

I Natural History of Asthma

이세원

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

The natural history of asthma is quite variable, not easy to predict. Infant may have complete remission of wheezing while growing up, but the chance decreases, if the wheezing develop or persist after age of six years or the child had positive skin test. Familial history is suggested consistently as the risk factor of wheezing and asthma. In adolescent, remission is also possible, and in fact, 50~60% of asthmatics can have remission. However, the remission rate was only 15% in severe asthma, and sensitization to allergen also decreases the possibility. In the long term, lung function of asthmatics is lower than healthy people. In relevant to this, asthma is the risk factor of chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Key Words: Asthma, Natural course, Wheezing, COPD (chronic obstructive pulmonary disease)

Corresponding author: Sei Won Lee, M.D., Ph.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Clinical Research Center for Chronic Obstructive Airway Diseases, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-3990, Fax: +82-2-3010-6968, E-mail: iseiwon@gmail.com

천식은 변동성이 특징이며, 자연 경과 역시 변동성 커서 예측하기 어렵다. 다른 동반 질환이 없다면 사망할 정도로 심각하게 진행되는 경우도 드물다. 완전 관해(complete remission)가 되기도 하지만, 나이가 들수록 그 확률은 낮아지며, 폐기능 감소에 영향을 준다. 자연 경과를 알기 위해서는 대규모로 장기간 추적한 중요 코호트 연구들을 참고해야 하는데, 이에 대해 살펴보고 자연 경과에 대한 다음의 핵심 질문들에 대해 답하고자 한다.

1. 천식의 표현형은 언제 굳어지며 어떤 성향이 향후 천식 진행을 예측하는가?

이에 대한 답을 얻을 수 있는 핵심적인 코호트 연구로서 Tuscon Children's Respiratory Study가 있다. 미국 Arizona, Tuscon에서 1980년에서 4년간 새로 태어난 아동 1,246명을 모집하였으며, 처음 3살 이내에 하기도질환력(Lower respiratory illness, LRI)을 조사하였고, 6세에 wheezing에 대해 부모로부터 설문을 통해 확인하였다. 이를 바탕으로 4개군으로 집단을 분류하고, 이 환자군을 11세, 16세, 22세까지 추적을 하며 천식 자연 경과에 대한 중요한 pub-

Table 1. Definition of patients group in Tuscon Children's Respiratory Study

	Lower respiratory illness by age 3	Wheezing at age 6
Never wheeze (NW)	No	No
Transient early wheeze (TEW)	Yes	No
Late onset wheeze (LOW)	No	Yes
Persistent wheeze (PW)	Yes	Yes

lication이 이루어진다^{1,3}.

중요 내용을 요약하면,

- 각 그룹별 위험 인자

Wheezing에 대한 위험 인자로서 각 그룹별 유의하게 관련 있는 인자는 다음과 같았다.

일과성 조기 천명: 엄마의 흡연

후발성 천명: 감기와 무관한 비염, 엄마의 천식, 남성

지속성 천명: 습진, 감기와 무관한 비염, 엄마의 천식, 엄마의 흡연, 히스패닉, 남성

이 결과는 3세 때만 증상이 있는 경우는 알려지보다는 간접 흡연 등 외부 요인이 관여되어 있고, 6세 때의 천명은 습진, 비염, 성별 등 알려지와 연관된 내재적인 원인이 개입됨을 시사한다.

- 3세에 LRI가 있었던 아동 중 60%는 6세가 되면서 wheezing이 사라져 일과성 조기 천명(TEW) 군으로 분류되지만, 이들의 폐기능은 천명 없음(NW) 군에 비해 6세때 측정된 폐기능이 떨어져 있어, 3세의 LRI 영향이 6세때까지는 완전히 사라지지 않았음을 시사한다. 단, 이 코호트를 22세까지 추적하였을 때, 천식 성향이 사라지면 폐기능이 정상 이상으로 회복됨을 알 수 있었다. 그러나 22세에 새로 천식이 진단된 사람은 천식이 지속되었던 사람만큼 폐기능이 떨어져 있었다.

- 지속성 천명(PW) 군에서는 9개월 때 혈청 IgE의 농도가 증가되어 있었다.

- 후발성 천명(LOW), 지속성 천명(PW) 군에서 다른 두 군에 비해, 6세때의 혈청 IgE와 피부반응검사 모두 증가되어 있었는데, 이 경향은 11세, 16세까지도 이어졌다. 이상의 결과는 위험인자의 내용에서도 6세때의 wheezing이 알려지 경향과 관련 있다는 결과와도 일관된다.

- 6세때 찬 공기에 대한 기도과민성이 높았던 아동이 22세에 새로 천식에 진단될 위험이 높았다.

Arizona, Tuscon에서 시행된 또 다른 코호트 연구가 있으며, 이는 5세 이하의 소아를 입적하여 1~2년마다 3~11세때까지 추적하며, 향후 천식에 발병할 예측인자들을 확인하였다. 그 결과

- 1세 이전에는 잦은 기침, 천식과 무관한 천명, 호흡곤란의 증상이 연관이 있었고,

- 1~2세에서는 위의 증상 외에 감기와 연관된 천명, 호흡곤란 등이 연관이 있었고,

- 3~4세에서는 위의 모든 증상 외에 만성기침, 호흡기감염(chest cold) 등이 연관이 되어,

나이가 들수록 점점 더 연관되는 증상이 많아짐을 알 수 있다.

나이별 증상 유무에 따라 다시 보았을 때, 3~4세 때의 증상이 1~2세의 증상보다 향후 천식이 생길 가능성이 더 높았다⁴.

German Multicenter Allergy Study (MAS)는 1990년 독일 5개 도시(Dusseldorf, Mainz, Freiburg, Gaisach, Berlin)에서 1,314명을 입적하였고, 이 출생아 가운데 441명을 13세까지 추적을 하며 경과를 보았다. 그 결과 wheezing하는 환자의 비율은 출생시 18%에 비해 10세가 넘으면서 2~5% 정도까지 감소하는 것을 확인했고, 11~13세에서의 wheezing을 하는 위험인자는 부모의 아토피, 감작(sensitization)이 관여하는 것을 확인했다⁵.

이상의 코호트 연구들을 정리해보면, 3세 이전에 생긴 천식 증상(wheezing)은 향후 없어지고 complete remission도 될 수 있지만, 6세 이후에 생긴 천식 증상은 알려지와 연관된 경우가 많았고, 나이가 든 이후에 생긴 증상일수록 성인까지 지속될 확률이 높아졌다. 가족력은 여러 연구에서 위험인자로서 일관되게 나왔다.

2. 어릴 때의 천식은 나이가 들면서 어떻게 진행되는가?

MAS 연구에서 시간이 지나면서 wheezing하는 환자의 비율이 나이가 들어 감소함을 말하였다⁵. 또, 3세의 wheezing이 있었던 환자 중 60%가 6세에 complete remission됨을 보였다². 이런 결과는 다음의 여러 코호트 연구에서도 비슷한 경향을 보인다.

캐나다 Saskatchewan주에서 5~44세 13,671명의 천식 환자를 모집, 치료의 강도를 remission, mild, moderate, severe의 4단계로 나누어 치료의 단계를 12개월간 추적하였다. 그 결과, severe 치료를 받았던 15세 미만의 환자

중 80%, 15세 이상의 환자 중 61%에서 치료의 강도가 낮아짐을 확인했다. Mild 치료를 받던 중 severe로 넘어간 환자는 3% 정도에 불과해서, 천식 진단 이후 치료의 강도는 시간이 지나면서 치료의 강도가 낮아짐을 알 수 있다⁶.

20년 이상 천식 환자를 추적한 5개의 연구를 종합할 때, 48~75%의 환자들이 청소년이 되면서 증상이 사라지는 것으로 나타났다⁷.

Viva 프로젝트는 2,128명의 singleton 출생아들을 모아서, 9세까지 매년 추적을 하며 어머니를 통해 설문을 하였다. 그 결과 전혀 천명이 비율은 시간이 가면서 남아, 여아에 관계 없이 떨어지는데 천명의 특징에 따라 나누어 보면, 천명이 전혀 없는 아동(never wheeze)이 74%, 지속적인 wheezing이 13% (persistent wheeze), wheezing이 사라지는 사람(transient early wheeze)이 13% 정도로 나왔다. 이 연구 결과에서 부모의 천식, 1세에 세기관지염 등이 persistent wheeze와 관련이 있는 것으로 나왔다⁸.

스웨덴에서 시행한 코호트 연구에서, 7~8세의 소아천식 환자 3,430명을 모아 205명을 19세까지 추적하였다. 그 결과 21%는 관해(remission)가 일어났고, 38%는 계절성 천식(seasonal asthma), 41%는 지속성 천식(persistent asthma)으로 진행되었다. 7~8세에 피부반응검사 양성, 비염, 습진, 흡입성스테로이드 사용, 그리고 임신 시에 흡연 등이 관련 있는 인자로 나왔다. 천식의 중증도가 높고, 피부 반응 검사도 양성이면 향후 지속성 천식으로 진행될 가능성이 매우 높아 무려 82%에 이르는 것으로 나왔다. 이 지역은 집먼지진드기의 영향이 적은 지역인데, 동물에 대한 감각(피부반응검사, IgE)이 천식의 지속성과 연관이 있는 것으로 나왔다⁹.

TENOR 연구는 3년간 전향적으로 호흡기 혹은 알러지내과 의사가 보고 있는 6~17세의 중증천식을 모아 전향적으로 추적하였다. 94~96%의 대다수 환자가 흡입형 스테로이드를 쓰고 있었고, 60~80%의 환자가 장기형 베타확장제를 쓰고 있었으며, 50% 정도의 환자들이 3개월 이내에 경구스테로이드를 사용했을 정도로 중증 환자들이 입적되었다. 이런 여러 약물 및 전문화된 진료에도 불구하고, 결국 연령에 따라 폐기능(FEV₁과 FEV₁/FVC)은 지속적으로 감소되어 6~8세에서는 예측치에서 크게 벗어나지 않았지만, 15~17세에서는 예측치의 90% 정도로 떨어지는 것으로 나왔다¹⁰.

Groningen 대학은 119명의 5~14세 알러지 천식 환자를 30년간 경과를 추적하며 완전 관해(complete remission)의 특성을 분석하였다. 완전 관해는 ICS를 안 쓰면서도 증상이 없고, 폐기능이 정상이면서 기관지유발검사가 음성인 경우로 정의하였다. 그 결과 32~42세에 이르러서는 22% 정도에서 완전관해가 일어났고, 29.7%에서는 증상은 없지만 검사 결과(폐기능 혹은 기관지유발검사)에서만 양성인 경우로 나타났다. 간단히 요약하면, 증상이 지속되는 천식이 절반 정도, 증상이 사라지는 관해가 절반 정도에서 일어남을 알 수 있다.

또 하나의 기념비적인 천식 코호트 연구가 Melbourne 천식 연구로서 호주 멜버른에서 1963~1964년에 7세의 Wheezing이 있는 환자를 입적하여, 7년간격으로 49세에 이를 때까지 추적하였다. 이들은 7세에 입적 때 Control / Mild wheezy bronchitis / Wheezy bronchitis / Asthma / Severe asthma의 5가지 군으로 나누고, 42세에 다시 분석한 결과, Mild wheezy bronchitis군에서는 35%의 환자들이 episodic asthma로 진행했고, persistent asthma는 거의 없어 65% 정도의 환자들이 remission에 이르렀다. 반면, severe asthma군에서는 Episodic asthma로 40%, persistent asthma로는 50% 정도 진행되어, 실제 remission은 10% 정도에 불과한 것으로 나왔다¹¹. Wheezing이 자주 있을 수록 장기적으로 폐기능은 떨어지는데¹², severe asthma군은 처음부터 예측치의 80% 정도로, 42세까지의 추적기간 동안 계속 비슷한 예측치로서 다른 군에 비해 유의하게 떨어져 있고, 폐기능의 감소 폭도 가장 컸다^{11,13}. 이들을 7년간 추가로 추적하여, 50세에 다시 보았을 때, 7세에 severe asthma군에서는 remission의 비율이 15% 정도에 그쳐 60% 이상 remission이 된 mild wheezy bronchitis/wheezy bronchitis (intermittent asthma)나 40% 이상 remission이 된 asthma군과는 큰 차이를 보였다. Intermittent asthma에서는 주로 10세 이전에, asthma에서는 주로 14~21세에 remission이 일어나는 것으로 나왔다.

이상의 여러 코호트 연구를 요약하면, 천식은 성장하면서 50~60%에서 관해가 일어나기는 하나, 진단 시에 중증도가 심하거나, 알러젠에 감각이 되어 있으면 그 비율이 떨어지고, 폐기능에 있어서도 정상보다 떨어진다.

3. 천식은 장기적으로 어떤 영향을 미치는가?

Childhood Asthma Management Program (CAMP)는 5~12세의 경증 및 중등증 지속형 천식(mild to moderate persistent asthma) 1,041명을 입적하여 추적하였다¹⁴. 폐기능에서 천식은 대조군(Harvard Six Cities Study, H6CS)에 비해 FEV₁, FEV₁/FVC가 떨어져 있었고, 청소년기에 이르면서 폐기능이 정상인보다 떨어지는 비율은 점차 증가하여, 18세에 이르러서는 남녀 모두 50%가 넘는 비율로 정상보다 떨어지는 것으로 나왔다. 이 소아 천식환자들을 대상으로 4.3년을 추적하며 치료가 천식 경과를 보여줄 수 있는지 살폈는데, 관해(remission) 비율은 3~14% 정도에 불과하였고, Budesonide, Nedocromil 등의 치료가 이 비율을 전혀 변화시키지 않아, 실제 약물이 천식의 관해에 도움을 주지 못하는 다소 실망스러운 결과를 확인하였다. Persistent asthma로 진행되는 위험인자로, 피부반응검사 양성, 실내 알러젠에 감작, 습진, 중증 천식, 낮은 폐기능, 호산구 수치 등이 있었다. Persistent wheezing은 폐기능이 지속적으로 떨어져 있었고, 기관지확장제 반응이 상승되어 있었으며, 전신 스테로이드의 사용이 늘어나 있었다¹⁵. 이 코호트를 18세까지 추적하였을 때, 남아가 여아에 비해 기관지과민성이 유의하게 호전되는 것을 확인하였고, 이유는 명확하지 않았다¹⁶.

천식은 평생에 걸쳐 추적할 때, 폐기능이 일반인에 비해 떨어지며¹⁷, 폐기능의 발육도 불충분해서 궁극적으로 COPD의 위험인자가 될 수 있다¹⁸.

이상을 요약하면, 약물 치료로 천식의 관해가 도움이 된다는 증거가 없고, 5세 이후에 진단된 천식은 관해의 비율이 낮았으며, 성인이 되어도 폐기능이 떨어져 COPD 등으로 진행될 위험이 증가하는 것으로 나온다.

4. 요약 및 제언

천식은 6세경 분명히 드러나는 것으로 보이며, 완전관해에 이를 수도 있으나, 중증천식이거나 피부반응검사가 양성일 경우 관해에 이르는 비율이 낮았다. 폐기능도 일반인에 비해 떨어져 COPD 등 폐기능이 감소된 질환의 위험인자가 될 수 있다. 이런 경과를 변화시킬 수 있는 효과적인 약물이 없어, 이에 대한 의학적인 해결을 찾는 것이 시급한 현실이다.

References

1. 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.
2. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172:1253-8.
3. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. Lancet 2008;372:1058-64.
4. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. J Allergy Clin Immunol 1996;98:48-54.
5. Matricardi PM, Illi S, Grøber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. Eur Respir J 2008;32:585-92.
6. Ernst P, Cai B, Blais L, Suissa S. The early course of newly diagnosed asthma. Am J Med 2002;112: 44-8.
7. Settipane GA, Greisner WA 3rd, Settipane RJ. Natural history of asthma: a 23-year followup of college students. Ann Allergy Asthma Immunol 2000;84:499-503.
8. Tse SM, Rifas-Shiman SL, Coull BA, Litonjua AA, Oken E, Gold DR. Sex-specific risk factors for childhood wheeze and longitudinal phenotypes of wheeze. J Allergy Clin Immunol 2016;138:1561-8.e6.

9. Andersson M, Hedman L, Bjerg A, Forsberg B, Lundb?ck B, R?nmark E. Remission and persistence of asthma followed from 7 to 19 years of age. *Pediatrics* 2013;132:e435-42.
10. Chipps BE, Szefer SJ, Simons FE, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, et al. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1156-63.
11. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne asthma study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
12. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:26-30.
13. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Gibson AM, Vidmar S, et al. Outcomes of childhood asthma to the age of 50 years. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1572-8.e3.
14. Strunk RC, Weiss ST, Yates KP, Tonascia J, Zeiger RS, Szefer SJ; CAMP Research Group. Mild to moderate asthma affects lung growth in children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118:1040-7.
15. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:359-66.e3.
16. Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J, Strunk RC, Weiss ST, Fuhlbrigge AL; Childhood Asthma Management Program Research Group. Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:325-31.
17. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1194-200.
18. McGeachie MJ, Yates KP, Zhou X, Guo F, Sternberg AL, Van Natta ML, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma. *N Engl J Med* 2016;374:1842-52.