

V Biomarker of COPD

구현경

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

COPD is a heterogenous disease with various clinical manifestation attributable to diverse pathophysiology. Biomarker is defined as characteristic that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological process, pathogenic process, or pharmacologic responses to therapeutic intervention. There had been intensive efforts to discover novel biomarkers to monitor disease activities, predict prognosis, and select therapeutic targets for disease modification. However, only one blood biomarker, fibrinogen, was qualified by US Food and Drug Administration as a drug development tool so far. Recently, blood eosinophil count has emerged as a COPD biomarker to guide the use of inhaled corticosteroid (ICS) in group D patients since 2019 GOLD guideline. We tried to summarize the evidences to look over the latest publication related to topics about biomarker of COPD to better understand the pathophysiology and treatment option.

Key Words: COPD, Biomarker, Eosinophil, GOLD

Corresponding author: Hyeon-Kyoung Koo, M.D., Ph.D.

Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Ilsan Paik Hospital, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea

Tel: +82-31-910-7013, Fax: +82-31-910-7215, E-mail: gusrud9@yahoo.co.kr

1. 서론

Biomarker는 정상적인 생물학적 과정 또는 병리학적 과정과 치료 후 반응을 객관적으로 반영하는 지표로 정의된다. 만성폐쇄성폐질환은 매우 이질적인 임상 양상을 보이는 질환군으로 그동안 이 질환의 병태생리를 이해하고 질환의 활성화도 및 예후 예측, 치료 목표 설정을 위한 biomarker를 개발하기 위한 노력이 무수히 있었으나 최근까지 fibrinogen 외의 다른 지표는 인정되지 못하고 있었다. 하지만 혈액 호산구 수치가 흡입 스테로이드 효과의 지표가 될 수 있음이 밝혀지면서 2019년부터 혈액 호산구 수치가 GOLD 가이드라인에 포함되었다¹. 이번 종설에서는 현재 만성폐쇄성폐질환의 지표로 고려되고 있는 biomarker들에 대해 정리해보고자 한다.

2. 본론

1) 혈액 호산구 수치

혈액 호산구 수치가 예후 및 위험도 평가에 이용될 수 있음을 보여준 연구 중 2017년 ERJ에 실린 Casanova 등의 CHAIN 및 BODE 코호트 연구가 있다². 이들은 두개의 코호트를 2년 추적 관찰하는 동안 혈액 호산구 수치가 지속해서 300/μL 이상이었던 군의 사망률이 그렇지 않은 군에 비해 낮음을 보고하였다(OR 7.29). 하지

만 같은 해 Lancet Respiratory Medicine에 실린 SPIROMICS 코호트³에서는 혈액 호산구 수치가 높은 군($>200/\mu\text{L}$)과 낮은 군($<200/\mu\text{L}$) 사이의 폐기능 및 급성 악화의 병력에는 차이가 없었고, 대신 객담 호산구 수치가 높은 군($>1.25\%$)에서 폐기능이 더 나쁘고 급성악화의 빈도가 높음을 보고하였다. SPIROMICS 코호트에서 혈액 호산구 수치와 객담 호산구 수치 간의 연관성은 moderate 정도였다. 반면에 2018년 JACI에 실린 COPDGen⁴에서는 혈액 호산구 수치가 증가할수록 급성 악화가 증가하였으며 특히 혈액 호산구 수치가 $300/\mu\text{L}$ 이상인 경우 뚜렷한 차이를 보였다. ECLIPSE에서도 같은 양상을 보였으며 다변량 분석에서 혈액 호산구 수치는 이전의 급성 악화의 병력과 독립적으로 새로운 급성 악화 발생과 연관성을 보였다. 또한 이전 급성 악화 빈도에 따라 전체 군을 나눠보면 COPDGen과 ECLIPSE 모두에서 지난 해에 2회 이상의 급성 악화가 있었던 군에서만 혈액 호산구 수치와 급성 악화 간의 통계적으로 유의한 연관성이 관찰되었다. 따라서 혈액 호산구 수치의 증가는 잦은 급성 악화를 겪는 군에서 급성 악화의 재발과 관련성이 있음을 알 수 있다. 하지만 Kerkhof 등은 혈액 호산구 수치와 급성 악화의 연관성은 현재 담배를 피고 있지 않은 환자군에서만 유의하고 현재 흡연자에서는 유의하지 않음을 보였다⁵. 최근에 Martinez 등은 스페인의 COPD 코호트에서 폐렴 발생의 위험요소로 나이, 폐기능, 만성 기관지 감염 외에 혈액 호산구 수치 $100/\mu\text{L}$ 이하를 보고하였고 만성 기관지 감염이 있는 환자군에서 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이상인 군에서는 흡입 스테로이드를 사용해도 폐렴 발생의 위험도가 증가하지 않았지만 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이하인 경우 흡입 스테로이드를 쓰면 폐렴 발생 위험이 증가함을 보고하였다⁶.

혈액 호산구 수치와 치료 효과와의 관련성을 본 연구로는 2019년 Lancet Respiratory Medicine에 실린 IMPACT 연구가 대표적이다⁷. 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 군은 혈액 호산구 수치가 증가함에 따라 급성 악화 위험도 증가하지만 흡입 스테로이드를 사용하는 군은 혈액 호산구 수치가 증가해도 급성 악화 발생률의 차이가 없었다. 그리고 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이하인 경우, 흡입 스테로이드/지속성베타2작용제 사용군에 비해 흡입 지속성 항콜린제/지속성베타2작용제를 사용한 군에서 급성 악화 발생률이 더 낮은 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 2019년 GOLD 가이드라인¹ 이후부터는 혈액 호산구 수치가 $300/\mu\text{L}$ 이상이거나, 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 이상이면서 잦은 급성 악화를 경험한 군에서 흡입 스테로이드를 사용하되 혈액 호산구 수치가 $100/\mu\text{L}$ 미만인 경우 다른 치료 방법을 고려할 것을 권고하고 있다. 하지만 앞서 언급된 Kerkhof의 연구⁵와 마찬가지로 IMPACT 연구에서 또한 흡입 스테로이드의 효과가 모든 혈액 호산구 수치 범위에서 현재 흡연자에 비해 현재 담배를 끊은 군에서 더 우월하였고, 현재 흡연자에서는 혈액 호산구 수치가 $200/\mu\text{L}$ 이하인 경우 흡입 스테로이드의 효과가 관찰되지 않았으므로 치료를 결정할 때 현재 흡연 여부에 대한 고려 또한 필요함을 알 수 있다.

혈액 호산구 수치가 예후 예측 및 치료 반응 예측에 사용되려면 혈액 호산구 수치의 안정성에 대한 자료가 필요하다. Southworth 등은 소규모의 영국 코호트를 2년 추적 관찰 후 기저 혈액 호산구 수치가 낮았던 군은 2년 후 호산구 수치의 변화가 크지 않은 것을 관찰하였다⁸. 하지만 이후 스위스에서 시행된 연구에서는 흡입 스테로이드 사용 여부와 관련없이 매우 높은 불일치율을 관찰하였다⁹. 2020년 국내에서 보고한 연구는 기저 값과 1년 후 혈액 호산구 수치를 추적하여 이 결과를 바탕으로 환자군을 지속해서 혈액 호산구 수치가 높은 군, 이전에 비해 증가한 군, 이전에 비해 감소한 군, 지속해서 낮은 군의 4군으로 분류하였다. 이 중 지속해서 혈액 호산구 수치가 높은 군과 이전에 비해 증가한 군에서는 흡입 스테로이드의 사용이 급성 악화의 빈도를 감소시켜주는 것이 관찰되었다. 반면에 지속해서 혈액 호산구 수치가 낮은 군과 이전에 비해 낮아진 군에서는 흡입 스테로이드를 사용하지 않는 것이 오히려 급성 악화를 줄여주는 것을 보여주었다¹⁰.

2) 호기 산화 질소 측정(fractional exhaled nitric oxide, FENO)

FENO는 혈액 호산구 수치와 마찬가지로 객담 호산구 수치와 약한 연관성을 보이지만 혈액 호산구 수치에 비해 예측력은 떨어진다¹¹. 하지만 그 연관성은 안정 시가 아니라 급성 악화 시에는 혈액 호산구 수치에 비해

오히려 더욱 우수한 것으로 알려져 있다¹². 또한 FENO는 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 상태에서 천식-COPD 중복과 만성폐쇄성폐질환을 감별하는 데 혈액 호산구 수치보다 더욱 우수한 예측력을 보였다(AUC 0.726 vs. 0.677)¹³. 2018년 ERJ에 실린 연구¹⁴에서 FENO의 안정성 또한 혈액 호산구 수치와 마찬가지로 불일치율이 높았으며, 연구자들은 환자군을 지속해서 FENO값이 높은 군과 그렇지 않은 군으로 나누어 특성을 비교해 보았다. 두 군 사이에 현재 흡연 여부, 기저 ICS 사용 여부, CAT score, GOLD severity, 혈액 호산구 수치는 차이를 보이지 않았으나, 지속해서 FENO가 높은 군에서 BDR 변화 값이 큰 양상을 보였으며 추적관찰 시 빈번한 급성 악화가 발생하였다. 2020년 Zhou 등이 발표한 논문¹⁵에서는 급성 악화로 입원한 환자들을 대상으로 입원 당시 및 7일 후 FENO 및 폐기능 검사와 삶의 질 설문을 시행하였다. 입원 시 초기 FENO 값이 높았던 환자들에서 치료 후 폐기능과 증상의 호전 등의 치료 반응이 우월하였으며, 초기 FENO 값은 입원 시에 비해 7일 후 FEV₁ 증가 값과 양의 선형 관계를 보였다.

3) 혈액 호중구 수치

2010년 ECLIPSE 연구에서 객담 호중구 수치가 FEV₁ 및 삶의 질과 약한 상관 관계를 보이거나 급성 악화, 폐기종, 전신 염증과는 관련이 없음을 보인 바 있다¹⁶. 하지만 2020년 7,220명의 스코트랜드의 대규모 만성폐쇄성폐질환 코호트를 15년 추적 관찰한 결과가 발표되었다¹⁷. 이 코호트에서 혈액 호산구 수치는 사망률과 특별한 연관성을 보이지 않았으나, 혈액 호중구 수치가 증가함에 따라 폐질환 관련 사망 및 모든 원인의 사망률이 증가하였다. 혈액 호중구 수치 6,000/ μ L을 기준으로 환자군을 나눴을 때 혈액 호중구 수치가 높은 군에서의 사망률과 급성악화가 증가하였으며, 이를 ECLIPSE에서 validation해보았을 때 역시 동일한 결과를 보였고 사망률의 위험비는 1.2였다.

3. 결론

요약하면 빈번한 급성 악화를 겪는 군에서 혈액 호산구 수치의 증가는 추후 급성 악화의 재발과 관련이 있으나 흡입 스테로이드를 사용할 지를 결정할 때는 현재 흡연력을 고려해야 한다. 혈액 호산구 수치의 안전성에 대해서는 논란의 여지가 있으나 추적 관찰 중 수치의 변화 패턴을 살펴보는 것 또한 치료 방법의 선택에 도움을 줄 수 있다. 또한 낮은 혈액 호산구 수치와 폐렴 발생은 유의한 연관성을 보이며, 만성 기관지 감염이 있으면서 혈액 호산구 수치가 낮은 군에서 흡입 스테로이드의 사용은 폐렴의 위험을 증가시킨다. FENO는 특히 급성 악화 시 기도 호산구 염증 정도를 잘 반영하며, 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 상태에서 천식-COPD 중복과 만성폐쇄성폐질환을 감별하는데 더욱 유용하다. FENO의 안정성 또한 논란이 있으나 지속해서 FENO 수치가 높은 경우 급성 악화 발생의 위험성이 증가하며, 급성 악화 시 측정된 FENO 값은 추후 치료 반응의 지표가 될 수 있다. 혈액 호중구 수치의 증가는 급성 악화와 사망률 증가와 관련이 있다.

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD; 2021 [Internet]. 2020 [cited 2021 May 21]. Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf
2. Casanova C, Celli BR, de-Torres JP, Martínez-Gonzalez C, Cosio BG, Pinto-Plata V, et al. Prevalence of persistent blood eosinophilia: relation to outcomes in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;50:1701162.
3. Hastie AT, Martinez FJ, Curtis JL, Doerschuk CM, Hansel NN, Christenson S, et al. Association of sputum and blood eosinophil concentrations with clinical measures of COPD severity: an analysis of the SPIROMICS cohort. *Lancet Respir Med* 2017;5:956-67.
4. Yun JH, Lamb A, Chase R, Singh D, Parker MM, Saferali A, et al. Blood eosinophil count thresholds and ex-

- acerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:2037-47. e10.
5. Kerkhof M, Sonnappa S, Postma DS, Brusselle G, Agustí A, Anzueto A, et al. Blood eosinophil count and exacerbation risk in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017;50:1700761.
 6. Martinez FJ, Rabe KF, Calverley PMA, Fabbri LM, Sethi S, Pizzichini E, et al. Determinants of response to roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Pooled analysis of two randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198:1268-78.
 7. Pascoe S, Barnes N, Brusselle G, Compton C, Criner GJ, Dransfield MT, et al. Blood eosinophils and treatment response with triple and dual combination therapy in chronic obstructive pulmonary disease: analysis of the IMPACT trial. *Lancet Respir Med* 2019;7:745-56.
 8. Southworth T, Beech G, Foden P, Kolsum U, Singh D. The reproducibility of COPD blood eosinophil counts. *Eur Respir J* 2018;52:1800427.
 9. Schumann DM, Tamm M, Kostikas K, Stolz D. Stability of the blood eosinophilic phenotype in stable and exacerbated COPD. *Chest* 2019;156:456-65.
 10. Yoon JK, Lee JK, Lee CH, Hwang YI, Kim H, Park D, et al. The association between eosinophil variability patterns and the efficacy of inhaled corticosteroids in stable COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2061-70.
 11. Gao J, Zhang M, Zhou L, Yang X, Wu H, Zhang J, et al. Correlation between fractional exhaled nitric oxide and sputum eosinophilia in exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1287-93.
 12. Antus B, Paska C, Barta I. Predictive value of exhaled nitric oxide and blood eosinophil count in the assessment of airway eosinophilia in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2025-35.
 13. Takayama Y, Ohnishi H, Ogasawara F, Oyama K, Kubota T, Yokoyama A. Clinical utility of fractional exhaled nitric oxide and blood eosinophils counts in the diagnosis of asthma-COPD overlap. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2018;13:2525-32.
 14. Alcázar-Navarrete B, Ruiz Rodríguez O, Conde Baena P, Romero Palacios PJ, Agusti A. Persistently elevated exhaled nitric oxide fraction is associated with increased risk of exacerbation in COPD. *Eur Respir J* 2018;51:1701457.
 15. Zhou A, Zhou Z, Deng D, Zhao Y, Duan J, Cheng W, et al. The value of FENO measurement for predicting treatment response in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2020;15:2257-66.
 16. Singh D, Edwards L, Tal-Singer R, Rennard S. Sputum neutrophils as a biomarker in COPD: findings from the ECLIPSE study. *Respir Res* 2010;11:77.
 17. Lonergan M, Dicker AJ, Crichton ML, Keir HR, Van Dyke MK, Mullerova H, et al. Blood neutrophil counts are associated with exacerbation frequency and mortality in COPD. *Respir Res* 2020;21:166.