

새로운 천식 표현형의 등장

분당서울대학교병원 소아청소년과¹,
울산의대 서울아산병원 소아청소년과, 소아천식아토피센터, 알레르기질환표준화연구센터²

권 지 원¹ · 홍 수 중²

=Abstract=

Advances in the Investigation of Asthma Phenotypes

Ji-Won Kwon, MD¹, Soo-Jong Hong, MD, PhD²

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam,

²Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center,

Research Center for Standardization of Allergic Diseases,

Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is a complex and heterogeneous disease, which is comprised of separate phenotypes sharing common characteristics, such as airway inflammation, bronchial hyperresponsiveness and variable airflow limitation. Traditionally, asthma phenotypes have been described by combinations of clinical characteristics, according to the expert's recommendation, but they are now focusing on the pathobiologic mechanisms often using exploratory statistical methods. Several phenotypes and endotypes have been suggested by biased or unbiased phenotyping approaches. However, more detailed studies are still needed. In the future, more integrated large-scaled consortium of cohorts, including clinical information, genetics, molecular biology, and experiments will promote to understand the pathobiologic mechanisms of asthma phenotypes for the personalized therapy. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:129-137]

Key Words : Asthma phenotype, Endotype, Cluster analysis

서 론

천식은 오랜 기간 동안 단일 질환으로 여겨졌으나 최근에는 만성기도염증, 기도과민성, 다양한 정도의 기도 폐쇄와 그에 따른 증상을 특징으로 하는 여러 가지 질환군으로 이해되고 있다.^{1,2)} 지난 수십 년간 급속히 발전한 유전학적 기술에 힘입어 천식 발병 원인 유전자 규명에 대한 기대가 높아졌으나, 안타깝게도 연구 결과들은 그 기대에 미치지 못하고 있다. 현재까지 밝혀진 천식 관련 개별 유전자의 천식 발병 위험도(relative risk)는 0.8-1.2 정도에 불과한데 이를

설명하는 중요한 이유 중 하나는 천식 환자군을 선별할 때 천식의 다양한 표현형을 반영하지 않고 단순히 천식 진단 유무, 기도과민성 유무 등으로 광범위하게 설정했기 때문이다.^{3,4)} 천식은 겉으로 드러나는 증상과 기도 폐쇄, 급성 악화 등은 비슷한 양상을 나타내지만 기저에는 유전자형, 발병기전, 관련 염증세포, 임상 경과, 치료 효과 등이 서로 다른 여러 가지 표현형들(phenotypes)로 세분화되므로(Fig. 1), 향후에는 이들 개별 표현형 내에서 유전학적, 병태생리학적 임상 연구를 진행하는 방향으로 나아갈 것이 예상되는 바 표현형에 대한 이해를 높이는 것이 매우 중요하다. 본 장에서는 표현형 구분의 목적과 임상 연구에 적용할 수 있는 표현형 분류 방식에 대해 알아보고, 최근 발표된 소아 천명 또는 천식 표현형에 대한 연구 결과 및 향후 연구 방향에 대해 논의하고자 한다.

접수: 2012년 6월 5일, 승인: 2012년 6월 8일

책임저자: 홍수중, 서울시 송파구 88 올림픽로 43길

울산의대 서울아산병원 소아청소년과, 소아천식아토피센터,

알레르기질환표준화연구센터

Tel : 02)3010-3379 Fax : 02)473-3725

E-mail : sjhong@amc.seoul.kr

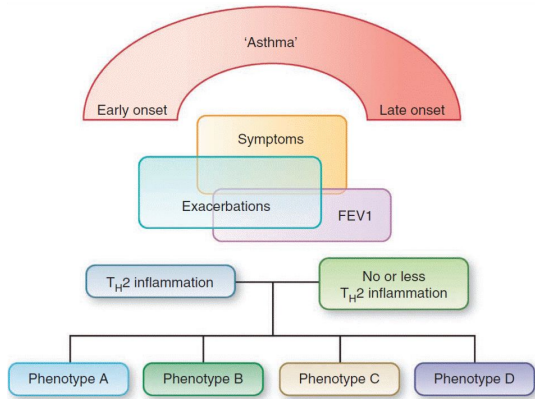


Fig. 1. Schematic representation of the umbrella term 'asthma'. The key clinical features of severity (lung function, symptoms and exacerbations), inflammatory characteristics (particularly T_H2 immunity) and their division into associated phenotypes are shown. However, these phenotypes have not yet been fully characterized (reprinted from Wenzel SE. Nat Med 2012;18:716-25, with permission of Nature Publishing Group).²⁾

표현형의 정의

표현형(phenotype)은 '어떤 생명체의 유전자형(genotype)과 환경과의 상호 작용으로 나타나는 관찰 가능한 구조적 기능적 특성'으로 정의되며,⁵⁾ 임상적 관점의 표현형은 질병의 임상 양상(증상, 악화, 치료 효과, 진행 속도, 예후 등)과 연관되면서 '각 개체간의 구별을 가능하게 하는 질환의 특성'을 일컫는다. 결국 이러한 표현형에서 관찰되는 특성들을 '특정 병태생리학적, 생물학적 기전으로 설명 가능한 집단'으로 분류하는 것이 과제인데 이렇게 분류되는 집단을 endotype이라 정의한다.^{6,7)} 현재 몇 가지 천식의 phenotype과 endotype이 제시되어 왔으나 아직까지 그 확실한 기전이 전세계적으로 통용되는 것은 드문 실정이다.²⁾ (Table 1)

Table 1. Asthma Phenotypes in Relation to Characteristics

	Natural history	Clinical and physiological features	Pathobiology and biomarkers	Genetics	Response to therapy
Early-onset allergic	Early onset; mild to severe	Allergic symptoms and other diseases	Specific IgE; T_H2 cytokines; thick SBM	17q12; T_H2 -related genes	Corticosteroid-responsive; T_H2 -targeted
Late-onset eosinophilic	Adult onset; often severe	Sinusitis; less allergic	Corticosteroid-refractory eosinophilia; IL-5		Responsive to antibody to IL-5 and cysteinyl leukotriene modifiers; corticosteroid-refractory
Exercise-induced		Mild; intermittent with exercise	Mast-cell activation; T_H2 cytokines; cysteinyl leukotrienes		Responsive to cysteinyl leukotriene modifiers, beta agonists and antibody to IL-9
Obesity-related	Adult onset	Women are primarily affected; very symptomatic; airway hyperresponsiveness less clear	Lack of T_H2 biomarkers; oxidative stress		Responsive to weight loss, antioxidants and possibly to hormonal therapy
Neutrophilic		Low FEV ₁ ; more air trapping	Sputum neutrophilia; T_H17 pathways; IL-8		Possibly responsive to macrolide antibiotics

IgE, immunoglobulin E; SBM, subepithelial basement membrane; IL, interleukin; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

Reprinted from Wenzel SE. Nat Med 2012;18:716-25, with permission of Nature Publishing Group.²⁾

천식 표현형 연구의 이점

천식 표현형을 연구함으로써 얻을 수 있는 이점은 크게 세 가지로 요약된다. 첫째, 다양한 천식 표현형 분류를 통해 천식 발생 위험 요인 연구에서 검증력을 높일 수 있다. 현재까지 발표된 대부분의 천식 관련 유전자 연구 결과는 천식 발병 원인의 작은 일부만을 설명할 수 있는데 그 이유는 앞서 언급했듯이 연구 대상군을 선정할 때 천식 진단력이나 기도과민성 등 단순한 기준으로만 천식을 구분했기 때문이다. 천식 관련 유전자로 알려진 17q21 변이는 소아기 발병, 영유아 시기의 간접 흡연 노출 등으로 대상군을 선별하여 분석하면 위험도가 더 높아지는 것을 알 수 있는데,^{3,8)} 이와 같은 방법으로 천식을 각 표현형으로 보다 구체적으로 구분한다면 결과의 통계력을 높일 수 있어 천식 연구에 새로운 관점을 제시할 수 있다. 둘째, 천식의 표현형을 구분하는 것은 각 표현형의 생물학적 발병 기전에 대한 이해를 높일 수 있다.⁹⁾ 최근 천식병리 연구가 많은 진전을 보이면서 천식의 정의와 분류를 재정립하려는 논의가 일어나고 있다. 셋째, 표현형 구분은 임상적 관점에서 각 표현형에 특화된 치료법을 찾기 위해 필요하다. 대부분의 경증 또는 중등증 천식은 스테로이드 흡입제에 잘 반응하고, 중증 알레르기 천식에 항 immuno-globulin E (IgE) 항체(omalizumab)가 효과적이며,^{10,11)} 항 interleukin (IL)-5 항체(mepolizumab)의 경우는 호산구성 천식 환자에 효과적인 것이 좋은 예가 된다.^{12,13)}

표현형 분류 방법

1. 전통적 분류 방법

(candidate approaches; biased approaches)

전통적으로 천식의 표현형 분류는 전문가들의 연구결과 및 의견을 반영하여 몇 가지 질병의 특성만을 고려하여 이루어졌다. 천식을 외인성 천식(extrinsic; allergic)과 내인성 천식(intrinsic; nonallergic)으로 구분하는 것은 가장 오래 전부터 쓰여온 표현형 분류 방식이다.¹⁴⁾ 외인성 천식은 어린 연령에 발병하고 특정 알레르겐이 악화 요인으로 작용하며, 알레르기비염이나 습진을 잘 동반하고 알레르기 질환의 가족력이 있는 특징을 보이며, 내인성 천식은 나이가 들어서 발병하고 아스피린에 의해 악화되는 호흡기 질환과 연관되며 특정 알레르겐에 감작되어 있지 않은 특징을 가지고 있으나 아직 그 병태생리 기전이 명확히 밝혀지지 않고

있다. 그 밖에 천식의 발병 시기, 중증도, 만성 기도 폐쇄 소견과 같은 임상 양상과 생리적 특성에 따른 분류 방식이나 바이러스, 운동, 자극제, 알레르겐과 같은 악화 인자에 따른 분류 방식, 호산구성 천식(eosinophilic asthma)과 중성구성 천식(neutrophilic asthma)과 같은 병태생리학적 분류가 있다(Table 2).¹⁵⁾

천식의 중증도는 개개인에 따라 차이는 있으나 대부분 경증 또는 중등증을 보인다. 하지만 1990년도에 들어 진행된 중증 불응성 천식 환자(severe refractory asthma)의 병리 연구에서 경증 천식에서 보이지 않았던 중성구성 염증의 존재가 알려지면서 천식의 다양한 표현형에 대해 관심이 고조되기 시작하였다.¹⁶⁾ 중증 천식 환자의 50%는 폐 조직 내에 호산구가 존재하는데 이 경우 호산구성 염증이 없는 환자에 비해 상피하기저막(subepithelial basement membrane)이 더 두껍고 transforming growth factor β 가 높게 발현되며 증상이 빈번하고 더 심하면서 중증 천식 악화 소견이 두드러지는 특징이 있다.^{17,18)} 발병 연령도 표현형

Table 2. Methods of Classification of Asthma Phenotypes in Children

Methods based on clinical features
Symptom based
Age at onset
Natural history
Severity
Defined by triggers
Allergic versus non-allergic
Exercise induced
Viral-triggered versus multi-triggered wheeze
Response to treatment
Corticosteroid responsive
Methods based on pathophysiological features
Pathological tests (biopsy, induced sputum & BAL)
Eosinophilic
Neutrophilic
Non-invasive markers of airway inflammation
Exhaled nitric oxide
Exhaled breath condensate
Pulmonary function tests
Fixed versus bronchodilator-reversible
airway obstruction
Bronchial responsiveness to exercise, cold air, chemical challenge

BAL, bronchoalveolar lavage.
Reprinted from Henderson J, et al. Arch Dis Child 2009; 94:333-6, with permission of BMJ Publishing Group Ltd & Royal College of Paediatrics and Child Health.¹⁵⁾

분류에서 중요한데 대부분 어린 연령에서 발병하는 알레르기 천식과는 달리 주로 12세 이상에서 발병하며 호산구성 염증이 더 두드러지는 성인발병형 천식은 아직까지 그 병태생리가 잘 밝혀져 있지 않다.¹⁷⁾ 그 외 운동, 비만, 흡연 관련 천식이나 중성구성, 소과립구성(paucigranulocytic) 천식도 표현형으로 제시되고 있으며 향후 지속적인 연구가 필요하다. 영유아 천명에 대한 연구도 성인 천식과 개별적으로 이루어져 왔는데 Martinez 등^{19,20)}은 Tucson Children's Respiratory Study에서 천명의 발병 시기와 지속 정도에 따라 학동전기 재발성 천명을 조기천명군(transient early wheezers), 후기천명군(late-onset wheezers), 지속천명군(persistent wheezers)으로 나누었다.^{19,21)}

최근 유럽 알레르기 면역학회(European Academy of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)와 미국 알레르기 천식 면역학회(The American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, AAAAI)는 endotype의 개념에 따라 천식을 각각의 기전을 가진 서로 다른 질환군으로 구분할 것을 제안하였다.⁷⁾ 이들 전문가 그룹에서는 천식의 특징을 반영하는 일곱 가지의 척도(임상적 특징, 바이오마커, 폐 생리, 유전, 조직학, 역학 및 치료에 대한 반응성)을 기초로 하여 6가지 천식의 endotype을 제시하였는데, 여기에는 아스피린 과민성 천식, 알레르기 기관지폐 진균증, 알레르기 천식, API (Asthma predictive indices) 연관 학동전기 천명, 중증 지발형 호산구증다성 천식과 크로스컨트리 연관 천식이 포함된다.⁷⁾

2. 통계기법에 의한 분류 방법 (exploratory approaches; unbiased approaches)

전문가들의 추천을 따라 표현형을 분류하는 방식은 이해가 쉽고 그 결과를 임상에 적용하기 쉬운 장점이 있으나, 비뚤림(bias)의 가능성이 있고 추후 각 표현형을 반영하는 병태생리학적 바이오마커를 제시하는 것이 어렵기 때문에 최근 몇몇 그룹에서는 보다 비뚤림이 적은 방법으로 가설이 배제된 통계학적 방식을 사용하고 있다. 이러한 통계기법에는 군집분석(cluster analysis), 요인분석(factor analysis), 잠재계층분석(latent class analysis) 등이 있으며, 대규모 데이터베이스로부터 공통되는 특성을 가지는 하위 그룹(군집, cluster)을 객관적으로 추출하기 위한 다변량 통계기법으로 중증천식 연구뿐만 아니라 소아 천식에서도 사용되고 있다.

미국에서 8개 기관이 합동으로 진행한 American Severe Asthma Research Program (SARP) 연구에서는 12세 이

상 726명의 환자를 대상으로 34개의 변수를 사용하여 계층적 군집분석을 시행한 결과, 임상적, 생리적 특징과 염증지표의 차이를 보이는 5개의 표현형을 제시하였으며,²²⁾ 기관지확장제 전후의 FEV1%와 천식 발병 시기 등 3가지 변수만을 사용하여 대상군의 80%를 각각의 5개 군집으로 분류 가능한 것을 보여주었다.

유럽에서 진행된 Epidemiological study on Genetics and Environment of Asthma, a French case-control and family based study (EGEA2, n=641)와 European Community Respiratory Health Survey, an international population-based study (ECRHSII, n=1895) 등 2개 성인 천식군에서 19개 변수를 사용하여 잠재계층분석(latent class analysis)을 시행한 결과, 'active treated allergic childhood-onset asthma', 'active treated adult-onset asthma', 'inactive/mild untreated allergic childhood-onset asthma', and 'inactive/mild untreated non-allergic adult-onset asthma' 등 4개의 군집이 제시되었는데 이는 두 연구에서 비슷한 양상을 보였다.²³⁾ 이러한 군집은 전통적인 천식 분류 방법보다 군집 간 삶의 질 지표를 보다 효과적으로 반영할 수 있었다.

SARP²²⁾와 EGEA2^{24,25)}, ECRHSII²⁶⁾는 각 연구에서 사용한 통계기법과 변수가 차이가 있음에도 불구하고 연구 결과들은 유사한 점이 많으며, 이전의 전통적인 표현형 분류기법과도 결과가 비슷한 점이 있다. 모든 연구에서는 발병 연령이 중요한 표현형 결정 인자로 나타났는데, 조기에 발병하는 천식 표현형은 아토피 성향을 보이며 다양한 중증도를 가지는 반면, 후기에 발병하는 천식은 호산구성 염증, 비만과 연관되고 여성에게 많으며 비아토피 성향을 가졌다.

한편 SARP에서는 6-17세 아동 161명에서 12가지의 변수를 사용하여 군집분석(cluster analysis)을 통해 소아청소년기 중증천식을 분류하였는데,²⁷⁾ 여기서 추출된 4개의 군집은 정상 폐기능의 지발형 천식(n=48), 정상 폐기능의 조기 발병 천식(n=52), 경증 기도 폐쇄의 알레르기 천식(n=32), 진행성 기도 폐쇄의 알레르기 천식(n=29) 등이었다. 이 연구 결과에서 천식의 중증도는 알레르기 피부시험에서 양성 알레르겐 수, 혈청 IgE, fractional exhaled nitric oxide 등과는 연관되지 않았으나 천식의 지속 기간, 사용된 천식조절제의 수와 기저 FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) 등과 연관되는 양상을 보여 기존 가이드라인에서 제안하는 천식 중증도의 정의와 차이를 보였다.²⁷⁾

앞서 언급한 임상 기반의 표현형 연구 외에 분자생물학적 표현형 연구도 보고되는데, Woodruff 등²⁸⁾은 스테로이

드를 사용한 적이 없는 경증 천식 환자에서 기도상피세포를 이용하여 대표적인 T_H2 사이토카인 IL-13에 의해 발현이 증가하는 3가지 유전자(POSTN, periostin; CLCA1, chloride channel accessory 1; SERPINB2, serpin peptidase inhibitor, clade B, member 2)를 분석하였다.²⁸⁾ 결과에 따르면 경증 천식 환자 50%에서 이들 T_H2 관련 유전자 발현이 증가하였으며, T_H2 관련 유전자 발현이 낮은 천식 환자의 경우 정상대조군과 차이를 보이지 않았다. T_H2 관련 유전자 발현이 높은 천식 환자들은 낮은 그룹에 비해 조직 내 IL-13과 IL-5 mRNA, 호산구, 비만세포 수가 증가되어 있고 아토

피 성향을 보이며 상피하기저막이 두꺼워진 것이 확인되었다. 뿐만 아니라 가장 중요한 결과로 이들 환자에서는 스테로이드 흡입제 치료에 반응이 보였으나, T_H2 관련 유전자 발현이 낮은 천식에서는 스테로이드에 반응하지 않았다. 이것은 임상적 의의가 매우 높은 연구 결과로서 향후 이들 표현형의 지속 여부, 바이오마커와의 연관성, 개별 표적치료의 반응 등을 연구하는 것이 필요하다.

학동전기 천명 환자를 잠재계층분석을 사용하여 분류하였을 때, 기존에 흔히 사용되고 있는 transient early wheezing, persistent wheezing, late onset wheezing 외에

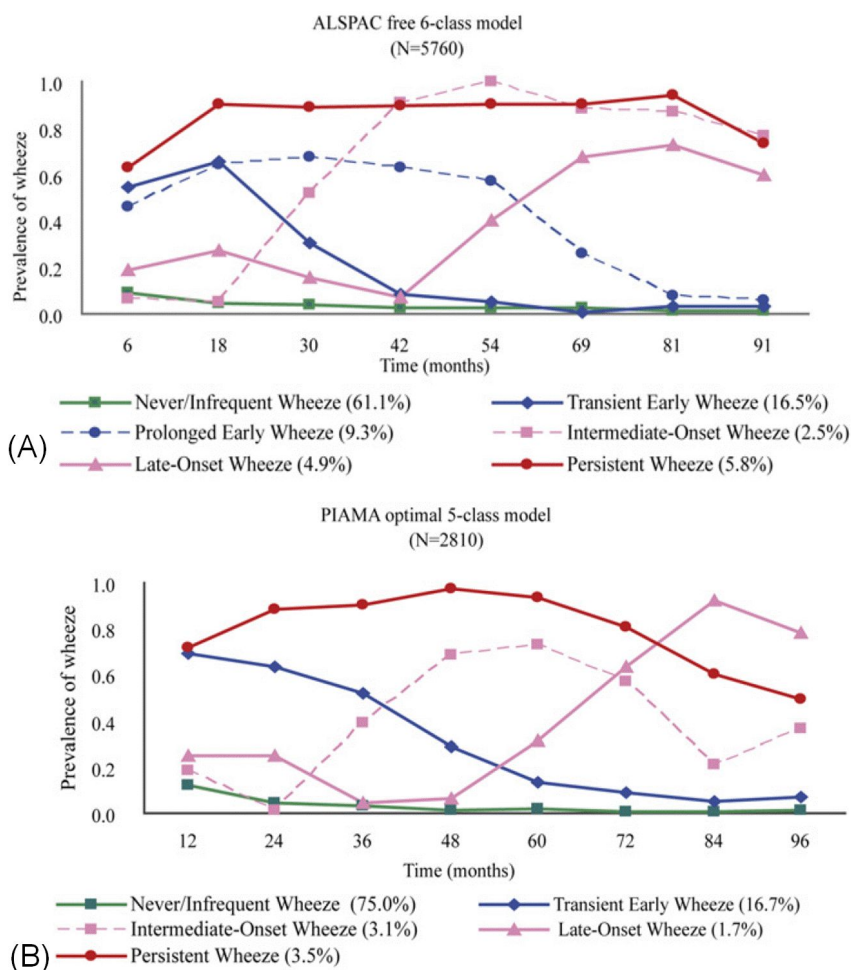


Fig. 2. Estimated prevalence at each time point from birth to age 8 years for each wheezing phenotype (A) in Avon Longitudinal Study of Parents And Children (ALSPAC) free 6-class model (n=5,760), (B) in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) optimal 5-class model (n=2,810) (reprinted from Savenije OE, et al. J Allergy Clin Immunol 2011;127: 1505-12.e14., with permission of Elsevier).³⁰⁾

18-24개월경 천명이 시작되고 이후 지속되는 양상을 보이는 intermediate-onset wheezing이 새로운 표현형으로 나타났다(Fig. 2), 이는 Avon Longitudinal Study of Parents and Children 연구에서²⁹⁾ 제시된 이후 Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy 연구에서 결과가 재연되었으며,³⁰⁾ 이들 그룹에서 8세 때 높은 알레르기 감작률을 보였다. 또한 transient early wheezing 그룹은 8세 때 천식으로 진단되는 위험도가 낮았으며, persistent wheezing 그룹은 가장 심한 폐기능 감소를 보이는 것으로 확인되었다.

최근 국내에서도 군집분석을 이용한 천식의 표현형 연구가 시도되고 있는데, Cho³¹⁾는 517명의 노인 천식 환자를 군집분석을 통해 조기 발병 비흡연 연관 천식(early-onset non-smoking asthma), 중증 폐쇄성 흡연 연관 천식(severe obstructive smoking asthma), 지발형 비흡연 연관 천식(late-onset non-smoking asthma), 지발형 흡연 연관 천식(late-onset non-smoking asthma) 등 4가지 표현형으로 구분하였으며, 본 저자들은³²⁾ 일반인 코호트 연구인 CHEER (Children's Health and Environment Research) 연구에서 2,491명의 초등학교 학생 중 천식으로 진단 받은 적이 있는 아동 235명에서 이단계 군집분석(two step cluster analysis)을 시행한 결과 알레르기 천식과 비알레르기 천식, 남자이면서 혈중 호산구가 높은 군집 등 3가지 표현형으로 나눌 수 있었다. 향후 소아 재발성 천명 환자 및 출생 코호트 연구에서 통계적인 표현형 분류 기법을 적용한다면 국내 천식 환자 표현형의 특징을 연구하는데 많은 도움을 줄 것이라 생각된다.

천식 표현형 연구에서의 주의 사항

객관적 통계기법을 이용하여 표현형을 분류하는 것은 추가적인 연구를 위한 초석 단계에 해당하며, 결과 해석에 어려움이 따르는 것이 단점이다. 또한 분석에 사용되는 주요 변수의 종류와 수, 대상군 및 군집 수 설정, 통계방식 선택 등 연구자의 주관에 어느 정도 개입되므로 완전히 가설이 배제되지 못하는 점과 연구결과를 임상에 즉시 적용시킬 수 없는 점도 단점이다.

또한 아직까지 객관적인 표현형 연구를 위한 가이드라인은 없으며, 천식 표현형에 변화를 줄 수 있는 동반 질환과 교란 변수가 존재할 수 있으므로 연구 수행 시 주의해야 한다. 감염, 흡연, 호르몬 변화, 비만 등이 천식의 면역염증 반응에 영향을 미칠 수 있는데, 이들 각각은 천식에서 개별 표

현형으로 나타날 수 있으나 이미 존재하는 천식의 병태생리에 변화를 주는 역할도 할 수 있다.³³⁾ 직접 또는 간접 흡연은 중성구성 염증 반응과 산화 스트레스 과정을 통해 기존의 천식을 악화시킬 수 있는 동시에 만성 폐쇄성 폐 질환 환자에서 흡연 연관 천식이 새로 나타날 수 있다.³⁴⁾ 또한 초경, 임신, 폐경과 같은 호르몬이 급격히 변하는 시기에 천식이 발병할 수 있으며, 청소년기를 거치면서 천식의 발병률과 유병률이 남성 우위에서 여성 우위로 바뀌며, 임신 기간 동안 천식이 악화 또는 호전될 수 있고, 생리 중 천식 급성 악화가 일어날 수 있다.³⁵⁾ 바이러스감염 또한 아토피 성향을 보이는 아동에서 T_H2 연관 천식을 발병시키거나 향후 천식 발병 위험도를 높이기도 하며, 기존 천식에서 악화요인으로도 작용한다.³⁶⁾ 직업성 물질에 대한 노출도 천식을 발병 또는 악화시킬 수 있다. 이와 같은 이유로 현 시점에서 EAACI와 AAAAI에서는 endotype를 정의할 때는 비만, 비염과 같은 동반 질환은 변수 선택에서 배제할 것을 권하고 있으며 약물 순응도와 흡연과 같은 환자의 행동도 표현형에 변화를 줄 수 있으므로 변수 선택 시 주의해야 한다고 하였다.⁷⁾

천식 표현형 연구의 새로운 시도

현재까지의 표현형 연구가 어느 한 시점의 단면 연구이거나 한 가지 표현형의 시간에 따른 종적 연구였다면, 미래에는 코호트 연구 간 컨소시엄을 통해 현존하는 여러 연구를 취합하여 대규모 샘플을 구축한 다음 시간 경과에 따라 각 연구 단계에서 통계기법에 의한 분류 방식을 적용하여 천식의 표현형을 결정하고 그에 따른 유전학적, 환경적 발생 원인과 병태생리, 치료 효과에 대한 연구뿐만 아니라 각 표현형에 적합한 조건에서 *in vivo*, *in vitro* 연구를 동시에 진행하는 시도가 필요하다. 현재 이러한 방식으로 진행되고 있는 연구는 소아 천식 표현형 연구인 MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy) (Fig. 3)과 중증 천식 표현형 연구인 UBIPRED (Unbiased Biomarkers for the Prediction of Respiratory Disease Outcomes) 프로그램 등이 있다.^{37,38)} MeDALL은 유럽에서 진행되고 있는 대규모 컨소시엄으로 13개 출생 코호트, 약 44,000명의 대상군이 포함되어 있으며 IgE 연관 알레르기질환의 발생과 그 기전을 규명하는 것을 목표로 하고 있으며 다양한 방면의 전문가들이 함께 연구를 진행하고 있다. 최근 국내에서도 COCOA (COhort for Childhood Origin of Asthma and allergic diseases) 연구^{39,40)} 등 코호트 연구가 시작되고 있으며, 외국에 비해 후발 주자이긴 하지만 새로운 가설

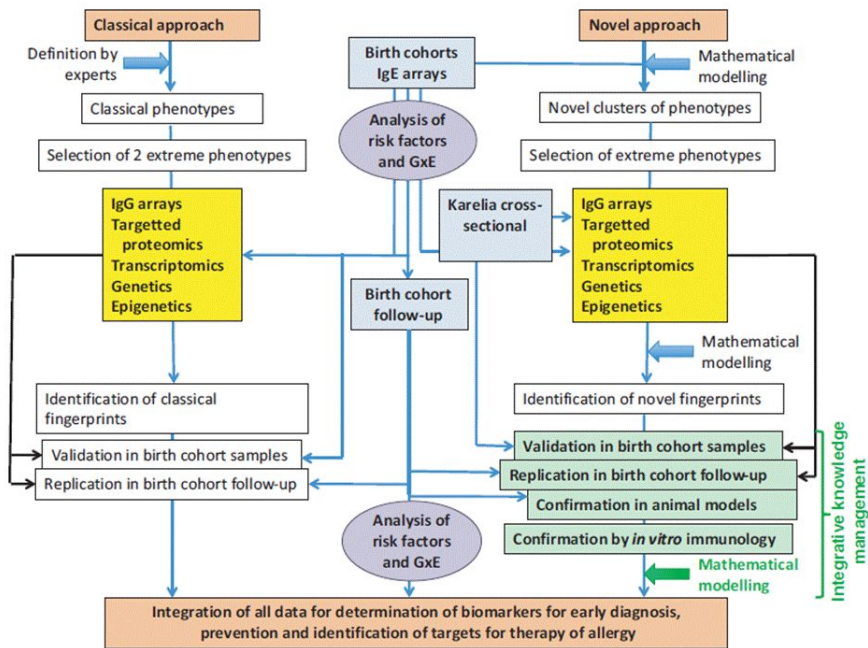


Fig. 3. Overview of Mechanisms of the Development of ALLergy (MeDALL) (Bousquet J, et al. Allergy 2011;66:596-604, with permission of John Wiley & Sons).³⁸⁾

에 입각한 전향적인 출생 코호트 연구로서 향후 국제 경쟁력을 확보할 수 있을 것으로 기대가 되는 바, 소아 알레르기 질환의 자연 경과를 다시 들여다보고 새로운 표현형에 대한 연구를 진행할 수 있는 좋은 기회가 될 것으로 기대된다.

결론

천식 표현형에 대한 연구는 전통적으로 전문가의 견해에 따라 임상적 특징에 주된 관심을 두었으나 최근에는 각각의 표현형에 대한 병태생리적 기전을 연구하는 방향으로 가고 있다. 천식 환자의 50% 가량은 T_H2 연관 천식 표현형을 보이지만 나머지 50%에서는 T_H2 면역 반응과 관련이 없는 것으로 알려져 있다. 최근 중성구성 천식이나 비만과 관련된 천식에서 T_H17 면역세포의 역할이 주목 받고 있으나 아직 연구가 더 필요하며, 그 외 T_H2 면역 반응과 관련이 없는 천식 표현형의 발병 기전이나 경과에 대해서는 알려진 바가 거의 없다. 결론적으로 현재 천식 표현형에 대한 이해는 많이 부족하므로 많은 연구가 필요한 실정이다. 객관적인 통계기법을 이용한 표현형 분류 방식은 아직까지 분석에 필요한 변수의 설정, 결과의 재현, 임상 적용 등 풀어야 할 숙제들이 있으나 표현형 연구에서 통계력을 높이고 새로운 아

이디어를 제공할 수 있어 그 유용성이 크다. 앞으로 천식 연구는 각 표현형 별 유전적 환경적 요인 및 병태생리 기전을 밝혀, 개인별 맞춤 진단 및 치료를 실현시키는 방향으로 나아갈 것으로 예상된다. 이를 위해서는 대규모 출생 코호트 연구를 통해 얻어진 광범위한 임상적, 유전적, 생물학적 정보를 바탕으로 표현형을 분류하는 동시에 *in vivo*, *in vitro* 연구를 각 표현형에 알맞은 조건으로 진행하면서 천식 발생 원인의 연결 고리를 찾아내는 것이 중요하다.

감사의 글

본 연구는 질병관리본부 학술연구용역사업(2009-E33 033-00)으로 수행되었습니다.

참고 문헌

1. Hargreave FE, Nair P. The definition and diagnosis of asthma. Clin Exp Allergy 2009;39: 1652-8.
2. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. Nat Med 2012;18:716-25.

3. Moffatt MF, 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.
4. Akhbir L, Sandford AJ. Genome-wide association studies for discovery of genes involved in asthma. *Respirology* 2011;16:396-406.
5. Rice JP, Saccone NL, Rasmussen E. Definition of the phenotype. *Adv Genet* 2001;42:69-76.
6. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
7. Lötvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Björner 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.
8. Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, et al. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985-94.
9. Wenzel SE. Severe asthma in adults. *Exp Lung Res* 2005;31 Suppl 1:22.
10. Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J* 2001;18:254-61.
11. Busse W, Corren J, Lanier BQ, McAlary M, Fowler-Taylor A, Cioppa GD, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:184-90.
12. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
13. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med* 2009;360:985-93.
14. Rackemann FM. A working classification of asthma. *Am J Med* 1947;3:601-6.
15. Henderson J, Granell R, Sterne J. The search for new asthma phenotypes. *Arch Dis Child* 2009;94:333-6.
16. Wenzel SE, Szeftler SJ, Leung DY, Sloan SI, Rex MD, Martin RJ. Bronchoscopic evaluation of severe asthma. Persistent inflammation associated with high dose glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):737-43.
17. Miranda C, Busacker A, Balzar S, Trudeau J, Wenzel SE. Distinguishing severe asthma phenotypes: role of age at onset and eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:101-8.
18. Gibson PG, Simpson JL, Hankin R, Powell H, Henry RL. Relationship between induced sputum eosinophils and the clinical pattern of childhood asthma. *Thorax* 2003;58:116-21.
19. 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.
20. 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.
21. Martinez FD. The origins of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in early life. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:272-7.
22. 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.
23. Siroux V, Basagana X, Boudier A, Pin I, Garcia-Aymerich J, Vesin A, et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. *Eur Respir J* 2011;38:310-7.
24. Kauffmann F, Dizier MH. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy)—design issues. EGEA Co-operative Group. *Clin Exp Allergy* 1995;25 Suppl 2:19-22.
25. Siroux V, Boudier A, Bousquet J, Bresson JL, Cracowski JL, Ferran J, et al. Phenotypic determinants of uncontrolled asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:681-7.e3.
26. European Community Respiratory Health Survey II Steering Committee. The European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2002;20:1071-9.
27. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters SP, Li X, Li H, et al. Heterogeneity of severe asthma in childhood: confirmation by cluster analysis of children in the National Institutes of

- Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127: 382-9.e1-13.
28. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 388-95.
29. 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.
30. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1505-12.e14.
31. Cho SH. Clinical characteristics and cluster analysis of elderly asthma. Symposia II, 2011 Spring Congress of the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology; 2011 Jun 3-4; Seoul. Seoul: Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, 2011.
32. Kwon JW, Seo JH, Kim HY, Yu J, Hong SJ. Asthma phenotypes in school-aged children from the population study: cluster analysis. Proceedings of the 2012 AAAAI Annual Meeting; 2012 Mar 2-6; Orlando. Milwaukee, WI: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2012.
33. Holt PG, Sly PD. Interaction between adaptive and innate immune pathways in the pathogenesis of atopic asthma: operation of a lung/bone marrow axis. *Chest* 2011;139:1165-71.
34. Thomson NC, Chaudhuri R. Asthma in smokers: challenges and opportunities. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:39-45.
35. van den Berge M, Heijink HI, van Oosterhout AJ, Postma DS. The role of female sex hormones in the development and severity of allergic and non-allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1477-81.
36. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske RF Jr, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:108-19.
37. Bel EH, Sousa A, Fleming L, Bush A, Chung KF, Versnel J, et al. Diagnosis and definition of severe refractory asthma: an international consensus statement from the Innovative Medicine Initiative (IMI). *Thorax* 2011;66:910-7.
38. Bousquet J, Anto J, Auffray C, Akdis M, Cambon-Thomsen A, Keil T, et al. MeDALL (Mechanisms of the Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to systems medicine. *Allergy* 2011;66:596-604.
39. Hong SJ. Childhood asthma and allergic diseases cohort study. *Public Health Wkly Rep* 2010; 43:721-6.
40. Kim HB, Seo JH, Kim HY, Kwon JW, Kim BJ, Hong SJ. The association of cord blood immune markers with atopic dermatitis in infant aged 6 month old. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2011;31(2 Suppl):S155.