

성인 천식의 바이오마커와 맞춤의학

심다운, 이재현

연세대학교 의과대학 내과학교실

Biomarkers of adult asthma and personalized medicine

Da Woon Sim, Jae-Hyun Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The concept of personalized medicine for disease diagnosis, treatment, and management, considering individual variability, including susceptibility, clinical manifestations, and drug responsiveness, is a global emerging trend in medicine, which is also inevitable. However, clinical applications of personalized medicine in the real-world practice have been limited to certain cancers so far. Furthermore, this new concept to the diagnosis and treatment of adult asthma has not been applied to clinical use. Asthma is a multifactorial and heterogeneous disease. It seems to encompass a broad spectrum of clinical manifestations with different underlying pathophysiological mechanisms. Thus, it is not easy to categorize by their clinical features alone. Endotypical categorization that considering specific pathophysiological mechanisms will be more helpful in applying the concept of personalized medicine. The success of personalized medicine depends on patient selection for precise prescription of asthma medications. In the recent years, many investigators and physicians have devoted a lot of effort to the discovery of reliable biomarkers in asthmatic patients, which will be able to actualize the personalized medicine in near future. Despite such great efforts toward investigation of good biomarkers, few things have turned out to be practical in the clinic. Easily interpretable biomarkers of asthma are necessary to assess early detection, determination of treatment, prognosis prediction, and monitoring of exacerbation. Herein, we review recent studies regarding disease classifications and biomarkers of asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:4-13)

Keywords: Asthma, Biomarkers, Phenotype, Endotype, Personalized medicine

서론

천식은 국가에 따라 유병률이 다소 상이하나 높게는 16%에 이르는 흔한 기도의 만성 염증 질환이다.¹ 이로 인한 사회 경제적인 부담이 적지 않아² 치료와 예방을 위한 많은 노력이 이루어짐에도 불구하고 유병률은 감소하고 있지 않다.³ 지금까지 천식은 환자들이 보이는 임상 양상의 유사성으로 인해 단일 질환으로 간주하여 접근하였으나 최근에는 서로 다른 병태생리를 가지고 있는 질환이 혼재되어 있는 불균질한 질환군으로 이해되고 있다.⁴ 따라서 서로 다른 여러 가지 분류를 통하여 천식을 세분화하여 이해하려는 노력이

지속되고 있는데,⁵ 이러한 시도는 천식뿐만 아니라 현대의학 전반에 걸친 큰 흐름으로 치료의학 중심의 사고에서 벗어나 질병에 대한 예방과 예측 그리고 환자의 특성을 고려한 개인별 맞춤의학 (personalized medicine)을 구현하고자 하는 미래의학의 패러다임 변화와 그 방향을 같이 한다.⁶ 맞춤의학의 구체적 실현을 위하여 질병의 조기 발견, 치료와 예후 예측을 위한 수단으로서 바이오마커의 중요성이 날로 커지고 있으며 천식에서도 바이오마커를 발굴하기 위한 연구가 활발히 진행되고 있다. 이번 논문에서는 천식 분류의 개요를 서술하고 현재 임상에서 적용되어 사용되고 있거나 연구되고 있는 바이오마커를 개괄적으로 살펴보고자 한다.

Correspondence to: Jae-Hyun Lee  <http://orcid.org/0000-0002-0760-0071>

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea

Tel: +82-2-2228-1932, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: jhleemd@yuhs.ac

• This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (Ministry of Science, ICT & Future Planning) (No. 2015R1C1A1A02036533).

Received: November 12, 2015 Revised: December 1, 2015 Accepted: December 3, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

천식의 분류

오늘날에 이르기까지 천식의 치료는 질환을 일으키는 병태생리학적인 원인에 대한 검사나 지식이 없이도 증상을 보이는 환자 누구에게나 적용될 수 있는 흡입스테로이드가 주된 치료였다. 흡입스테로이드는 전신스테로이드의 부작용을 최소화하면서 환자 삶의 질을 향상시키고 천식 악화의 빈도를 줄여주었다. 그러나 흡입스테로이드도 부작용의 측면에서 완전히 자유로울 수 없으며 장기간 사용할 경우 전신적인 부작용이 발생할 수 있다는 점이 알려졌다.⁷ 또한 흡입스테로이드 단독으로는 증상의 조절이나 악화의 빈도를 줄이는 것이 어려운 난치천식 환자들이 발견되었다.⁸ 이 경우, 흡입스테로이드의 용량을 증량하거나 경구스테로이드를 사용해 볼 수 있으나 부작용 문제로 단기간 치료에 그치게 된다.⁸

그러나 천식의 면역학적 기전에 대한 지식이 축적되면서 유사한 증상을 보이는 환자들도 상이한 발병기전을 가질 수 있음을 알게 되었으며 발현되는 정도도 환자마다 다름이 밝혀졌다. 질병의 개념이 변하면서 자연히 치료에 대한 접근도 달라지게 되었다. 기존처럼 하나의 치료로 모든 천식을 다스리기보다는 환자 개인의 특성을 고려하여 분류하고 그에 따라 치료하는 이른바 맞춤의학에 대한 논의가 대두되었다. 적합한 환자(right patient)에게 적합한 약물(right drug)을 투여함으로써 최대의 효과를 보고자 하는 맞춤의학의 관점에서 가장 중요한 것은 ‘적합한 환자의 선별’이다.⁹ 이를 위해 천식 환자들을 분류하려는 시도가 이어졌고 분류 방법으로는 크게 표현형(phenotype)과 내재형(endotype)이 있다. 표현형이란 ‘개체의 유전자형과 속해 있는 환경의 상호작용으로 발생하는 관찰 가능한 모든 형질을 의미하는 것’으로¹⁰ 기저 병태생리와 직접적인 연관 유무에 관계없이 환자가 보이는 모든 임상적인 특징이 분류 대상이 된다. 표현형에 따른 천식의 분류는 대개 군집분석(cluster analyses)과 같은 통계적 분석에 기초하며^{4,5} 잘 알려진 표현형으로는 아토피성 천식, 비아토피성 천식, 고령 기류제한을 보이는 천식, 비만과 동반된 천식 등이 있다(Table 1). 최근 개정된 Global Initiative for Asthma 2014 guideline에서는 천식-만성 폐쇄성 폐 질환 중증후군을 공식 등재하였으며 이에 대한 연구들이 진행 중이나 아직 표현형 분류에 기초한 치료가 임상에서 유용하게 사용되고 있지는 않다.^{11,12} 또한 임상적인 변수에 기초한 표현형 분류는 인구 집단 수준에서는 적절할 수 있으나 환자 개인의 질병 경과 예측과 같은 개인 수준에서의 적용은 적합하지 않으며 연구가 진행된 인구 집단에 따른 차이가 존재하여 일괄적인 반영이 어렵다.^{4,13,14} 예를 들면 미국이나 유럽의 연구에서 분류된 비만과 동반된 천식군의 경우¹⁵ 한국인에서 그러한 기준을 일괄적으로 적용하기 어렵다.¹³ 따라서 표현형에 의한 분류보다 ‘뚜렷한 차이를 보이는 기능적, 병태생리학적인 기전에 기초한 내재형 분류가 더 적합하다는 의견이 대두되었고 실제 중증 천식에 있어서 몇 가지 내재형 분류가

제시되었다.¹⁶ 내재형 분류는 더 객관적이고 천식에 대한 이해를 높일 것으로 기대되지만¹¹ 표현형에 비해서 아직 연구가 부족하다.¹⁷ 내재형 분류를 위해서는 발병기전에 상응하는 바이오마커의 발굴이 매우 중요하다.¹⁸

바이오마커의 정의

바이오마커라는 용어는 1980년대에 처음으로 등재된 이후 여러 가지로 이해되고 있지만 가장 대표적인 것은 미국국립보건원(National Institute of Health)에서 발표된 정의로 “정상적인 생물학적 과정, 질병 진행 상황, 그리고 치료 방법에 대한 약물의 반응성을 객관적으로 측정하고 평가할 수 있는 지표”라는 것이다.¹⁹ 사실 오래 전부터 혈압이나 체온과 같은 생리학적 지표들도 바이오마커로 언급되었으며 천식 환자에서도 폐기능이 질병의 중증도와 연관이 있음이 밝혀져 지표로 사용되고 있다.²⁰ 질병의 병태생리학적인 기전에 대한 지식 증가와 유전자 분석 기술의 발달로 바이오마커는 점차 그 범위가 넓어졌다. 현재 바이오마커는 유전자와 그로 인한 RNA, 단백질, 대사물질 발현의 차이를 모두 아우르는 분자적, 생물학적 지표로 재정의되고 있다.²¹ 인체의 변화를 알아낼 수 있는 지표라면 무엇이든 바이오마커라고 할 수 있으나 실제 임상에 적용되기 위한 이상적인 바이오마커는 다음과 같은 조건을 가지고 있어야 한다. 첫째, 천식의 진단에 있어 매우 민감하고 특이적이며 천식 분류의 아형을 감별할 수 있어야 하고 둘째, 복잡하지 않고 간단히 측정 가능하며 환자에게 위험성이 최소화되는 방법으로 측정할 수 있어야

Table 1. Phenotypes of asthma

천식의 표현형
임상 양상에 따른 분류
중등도와 연관된 분류
경증 천식, 중등증 천식, 중증 천식
급성 악화가 빈번한 천식
치료 반응에 따른 분류
스테로이드 의존성 천식, 스테로이드 불응성 천식
발병 연령과 관련된 분류
소아 천식, 성인 천식, 노인 천식
천식-만성 폐쇄성 폐 질환 중증후군
촉발 인자에 따른 분류
아토피성 천식
직업성 천식
아스피린 또는 NSAIDs와 관련된 천식
월경 관련 천식
운동성 천식
발병기전에 따른 분류
호산구성 천식
중성구성 천식
과립구와 관련성 낮은 천식

NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

하며 셋째, 천식의 치료 효과 예측이 가능하며 나아가 바이오마커를 토대로 치료를 조절할 수 있어야 하고 넷째, 표현형 분류와 내재형 분류의 교차점을 찾아 전환 가능하도록 바이오마커는 천식의 병태생리학적 기전을 설명할 수 있어야 한다. 마지막으로 진료에서 적용하기 위해 정확한 정보를 신속하게 검사 가능해야 한다.¹⁷

천식의 병태생리기전

천식의 병태생리기전의 이해는 바이오마커의 발견에 중요한데 고전적인 개념의 알레르기 천식은 원인 물질의 감작에서부터 시작한다. 원인 물질에 처음 노출된 후 기관지 상피 세포의 특정 패턴인 식수용체(pattern recognition receptor)가 원인 물질을 인지하면서 감작(sensitization)이 시작된다.²² 감작 후 기관지 상피 세포는 interleukin (IL)-1을 분비 할 수 있게 되는데²² IL-1이 천식의 발병에 미치는 영향에 대해서는 의견이 분분하나 최근 동물모델을 통한 실험 연구들에서 IL-1이 Th2 면역반응을 유도한다는 보고들이 있다. 이러한 보고에 따르면 증가된 IL-1은 IL-33²³과 IL-25²⁴의 분비를 통해 수지상 세포(dendritic cell)와 type 2 선천성 림프구 세포(type 2 innate lymphoid cells)를 활성화시킨다.²² 수지상 세포는 미접촉 T 세포를 Th2 세포로 분화시켜 IL-5, IL-9, IL-13 등의 사이토카인을 분비 가능하게 하고 활성화된 type 2 선천성 림프구 세포는 Th2

세포의 사이토카인을 매개물질 없이 직접 다량 분비할 수 있다 (Fig. 1A).²⁵ 건강한 사람에서 보이는 Th1과 Th2 사이의 균형이 붕괴되어 한쪽으로 치우치면 특정 질병이 발현한다고 알려져 있으며 Th2 사이토카인 과잉 상태에서 천식이나 알레르기 질환이 발생한다. 기관지 상피 세포에 감작 물질의 재노출이 일어나면 선천성 림프구 세포의 사이토카인 생성이 증가하고 수지상 세포의 Th2 세포 분화 능력이 상승된다. 이러한 작용들은 결국 Th2 사이토카인의 급격한 증가, B 세포의 IgE class switching 능력 향상, 기관지 내의 염증 세포 수의 증가로 이어진다(Fig. 1B).²² 비만 세포의 표면에 존재하는 IgE 고친화성 수용체(FcεRI)에 IgE와 항원의 교차결합(crosslink)이 일어나고 나면 히스타민, 세로토닌, 트립타아제 등 비만 세포 내 물질의 탈과립이 일어나게 되며 프로스타글란딘과 류코트리엔의 생성도 증가하게 된다. 그러나 비만 세포의 이러한 작용은 교차결합 없이도 일어날 수 있으며 호흡기구의 기능은 비만 세포와 비슷할 것으로 여겨진다.²⁶ 천식 환자의 기도에서 호산구 수치는 비천식군에 비하여 높은 것으로 알려져 있으며 호산구와 적응 면역의 공조하에 호산구의 탈과립이 발생하고 이는 기관지 과민 반응과 기관지 수축으로 이어진다.²⁷ 그리고 최근의 연구에서 호산구는 IL-4를 통해 Th2 세포의 성숙에 관여하고 있는 것으로 생각한다.²⁸ 이렇듯 천식은 Th2 세포로 대변되는 적응 면역과 이를 도와 주는 선천 면역을 관여하는 질환으로 생각되었으며 대부분의 연구

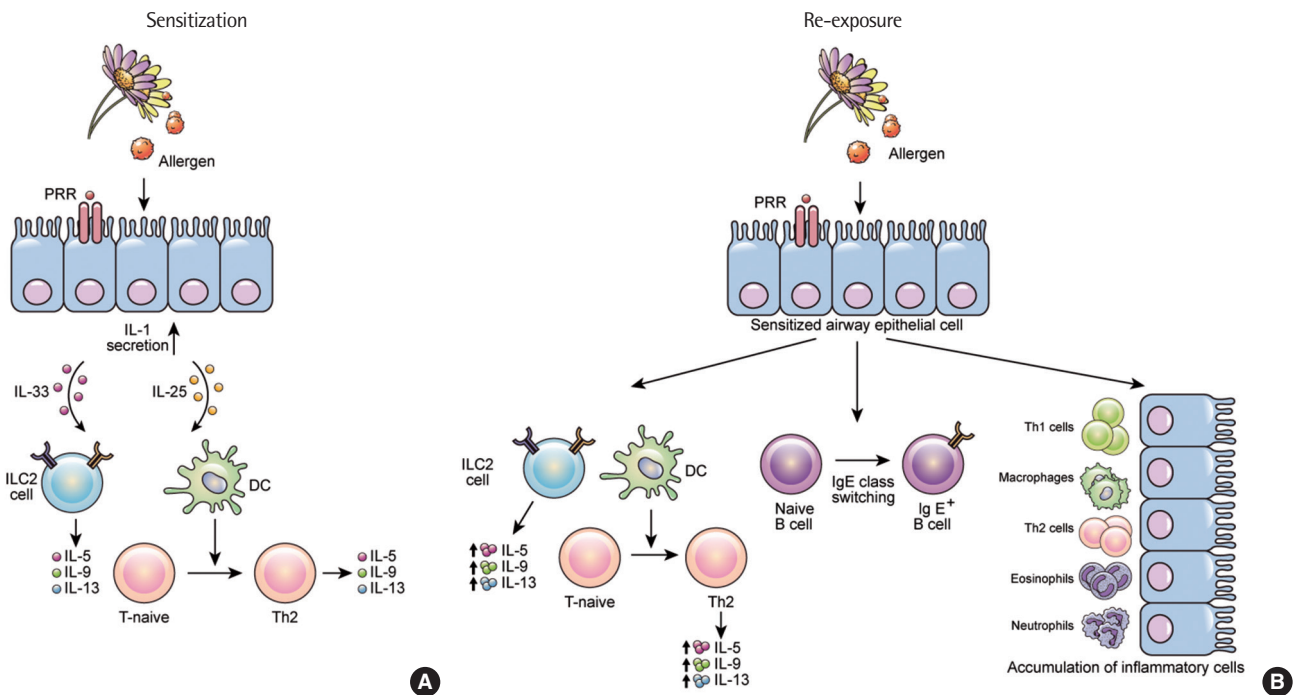


Fig. 1. The schematic presentation of the underlying pathogenesis of allergic asthma. (A) The progress of allergic asthma demanded sensitization to an environmental allergen. Primary exposure to an allergen conducted activation of Th2 lymphocytes and ILC2. (B) Subsequently, re-exposure causes immediate reaction of the increasing production of Th2 cytokines, stimulation of IgE synthesis and accumulation of inflammatory cells in airway. PRR, pattern recognition receptor; IL, interleukin; ILC2, type 2 innate lymphoid cell; DC, dendritic cell.

는 Th2 세포가 분비하는 사이토카인과 T 세포의 기능에 대한 연구에 초점이 맞춰져 있었다. 그러나 이러한 단순한 관계만으로는 천식을 설명한다는 것은 적응 면역 세포와 연관된 사이토카인을 억제하는 방법들이 일부 환자에서만 효과를 보인다는 점이나²⁹ 천식 환자의 절반에서 Th2 사이토카인의 농도가 대조군과 비교했을 때 차이가 없었다는 점 등에서³⁰ 한계에 봉착하였다. 이러한 현상은 중증 천식 환자에서 호중구가 중요한 역할을 하고 있음이 밝혀지는 등 선천 면역에 관련된 세포들의 작용으로 어느 정도 설명할 수 있지만 아직 기전은 명확하지 않다.³¹ 또한 Th9, Th17, Treg, natural killer T 세포와 같은 T 세포의 아형들도 천식과 관련이 있을 것으로 생각한다.³² 천식은 여러 가지 면역 세포들 간의 복잡한 상관관계와 함께 유전적 요인, 환경적 요인들이 복합적으로 작용하여 발생한다. 일련의 병태생리 과정 동안 혈액, 소변, nasal, 객담 등에 바이오마커가 나타나게 되고 이들은 천식과 급성 악화 과정 중에 발생하는 병태생리적 상태를 대변하게 된다.

임상에서 사용되는 천식의 바이오마커들

다음 표지자들은 천식의 진단, 치료 후 반응 예측 등에 사용되고 있는 것으로 현재 임상에서 적용되고 있다.

1. 폐기능검사(Pulmonary function test)

폐기능검사는 천식의 진단과 치료에 널리 사용되며 가장 기본적인 검사법이며 폐활량검사와 최대호기속도를 통해서 기도 폐쇄의 유무를 파악하여 기도 염증에 대한 간접적인 해석이 가능하다. 또한 이를 이용한 폐기능의 추적 관찰은 새로운 약제의 임상시험에서 치료 후 천식의 치료 결과 해석에도 흔히 사용된다. 1초간노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)은 천식의 중증도와 말초혈액의 호산구 수치와 연관이 있는 것으로 알려졌다.²⁰

그러나 천식 치료 후 기도와 혈액의 호산구 수치 감소에도 불구하고 폐기능의 호전이 모든 환자에서 동반되는 것은 아니었으며³³ 폐기능검사의 해석이 직접적으로 기도 염증을 파악하는 검사인 기도 점막의 호산구 침착이나³⁴ 유도객담검사에서의 호산구 수치 등 과도 일치하지 않는 결과를 보이는 경우도³⁵ 있었다. 이러한 연구 결과는 폐기능검사 단독으로는 기도 염증을 반영하는 데 충분치 않음을 시사하며 천식의 발병기전과 관련된 다른 인자들을 함께 고려해야 함을 의미한다.³⁶

2. 혈청 면역글로블린 E (Immunoglobulin E, IgE)

혈청 IgE 수치는 알레르기 피부반응검사 결과 및 말초혈액 호산구 수치와 밀접한 관련이 있으나³⁷ 이는 기도의 호산구 염증의 정도보다는 환자의 전반적인 아토피 성향을 반영한다. 그러나 비만 세포와 호염기구에서 IL-4, IL-5와 같은 기도 내 호산구의 집중을 유

도하는 사이토카인 분비는 IgE를 매개로 하는 반응이라는 점에서 혈청 IgE 수치를 측정하는 것이 호산구 기도 염증에 대한 정보를 간접적으로나마 제공해 줄 것이라 생각할 수 있다. 실제로 혈청 총 IgE 수치는 천식과 관련이 있으며 항원 특이 IgE검사 결과는 천식 환자에서 감작을 일으킨 항원을 한정시키는 데 도움이 된다.³⁸ 소아에서 높은 농도의 항원 특이 IgE는 지속적인 천명이나 폐기능 감소와 상관관계를 보인다는 보고가 있으며³⁹ IL-4, IL-13의 단클론항체를 사용한 임상시험에서 사용 후 증상의 호전과 함께 혈청 총 IgE 수치의 감소를 보인다.^{40,41}

단점으로는 총 IgE 수치로만 알레르기 감작 유무를 구별하기에는 두 군 사이에 명확한 절단값이 존재하지 않고⁴² 뒤에서 언급할 호기산화질소와 마찬가지로 나이나 성별에 따른 정상 수치의 변동이 있다는 점이다.⁴³ 환자의 아토피 성향을 보여주며 아토피성 천식의 경우 피부반응시험을 통해 알레르겐을 한정하고 이를 통한 면역 치료를 가능하게 함으로써 혈청 특이 IgE는 환자 개개인의 맞춤형 치료에 있어서도 중요한 부분을 차지한다. 그러나 정량적인 부분에서 바이오마커로 사용 가능 여부는 명확하지 않다.

3. 말초혈액 호산구(Peripheral blood eosinophil)

말초혈액 호산구는 측정 시 환자가 감수해야 할 위험이나 불편함이 거의 없는 검사로 아토피성 천식과 관련이 있으며 수가 증가할수록 중증 천식을 의미하며²⁰ 호기산화질소의 증가, 기관지 과민성 그리고 폐기능의 감소와도 관련성이 있다.²⁰ 그러나 기도 염증의 가장 강력한 예측 인자로 간주되는 객담 내 호산구 수치를 말초혈액 호산구 수로 대체하려는 시도는 서로 간에 상관관계는 있으나 직접적인 환산은 특이도, 민감도, 양성예측도가 모두 낮아 아직까지 유효하지 못하며,⁴⁴ 호산구 수는 천식 이외에도 만성 호산구폐렴, 호산구육아종증다발혈관염, 알레르기기관지폐아스페르길루스증과 같은 천식 이외의 폐 질환에서도 증가한다.

천식의 치료 효과 판단에도 말초혈액 호산구가 사용되는데 현재 임상에서 가장 흔히 사용되는 스테로이드의 사용은 호산구의 자연 세포 사멸을 유도하여 그 수를 감소시키며⁴⁵ 항IgE 단클론항체 치료 시에도 호산구 감소가 관찰되었다.⁴⁶ 임상시험에서도 결과 변수로 말초혈액 호산구를 다른 지표들과 함께 측정하는데 이는 앞서 언급한 호기산화질소처럼 약제마다 다른 결과를 보였다.^{33,40,41,47,48} 항IL-5 단클론항체 치료 시 말초혈액 호산구의 감소가 관찰되었으나 IL-4나 IL-13 단클론항체에서는 감소가 관찰되지 않았다.^{40,41,47} 천식의 바이오마커로서 말초혈액 호산구 수의 한계는 그 증가를 기도라는 특정 조직의 호산구 염증의 결과로 국한해서 생각하기 어렵다는 점이다. 앞서 언급한 폐 질환 이외에도 감염, 약물 및 독소, 악성 종양, 결체조직 질환 및 내분비 질환에서도 말초혈액 호산구가 증가할 수 있어⁴⁹ 단독으로 천식의 바이오마커로 사용되기보다는 추가적인 정보가 함께 요구된다.

4. 객담 호산구(Sputum eosinophil)

천식에서 기저 병태생리를 반영하는 기도 염증의 정도와 손상 후 복구 상태를 알아보기 위한 가장 좋은 검사는 기관지내시경을 이용한 기도 조직 검사이나 침습적이고 위험하며 비용 부담 측면에서 모든 천식 환자에서 적용하기에는 무리가 있다.⁵⁰ 다른 방법으로는 기관지 폐포 세척액을 이용한 분석이 가능하며 이는 조직 검사보다는 덜 복잡하지만 여전히 기관지내시경이 갖추어진 병원에서 시행해야 하므로 널리 사용되기에는 부적합하다.⁵¹ 유도 객담을 통한 기관지 내 염증 평가는 앞서 언급한 두 방법보다 덜 침습적이며 비용 대비 효과가 뛰어나다.⁵²

객담의 중성구나 호산구의 비율은 천식의 중증도에 관계없이 기도 염증 상태를 반영할 수 있다. 또한 유도 객담 검사를 통해 분류된 특정 표현형의 경우 환자들이 5년 뒤 재검 시에도 처음 진단 당시의 표현형을 유지하였다. 이는 유도 객담의 세포 비율이 천식 표현형의 식별에 좋은 기준이 될 수 있음을 시사하였다.⁵³ 그러나 천식의 진단에 있어 유도 객담의 호산구 증가는 민감도는 높으나 특이도는 높지 않아 호기산화질소 등 다른 표지자와 함께 사용되었을 때 진단율을 높일 수 있다.³⁶ 중등증 이상의 천식 환자에서 유도 객담 호산구 백분율을 기준으로 치료를 결정하는 것이 환자의 증상, 속효성 기관지 확장제의 사용 횟수나 폐기능 등으로 치료를 결정하는 전통적인 치료법보다 효과적이라는 보고도 있다.⁵⁴

일반적으로 객담 호산구가 증가되어 있는 환자는 스테로이드에 좋은 반응을 기대해 볼 수 있으며 정상 범위를 보이는 환자는 비아토피성 천식일 가능성이 높고 스테로이드에 좋은 반응을 보이지 않을 것으로 생각한다.⁵⁵ 그러나 반대로 심한 소아 천식 환자에서 객담 내 호산구 수치에 따른 치료가 천식의 악화 횟수 감소나 삶의 질 향상에 있어 기존 치료와 차이가 없다는 보고도 있다.⁵⁶

객담 호산구 증가는 기류 제한과 기관지과민성과도 관련이 있으며⁵⁷ 호기산화질소의 증가와 폐포 세척액의 호산구 증가와도 관련이 있다.⁵⁸ 신약의 임상시험 시 객담 호산구 수치도 결과 변수로서 치료 효과 평가에 사용되는데 항IL-5 단클론항체로 치료 시 객담 호산구의 감소가 관찰되었다.⁴⁷

객담 호산구 수 측정은 재현성이 높고 결과가 검증된 방법이나⁴² 과정 중 발생하는 기관지 수축 때문에 모든 환자가 객담 유도 과정을 성공적으로 마치기 어렵고 검체의 질을 높이기 위해서는 환자의 노력과 취급하는 자의 숙련된 기술이 필요하며 검체를 가공하는데 시간이 오래 소요된다는 단점이 있어 임상에서 널리 통용되지 못하고 있다. 그러나 객담 호산구와 중성구 비율은 천식의 표현형을 이해하고 분류하는 데 좋은 요소이므로 좀 더 효과적이고 간편하게 유추할 수 있는 방법에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.¹⁷

5. 호기산화질소(Fraction of exhaled nitric oxide)

산화질소는 인체 내에서 정상적으로 생성되는 조절 물질의 하나

로 평소에는 소량의 산화질소가 합성되어 기도평활근 이완 등의 역할을 하지만 염증 과정에서는 생성이 급격히 증가하며 과산화물 음이온과 결합 후 세포독성 물질로 작용하여 염증을 악화시키게 된다.⁵⁹ 천식과 같은 기도 염증에서도 산화질소의 합성이 많아져서 호기산화질소 수치가 증가하게 된다. 호기산화질소의 측정은 쉽고 비침습적이며 재현성이 높고 검사 시 부작용이 없으며 기도 염증을 직접적으로 측정하는 것은 아니지만 정량적인 검사라는 장점이 있다.⁶⁰

호기산화질소 수치는 임상에서 천식의 진단을 보조하고 치료 효과의 모니터링에 사용되고 있다. 천식의 증상이 있는 성인에서 호기산화질소 값이 50 ppb를 초과하게 될 경우 아토피 천식으로 진단할 수 있으며, 스테로이드 치료에 좋은 반응을 보이는 것을 의미하는 반면 25 ppb 미만이면 아토피성 천식의 가능성은 낮고 스테로이드 치료에도 좋은 반응을 보이지 않음을 예측할 수 있다.⁶⁰ 천식의 진단뿐 아니라 증상의 중증도에 따른 천식 표현형 간의 구별에도 호기산화질소는 유용한 지표가 될 수 있을 것으로 생각한다.⁶¹ 호기산화질소 수치의 지속적인 상승은 알레르겐에 계속 노출되고 있음을 보여주는 지표가 되며³⁶ 난치성 천식 환자에서 흡입스테로이드를 사용하는지 직접 관찰하면서 동시에 호기산화질소를 측정 한 연구에서 환자의 순응도와 흡입기 사용의 적절성 여부를 평가하는 지표로서 호기산화질소가 사용될 수 있음을 보여주었다.⁶²

호기산화질소 수치는 새로운 약제의 임상시험 시 약제에 적합한 환자군을 찾기 위해 대부분의 임상시험에서 측정되고 있으나 일관적인 결과로 이어지지는 않았다. 항IL-4⁴⁰와 항IL-13⁴¹의 단클론항체 임상시험의 경우에는 약제를 사용했을 때 호기산화질소 수치의 감소를 보인 반면에 IL-5³³ 단클론항체 임상시험에서는 혈액과 객담의 호산구 수치는 감소하였으나 호기산화질소 수치는 유의한 감소를 보이지 못하였다.

천식 환자의 흡입스테로이드의 용량을 결정하는 데 있어서 호기산화질소를 표지자로 하여 이를 바탕으로 용량을 결정하고자 하는 시도들도 있었다. 한 연구에 따르면 호기산화질소를 바탕으로 한 천식 관리는 기존의 방법에 따른 관리와 비교하여 천식 악화를 46% 감소시켰으며 사용한 흡입스테로이드의 총 용량을 낮출 수 있었다고 한다.⁶³ 또 다른 연구들에서는 성인과 소아 모두에서 호기산화질소를 바탕으로 한 관리가 기존의 방법과 비교하여 천식 악화의 빈도나 흡입스테로이드의 양에서 차이를 보이지 않았다.^{64,65} 그러나 이러한 연구는 주로 증상이 심하지 않은 환자를 대상으로 한 것으로 심한 기도 염증 시 증가하는 호기산화질소 수치를 이러한 인구집단에 적용한 결과를 그대로 받아들일 것인지는 의문이 제기되었다.⁶⁶

호기산화질소와 다른 바이오마커들과의 관계에 대한 연구들도 이루어지고 있다. 기관지 폐포 세척액, 폐조직 생검, 유도객담 내의 호산구 수치와는 연관성이 있으나⁶⁰ 환자의 증상이나 폐기능과는

관련이 미약하다.³⁴ 또한 호기산화질소 수치는 시행하는 환자의 나이, 아토피, 성별, 키, 몸무게, 흡연 여부에 따라 변하므로 해석에 주의를 요한다.⁶⁰

6. 혈청 페리오스틴(Serum periostin)

페리오스틴은 1995년 처음 언급된 세포 단백질로 여러 조직에서 관찰되었으며 체내 염증 반응 시 표적 조직으로 세포의 이동과 세포 외 기질의 손상 복구에 중요한 역할을 한다.⁶⁷ 본래의 생리학적 역할 이외에도 다양한 종류의 암에서 전이와 성장 등 병리과정 때 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌다. 2010년 천식에서 중요한 역할을 하는 IL-13의 자극에 의해 기도 상피 세포에서 페리오스틴이 분비되며 이는 transforming growth factor-beta를 활성화하고 콜라겐 합성 증가를 통한 기도의 재형성을 촉진한다는 연구가 발표되어 천식과 페리오스틴의 연관성이 밝혀졌다.⁶⁸

병태생리기전의 증명 이전에도 페리오스틴과 천식의 관계에 대한 연구들이 있었는데, 천식 환자와 건강인의 유전자를 비교한 연구에서 페리오스틴을 발현하는 *POSTN*이 정상인 대비 4.4배나 높게 발현되었다.⁶⁹ 이러한 유전자 단계의 규명은 새로운 천식의 표현형을 주장하는 계기가 되었는데 *POSTN*을 포함한 *CLCA1*, *SERPINB2*과 같은 Th2 세포 작용을 의미하는 유전자의 발현 수준에 따라 ‘Th2-low’군과 ‘Th2-high’군으로 분류하는 것을 주장했다.³⁰ 유전자의 발현이 높았던 환자들은 그렇지 않았던 환자에 비해 큰 기도 과민성, 높은 IgE와 호산구 수치, 광범위한 기도 재형성을 보였다.³⁰ 오말리주맵의 치료 결과를 분석한 연구에서 기저 페리오스틴 수치가 높은 군에서 낮은 군에 비해 유의하게 천식 악화를 적게 경험하였다.⁷⁰ 이러한 결과는 천식의 유용한 바이오마커로 대두되고 있는 호기산화질소와 더불어 페리오스틴이 천식의 중증도에 따른 표현형 분류나 Th2 세포의 작용이 우세한 천식 내재형의 분류에 유용하게 사용될 수 있음을 보여주었다. 그러나 Th2 우세 천식과 Th2 열세 천식의 구별은 가능한 반면 복잡한 기전의 Th2 우세 천식의 아형들을 밝혀내는 데 있어서는 다른 바이오마커의 추가적 사용이 필요할 것으로 보인다.¹⁷

잠재적인 천식의 바이오마커들

면역학의 발달로 인한 천식 발병기전의 폭넓은 이해와 바이오마커 발굴을 위한 기술의 발전은 바이오마커의 영역을 확장시켰다. 아직까지 임상에서 천식의 바이오마커로서 앞서 언급한 항목처럼 빈번히 사용되고 있지는 못하지만 잠재적인 가치가 있을 것으로 여겨지는 바이오마커들을 간략하게 언급하겠다.

1. 요중 시스테인 류코트리엔(Urinary cysteinyl leukotriene)

류코트리엔은 강력한 기도 수축제로 천식의 병태생리에 중요한

역할을 하며²² 경한 증상을 보이는 환자의 경우 흡입스테로이드 대신 류코트리엔 길항제를 사용하여 치료가 가능하다. 천식 환자에서 류코트리엔 길항제를 사용할 때 소변에서의 류코트리엔 농도가 높을수록 치료 반응이 좋다는 연구 결과가 있어⁷¹ 류코트리엔 길항제를 사용하는 경우 치료 효과의 예측 지표로 사용할 수 있을 것으로 보인다. 장점으로는 류코트리엔을 측정하는 검체가 소변이므로 비침습적이며 안전하다는 것이며 단점으로는 검사 장비를 다룰 수 있는 숙련된 검사자가 필요하며 장비가 비교적 고가라는 것이다.

2. YKL-40 (Human chitinase-3 like protein 1)

Chitinase-like protein은 기도의 만성 염증과 조직의 재형성 작용에 관련이 있는 것으로 알려져 있다.⁷² 그중에서도 YKL-40은 치료에 반응을 잘하지 않는 소아 천식 환자에서 유의하게 높은 수치를 보였으며 호기산화질소, 혈액 내 중성구와 기관지 벽의 두께와도 연관성을 보였다.⁷³ 소아뿐만 아니라 성인에서도 표현형에 따라서 유의미한 YKL-40의 농도 변화를 보였으며 다른 바이오마커와의 연관성이 관찰되었다.⁷⁴ YKL-40이 부호화되어 있는 *CHI3L1* 유전자가 단일 핵산염기 다형현상을 보이는 경우 YKL-40 수치 상승, 천식 유병률 증가, 폐기능 감소를 보였으며 스테로이드 치료에도 좋은 반응을 보이지 않았다.⁷⁵ 그러나 YKL-40의 농도는 류마티스 관절염, 심근 경색, 당뇨 그리고 종양 등 다양한 병리학적 상태에서도 증가를 보여 천식의 진단에 특이성이 높다고 보기는 어렵다.⁷⁴ 하지만 지금까지의 결과를 종합해 볼 때 *CHI3L1* 유전자의 단일염기 다형성은 개개인에서 천식의 감수성을 판단하는 데 도움이 될 것으로 보이며 YKL-40의 증가는 중증 천식과 기도 염증 증가의 지표가 될 수 있음을 보여준다. 향후 천식에서 우수한 바이오마커로 활용이 기대되며 추후 환자에서 보이는 증상의 변화 정도와 YKL-40의 정량적인 관계들이 밝혀진다면 더 좋은 생물학적 지표로 쓰일 것이다.

3. 휘발성 유기 화합물 프로파일링(Volatile organic compounds)

천식 환자의 호기 성분 중 휘발성 유기 화합물을 포집하여 기도 염증을 평가하는 방법이다. 얻어진 휘발성 유기 화합물의 주성분 분석(principal component analysis)을 통한 연구에 따르면 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 그리고 대조군을 분류하는 데 있어 90% 이상의 높은 민감도와 특이도를 보였다.⁷⁶ 그러나 다른 연구에 따르면 천식의 중증도를 진단하는 데는 매우 낮은 민감도를 보였다.⁷⁷ 스테로이드 사용의 반응성 예측에 있어 호기산화질소나 객담 호산구 수치보다 휘발성 유기 화합물의 분석이 더 정확하다는 연구도 있어⁷⁸ 천식의 진단과 치료에 있어 잠재적인 표지자 역할이 기대된다. 그러나 분석 시 주성분 비교를 시행할 대조군의 선정이 천식의 진단에 중요하며 포집 시 전자코(electrical nose)와 같은 특수 장비가 필요하다는 단점이 있다.

4. 호기농축시료(Exhaled breath condensate)

호기농축시료는 기도와 폐의 상피세포액을 얻을 수 있는 비침습적인 방법으로 날숨이 차가운 공기 속을 통과하며 액체로 농축되는 방법을 통해서 얻는다. 소아에서도 쉽게 반복적으로 측정할 수 있고 안전하며 기도 내 생화학 변화를 잘 반영할 수 있을 것으로 생각되나, 환자의 호흡하는 방법, 나이, 흡연 여부, 구강 내 오염의 정도, 전신 질환, 환자가 현재 복용하고 있는 약제 등 호기농축시료에 영향을 주는 요소들이 많아 이를 고려해야 하는 어려움이 있다.⁷⁹ 호기농축시료에는 물 성분과 함께 아데노신, 트롬복산, 암모니아와 과산화수소 등이 함유되어 있으며 시료 내의 사이토카인, 류코트리엔, 프로스타글란딘의 수치를 분석할 수 있다.⁸⁰ 천식 환자에서 호기농축시료 분석 결과 대조군에 비해 류코트리엔의 수치가 높았으며⁸¹ 유도객담 내 호산구의 백분율과 호기농축시료 내의 과산화수소 수치 간의 연관성이 있다⁸²는 연구 결과가 있으나 아직까지는 호기농축시료에서 측정된 특정 물질이 기도 염증을 반영하는 표지자로서의 역할을 수행한다는 증거는 부족하다.

5. 호산구 양이온 단백질(Eosinophilic cationic protein)

호산구 양이온 단백질은 호산구가 분비하는 단백질로 객담, 혈청, 혈장, 타액, 폐포 세척액 등 다양한 검체를 통해 측정이 가능하며 호산구성 염증의 바이오마커로 사용할 수 있을 것으로 생각되어 많은 연구가 진행되었다.⁸³ 아직까지 결과는 다소 실망스러운데 호산구 양이온 단백질의 수치는 기도 염증 때 유의하게 증가하였으나 천식에 특이적이지 못하고 기관지 과민성과도 뚜렷한 상관관계를 보이지 못했다.⁸³ 그러나 천식의 중증도 구분이나⁸⁴ 스테로이드 사용 시 치료 효과를 판정하여 용량 감소를 결정하는 데는 보조적인 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.⁸⁵

6. 호기 온도(Exhaled breath temperature)

천식 환자에서 기도 점막의 혈류량이 대조군에 비해 약 2배 정도 증가했다는 연구를 바탕으로⁸⁶ 혈류량과 관련되며 이를 대체하여 측정할 수 있는 지표를 탐색하였고 천식 환자의 호기 온도를 측정하여 비교하였다.⁸⁷ 그 결과 조절되지 않는 천식 환자에서 호기 온도가 더 높게 측정되어 환자의 기도 염증 정도를 평가하는 방법으로서 가능성이 제시되었다.

천식의 맞춤의학

미래의학은 빠르게 발전하는 분자 생화학 및 생명 공학 기술을 바탕으로 소위 4P (예측의학[predictive medicine], 맞춤의학[personalized medicine], 예방의학[preventive medicine], 참여의학[participatory medicine])를 구현하는 시대로의 전환을 꾀하고 있다.⁸⁸ 특히 맞춤의학은 4P의 모든 영역과 맞물리는 중요한 목표이며 체계적인 질병 예측과 이를 위한 대응에 필수적인 요소이다. 맞춤의학의 성공을 위해서는 표적 치료제와 정확한 분류를 통해 특정 표적 치료제를 사용하였을 때 효과가 있을 환자를 미리 예측하여 적용하는 것이 필수이다. 바이오마커를 이용한 진단과 분류를 시행하고 그 결과에 따라 환자에게 맞춤 의약품을 처방하는 것이 중요하다. 예를 들면 유방암 환자에서는 *Her2* 유전자의 과발현 여부를 평가하여 표적 치료제 처방 여부를 결정한다. 천식의 맞춤의학 실현을 위해서는 이와 같은 바이오마커가 반드시 필요하며 앞서 살펴본 것처럼 다양한 바이오마커가 사용되고 있으며 개발되고 있다 (Table 2). 그러나 천식에서 바이오마커를 탐색하는 데 몇 가지 한계점이 있다. 증상이 경미한 환자를 대상으로 시행한 연구에서 호기산화질소를 기준으로 증상을 조절한 경우가 의사의 판단에 따라 치료한 경우와 경과가 다르지 않았다는 연구 결과처럼⁶⁵ 앞서 언급한 바이오마커들의 유용성을 알아보는 연구는 대부분 중증 천식

Table 2. Summary of biomarkers in adult asthma for clinical purposes

Biomarker	Specimen	Easy to check	Inspection cost	Link other markers	Utility				Associated phenotype
					D	S	P	M	
Lung function	Spirometry	+	Low	2,3	✓	✓		✓	
IgE	Serum	+	Low	1,3		✓	✓		Atopic asthma
Eosinophil	Serum	+	Low	1,2,5		✓	✓		Atopic asthma
Eosinophil	Sputum	-	Low	5,6	✓	✓	✓	✓	Atopic asthma
FeNO	Exhaled air	+	High	3,4,10	✓	✓	✓	✓	Atopic asthma
Periostin	Serum	+	High	4		✓	✓		Th2-High asthma
LTE ₄	Urine	-	High	Unclear	✓		✓		AERD
YKL-40	Serum	+	High	5	✓			✓	Obesity related
VOCs	Exhaled air	-	High	Unclear		✓		✓	
Temperature	Exhaled air	-	High	Unclear		✓	✓		

D, diagnostic marker; S, surrogate marker; P, prognostic marker; M, monitoring marker; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; LTE₄, leukotriene E₄; YKL-40, chitinase-3-like protein 1; VOC, volatile organic compounds; AERD, aspirin exacerbated respiratory disease.

환자들을 대상으로 시행한 결과를 바탕으로 하였기 때문에 결론을 천식 환자 전체 집단으로 확대하면 상이한 결과가 얻어질 가능성이 높다. 그리고 지금까지 밝혀진 표현형에 의한 분류는 서로 겹치는 부분이 많아 표현형에 따라 환자를 구별하여 분석해도 집단 간에 명확한 대조를 이루는 바이오마커를 찾기 어려웠다. 이러한 한계를 극복하기 위해서는 다양한 집단에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되며 한 가지 바이오마커로 완전히 설명이 되지 않는다면 여러 가지 바이오마커를 조합하는 방법도 극복 방법이 될 것이다.⁸⁹ 그러나 표적 치료제로 유일하게 천식에 승인되어 사용되고 있는 오말리주맙의 경우에도 지금까지 적절한 바이오마커를 찾지 못했다는 점은 바이오마커의 탐색이 쉽지 않은 일임을 시사한다.⁷⁰

결론

맞춤의학의 실현을 위해 천식의 명확한 내재형 분류와 이를 가능케 하는 여러 가지 다양한 바이오마커가 필요하며 연구되고 있다. 그러나 아직까지 분류와 표지자 모두 연구자들 간에 합의될 도출하여 임상에서 널리 쓰이는 것은 거의 없다. 새로운 표지자는 복잡한 천식의 발병기전을 설명할 수 있어야 하며 이질적인 천식을 이해하고 천식의 전반적인 관리에 적용되어야 한다. 의학의 시대적 변화 흐름에 편승하려는 시장과 국가의 요구, 이를 뒷받침 가능한 과학의 발달로, 이러한 연구에 대한 투자는 더욱 많아질 것으로 생각된다. 기존의 흡입스테로이드 시장은 큰 변화를 보이지 않으나 단클론항체 의약품 시장은 빠르게 확대되는 것처럼 바이오마커와 그와 관련된 치료 분야는 빠른 속도로 성장해 나갈 것이다. 실제 IT 기술의 발전으로 유전자 염기서열을 분석하는데 드는 비용이 10년 전에 비해 10만분의 1의 가격으로 1,000배 이상 빠른 속도로 이뤄지고 있다. 환자가 내원했을 때 유전체를 분석하여 천식에 감수성이 높은 유전자를 선택적으로 찾아서 질병을 예측하여 예방하고 질병이 발생한 환자에서 바이오마커의 측정을 통해 적절한 표적 치료제와 치료 기간을 설정하고 약물에 따른 효과적인 모니터링이 가능해지는 시대가 머지 않아 눈앞에 펼쳐질 것이다. 이러한 시대의 변화를 읽고 빠르게 적응하는 임상 의학의 자세가 요구된다.

감사의 글

본 논문에 사용된 그림 제작에 도움을 주신 연세대학교 의과대학 연구부 의학 삽화가 장동수 선생님에게 감사드립니다.

REFERENCES

1. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).

- Thorax 2009;64:476-83.
2. Kim CY, Park HW, Ko SK, Chang SI, Moon HB, Kim YY, et al. The financial burden of asthma: a nationwide comprehensive survey conducted in the republic of Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:34-8.
3. Anandan C, Nurmatov U, van Schayck OC, Sheikh A. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-67.
4. 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.
5. Sutherland ER, Goleva E, King TS, Lehman E, Stevens AD, Jackson LP, et al. Cluster analysis of obesity and asthma phenotypes. *PLoS One* 2012;7:e36631.
6. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010;363:301-4.
7. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.
8. Wenzel S. Severe asthma in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:149-60.
9. Busse WW. Asthma diagnosis and treatment: filling in the information gaps. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:740-50.
10. Soukhanov AH. *Encarta world English dictionary*. New York: St Martin's Press, 1999.
11. Wenzel SE. Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* 2012;18:716-25.
12. Lee HY, Kang JY, Yoon HK, Lee SY, Kwon SS, Kim YK, et al. Clinical characteristics of asthma combined with COPD feature. *Yonsei Med J* 2014;55:980-6.
13. Kim TB, Jang AS, Kwon HS, Park JS, Chang YS, Cho SH, et al. Identification of asthma clusters in two independent Korean adult asthma cohorts. *Eur Respir J* 2013;41:1308-14.
14. Bourdin A, Molinari N, Vachier I, Varrin M, Marin G, Gamez AS, et al. Prognostic value of cluster analysis of severe asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1043-50.
15. Fingleton J, Travers J, Williams M, Charles T, Bowles D, Strik R, et al. Treatment responsiveness of phenotypes of symptomatic airways obstruction in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:601-9.
16. Corren J. Asthma phenotypes and endotypes: an evolving paradigm for classification. *Discov Med* 2013;15:243-9.
17. Bartmiski G, Crossley M, Turcanu V. Novel biomarkers for asthma stratification and personalized therapy. *Expert Rev Mol Diagn* 2015;15:415-30.
18. Anderson GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
19. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials* 2001;22:485-502.
20. Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barnéon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
21. Marko-Varga GA, Nilsson J, Laurell T. New directions of miniaturization within the biomarker research area. *Electrophoresis* 2004;25:3479-91.
22. Deckers J, Branco Madeira F, Hammad H. Innate immune cells in asthma. *Trends Immunol* 2013;34:540-7.
23. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol* 2014;31:31-7.
24. Suzukawa M, Morita H, Nambu A, Arae K, Shimura E, Shibui A, et al. Epithelial cell-derived IL-25, but not Th17 cell-derived IL-17 or IL-17F, is

- crucial for murine asthma. *J Immunol* 2012;189:3641-52.
25. Moro K, Yamada T, Tanabe M, Takeuchi T, Ikawa T, Kawamoto H, et al. Innate production of T(H)2 cytokines by adipose tissue-associated c-Kit(+) Sca-1(+) lymphoid cells. *Nature* 2010;463:540-4.
 26. Sibilano R, Frossi B, Pucillo CE. Mast cell activation: a complex interplay of positive and negative signaling pathways. *Eur J Immunol* 2014;44:2558-66.
 27. Bochner BS, Busse WW. Allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:953-9.
 28. Jacobsen EA, Zellner KR, Colbert D, Lee NA, Lee JJ. Eosinophils regulate dendritic cells and Th2 pulmonary immune responses following allergen provocation. *J Immunol* 2011;187:6059-68.
 29. Schuijs MJ, Willart MA, Hammad H, Lambrecht BN. Cytokine targets in airway inflammation. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:351-61.
 30. Woodruff PG, Modrek B, Choy DF, Jia G, Abbas AR, Ellwanger A, et al. T-helper type 2-driven inflammation defines major subphenotypes of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:388-95.
 31. Nakagome K, Matsushita S, Nagata M. Neutrophilic inflammation in severe asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;158 Suppl 1:96-102.
 32. Durrant DM, Metzger DW. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma. *Immunol Invest* 2010;39:526-49.
 33. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
 34. Lim S, Jatakanon A, Meah S, Oates T, Chung KF, Barnes PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in mild to moderately severe asthma. *Thorax* 2000;55:184-8.
 35. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
 36. Loutsios C, Farahi N, Porter L, Lok LS, Peters AM, Condliffe AM, et al. Biomarkers of eosinophilic inflammation in asthma. *Expert Rev Respir Med* 2014;8:143-50.
 37. Halonen M, Barbee RA, Lebowitz MD, Burrows B. An epidemiologic study of interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:221-8.
 38. Sherrill DL, Lebowitz MD, Halonen M, Barbee RA, Burrows B. Longitudinal evaluation of the association between pulmonary function and total serum IgE. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:98-102.
 39. Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744-9.
 40. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* 2013;368:2455-66.
 41. Corren J, Lemanske RF, Hanaia NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
 42. Szeffler SJ, Wenzel S, Brown R, Erzurum SC, Fahy JV, Hamilton RG, et al. Asthma outcomes: biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(3 Suppl):S9-23.
 43. Baldacci S, Omenaas E, Oryszczyn MP. Allergy markers in respiratory epidemiology. *Eur Respir J* 2001;17:773-90.
 44. Hastie AT, Moore WC, Li H, Rector BM, Ortega VE, Pascual RM, et al. Biomarker surrogates do not accurately predict sputum eosinophil and neutrophil percentages in asthmatic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:72-80.
 45. Druilhe A, Letuve S, Pretolani M. Glucocorticoid-induced apoptosis in human eosinophils: mechanisms of action. *Apoptosis* 2003;8:481-95.
 46. Massanari M, Holgate ST, Busse WW, Jimenez P, Kianifard F, Zeldin R. Effect of omalizumab on peripheral blood eosinophilia in allergic asthma. *Respir Med* 2010;104:188-96.
 47. Castro M, Mathur S, Hargreave F, Boulet LP, Xie F, Young J, et al. Reslizumab for poorly controlled, eosinophilic asthma: a randomized, placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1125-32.
 48. Leckie MJ, ten Brinke A, Khan J, Diamant Z, O'Connor BJ, Walls CM, et al. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyper-responsiveness, and the late asthmatic response. *Lancet* 2000;356:2144-8.
 49. Valent P, Gleich GJ, Reiter A, Roufosse F, Weller PF, Hellmann A, et al. Pathogenesis and classification of eosinophil disorders: a review of recent developments in the field. *Expert Rev Hematol* 2012;5:157-76.
 50. Connett GJ. Bronchoalveolar lavage. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:52-6.
 51. Vijverberg SJ, Hilvering B, Raaijmakers JA, Lammers JW, Maitland-van der Zee AH, Koenderman L. Clinical utility of asthma biomarkers: from bench to bedside. *Biologics* 2013;7:199-210.
 52. Kips JC, Fahy JV, Hargreave FE, Ind PW, in't Veen JC. Methods for sputum induction and analysis of induced sputum: a method for assessing airway inflammation in asthma. *Eur Respir J Suppl* 1998;26:9S-12S.
 53. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
 54. Green RH, Brightling CE, McKenna S, Hargadon B, Parker D, Bradding P, et al. Asthma exacerbations and sputum eosinophil counts: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1715-21.
 55. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax* 2007;62:1043-9.
 56. Fleming L, Wilson N, Regamey N, Bush A. Use of sputum eosinophil counts to guide management in children with severe asthma. *Thorax* 2012;67:193-8.
 57. Woodruff PG, Khashayar R, Lazarus SC, Janson S, Avila P, Boushey HA, et al. Relationship between airway inflammation, hyperresponsiveness, and obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:753-8.
 58. Lex C, Ferreira F, Zacharasiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1286-91.
 59. Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 1):E829-39.
 60. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
 61. Amelink M, de Groot JC, de Nijs SB, Lutter R, Zwinderman AH, Sterk PJ, et al. Severe adult-onset asthma: a distinct phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:336-41.
 62. McNicholl DM, Stevenson M, McGarvey LP, Heaney LG. The utility of fractional exhaled nitric oxide suppression in the identification of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:1102-8.
 63. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med* 2005;352:2163-73.
 64. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, Li AM, Turner C, Kynaston JA, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). *Thorax* 2012;67:199-208.
 65. Calhoun WJ, Ameredes BT, King TS, Icitovic N, Bleecker ER, Castro M, et al. Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strate-

- gies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:987-97.
66. Deykin A. Targeting biologic markers in asthma--is exhaled nitric oxide the bull's-eye? *N Engl J Med* 2005;352:2233-5.
 67. Gillan L, Matei D, Fishman DA, Gerbin CS, Karlan BY, Chang DD. Periostin secreted by epithelial ovarian carcinoma is a ligand for alpha(V) beta(3) and alpha(V)beta(5) integrins and promotes cell motility. *Cancer Res* 2002;62:5358-64.
 68. Sidhu SS, Yuan S, Innes AL, Kerr S, Woodruff PG, Hou L, et al. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:14170-5.
 69. Woodruff PG, Boushey HA, Dolganov GM, Barker CS, Yang YH, Donnelly S, et al. Genome-wide profiling identifies epithelial cell genes associated with asthma and with treatment response to corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:15858-63.
 70. Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh HJ, Mosesova S, Choy DF, et al. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:804-11.
 71. Cai C, Yang J, Hu S, Zhou M, Guo W. Relationship between urinary cysteinyl leukotriene E4 levels and clinical response to antileukotriene treatment in patients with asthma. *Lung* 2007;185:105-12.
 72. Chupp GL, Lee CG, Jarjour N, Shim YM, Holm CT, He S, et al. A chitinase-like protein in the lung and circulation of patients with severe asthma. *N Engl J Med* 2007;357:2016-27.
 73. Konradsen JR, James A, Nordlund B, Reinius LE, Söderhäll C, Melén E, et al. The chitinase-like protein YKL-40: a possible biomarker of inflammation and airway remodeling in severe pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:328-35.e5.
 74. Specjalski K, Chelmińska M, Jassem E. YKL-40 protein correlates with the phenotype of asthma. *Lung* 2015;193:189-94.
 75. Ober C, Tan Z, Sun Y, Possick JD, Pan L, Nicolae R, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function. *N Engl J Med* 2008;358:1682-91.
 76. Fens N, Roldaan AC, van der Schee MP, Boksem RJ, Zwinderman AH, Bel EH, et al. External validation of exhaled breath profiling using an electronic nose in the discrimination of asthma with fixed airways obstruction and chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1371-8.
 77. Dragonieri S, Schot R, Mertens BJ, Le Cessie S, Gauw SA, Spanevello A, et al. An electronic nose in the discrimination of patients with asthma and controls. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:856-62.
 78. van der Schee MP, Palmay R, Cowan JO, Taylor DR. Predicting steroid responsiveness in patients with asthma using exhaled breath profiling. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1217-25.
 79. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005;26:523-48.
 80. Tufvesson E, Bjermer L. Methodological improvements for measuring eicosanoids and cytokines in exhaled breath condensate. *Respir Med* 2006;100:34-8.
 81. Montuschi P, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:615-20.
 82. Fireman E, Shtark M, Priel IE, Shiner R, Mor R, Kivity S, et al. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate (EBC) vs eosinophil count in induced sputum (IS) in parenchymal vs airways lung diseases. *Inflammation* 2007;30:44-51.
 83. Koh GC, Shek LP, Goh DY, Van Bever H, Koh DS. Eosinophil cationic protein: is it useful in asthma? A systematic review. *Respir Med* 2007;101:696-705.
 84. Bartoli ML, Bacci E, Carnevali S, Cianchetti S, Dente FL, Di Franco A, et al. Clinical assessment of asthma severity partially corresponds to sputum eosinophilic airway inflammation. *Respir Med* 2004;98:184-93.
 85. Prehn A, Seger RA, Torresani T, Molinari L, Sennhauser FH. Evaluation of a clinical algorithm involving serum eosinophil cationic protein for guiding the anti-inflammatory treatment of bronchial asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:87-94.
 86. Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, Danta I, Wanner A. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:153-6.
 87. García G, Bergna M, Uribe E, Yañez A, Soriano JB. Increased exhaled breath temperature in subjects with uncontrolled asthma. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:969-72.
 88. Chan IS, Ginsburg GS. Personalized medicine: progress and promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011;12:217-44.
 89. Cowan DC, Taylor DR, Peterson LE, Cowan JO, Palmay R, Williamson A, et al. Biomarker-based asthma phenotypes of corticosteroid response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:877-83.e1.