

Precision medicine in severe asthma: Integration from laboratory to clinical practice

아주의대 알레르기내과

박 해 심

1. 중증 천식 환자의 주요 임상증상과 염증 세포 활성화 기전

중증 천식은 성인 천식의 10% 내외로 알려져 있으며, ATS/ERS의 기준에 따르면, GINA 4/5단계의 충분한 약물 유지치료에도 불구하고 잘 조절되지 않은 천식이면서, 잦은 천식 악화(전신 스테로이드를 3일이상 사용)와 기도폐쇄(FEV1치가 80% 미만)를 특징으로 한다. 잦은 천식 악화는 혈중/객담 호산구 증가와 관련이 있으며, 따라서 호산구성 기도 염증을 잘 조절하면 증상 개선과 악화를 감소시킨다. 최근 아주대학교 병원에서 천식으로 진료 받은 10 만명의 성인 천식 환자에서 악화 빈도에 따른 임상 지표를 분석한 결과, 잦은 악화(1년의 2회이상) 를 나타낸 환자일수록, 혈중 호산구수 및 ECP가 증가와 함께, FEV1치와 FEV1/FVC가 유의하게 감소하였다. 즉 대단위 real-world data 에서도 혈중 호산구수 증가와 폐기능 감소는 천식의 잦은 악화/기도 폐쇄의 진행과 유의한 관련성을 입증하였다. 또한 이들을 장기간 추적한 결과, 잦은 악화 군에서 FEV1치가 유의하게 빠른 속도로 감소하였다. 이는 천식 악화가 빈번할수록 폐기능의 악화도 가속화됨을 확인하였다. 한편 호산구뿐 아니라 혈중 호중구수의 증가 추세도 확인하였고, 천식 환자의 객담내 염증세포의 패턴 분석 결과에도, 호산구/호중구가 혼재된 군에서 중증 천식의 빈도가 유의하게 높아, 향후 천식 악화에 따른 호중구 역할에 대한 추가 이해가 필요하다. 또한 최근 보고된 중증 천식환자에서의 혈중 호산구/호중구의 활성화 기전 (Autophagy/EET/NET)은 호산구의 활성화를 증폭시키고, 추가로 기도상피세포의 염증 증폭과 자가 항체 발현도 증가시켰다. 이러한 염증 반응의 증폭에, 기도상피세포의 중요성도 점차 증가되고 있어, 이들도 신약의 주요 타겟이 되고 있다.

2. 중증 천식의 생체지표

중증 천식의 진단은 임상증상과 악화빈도, 약물 요구량 등 임상지표로 판단하였으나, 보다 완전하

고 간편한 생체 지표 개발에 대한 관심이 고조되고 있다. 특히 호산구수의 측정, 환자의 상태와 동반질환, 약제 사용에 따라 변동이 심해, 안정적인 혈중 생체 지표 개발이 필수적이다. 최근 아주대학교 병원 성인 천식 코호트에서 검색한 결과, Th2 염증과 관련성이 높은 중증 천식 환자군에서, periostin과 EDN/eotaxin2치의 증가가 관찰되었다. 또한 중증 천식의 표현형중의 하나인 AERD의 경우 leukotriene 증가가 주요 생체 지표이나, 이들을 다시 표현형에 따라 4가지 아형으로 구분하였을 때, leukotriene치도 아형에 따라 차이가 있어, 추후 중증 천식 표현형/내재형에 따른 추가 생체 지표 발굴이 필수적이다.

3. 생물학적 제재와 정밀의학 구현

중증 천식 환자의 치료에 생물학적 제재 처방이 확대되면서, 환자의 증상 조절과 천식 악화 예방에 효과적인 결과들을 확인하였다. 이들은 대부분 Th2 염증 차단 제재로, 여기에는 항 IgE 항체, 항 IL-5 항체이며, 임상 시험을 끝내고 승인을 기다리는 약제로 항 IL5R 및 IL-4R 항체 등이 있다. 항 IgE 항체는 알레르기성 천식뿐 아니라, 비 아토피성 천식과 AERD 등에도 그 효능이 보고되었고, 천식뿐 아니라 만성 두드러기에도 그 효능이 인정되었다. 항 IgE 항체의 반응을 예측하는 생체 지표는 알려져 있지 않고, 현재는 혈청 총 IgE 치와 몸무게에 따라 용량을 조절하지만, 최근 결과는 free IgE 치의 측정을 강조하고 있어, 국내 환자들을 대상으로 확인 연구가 필요하다. 항 IL-5 항체의 경우에는 혈중 호산구 수에 따라(생체 지표) 반응을 예측하고 처방 가능하다. 그러나 현재까지 인정되고 있는 3가지의 항 IL-5 항체 치료제는 서로 다른 혈중 호산구수(150/300/400)을 제시하고 있어, 향후 임상 실제 현장에서 이상적인 호산구 수를 입증하는 연구가 필요하다. 반면, 항 IL-4R 항체의 호산구 증가 상황과 관련도 없지만, 반응을 예측하는 관련 생체지표도 알려져 있지 않다. 최근 항 IL-33/TSLP 항체 들도 개발되고 있지만 관찰이 필요하고, 호중구 활성화 관련 기도 염증을 호전시킬 생물학적 제재는 거의 없어, 관련 중개 연구를 통하여 새로운 타겟 개발이 시급하다. 추가로 중증 천식은 기도 개형(비가역적 기도 폐쇄)으로 진행되면서 치료제에 반응이 감소하고, 예후도 불량하게 된다. 이를 제어하는 약제는 거의 알려져 있지 않아, 관련 약제 발굴과 조기 치료가 필요하다.

결론적으로, 중증 천식의 치료에는 현존하는 약물뿐 아니라 생물학적 제재가 필요하며, 잦은 악화에 따른 폐기능의 감소와 기도 개형으로의 진행을 막는 다양한 노력이 필요하다. 향후 중증 천식의 복합적인 기도 염증/염증 세포 활성화/기도 개형 기전에 대한 중개 연구가 절실하며, 이를 제어하기 위한 생물학적 제재의 역할에 대한 추가 연구가 필수적이다. 또한 중증 천식의 진단, 약제 사용 시점/, 부작용과 반응도 모니터링을 위한 생체지표 발굴을 통하여, 개인별 맞춤 치료, 정밀 의학 구현을 기대할 수 있다.

참고문헌

1. Kim MA, Shin SW, Park JS, Uh ST, Chang HS, Bae DJ et al Clinical Characteristics of Exacerbation-Prone Adult Asthmatics Identified by Cluster Analysis *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017;9:483-490.
2. Ban GY, Pham DL, Trinh TH, Lee SI, Suh DH, Yang EM et al Autophagy mechanisms in sputum and peripheral blood cells of patients with severe asthma: a new therapeutic target. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:48-59.
3. Pham DL, Ban GY, Kim SH, Shin YS, Ye YM, Chwae YJ et al Neutrophil autophagy and extracellular DNA traps contribute to airway inflammation in severe asthma. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:57-70.
4. Choi Y, Pham LD, Lee DH, Ban GY, Kim SH, Park HS et al Neutrophil Extracellular DNA Traps Induce Autoantigen Production by Airway Epithelial Cells. *Mediators Inflamm.* 2017:5675029.
5. Liu W, Liu S, Verma M, Zafar I, Good JT, Rollins D et al Mechanism of TH2/TH17-predominant and neutrophilic TH2/TH17-low subtypes of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 ;139:1548-1558.
6. Le Pham D, Lee JH, Park HS. Aspirin-exacerbated respiratory disease: an update. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:89-96.
7. Kim MA, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Yoon MK, Ban GY et al Association of serum periostin with aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014 ;113:314-20.
8. Ban GY, Cho K, Kim SH, Yoon MK, Kim JH, Lee HY et al Metabolomic analysis identifies potential diagnostic biomarkers for aspirin-exacerbated respiratory disease. *Clin Exp Allergy.* 2017;47:37-47.
9. Lee HY, Ye YM, Kim SH, Ban GY, Kim SC, Kim JH et al Identification of phenotypic clusters of nonsteroidal anti-inflammatory drugs exacerbated respiratory disease. *Allergy.* 2017;72:616-626.
10. Lai T, Wang S, Xu Z, Zhang C, Zhao Y, Hu Y et al Long-term efficacy and safety of omalizumab in patients with persistent uncontrolled allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;3;5:8191.
11. Wang FP, Liu T, Lan Z, Li SY, Mao H. Efficacy and Safety of Anti-Interleukin-5 therapy in patients with asthma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016; 22;11:e0166833. 42
12. Pepper AN, Renz H, Casale TB, Garn H. Biologic therapy and novel molecular targets of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017 ;5:909-916.