, Endotype, Asthma, Child

서론

천식은 인종, 성별, 비만도 등의 개개인의 감수성과 아토피의 유전적 성향, 출생 전후의 환경 인자들 간의 밀접한 상호 작용에 의해 발생하는 복잡한 질환이다.¹⁾ 최근 30년 사이에 전 세계적으로 천식의 유병률이 급증하고 있으며, 예방과 치료를 위한 수많은 노력에도 불구하고 유병률은 감소하지 않고 있다.²⁾ 천식은 소아에서 가장 흔한 만성 호흡기질환 중 하나이며, 특히 천명은 3세 이전에 30%의

소아가 1번 이상, 6세까지 50% 정도의 소아가 경험하는 것으로 알려져 있다.³⁾ 또한, 약 80%의 천명이 6세 이전에 시작되는 것으로 알려져 있다.⁴⁾ 비록 학동전기 천명이 반드시 천식을 의미하는 것은 아니지만, 개개인의 다양한 표현형(phenotype)과 내재형(endotype)에 따라 다양한 자연 경과를 나타내게 된다.^{1,5)} 따라서 개개인의 삶의 질을 향상시키고, 사회경제적 부담을 줄이기 위해 조기 천식(early asthma) 또는 학동전기 천명 중에서 천식으로 진행할 고위험군을 조기에 예측하는 것이 임상적으로 매우 중요할 것이다.⁶⁾ 그러

Correspondence to: Dae Hyun Lim
Department of Pediatrics, Environmental Health Center for Allergic Rhinitis, Inha University Hospital,
Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-2843, Fax: +82-32-890-2844, E-mail: dhyunlim@inha.ac.kr
Received: November 14, 2013 Revised: December 3, 2013 Accepted: January 24, 2014

© 2014 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/3.0/>).

나 천식의 복잡한 병인과 다양한 자연 경과 때문에 학동전기 천명의 자연 경과를 예측하는 것은 매우 힘들며, 개개인의 천명에 대한 치료 또한 증상의 조절에 초점이 맞추어져 있으며, 자연 경과를 예측한 개개인별 맞춤 치료는 적절히 이루어지지 않고 있다.⁷⁾ 그로 인해 학동전기 천식에서는 과소 평가와 과소 치료가 단순한 천명에서는 과대 평가와 과잉 치료가 논란이 되고 있다.⁷⁾

학동전기 천명에서 학동기 천식으로 이행을 예방할 수 있는 효과적인 중재법을 찾기 위한 노력이 계속되고 있으나 현재까지는 효과적인 예방법은 밝혀지지 않고 있다.⁸⁾ 따라서, 이환율과 사회경제적 부담을 낮추고, 개개인의 삶의 질을 향상시키기 위해서는 학동전기 천명의 표현형과 내재형에 따른 고위험군의 예측과 그에 따른 맞춤 치료에 중점을 두어야 할 것이다.^{9,10)}

본 지면을 통해 저자들은 최신 문헌고찰을 통해 천식 표현형과 내재형의 정의와 최근 분류를 소개하고,^{11,12)} 이들이 갖는 임상적 유용성과 한계점에 대해 기술하고자 한다.

표현형과 내재형의 정의

표현형에 따른 분류는 “기저 병태생리와 직접적인 연관 없이 유전자형과 환경과의 상호 작용으로 인해 나타나는 임상적으로 관찰이 가능한 특징들에 의한 구분”으로 정의할 수 있으며, 내재형에 따른 분류는 “독특한 병태생리유전학적 기전에 따른 구분”으로 정의할 수 있다.^{12,13)} 최근까지 다양한 표현형을 이용한 연구들이 보고되고 있으며, 표현형에 따른 맞춤 치료를 임상에 적용하려는 노력들이 지속되고 있다. 그러나 표현형에 의한 접근은 단편적인 인구 집단 수준에서는 효과적일 수 있으나 개개인의 수준에서는 효과적이지 않다는 의견들이 지속되고 있다. 즉, 현재 관찰 가능한 다양한 특징들로 이루어진 표현형으로는 앞으로의 진행 과정이나 치료에 따른 반응들을 예측하는 것이 불가능하며, 다양한 표현형 내부에 숨어 있는 병태생리학적 기전에 기초한 진단 및 치료가 개개인의 맞춤 치료에 적절하다는 배경에서 내재형이 대두되기 시작하였다.^{14,15)}

천식 표현형의 고전적 분류

1,246명의 비선택적 인구 집단을 대상으로 한 출생 코호트 연구인 Tucson Children's Respiratory Study (TCRS)에서 1995년에 발표한 “asthma and wheezing in the first six years of life”를 통해³⁾ transient early wheeze, late-onset wheeze, persistent wheeze와 never wheeze로 구성된 천명 표현형을 처음으로 기술한 뒤 다양한 표현형들이 개발되어 역학 연구와 임상 시험과 같은 다양한 의학 연구에서 널리 이용되고 있다. 이 연구에서는 천명 표현형을 (1) 일과성 천명: 어린 영아기에 천명이 나타나서 학동기가 되기 전에 소

실되며 출생 시와 6세에 측정한 폐기능이 저하되어 있고, 아토피를 동반하지 않으며, 엄마의 흡연과 관련된 특징을 보이는 천명군, (2) 지발형 천명: 출생 시와 6세에 측정한 폐기능 저하와 엄마의 흡연은 transient wheeze군과 같으나 아토피가 동반되는 특징을 보이며 3세 이후에 천명이 나타나서 천명이 지속되는 군, (3) 지속성 천명: 출생 시 폐기능은 정상이나 6세에 측정한 폐기능은 가장 낮고 천명이 6세 이후에도 지속되며, 아토피와 엄마의 천식이 동반되는 특징을 보이고, 일과성 천명군에 비해 천명이 2.3배, 상기도 감염 없이 발생한 천명은 1.8배 더 자주 관찰되는 군으로 정의하였다. 이는 천명의 지속 기간에 따라 학동전기 천명을 분류한 첫 번째 연구로 그 이후 연구뿐만 아니라 실제 임상에서도 널리 적용되었으나 경증 지속성 또는 중증 간헐성 천명과 같은 실제 임상에서 접하게 되는 환자들을 적절하게 표현하기에는 한계가 있다. 그 뒤 진보한 통계 분석을 도입한 표현형 연구들이 보고되고 있다. 잠재적 집단 분석(latent class analysis)을 이용한 The British Avon Longitudinal Study of Parents and Children 출생 코호트 연구는 TCRS의 4가지 표현형에 intermediate-onset wheeze와 early prolonged wheeze를 추가하여 총 6가지의 표현형을 보고하였으며, 새로 추가된 2개의 표현형은 모두 학동기 천식의 고위험군으로 intermediate-onset wheeze의 92.8%, early prolonged wheeze의 92.1%가 학동기 천식으로 이행하는 특징이 관찰되었다고 보고하였다.¹⁶⁾ 그러나 이들과 같이 임상적 중증도를 배제한 분류는 인구집단 수준은 잘 반영하는 데 비해 실제 임상에서 개개인의 치료 전략을 수립하는 데는 한계가 있다. 이러한 제한점을 극복하기 위해 다양한 형태의 표현형 분류법들이 개발되었고,¹⁷⁻¹⁹⁾ 현재까지 계속 연구되고 있다.²⁰⁾ 임상적 중증도를 반영한 잠재적 집단 분석을 통해 PARIS (pollution and asthma risk: an infant study) 출생 코호트는 기존의 증상의 지속 기간에 따른 분류대신 경증, 아토피성 중증, 비아토피성 중증 표현형을 제안하였다.²¹⁾ 이와 같이 실제 환자들에게 적용할 수 있는 모델 개발을 위해 단차원 분석(one-dimensional analysis)의 약점을 보완한 다차원 분석(multi-dimensional analysis)이 활용되고 있다.¹⁴⁾ European Respiratory Society Task Force는 시간적 패턴(temporal pattern)에 따른 천명 양상의 변화를 반영하기 위해 episodic (viral) wheeze와 multiple-trigger wheeze를 제안하였고,²²⁾ 표현형은 어느 순간 교차 또는 중복될 수 있고, 시간의 흐름에 따라 다른 표현형으로 바뀔 수 있으므로 임상에서 만나는 환자 개개인의 임상적 특징을 반영한 치료가 중요하다고 강조하였다. 성인과 마찬가지로 학동전기 천명과 천식 역시 매우 복잡한 기전의 질환이며 원인 또한 개개인에 따라 매우 다양하다. 같은 개인에서도 시간의 흐름, 유전적 감수성, 환경의 간섭에 따라 원인과 중증도가 바뀌기도 한다. 따라서 단순한 임상 증상 혹은 유병 기간에 따른 표현형 대신 개개인의 수준을 반영할 수 있는 지표 개발의 필요성이 대두되고 있다.

천식 표현형의 진보된 분류

천식은 유전적 감수성이 매우 높은 질환으로 원인 유전자 또는 유전체를 찾기 위한 유전자연관분석(genetic linkage study, GLS)과 전장유전체연관성분석(genome-wide association studies, GWAS) 연구가 최근 10년간 집중적으로 이루어졌고, 그 결과 100개가 넘는 천식 후보 유전자(asthma candidate gene)가 확인되었다.²³⁾ 또한 일란성쌍생아 출생 코호트 연구에서 유전적으로 동일한 일란성쌍생아라도 서로 다른 천식 발병을 보인다는 연구 결과가 보고되었다.²⁴⁾ 그로 인해 출생 전후 환경 인자가 주 원인으로 대두되었으나, 이 또한 수많은 연구에도 불구하고 아직 명확한 위험 인자는 밝혀지지 않고 있다. 이 결과들을 통해 천식의 발생 기전에 유전자-유전자-환경 간의 상호 작용에 의한 후생학적 기전(epigenetic mechanism)을 규명하기 위한 연구들이 가속화되기 시작했다. 최근 천식의 발병과 진행에 관한 후생학적 기전은 개개인의 유전적 감수성에 더해진 취약한 시기에 노출된 환경 인자와의 상호 작용으로 설명하고 있다.²⁵⁾

최근의 의학 기술의 발달과 진일보한 연구 기술로 예전에는 관찰 불가능하였던 유전자 다형성, 후생학적 지표, 전장유전체연관성 분석 지표, 생화학적 지표들이 표현형에 반영되고 있다. 그 결과 개개인의 특징을 반영하는 유전(genetic), 후생학(epigenetic), 염증(inflammatory), 임상(clinical)적 차이에 의한 표현형 분류가 제안되어 다양한 의학 연구와 임상 시험에 활용되고 있다.^{11,26)}

유전자 표현형(genotype)

천식의 발병과 중증도는 유전적 성향과 밀접한 관련이 있음이 밝혀져 있으며, GLS와 GWAS를 통해 100개가 넘는 천식 관련 후보 유전자와 유전자좌(loci)가 밝혀졌다.^{23,27)} 그러나 이들 중 일부만이 반복적으로 검증되어 받아들여지고 있으며 상당 부분은 추가 검증이 필요한 상태이다.^{1,28)}

GWAS를 통해 첫 번째로 발견된 chromosome 17q21 locus (*ORMDL3*)는 비아토피성 조기 소아 천식(nonatopic early childhood asthma)의 연관 유전자로 밝혀졌으나,^{29,30)} 천식의 발병과 악화에 관여하기 위해서는 간접흡연이나 애완동물에 대한 노출 등의 환경 인자와의 상호 작용을 필요로 하는 것으로 알려져 있다.³¹⁾ *Filaggrin (FLG)* 유전자변이는 피부장벽기능 이상을 통해 영아기 아토피 피부염의 발생을 일으키며, 결과적으로 소아기 중증 천식(early onset severe asthma)과 알레르기 항원에 대한 감작과 밀접한 관련이 있음이 밝혀져 있다.³²⁻³⁴⁾ 유전자다형성(genetic polymorphism)은 인종에 따른 차이가 있어 *ADAM33 S2* 유전자다형성은 유럽 인구 집단에서, *ADAM33 ST+4* 유전자다형성은 아시아인 인구 집단에서 천식 관련 유전자로 밝혀졌다.³⁵⁾ 일부 유전자는 천식의 발병보

다는 중증도와 밀접한 연관성을 가지고 있는 것으로 알려져 있다. Beta-2 adrenergic receptor (*ADRB2*) 유전자의 *Arg16* 유전자다형성은 천식의 발병이 아니라 지속성 베타2 길항제를 흡입하는 소아와 성인 천식 환자에서의 천식 발작의 원인이며,^{36,37)} 클라라 세포의 G+38A 변이는 흡입스테로이드에 대한 저항과 천식의 중증도와 밀접한 관련이 있음이 밝혀져 있다.³⁸⁾

이와 같이 특정 유전자에 의한 유전자 표현형이 밝혀져 있으나, 이것만으로는 천식의 발병과 다양한 임상 양상을 설명할 수 없으며, 특히 최근 30년 사이에 급증된 유병률을 설명할 수 없다.

후생학적 표현형(epigenetic phenotypes)

후생학적 표현형은 염기서열의 변화 없이 DNA 메틸화, histone 아세틸화, microRNA 발현과 같은 전사 과정의 변화에 의해 나타난 유전자 발현이 개체 내에서 지속되고 또한 후대로 유전되는 형태로 정의할 수 있다.^{39,40)} 최근 보고된 소아 천식 중증도의 생체 지표로서 *ADRB2* 5'-UTR의 메틸화 변화(methylation change),⁴¹⁾ 글루코코르티코이드 수용체 β 증가에 의한 histone deacetylase 2 발현 억제에 따른 스테로이드 저항성 천식,⁴²⁾ 흡연에 의한 후생학적 변화의 유전⁴³⁾ 등과 같은 많은 근거들이 밝혀져 유전자와 환경 인자 간의 밀접한 상호 작용에 의한 후생학적 기전이 천식의 중요한 발생 기전으로 받아들여지고 있다.⁴⁴⁾

염증성 표현형(inflammatory phenotypes)

호산구, 호중구, 혼합형, 중성구(paucigranulocytic)로 구분되는 기도 염증에 따라 서로 다른 표현형으로 구분될 수 있다.⁴⁵⁾ 호산구성 기도 염증은 호중구성 기도 염증에 비해 흡입 스테로이드 치료가 효과적이지만,⁴⁶⁾ 호산구성 기도 염증이 과하게 되면 천식의 중증도 역시 증가하는 것으로 알려져 있다.⁴⁷⁾ 또한 계절성 알레르기 비염 환자에게 기관지유발시험을 하면 천식 증상 없이 천식의 기도 염증과 유사한 호산구성 기도 염증을 유도할 수 있는 것으로 알려져 있다.⁴⁸⁾ 따라서 기도 염증만으로는 복잡한 천식의 경과를 설명하고 중증도를 예측하는 것은 불가능하다. 다만, 지속성 중증 호산구성 천식(persistent severe eosinophilic asthma), 비호중구성 중증 천식(noneosinophilic severe asthma with increased neutrophils), 중증 중성구성 천식(severe paucigranulocytic asthma)은 중증 천식과 연관된 표현형으로 받아들여지고 있다.¹¹⁾

임상적 표현형(clinical phenotypes)

다행히도, 소아 천식은 나이가 들에 따라 호전되는 경향이 있는 것으로 수많은 출생 코호트 연구에서 일관적으로 관찰되고 있다.¹⁾

그러나 전체 천식의 5%–10%를 차지하는 중증 지속성 소아 천식은 일생을 통해 지속되는 것으로 알려져 있다.⁴⁹⁾ 치료에 잘 반응하는 가역적 기도 폐쇄를 보이는 대부분의 천식과 달리 기존의 치료에 잘 반응하지 않는 중증 천식에 대한 관심이 점차 증가하고 있으며, 새로운 진단법과 치료법의 개발을 위한 노력이 집중되고 있다.

중증 천식은 잦은 중증 악화를 동반한 천식, 비가역적 기류 제한을 동반한 천식, 스테로이드 의존성 천식의 세 형태로 요약될 수 있다.¹¹⁾ 이러한 임상 표현형에 따르면 (1) 잦은 중증 악화를 동반한 천식은 악화가 없는 시기는 상대적으로 안정적이며, 소아에서는 *ADRB2* 메틸화⁴¹⁾와 다형성³⁶⁾이 있는 경우 특징적으로 관찰된다. 또한 비만, 흡연, 심리적 인자, 치료에 대한 순응도 저하 등도 밀접한 관련이 있다. 특히, 호흡기 바이러스 감염과 연관된 학령전기 소아 천식/천명과, 생리 전후 천식(perimenstrual asthma)의 특징적인 표현형이다. 이 중 생리 전후 천식은 아스피린 과민성이 흔하게 동반된다.⁵⁰⁾ (2) 비가역적 기류 제한을 동반한 천식은 남자, 비아토피성 소아 천명, *ADAM33* 유전자 다형성과 관련이 있다.⁵¹⁾ (3) 스테로이드 의존성 천식은 흡입 스테로이드에 대한 저항과 경구 스테로이드 의존으로 정의할 수 있으며, glucocorticoid 유전자(*h-GCR/NR3C1*) 다형성, 스테로이드 수용체의 수 또는 친화력의 감소, 히스톤 아세틸화의 변형, 기도 산화 스트레스(oxidative stress)의 증가, 세포막 인지질 대사 이상 등과 깊은 관련이 있다.^{11,52)} 과학의 진보에 따라 관찰할 수 없었던 것들을 관찰할 수 있게 되면서 유전자와, 기도 염증, 후생학적 변화까지 천식 표현형에 적용할 수 있게 되었다. 그러나 수많은 표현형이 서로 간에 중복, 또는 교차하며, 때로는 다른 표현형으로 변화하기도 한다. 따라서 개개인의 천식의 경과를 보다 정확히 예측하고 적절히 치료하기 위해서는 기저 병태생리를 파악하는 것이 가장 중요할 것이다. 이러한 이유로 최근 유럽 알레르기 면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology)와 미국 알레르기천식 면역학회(The American Academy of Allergy Asthma & Immunology)는 내재형의 개념에 따라 천식을 각각의 기전을 가진 서로 다른 질환군으로 구분할 것을 제안하였다.¹²⁾

천식 내재형의 분류

Anderson¹⁵⁾이 “세포 기전이나 치료에 대한 반응에 따라 기능적, 병태생리학적으로 설명이 가능한 아형”이란 개념으로 최초로 내재형을 제시하였고, 그 뒤 다양한 질환들에서 적용되어 발전해 왔다. 특정 시간에서 관찰되는 질병의 특징은 표현형으로 정의되며, 그 기저에 숨어있는 질병의 병태생리학적 기전은 내재형으로 정의할 수 있다. 따라서 시간의 흐름에 따라 개개인은 오직 하나의 표현형만을 보일 수도 있고, 개개인의 유전자형과 기저 병태생리학적 특징, 그리고 환경의 영향에 의해 다양한 표현형을 보일 수도 있

며, 이 과정은 내재형에 의해 좌우된다고 할 수 있다. 현재 몇 가지의 내재형이 제시되어 있으나 주로 성인 중증 천식에 국한되어 있어 지속적인 연구가 필요한 실정이다. 최근 PRACTical ALLergy (PRACTALL) consensus report에서는 내재형은 천식 염증 기전과 천식의 특징을 반영하는 일곱 가지의 척도(임상적 특징, 생체 지표, 폐 생리, 유전, 폐의 조직학적 특징, 위험 인자 및 자연 경과를 포함하는 역학 및 치료에 대한 반응) 모두를 반영하여야 한다고 제안하였고, 그에 따른 6가지 천식의 내재형을 제시하였다. (1) 아스피린 과민성 천식, (2) 알레르기 기관지폐 진균증, (3) 알레르기천식(성인형), (4) Asthma predictive index (API) 양성 학동전기 천명, (5) 중증 지발형 호산구증가성 천식, (6) 크로스컨트리 연관 천식.¹²⁾ 그 뒤 Wenzel⁵³⁾이 조기 알레르기천식, 지속성 호산구성 천식, 알레르기 기관지폐 진균증, 비만 관련 천식(여자)과 호중구성 천식으로 이루어진 5가지의 내재형을 제시하였다. 이 중 API 양성 학동전기 천명, 조기 알레르기천식과 지속성 호산구성 천식은 소아 천식/학동전기 천명에서 관찰되는 표현형이 내재형의 출발점임을 보여 준다. 그러나 현재까지 제시된 내재형은 주로 중증 천식에 국한되어 있어, 중증 천식 이외의 좀 더 다양한 내재형의 연구와 개발이 필요하다.

소아과 의사의 시각에서 천식 내재형의 임상적 의의

천식 치료의 목표는 최소한의 약물 치료로 천식 조절 상태를 유지하고, 부작용을 최소화하는 것이다.⁵⁴⁾ 그러나, 예측 불가능한 천식의 자연 경과, 중증도의 변화와 치료에 대한 반응으로 이러한 목표를 달성하는 것을 복잡하고 어렵게 만든다. 1995년에 TCRS에서 천식 표현형을 제시한 이후 천식의 자연 경과를 예측하고 새로운 치료 전략을 수립하기 위해 수많은 표현형과 천식 예측 지표들이 개발되었고,³⁾ 이들을 이용한 임상 연구들이 수행되었다.⁵⁵⁻⁵⁹⁾ 그러나 천식의 자연 경과를 바꾸는 데에 실패하였고 혁신적인 치료 전략을 수립하지도 못하였다. 그 이유는 천식의 자연 경과를 바꾸는 것이 불가능해서라기보다는 기존의 연구들에서 사용된 천식 표현형 혹은 천식 예측 지수들로 인해 개입된 편견 때문일 수 있다. 예를 들어 지속성 천명 표현형 내부에는 호산구성, 호중구성, 흡입 스테로이드 저항성, API 양성, 음성 등의 서로 다른 형태의 표현형과 내재형이 포함되어 있을 수 있으며, 중재 치료 연구에서 이들이 불균등하게 분포할 경우 시작부터 편견이 개입할 수 있다. 따라서 효과적 중재 치료 연구를 위해서는 내재형과 표현형을 효과적으로 반영하여 중재 치료의 효과가 분산되는 것을 미연에 방지해야 할 것이다.

임상적 측면에서도 치료 계획을 수립하는 데 천식 내재형을 효과적으로 활용할 수 있다. 학동전기 천명을 천식으로 진단하고 장기적인 유지 치료 계획을 수립하는 데 API와 임상 증상이 주된 역할을 하게 된다.⁵⁴⁾ 그러나 그로 인해 발생하는 과다 치료 또는 과소

치료를 피하기 위해서는 개개인의 기저 병태생리를 반영하는 내재형을 적극적으로 반영하여야 할 것이다. API 양성 학동전기 천명, 조기 알레르기천식과 지속성 호산구성 천식 내재형은 학동전기에 첫 증상이 나타나서 일생을 지속하게 되며, 공통적으로 아토피와 부모의 천식과 같은 Th2 기전이 관찰된다. 또한 흡입 스테로이드 치료가 효과적이며, 6세 이후 폐기능의 악화되는 경향이 공통적으로 발견된다. 따라서 침습적인 검사 없이도 이러한 특징들을 지니고 있는 개체들의 적절한 치료 계획을 수립하고 적용하는 데 많은 도움이 될 것이다.

결론

본 종설을 통해 천식의 고전적인 표현형과 최근에 개발된 다양한 표현형을 고찰하고 천식 내재형이 대두된 배경과 임상적 의의에 대해 기술하였다.

천식의 표현형과 내재형을 연구하는 이유는 환자 개개인의 특성에 따른 미래형 맞춤 치료를 적용하기 위해서이다. 현재의 천식 표현형에 근거한 진단 및 치료는 인구 집단 수준에서는 적절할 수 있으나, 환자 개개인의 특성을 정확히 반영하지는 못할 것이다. 특히 소아 천식 또는 학동전기 천명의 치료 계획을 수립하는 데 단면적인 표현형에 근거한 치료만으로는 무리가 있으며, 개개인의 특성을 적절히 반영할 수 있는 지표의 개발이 필수적이다. 따라서 앞으로 천식 연구는 임상적 특징, 유전과 환경 간의 상호 작용, 기저 병태생리 기전을 반영한 개인별 맞춤 치료로 나아갈 것으로 예상된다.

REFERENCES

- Bisgaard H, Bonnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:187-97.
- Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-67.
- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- Yunginger JW, Reed CE, O'Connell EJ, Melton LJ 3rd, O'Fallon WM, Silverstein MD. A community-based study of the epidemiology of asthma. Incidence rates, 1964-1983. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:888-94.
- Grad R, Morgan WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:299-307.
- Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:287-96.
- Caudri D, Wijga AH, Smit HA, Koppelman GH, Kerkhof M, Hoekstra MO, et al. Asthma symptoms and medication in the PIAMA birth cohort: evidence for under and overtreatment. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:652-9.
- Holt PG, Sly PD. Prevention of allergic respiratory disease in infants: current aspects and future perspectives. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:547-55.
- Szefer SJ. Advances in pediatric asthma in 2011: moving forward. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:60-8.
- Szefer SJ. Early asthma: stepping closer to primary prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:308-10.
- Campo P, Rodriguez F, Sanchez-Garcia S, Barranco P, Quirce S, Perez-Frances C, et al. Phenotypes and endotypes of uncontrolled severe asthma: new treatments. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2013;23:76-88.
- Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerner L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
- Agache I, Akdis C, Jutel M, Virchow JC. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy* 2012;67:835-46.
- Spycher BD, Silverman M, Kuehni CE. Phenotypes of childhood asthma: are they real? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1130-41.
- Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
- Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
- Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
- Spycher BD, Silverman M, Brooke AM, Minder CE, Kuehni CE. Distinguishing phenotypes of childhood wheeze and cough using latent class analysis. *Eur Respir J* 2008;31:974-81.
- Just J, Gouvis-Echraghi R, Couderc R, Guillemot-Lambert N, Saint-Pierre P. Novel severe wheezy young children phenotypes: boys atopic multiple-trigger and girls nonatopic uncontrolled wheeze. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:103-10.e8.
- Weinmayr G, Keller F, Kleiner A, du Prel JB, Garcia-Marcos L, Batlles-Garrido J, et al. Asthma phenotypes identified by latent class analysis in the ISAAC phase II Spain study. *Clin Exp Allergy* 2013;43:223-32.
- Herr M, Just J, Nikasinovic L, Foucault C, Le Marec AM, Giordanella JP, et al. Risk factors and characteristics of respiratory and allergic phenotypes in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:389-96.e4.
- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
- Zhang G, Goldblatt J, LeSouef P. The era of genome-wide association studies: opportunities and challenges for asthma genetics. *J Hum Genet* 2009;54:624-8.
- Runyon RS, Cachola LM, Rajeshuni N, Hunter T, Garcia M, Ahn R, et al. Asthma discordance in twins is linked to epigenetic modifications of T cells. *PLoS One* 2012;7:e48796.
- Ho SM. Environmental epigenetics of asthma: an update. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:453-65.
- Agache IO. From phenotypes to endotypes to asthma treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:249-56.
- Moffatt ME, Gut IG, Demenais F, Strachan DP, Bouzigon E, Heath S, et al. A large-scale, consortium-based genomewide association study of asthma. *N Engl J Med* 2010;363:1211-21.
- Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S81-94.
- Moffatt ME, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.

30. Bisgaard H, Bonnelykke K, Sleiman PM, Brasholt M, Chawes B, Kreiner-Moller E, et al. Chromosome 17q21 gene variants are associated with asthma and exacerbations but not atopy in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:179-85.
31. Blekic M, Kljaic Bukvic B, Aberle N, Marinho S, Hankinson J, Custovic A, et al. 17q12-21 and asthma: interactions with early-life environmental exposures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:347-53.e2.
32. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006;38:441-6.
33. Weidinger S, Illig T, Baurecht H, Irvine AD, Rodriguez E, Diaz-Lacava A, et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:214-9.
34. Palmer CN, Ismail T, Lee SP, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, et al. Filaggrin null mutations are associated with increased asthma severity in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:64-8.
35. Song GG, Kim JH, Lee YH. Association between ADAM33 S2 and ST+4 polymorphisms and susceptibility to asthma: a meta-analysis. *Gene* 2013; 524:72-8.
36. Basu K, Palmer CN, Tavendale R, Lipworth BJ, Mukhopadhyay S. Adrenergic beta(2)-receptor genotype predisposes to exacerbations in steroid-treated asthmatic patients taking frequent albuterol or salmeterol. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1188-94.e3.
37. Giubergia V, Gravina L, Castanos C, Chertkoff L. Influence of $\beta(2)$ -adrenergic receptor polymorphisms on asthma exacerbation in children with severe asthma regularly receiving salmeterol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:156-60.
38. Chen LC, Tseng HM, Wu CJ, Kuo ML, Wu CJ, Gao PS, et al. Evaluation of a common variant of the gene encoding clara cell 10 kd protein (CC10) as a candidate determinant for asthma severity and steroid responsiveness among Chinese children. *J Asthma* 2012;49:665-72.
39. Cortessis VK, Thomas DC, Levine AJ, Breton CV, Mack TM, Siegmund KD, et al. Environmental epigenetics: prospects for studying epigenetic mediation of exposure-response relationships. *Hum Genet* 2012;131: 1565-89.
40. Kabesch M, Michel S, Tost J. Epigenetic mechanisms and the relationship to childhood asthma. *Eur Respir J* 2010;36:950-61.
41. Fu A, Leaderer BP, Gent JF, Leaderer D, Zhu Y. An environmental epigenetic study of ADRB2 5'-UTR methylation and childhood asthma severity. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1575-81.
42. Li LB, Leung DY, Martin RJ, Goleva E. Inhibition of histone deacetylase 2 expression by elevated glucocorticoid receptor beta in steroid-resistant asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:877-83.
43. Rehan VK, Liu J, Naeem E, Tian J, Sakurai R, Kwong K, et al. Perinatal nicotine exposure induces asthma in second generation offspring. *BMC Med* 2012;10:129.
44. Tezza G, Mazzei F, Boner A. Epigenetics of allergy. *Early Hum Dev* 2013; 89 Suppl 1:S20-1.
45. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
46. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
47. Lee YJ, Kim KW, Choi BS, Sohn MH, Kim KE. Clinical characteristics of eosinophilic and noneosinophilic asthma in children. *Acta Paediatr* 2013; 102:53-7.
48. Lophuha CE, Out TA, Jansen HM, Aalberse RC, van der Zee JS. Allergen-induced bronchial inflammation in house dust mite-allergic patients with or without asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1720-7.
49. Fitzpatrick AM, Teague WG. Severe asthma in children: insights from the national heart, lung, and blood institute's severe asthma research program. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2010;23:131-8.
50. Rao CK, Moore CG, Bleecker E, Busse WW, Calhoun W, Castro M, et al. Characteristics of perimenstrual asthma and its relation to asthma severity and control: data from the Severe Asthma Research Program. *Chest* 2013; 143:984-92.
51. Van Eerdewegh 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.
52. Goleva E, Li LB, Eves PT, Strand MJ, Martin RJ, Leung DY. Increased glucocorticoid receptor beta alters steroid response in glucocorticoid-insensitive asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:607-16.
53. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes. *Clin Exp Allergy* 2012;42:650-8.
54. The Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global strategy for asthma management and prevention. Updated 2012 [Internet]. The Global Initiative for Asthma; c2012 [cited 2013 Jul 10]. Available from: <http://www.ginasthma.org/documents/4>.
55. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
56. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003;22:767-71.
57. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
58. Castro-Rodriguez JA. The Asthma Predictive Index: a very useful tool for predicting asthma in young children. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 126:212-6.
59. Caudri D, Wijga A, Schipper CM, Hoekstra M, Postma DS, Koppelman GH, et al. Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:903-10.e1-7.