

Cluster analysis of pediatric asthma

울산의대 서울아산병원 소아청소년과

유진호

서론

천식은 다양한 표현형 또는 내재형을 포함하고 있다. 이 명제를 천식 환자를 직접 진료하는 소아과 또는 내과의사에게 내밀면 대부분은 참이라고 동의할 것이다. GINA 가이드라인으로 대표할 수 있는 천식 치료 가이드라인을 천식 환자들에게 획일적으로 적용했을 때 치료 반응이 다르다는 것은 이미 많은 의사들이 공감하는 부분이다. 그리고 이미 대부분의 의사들은 진료 경험이 많이 쌓일수록 환자 개인별로 적합한 치료를 적용하고 있다. 그것을 그 의사만의 노하우 또는 비법이라 이야기할 수 있을 것이다. 그러나, 과거에 그러한 비법 또는 노하우는 객관성 확보의 과정을 겪어야 하거나 나만의 것으로 사용해야 하는 마음 때문에 손쉽게 대중화되지 않았다. 최근 유전학과 분자생물학의 발전에 따라 그것을 토대로 한 개인별 맞춤의학 “personalized medicine”의 등장도 그 목적에 있어서는 앞에 기술한 과거의 경험에 의존한 개인별 처방과 같다. 개인을 식별하는 기준을 유전자, 또는 유전자에 의해 결정되는 mRNA, 단백질 수준에서 결정하고자 하는 것이 최근 맞춤의학의 궁극적 목표일 것이다. 그러나 개인의 상위 분류인 집단이 거의 유사한 성질을 가지고 있다는 가정하에 집단에 맞는 치료를 제공한다면 그 또한 큰 범주에서 personalized medicine이라 할 수 있을 것이다. 따라서 천식을 이러한 동일한 성질을 가진 집단 들로 분류하려는 노력은 personalized medicine을 적용하는 첫 단계일 수 있다. 과거 아토피 천식과 비아토피 천식으로 분류하는 것처럼 연구자의 임의적 기준에 의한 분류가 아닌 통계적 프로그램을 통해 전체 천식 집단을 분류하려는 노력은 좀 더 객관성을 담보하며, 이러한 분류를 통해 새롭게 발견하는 집단이 존재할 수도 있으며, 이런 식으로 집단을 분류하여 개별화된 치료를 했을 때 전체 집단을 대상으로 한 획일적 치료보다는 보다는 더 좋은 결과를 기대할 수 있을 것이다. 이러한 통계적 분류 방식은 다양할 수 있는데, 그 중 최근 많이 사용하는 cluster analysis 를 이용하여 소아 천식을 분류한 연구 결과를 소개하고 향후 해결해야 할 과제를 여기에서는 다루고자 한다.

소아 천식의 다양한 표현형과 성인 천식으로의 이행

소아 천식은 크게 세개의 시기로 나누어 생각해 볼 수 있다.

1) 영유아기

이 시기는 천식과 같은 증상을 보이는 천명 표현형(wheeze phenotype)중에서 어떤 표현형이 학동기에 천식으로 발전하는지 또는 천명의 관점에서는 증상이 지속되는지를 알아 보는 것이 중요한 진료 및 연구의 초점이다.

천식은 만성 기도 염증, 특히 호산구성 염증에 의한 기도 폐쇄를 보이는 질환으로 가역적인 기도폐쇄와 기관지과민성을 특징으로 한다. 따라서 진단도 기도 염증을 또는 가역적인 기도폐쇄와 기관지과민성을 증명하면 된다. 기도 염증은 직접적으로 측정하기 쉽지 않으므로 임상적으로는 가역적 기도폐쇄를 기관지 확장제 투여후 FEV1의 12% 상승, 기관지과민성을 메타콜린이나 히스타민 투여후 FEV1의 20% 감소를 보이는 농도가 정상인과의 경계를 보이는 기준점 이하인 것으로 증명하여 진단하게 된다. 영유아기에는 주로 호흡기 감염과 연관되어 천식의 임상 증상인 천명을 보이는 환자가 많은데 이들을 천식으로 진단하기 위해서 상기 기술한 폐기능 검사를 할 수 없을뿐더러 천명을 보이는 환자 모두가 그 원인이 상기 기술한 천식의 병태생리에 의한 것도 아니기 때문에 이 시기에는 천명을 보이는 환자를 표현형으로 분류하여 어떤 표현형이 학동기 천식이 되는지를 예측하는 것이 필요하다.

이 시기의 천명 중 학동기 천식 진단을 예측하려면 출생후 적어도 6세까지 장기간 추적하는 출생 코호트 연구가 필요한데, 대표적인 코호트는 Tucson Children's Respiratory Study와 Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) 출생 코호트가 있다. Tucson 코호트는 1246명을 출생 후부터 추적하였고, 6세까지는 66%가 추적되었다. 6년 동안 48%가 천명을 보고하였다. 3, 6세를 기준으로 하여, 3세 이전에 천명이 시작하여 6세 때 천명이 없었던 군(early onset transient wheezer, ET)는 20%였고, 3세 이전에 천명이 시작하여 6세 때도 천명을 보인 군(early onset persistent wheezer, EP)은 14%, 3세 이후 천명이 시작하여 6세 때도 천명이 있는 군(late onset wheezer, late)은 15%라고 보고하였다. 이 데이터로 계산을 해보면 3세 이전 반복적 천명을 보이는 환자의 58.9% (20/34)가 6세에 더 이상 천명을 보이지 않는다는 것을 알 수 있다. EP와 late는 atopy와 연관성이 있었고, ET는 산모의 흡연과 연관성이 있었다.

ALSPAC 연구는 14062명을 대상으로 7세까지 추적하였고, 천명관련 데이터에는 45%가 사용되었다. 앞의 연구와 달리 천명의 표현형 기준을 매년 천명의 유무로 분석하였고 cluster analysis를 이용했다. 18개월까지 높은 천명 유병률을 보이다가 42개월에 현저히 감소하는 transient early wheezer가 16.3%, 30개월까지 비교적 높은 천명 유병률(30개월에 65%)을 보이다가 점차적으로 감소하여 69개월에 현저히 낮은 유병률 보이는 prolonged early wheezer가 8.9%, 6개월에 65%의 높은 유병률을 보인 후 그 이후는 90%의 유병률을 보이는 persistent wheeze가 6.9%, 18개월까지는 낮은 유병률을 보이다가 급격히 상승하여 42개월부터는 80-90%가까운 유병률을 보이는 intermediate onset wheeze가 2.7%, 42개월 이전

까지는 20%의 낮은 유병률을 보이다가 이후 50%로 상승하는 late onset wheeze가 6%였다. 이 연구는 Tucson과 비교하여 새로운 2개의 표현형, intermediate type과 prolonged early wheezer가 추가되었다. Intermediate onset wheezer와 late onset은 persistent보다 7세때 atopy 비율과 기관지과민성이 높아 persistent보다 좀 더 학동기 천식에 가까운 소견을 보인다. 한편 7세때 기도 기능은 persistent와 intermediate가 late보다 낮아 천명의 시작 또는 기간이 기도 기능에는 더 중요한 영향을 줄 수 있음을 추측할 수 있다.

2) 학동기

이시기는 소아 천식에 적합한 치료와 치료에 대한 반응과 그 경과에 진료 및 연구의 초점이 있다. 학동기 천식의 경과에 대해서는 Tucson 코호트와 독일의 MAS 코호트, 그리고 Childhood Asthma Management Program (CAMP) 연구가 있다. Tucson 코호트에서 persistent wheezer는 6세 때 skin test 양성률이 51.1% 였다. 따라서 non-atopic persistent wheezer의 비율은 48.9%에 해당하는데 이후 추적하여 11세 때 skin test, 메타콜린 기관지 유발 검사와 Peak expiratory flow rate (PEFR) variability를 측정하였을 때 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었다. 6세, 11세 지속적인 wheeze를 보이면서 skin test 양성군, 즉 atopic wheezer는 기관지과민성을 보이고, 6세에는 wheeze를 보이고 11세에는 wheeze가 없으면서 skin test 음성군, nonatopic wheezer군은 기관지과민성은 없고 PEFR variability를 보였다. 또 다른 논문에서 3세 미만의 이른 시기 RSV 감염은 반복적 wheeze의 위험인자이나 13세 때에는 더 이상의 위험을 증가시키지 않고, 아토피 측면에서 아토피와 관련이 없어, 두 논문을 종합해보면 nonatopic wheezer는 이른 시기 RSV와 관련하여 10대까지 천명을 보이다가 이후 천명이 없는 군으로 생각해 볼 수 있다.

MAS연구도 비슷한 연구 결과를 보였는데, 이 연구는 815명의 unselected 출생과 499명의 아토피 high risk 산모에서 태어난 신생아를 13세까지 58%를 추적하였을 때, 5-7세 current wheeze중에서 아토피 천명의 46%가 13세까지 지속적 증상을 보였고, 비아토피 천명은 10%가 지속적 증상을 보였다.

CAMP는 5-12세 경증 지속성과 중등도 지속성 천식 소아 1041명의 89%를 평균 9.3년간 추적하였을 때 6%만이 증상이 없고 55%는 지속적 증상을 보이고, 39%는 간헐적으로 증상을 보였다. 앞의 결과와 상이한 점은 CAMP는 추적 간격(1년에 4회)이 다르고 천식 환자군 만을 대상으로 하고 있기 때문인 것으로 생각된다. Remission을 결정하는 인자는 비아토피, 알레르기 항원 노출이 없을 수록, 증상이 경미할수록, 높은 연령, 높은 FEV1, 기관지과민성 감소이다.

3) 사춘기 및 성인시기

이 시기는 소아 천식의 관해와 성인시기까지의 지속성에 진료와 연구의 초점이 있다. Tucson 연구에서는 22세 천식 중 27%는 새롭게 진단을 받았고, 71%가 여성이었다. 22세 천식 중 73%는 이미 2-16세에 천식 진단을 받았다. 22세 천식의 완해는 남자에서 높았다. 이전에 진단 받고 22세 천식이 지속된 환자의 위험인자는 late onset wheeze, persistent wheeze, 6세때 흡입 항원 감작, 6세때 낮은 기도 기능, 6세때 기관지과민성이었고, 22세 새롭게 진단 받은 천식의 위험인자 또한 6세때 기관지과민성, 6

세때 낮은 기도 기능, late onset wheeze, persistent wheeze이었다. 따라서 성인 초기 새롭게 발생하는 천식 또한 학령전기 천명에 그 근본을 두고 있다는 것을 알 수 있다. 굳이 이 연구에서 remission rate를 구한다면, 2-16세 천식 진단을 받은 환자중 (n=206)중 35.9% (n=74)는 22세에 증상을 보이지 않았다.

다른 연구들에서 소아기를 지나 성인기까지 천식의 지속 비율은 7세-9세 소아 천식의 20-27%가 26세-42세에서 지속된다고 보고되었다. 지속에 대한 risk factor는 천식의 중증도, 여자, 흡연, 아토피 등을 들 수 있다.

소아 천식의 cluster analysis 연구 결과

앞에서 언급한 천명 표현형을 cluster analysis를 사용하여 분류한 연구결과 들도 기존의 임의적인 분류를 통한 천명 표현형의 연구결과와 크게 다르지 않았다. Cluster analysis 연구결과는 연구자의 분류상 임의성을 배제할 수는 있으나 clustering에 사용한 변수가 무엇인지에 따라 그 결과가 달라질 수 밖에 없으며 통계적으로 이를 보완하고자 하는 노력이 이루어지고 있다. 따라서 cluster analysis를 이용하여 천명 표현형을 분류하고자 하는 과거의 연구들이 특별히 새로운 시각을 제시하지 못한 것은 사용한 변수들이 제한적이었기 때문이다.

그렇다면, 소아 천식에 대한 cluster analysis는 새로운 시각을 제시하고 있는 것인가? 아직까지 결론은 그렇지 않다고 이야기하는 것이 맞겠다. 또한 그러한 분류를 통해 새로운 군이 발견되고 개별적 치료의 접근법이 제시되지 못하고 있다. 지금까지 cluster analysis를 이용한 천식의 분류는 주로 성인에서 이루어졌고, 소아에서는 소수의 연구가 존재하다가 최근 2017년도에 상당히 많은 논문(10편 이내)들이 출판되었다. Cluster analysis를 이용한 소아 천식에 대한 연구는 중증천식이 첫번째 대상이었다. National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)의 Severe Asthma Research Program (SARP)에서 최근 273명의 소아 천식을 대상으로 cluster 분석을 하였을 때 4개의 cluster가 도출되었다: late-onset symptomatic asthma with normal lung function, early-onset atopic asthma with normal lung function, early-onset atopic asthma with mild airflow limitation, early-onset atopic asthma with advanced airflow limitation. 기존의 National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) 또는 Global Initiative for Asthma (GINA) 가이드라인에 의해 분류한 중증 천식이 모든 4개의 cluster에 존재하고 중증도 분류와 cluster가 일치하지 않아 중증 천식이 다양한 군으로 구성되어있으며, 현재의 중증도 분류법에 대한 개선이 필요함을 제시하였다. 또한 이 cluster를 기존의 천식치료제 임상연구에 적용하였을 때, cluster에 따른 치료 반응은 다르지 않았으나, 각 cluster 안에서는 치료제에 따른 천식 조절 결과변수가 차이가 있었다. 이는 향후 cluster에 따른 치료 반응에 대한 보다 많은 연구가 필요함을 제시하고 있다.

이후 산발적으로, 주로는 소아 천식 또는 출생 코호트를 가지고 있는 연구 그룹에서 cluster analysis 결과를 발표하고 있다. 그 결과를 정리하면 다음과 같다. 소아 천식은 이미 많은 연구들을 통하여 발생에는 아토피, 이른 시기의 바이러스 감염이 가장 중요하고, 그 지속성에 있어서는 아토피, 기관지과민성, 폐기능 등이 가장 중요한 것으로 알려져 있다. 따라서 소아 천식의 cluster analysis 결과도 이러한 개념에서 크게 벗어나지 않는다. 아토피, 폐기능에 의해 주로 분류된다. 그리고 증상을 포함한 중

증도가 이러한 아토피, 폐기능과 관련이 있다. 그러나 최근 연구 결과들은 비아토피 천식도 소아 천식에서 하나의 주요한 군을 형성하고 있으며, 어린 연령의 중증 천식에서 호중구성 기도 염증을 보이는 군 또한 존재함이 보고되었다. 한편 기도 염증에 의존적으로 폐기능 감소를 보이는 기존의 개념과는 달리 기도 염증과 관련 없이 폐기능 감소를 보이는 군이 존재함을 증명하였다. 그리고 소아시기에는 천식, 비염, 아토피피부염이 강한 comorbidity를 형성함이 하나의 특징이고 이는 IgE sensitization과 관계가 없었다. 최근에는 코호트 데이터를 이용하여 천식의 표현형에 대한 longitudinal data를 제시하기 시작하고 있다. 특히, 6세 이전에는 천식 cluster 간의 변화가 있다가 이후에는 그 변화가 없어지는 것을 보여주었다. 마지막으로 앞에서 언급한 cluster analysis때 사용하는 변수의 선택이 연구자에 의존하는 점을 극복하기 위한 통계적인 방법 들이 최근에 적용되고 있다.

국내 소아 천식 cluster analysis 연구로 최근 대한 소아알레르기 호흡기학회 천식 연구회에서 진행하고 있는 KAS (Korean childhood Asthma cohort Study)에서 국내 20개 3차병원에서 모집한 소아 천식 환자를 분석한 결과 4 개의 cluster가 존재한다: 1) early onset atopic asthma, 2) early onset non-atopic asthma, 3) late onset atopic asthma, 4) puberty onset female dominant asthma.

한편, 천식의 중증도와 관련된 내재형(endotype)에 대한 연구는 소아에서 그렇게 활발히 이루어져 있지는 않다. 앞의 표현형과 관련된 연구에서처럼 주로는 Th2 매개 염증과 관련이 있지만, 소아에서도 Th1형 기도염증과 호중구가 중증 천식과 관련이 있다는 보고도 존재한다. 최근에는 특이 염증 사이토카인과 산화 스트레스와 소아 중증 천식과 관계시키려는 시도들이 이루어지고 있다.

향후 해결해야 할 과제

앞에서 소아 천식에 대한 cluster 연구 중 앞으로 해결해야 할 과제들은 많다. 우선적으로 분석 방법에서 변수의 객관적인 처리이다. 지금까지 사용한 변수들은 연구자의 의도에 의해 선택되는 경우가 많았고, 대다수 연구들이 비슷한 변수들을 사용하고 있다. 둘째, 소아 시기는 천식의 변화가 심한 시기이다. 따라서 cluster의 변화가 동반될 가능성이 높다. 이를 극복하기 위해 소아 천식 코호트에서 cluster의 변화를 관찰할 필요가 있다. 또한 cluster간의 치료에 대한 반응 차이도 longitudinal data에서 분석해 볼 필요가 있다. 셋째, cluster간 환경에 대한 반응이 다를 것으로 생각한다. 이를 반영한 연구 디자인이 필요하다. 넷째, cluster의 결과를 personalized medicine으로 적용시키기까지는 간극이 넓다. 이를 극복하기 위해서, 내재형 연구가 포함되어 진행되어야 한다.

결론

소아 천식 cluster analysis 연구는 전세계적으로 아직 충분히 이루어지고 있지 않고 이제 많은 관심을 받고 있는 단계이며, 국내에서도 이제 소아 천식 코호트를 구축하여 이에 대한 연구가 이루어지고 있는 상황이다. 이 연구 들의 결과가 축적되어 임상에서 개별화된 치료로 발전한다는 맥락에서 향후 더 활발히 연구가 이루어질 것으로 기대한다. 특히 소아 시기 천식의 역동성과 성인 천식으로의 이행

을 고려한다면, 전향적인 장기적 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Delgado-Eckert E, Fuchs O, Kumar N, Pekkanen J, Dalphin JC, Riedler J, et al. Functional phenotypes determined by fluctuation-based clustering of lung function measurements in healthy and asthmatic cohort participants. *Thorax* 2017 Sep 2. pii: thoraxjnl-2016-209919. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209919. [Epub ahead of print]
2. Ruggieri S, Drago G, Longo V, Colombo P, Balzan M, Bilocca D, et al. Sensitization to dust mite defines different phenotypes of asthma: A multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol* 2017 Aug 7. doi: 10.1111/pai.12768. [Epub ahead of print]
3. Abir M, Truchil A, Wiest D, Nelson DB, Goldstick JE, Koegel P, et al. Cluster Analysis of Acute Care Use Yields Insights for Tailored Pediatric Asthma Interventions. *Ann Emerg Med* 2017;70:288-99.
4. Fitzpatrick AM, Moore WC. Severe Asthma Phenotypes - How Should They Guide Evaluation and Treatment? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:889-98.
5. Guiddir T, Saint-Pierre P, Purenne-Denis E, Lambert N, Laoudi Y, Couderc R, et al. Neutrophilic Steroid-Refractory Recurrent Wheeze and Eosinophilic Steroid-Refractory Asthma in Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1351-61.
6. Zoratti EM, Krouse RZ, Babineau DC, Pongracic JA, O'Connor GT, Wood RA, et al. Asthma phenotypes in inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1016-29.
7. Pité H, Gaspar Â, Morais-Almeida M. Preschool-age wheezing phenotypes and asthma persistence in adolescents. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:231-41.
8. Howrylak JA, Moll M, Weiss ST, Raby BA, Wu W, Xing EP. Gene expression profiling of asthma phenotypes demonstrates molecular signatures of atopy and asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2015;137:1390 - 7.
9. 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.
10. Howrylak JA, Fuhlbrigge AL, Strunk RC, Zeiger RS, Weiss ST, Raby BA. Classification of childhood asthma phenotypes and long-term clinical responses to inhaled anti-inflammatory medications. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1289 - 300.
11. Lin T-Y, Poon AH, Hamid Q. Asthma phenotypes and endotypes. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19:18 - 23.
12. Just J, Saint-Pierre P, Gouvis-Echraghi R, Laoudi Y, Roufai L, Momas I et al. Childhood allergic asthma is not a single phenotype. *J Pediatr* 2014;164:815 - 20.
13. Kim T-B, Jang A-S, Kwon H-S, Park J-S, Chang Y-S, Cho S-H, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;41:1308 - 14.
14. 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.
15. Fitzpatrick AM, Higgins M, Holguin F, Brown LA, Teague WG, National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. The molecular phenotype of severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:851 - 7.
16. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, Erzurum SC, Ameredes BT, Bacharier L, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405 - 13.
17. 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.

18. Marcello C1, Carlo L2. Asthma phenotypes: the intriguing selective intervention with Montelukast. *Asthma Res Pract* 2016;2:11.
19. Fuchs O, Bahmer T, Rabe KF, von Mutius E. Asthma transition from childhood into adulthood. *Lancet Respir Med* 2017;5:224-34.
20. Garden FL, Simpson JM, Mellis CM, Marks GB; CAPS Investigators. Change in the manifestations of asthma and asthma-related traits in childhood: a latent transition analysis. *Eur Respir J* 2016;47:499-509.