

VI FEV₁ Decline in Asthma

이진국

가톨릭대학교 서울성모병원 호흡기내과

Although asthma is generally considered as mild and reversible disease, decline of FEV₁ is observed in some patients according to previous studies. Decline of FEV₁ is significantly higher in asthma than normal control. Smoking is the most important factor to contribute decline of FEV₁ in asthma patients. Severe asthma in children, difficult to treat asthma, and life-long asthma are also important risk factors for decline of FEV₁. These factors should be corrected early in asthma patients to prevent COPD in later life.

Key Words: Asthma, FEV₁, Decline

Corresponding author: Chin Kook Rhee, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul St Mary's Hospital, 222, Banpo-daero, Seocho-gu, Seoul 137-804, Korea

Tel: +82-2-2285-9601, Fax: +82-2-599-3589, E-mail: chinkook@catholic.ac.kr

1. 서론

천식은 가역적인 기도폐쇄를 동반하는 질환으로, 대부분 치료에 잘 반응하여 호전되는 질환이다. 따라서 많은 의사들은 천식이 가벼운 병이고, 일시적인 병이며, 후유증이 남지 않는 병으로 오인하는 경우가 많다. 하지만 시간을 길게 두고 생각하여 보면, 천식이 항상 경한 질환만은 아니다. 일시적인 치료로 호전되는 듯 보이지만 재발되는 경우가 흔하고, 가역적인 기도폐쇄가 시간이 지남에 따라 비가역적으로 변하는 경우도 있다. 또한 오랜 기간 동안 천식을 앓게 되면 궁극적으로는 폐기능 장애라는 후유증이 동반되기도 한다. 따라서 천식 환자의 폐기능이 어떻게 감소되는지 및 그와 관련된 인자가 무엇인지를 알아보는 게 매우 중요하다고 하겠다. 따라서 본 review에서는 천식 환자의 FEV₁ decline과 관련된 문헌들을 고찰해 보았다.

2. Asthma vs. Non-asthma

Rural community의 1,303명 거주민을 대상으로 7년간 추적관찰 한 연구에 따르면, 정상인에 비해 천식이 있는 환자가 폐기능이 더 많이 감소 되었다¹. 남자에서 정상인은 6년간 37.8 mL의 FEV₁ 저하가 있던 반면, 천식 환자에서 144.0 mL의 감소가 있었다. 여성에서도 역시 정상인 36.0 mL에 비해 천식환자 145.8 mL로 큰 차이를 보였다(Figure 1). 또한 이 연구 결과에 따르면, 천식이 없던 환자가 6년 뒤에도 천식이 없을 경우 폐기능 저하가 거의 없었고, 천식이 있었다더라도 6년 뒤 천식이 사라진 환자에서도 폐기능 저하가 심하지 않았다. 반면 천식이 없다가 6년 뒤 천식이 있는 경우 많은 폐기능 감소가 관찰되었고, 천식이 처음부터 6년 뒤까지 있던 경우 가장 심한 폐기능 감소가 관찰되었다. 따라서 이런 사실로 보아 천식 자체가 폐기능 저하에 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있으며, 더 나아가 현재 증상이 있는 active 천식이 폐기능 저하에 중요한 요소임을 유추해 볼 수 있다.

3. Smoking Asthma vs. Non-smoking asthma

흡연은 그 자체만으로 폐기능을 감소시킴이 잘 알려져 있다. 만약 천식 환자가 흡연을 하게 되면 이 효과는 배가되어 더 많은 폐기능 감소를 야기하게 된다. Busselton Health Study² 연구 결과에 의하면 정상 여성, 비흡연 천식 여성, 흡연 천식 여성의 경우 FEV₁ decline이 각각 24.5 mL/yr, 28.4 mL/yr, 35.7 mL/yr였다. 남성에서도 역시 같은 결과가 관찰되었다. 연구자들은 시간에 따른 FEV₁ decline을 천식 및 흡연 유무에 따라 각각 계산하여 제시하였다 (Figure 2). 한가지 흥미로운 사실은 천식 환자의 경우 소아 때 이미 폐기능 장애가 발생되어 20대의 maximal lung function 도달점이 낮다는 것이다. 따라서 이런 환자들이 흡연을 하게 되면 궁극적으로 매우 낮은 FEV₁값을 가지게 된다. Copenhagen City Heart Study³에서도 역시 같은 결과가 관찰되었다. 40대 남성을 15년간 추적관찰 한 결과 정상인 24.2 mL/yr에 비해 비흡연 천식환자 32.8 mL/yr, 흡연 천식환자 57.6 mL/yr로 FEV₁이 크게 감소되는 것을 알 수 있었다.

4. FEV₁ Decline according to Asthma Phenotype

천식 환자가 시간이 지남에 따라 폐기능 감소가 진행되고, 경우에 따라서는 비가역적인 기도 폐쇄로 진행되기도

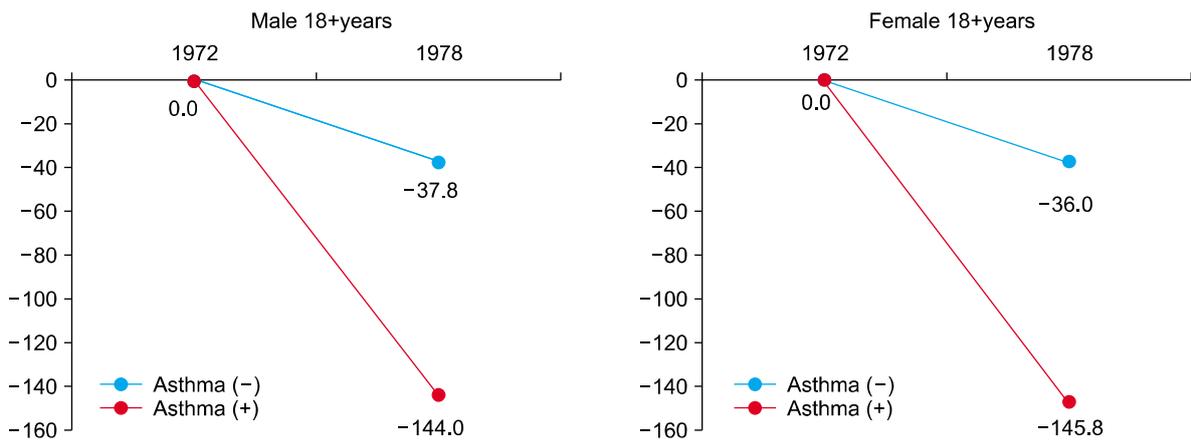


Figure 1. Comparison of decline of FEV₁ (mL/6 yrs) between normal and asthma. Modified from Schachter et al.¹.

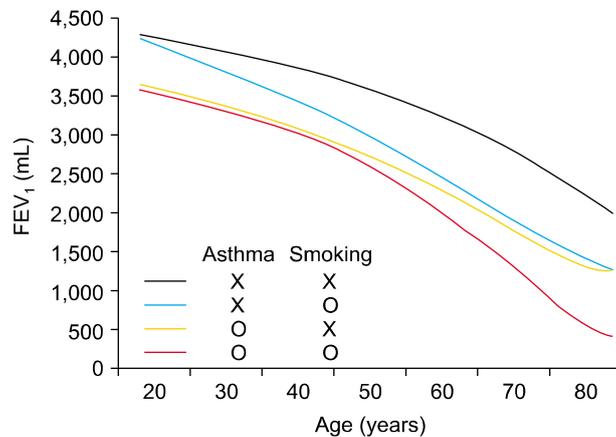


Figure 2. Decline of FEV₁ according to smoking status and asthma. Modified from James et al.².

한다. 젊은 나이의 천식이 COPD의 risk factor가 될 수 있음은 이미 잘 알려져 있는 사실이다. 그렇다면 어떤 요소를 가지고 있는 천식 환자가 COPD로 진행을 하게 되는 것일까?

Vonk 등⁴은 21~33세의 천식병력이 있는 228명의 환자를 enroll 한 후 23년 뒤 폐기능 검사를 다시 시행하였다. 그 결과 16%의 환자가 23년 뒤 비가역적인 기도폐쇄 소견을 보였고, 23%가 DLCO/VA의 감소 소견을 보였다. 비가역적 기도폐쇄를 일으키는 risk factor로써는 낮은 폐기능 및 스테로이드 치료가 필요했던 경우 등이었다.

9세 때부터 26세 때까지 총 7번의 폐기능 검사를 시행하며 추적관찰 한 population study⁵에서, 천식 환자들은 크게 세 군으로 구분되었다. 처음부터 마지막까지 FEV₁/FVC값이 정상으로 유지된 군과, 처음에는 정상이었다가 후에 감소되는 경우와, 처음부터 끝까지 감소된 경우로 환자들이 구분되었다. FEV₁/FVC값이 처음부터 끝까지 정상으로 유지된 군에 비해 나머지 두 군은 다음과 같은 risk factor들을 가지고 있었다 - 9세 때 천식이 있는 경우, 남성, 기도과민성이 있는 경우, 9세 때 FEV₁값이 낮았던 경우. 한가지 흥미로운 사실은 FEV₁/FVC값이 처음부터 마지막까지 낮은 환자 군은 26세 때 이미 FEV₁/FVC가 70% 미만이라는 점이다(Figure 3). 따라서 이런 사실을 바탕으로 보아 소아 때의 천식 상태가 환자의 평생 폐기능에 미치는 영향이 매우 크다고 하겠다.

최근 Tai 등⁶은 소아 때 천식 상태와 COPD와의 연관성에 대한 중요한 연구 결과를 발표하였다. 연구자들은 6~7세의 천식 환자를 enroll하여 상태를 구분한 후 7년마다 정기적으로 FU 한 후 환자가 50세가 되었을 때 COPD 여부를 조사하였다. 소아 때 mild wheezy bronchitis였던 경우 50세 때 COPD인 환자의 비율은 4%에 불과 하였으나, 천식이었던 경우 16%에서 COPD가 발생 하였다. 소아 때 중증 천식인 경우에는 무려 44%가 50세때 COPD가 되어 있었다(Figure 4). 다변량 분석에서 소아 때 천식은 성인 COPD에 대한 odd ratio가 9.6이었고, 소아 때 중증 천식은 성인

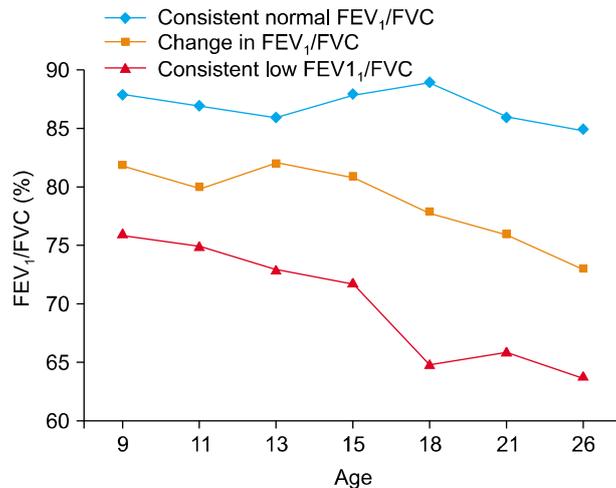


Figure 3. FEV₁/FVC (%) from age 9 to age 26. Modified from Rasmussen et al.⁵

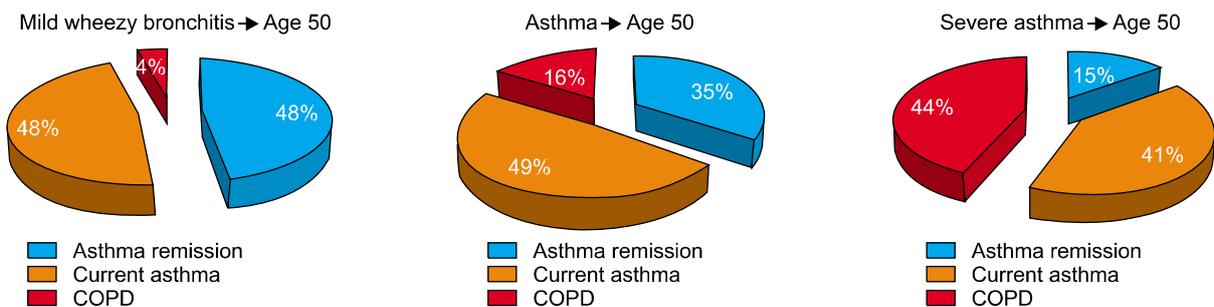


Figure 4. Proportion of COPD at age 50 according to asthma status at childhood. Modified from Tai et al.⁶

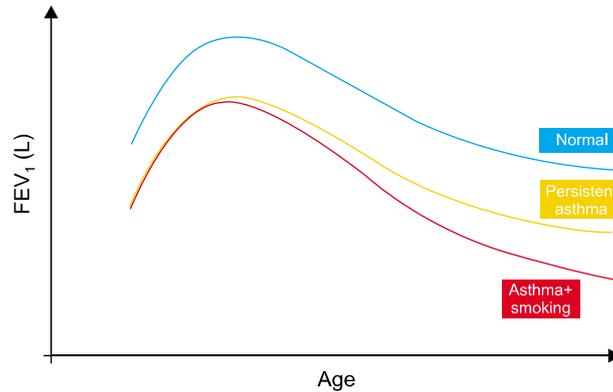


Figure 5. FEV₁ change through the entire life.

COPD에 대한 odd ratio가 31.9였다. 이는 소아 때 천식 유무 및 중증도가 성인 때 COPD 발생에 얼마나 큰 영향을 주는지를 매우 잘 보여주는 귀한 자료라고 하겠다.

흡연은 COPD를 일으키는 중요한 인자로 잘 알려져 있고, 천식 역시 위에 기술된 연구에서처럼 COPD를 일으키는 중요한 인자이다. 그럼 천식의 COPD에 대한 contribution 정도를 smoking양으로 비교 계산해 볼 수 있을까? 이에 대한 답은 2013년 발표된 연구⁷에서 명쾌히 얻을 수 있다. 1968년 enroll 된 8,583명의 school children을 2008년까지 추적관찰 한 연구에 따르면, 전체 대상자의 약 6%에서 COPD가 발생되었다. 연구자들은 천식이 COPD 발생에 기여하는 정도와 흡연이 기여하는 정도를 통계적인 방법으로 비교분석 하였다. 그 결과, early-onset current clinical asthma의 경우 33갑년 흡연과 동일한 effect를 보였고, late-onset current clinical asthma의 경우 24갑년 흡연과 동일한 effect를 보였다. 따라서 이 결과를 통하여 천식이 있고 계속 증상이 있어온 비흡연자의 경우에 천식이 없는 수십갑년 흡연자와 동일한 정도의 COPD 발생 위험이 있다는 것을 쉽게 가늠해 볼 수 있겠다.

이상의 연구 결과들을 종합해 보면, 천식 환자는 일반인에 비해 폐기능 저하 속도가 빠르고, 흡연을 하는 경우 기능 저하가 더 빨리 진행된다. 소아 천식 환자들은 정상인에 비해 소아 때 이미 폐기능 저하가 발생되어 maximum lung function에 도달하지 못하게 된다. 이런 사실들을 종합하여 모식적으로 표현해보면 Figure 5와 같은 결론을 얻을 수 있게 된다.

위에 기술된 여러 연구 이외에도 천식 환자의 폐기능 저하에 기여하는 요소들은 많은 연구를 통해 밝혀져 왔다. 지금까지 기술된 요소들 말고도 blood eosinophilia, $\beta 2$ reversibility, chronic mucus hypersecretion⁸, high FENO⁹, aspirin sensitivity¹⁰, GLCC¹¹ variant¹¹, severe exacerbation¹² 등이 천식 환자의 폐기능 저하에 기여하는 요소로 보고되었다.

5. 결론

천식 환자는 일반인에 비해 폐기능 저하 속도가 빠르고, 흡연, 소아 천식, 중증 천식 등이 동반되게 되면 더 많은 폐기능 저하가 관찰된다. 천식 환자들에게서 이런 위험 인자들을 조기에 발견하여 교정 해 주는 것이 추후 COPD 발생 예방을 위해 매우 중요하다고 하겠다.

References

- Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984;85:623-30.
- James AL, Palmer LJ, Kicic E, Maxwell PS, Lagan SE, Ryan GF, et al. Decline in lung function in the Busselton Health Study: the effects of asthma and cigarette smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:109-14.

3. 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.
4. Vonk JM, Jongepier H, Panhuysen CI, Schouten JP, Bleecker ER, Postma DS. Risk factors associated with the presence of irreversible airflow limitation and reduced transfer coefficient in patients with asthma after 26 years of follow up. *Thorax* 2003;58:322-7.
5. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Risk factors for airway remodeling in asthma manifested by a low postbronchodilator FEV1/vital capacity ratio: a longitudinal population study from childhood to adulthood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1480-8.
6. Tai A, Tran H, Roberts M, Clarke N, Wilson J, Robertson CF. The association between childhood asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2014;69:805-10.
7. Perret JL, Dharmage SC, Matheson MC, Johns DP, Gurrin LC, Burgess JA, et al. The interplay between the effects of lifetime asthma, smoking, and atopy on fixed airflow obstruction in middle age. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:42-8.
8. Ulrik CS. Outcome of asthma: longitudinal changes in lung function. *Eur Respir J* 1999;13:904-18.
9. van Veen IH, Ten Brinke A, Sterk PJ, Sont JK, Gauw SA, Rabe KF, et al. Exhaled nitric oxide predicts lung function decline in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2008;32:344-9.
10. Lee JH, Haselkorn T, Borish L, Rasouliyan L, Chipps BE, Wenzel SE. Risk factors associated with persistent airflow limitation in severe or difficult-to-treat asthma: insights from the TENOR study. *Chest* 2007;132:1882-9.
11. Izuhara Y, Matsumoto H, Kanemitsu Y, Izuhara K, Tohda Y, Horiguchi T, et al. GLCCI1 variant accelerates pulmonary function decline in patients with asthma receiving inhaled corticosteroids. *Allergy* 2014;69:668-73.
12. Matsunaga K, Ichikawa T, Oka A, Morishita Y, Kanai K, Hiramatsu M, et al. Changes in forced expiratory volume in 1 second over time in patients with controlled asthma at baseline. *Respir Med* 2014;108:976-82.