

[Session 2. 항후 알레르기질환의 예방과 관리]

# 천식과 관련된 호흡기 감염질환의 관리

양은애

가톨릭의대 소아청소년과

## Coronavirus (COVID-19) in adult asthma

Asthmatic patients with positive PCR for SARS-CoV-2			
	Previous treatment with SCS	ICS	Biologics
Infection with SARS-CoV-2	No increased risk	No increased risk	No increased risk
COVID-19 severity	Increased risk	No increased risk	No increased risk
COVID-19 mortality	Increased risk	No increased risk	No increased risk

Eur Respir Rev 2021; 30: 210152

## Asthma and Respiratory Infection

가톨릭대학교 대전성모병원 소아청소년과  
양은애Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea,  
Seoul, Republic of KoreaTHE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA  
SEOUL ST. MARY'S HOSPITAL

## Contents

- Respiratory infection as risk factor of asthma
- Respiratory infection associated with asthma exacerbation

THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA  
SEOUL ST. MARY'S HOSPITAL

## Contents 1

Respiratory infection as risk factor of asthma

THE CATHOLIC UNIVERSITY OF KOREA  
SEOUL ST. MARY'S HOSPITAL



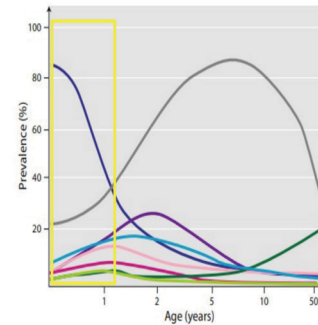
EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL  
ORIGINAL RESEARCH ARTICLE  
E.R. VAN MEEL ET AL.

#### Early-life respiratory tract infections and the risk of school-age lower lung function and asthma: a meta-analysis of 150 000 European children

- 6개월 -5세 상기도 감염 vs 하기도 감염
- Median age : 7세경 (4-15세) FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEV<sub>75%</sub> 측정, asthma 여부
- 결과: 초기 하기도 감염이 있는 아동이 상기도 감염이 있는 아동보다 학령기 천식 위험이 더 높았음 (OR 범위: 2.10(95% CI 1.98~2.22)~6.30(95% CI 5.64~7.04))

Eur Respir J 2022; 60: 2102395

#### Respiratory virus infections in all wheezing (from bronchiolitis to asthma)



#### RSV

- 영아기에 가장 중요한 virus
- 입원한 환자의 80%

#### RV

- 1세 이후에 우세

Parainfluenza, human metapneumovirus, adenovirus, bocavirus, coronavirus, influenza virus

Semin Immunopathol (2020) 42:61–74

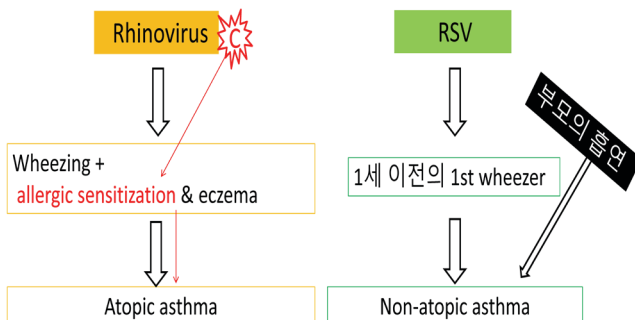
#### Rhinovirus

- Non-enveloped positive-strand RNA virus
- RV-A,B,C
- RV genotype :
  - 80 RV-A, 32 RV-B, 65 RV-C genotype
  - RV-A & RV-C 가 RB-B보다 더 심각한 경과를 보임.

#### Respiratory syncytial virus

- lipid-enveloped negative-stranded RNA virus
- Paramyxoviridae family
- RSV A (약10개의 genotype) and B (약 70개의 genotype)
- 1<sup>st</sup> infection – severe bronchiolitis 를 일으킬 수 있음
- Reinfection- 매년 발생할 수 있으며 경함
- The attachment protein (G) and the fusion protein (F)
  - major surface glycoprotein
- RSVs bind to CXCR3 on the surface of respiratory mucosal cells through their surface proteins (G and F)

#### Atopic asthma vs non-atopic asthma at 7 yr



#### Genetics of asthma and virus susceptibility

- Large genome-wide association studies (GWAS)
  - 100 개 이상의 gene/loci가 발견
  - 대부분의 gene이 immune system과 연관
- Chromosome 17q 21 locus 가 10년전 처음으로 asthma locus로 발견됨.
  - childhood –onset asthma & asthma with severe exacerbation과 더욱 관련됨
  - 어린시절에 농업환경 (farming environment) 이나 애완동물에 노출시 천식으로부터 더 잘 보호됨

천식에서 이러한 유전자들의 역할이 완전히 밝혀지지 않은 상태

## Genetics of asthma and virus susceptibility

### • ORM DL3

- sphingolipid synthesis, eosinophil & ICAM1 regulation과 관련
- RV 감염의 감수성을 높일 수 있음을 제안

특정 감염이 어떤 trigger로 작동하는지, 유전자 변이 및 발현에 어떤 영향을 미치는지 더 많은 연구가 필요

### • CDHR3

- 6세 전 반복적인 입원을 하는 학동기 천식환자의 GWAS에서 발견
- RV- C receptor 로써 기능을 가지고 분화된 bronchial epithelial cell에 높게 발현됨.
- CDHR3 variants는 RV-C 에 의한 호흡기 질환의 risk를 증가시킴

Am J Respir Crit Care Med 197(5):589-594

## Risk factors for RV wheezing illnesses and for progression from RV wheezing to childhood asthma

RV infection → wheeze

RV wheeze → childhood asthma

Genetics: *IFIH1* (MDA5), 17q12-21, *CDHR3*

Genetics: 17q12-21

Atopy: sIgE, eosinophils, atopic dermatitis

Airway microbiome: Commensal / pathogen balance

Lung function: ↑ resistance

J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:673-81

## Airway bacteria

- Acute wheezy episode를 가진 소아의 hypopharyngeal aspirates에서 *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*의 detection 이 증가함.
- Azithromycin 은 wheezy episode의 증상을 줄임.
- 무증상의 infant에서 airway 에 pathogenic bacteria의 detection이 높을 때 later asthma발생을 높임

N Engl J Med 357(15):1487-1495

## Airway bacteria

- Acute wheezy episode를 가진 소아의 hypopharyngeal aspirates에서 *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, and *Haemophilus influenzae*의 detection 이 증가함.
- Azithromycin 은 wheezy episode의 증상을 줄임.
- 무증상의 infant에서 airway 에 pathogenic bacteria의 detection이 높을 때 later asthma발생을 높임

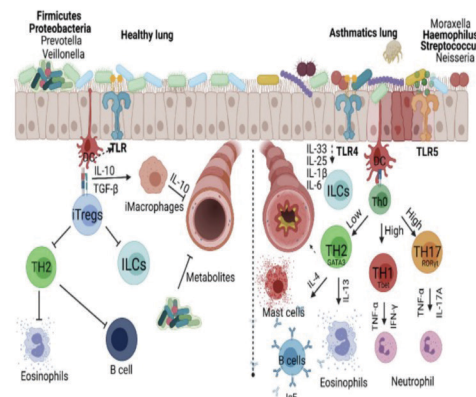
N Engl J Med 357(15):1487-1495

## Interaction between airway virus and bacteria

- 천식인 소아에서 rhinovirus 감염시에 bacterial pathogen의 detection 이 증가 되어 있음.
- *Moraxella catarrhalis* and *Streptococcus pneumoniae*는 asthma exacerbation에 기여함.
- Nasopharyngeal microbiome (*Haemophilus influenzae* and *Streptococcus*) 과 RSV hospitalization 사이에 연관성이 있음을 보고함.

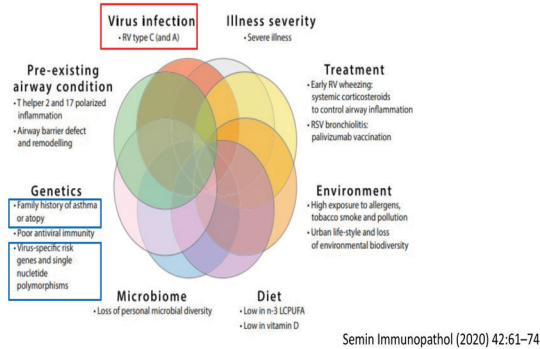
Am J Respir Crit Care Med 194(9):1104-1115.

## Respiratory bacteria and microbiota

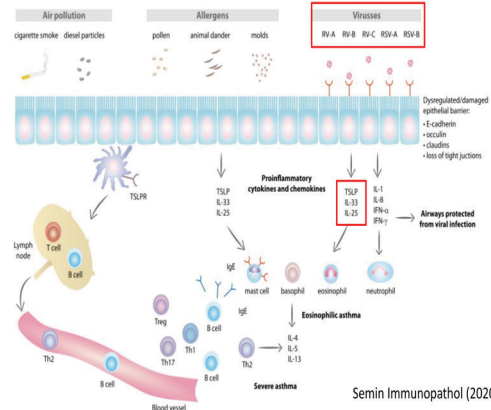


Front. Allergy 2:692841

## Major factors influencing asthma risk in young children suffering from bronchiolitis



## Pathogenesis of asthma



## Prevention of viral wheeze

### RSV

- Palivizumab
  - A humanized monoclonal antibody against the RSV fusion (F) protein
  - 현재 미숙아, 만성 폐질환, 심장 질환을 가진 소아에서 적용됨
  - RSV로 인한 입원 이후에 recurrent wheezing episode를 감소시킴.
  - 천식의 유병률에는 차이가 없음.

### Rhinovirus

- RV에 대한 백신은 없음

## Treatment of viral infection

### RSV

- Ribavirin
  - not recommended

### Rhinovirus

- Drug (pleconaril, amantadine, rimantadine)
  - not clinical applicable
- Prednisolone**

## Treatment of rhinovirus

- Prednisolone :**
  - 현재까지의 연구들에 따르면 early systemic anti-inflammatory management 가 천식 발병의 자연경과에 영향을 줄수있음
  - 1st RV -induced severe wheezing episode시에 systemic anti-inflammatory treatment 는 subsequent asthma risk (recurrent wheezing) 를 급격히 감소시킬 수 있음을 제안

Allergy Clin Immunol 119(3):570-575.  
Pediatr Allergy Immunol 24(3):237-243.

## Treatment of rhinovirus

- Prednisolone :**
  - 현재까지의 연구들에 따르면 early systemic anti-inflammatory management 가 천식 발병의 자연경과에 영향을 줄수있음
  - 1st RV -induced severe wheezing episode시에 systemic anti-inflammatory treatment 는 subsequent asthma risk (recurrent wheezing) 를 급격히 감소시킬 수 있음을 제안

Allergy Clin Immunol 119(3):570-575.  
Pediatr Allergy Immunol 24(3):237-243.

## Contents 2

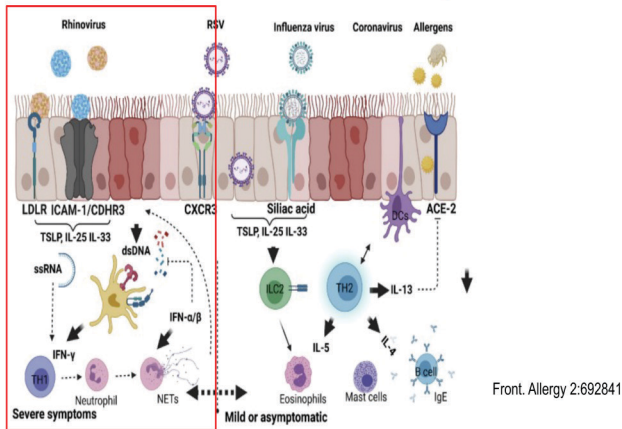
### Respiratory infection associated with asthma exacerbation



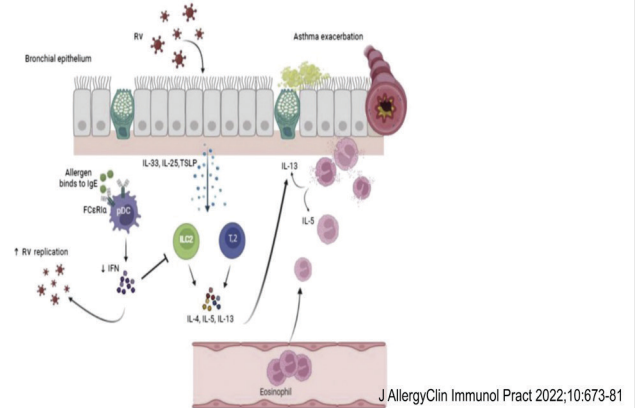
## Asthma exacerbation

- 천식 악화를 가진 소아의 85-95%, 성인의 75-80%에서 viral infection과 관련됨. 그러나 대부분의 바이러스 감염은 천식의 급성악화를 일으키지 않음
- RV-A & RV-C 가 천식을 악화시키는 가장 흔한 viral trigger임.  
- 천식악화로 인한 입원율이 RV감염이 증가하는 가을 (9-12월)과 봄에 증가하며 연관성을 보임.
- RSV도 성인에서 천식 악화를 일으킬수 있음.
- Human metapneumovirus, influenza, parainfluenza, adenovirus, coronavirus, bocavirus도 천식악화시에 낮은 빈도로 확인됨

## Respiratory viruses exacerbating asthma



## Pathogenesis of an RV-induced asthma exacerbation



## Influenza virus

- Envelope medium-sized negative sense RNA viruses
- Orthomyxoviridae family
- Four groups : influenza A, B, C, and D
- Hemagglutinin (HA) and neuramidase (NA)
- two major surface glycoproteins
- 4:1 ratio
- 16 subtypes of HA (H1-H16) & 9 subtypes of NA (N1-N9)
- Pandemics ( first H1N1 outbreak in 1918, H2N2 in 1957, H3N2 in 1968, H1N1 in 2009/ killed an estimated 280,000 (157,700-575,400)

## Influenza virus

- Infection of influenza virus triggers the release of several immune cytokines including IFNs, TGF-β, IL-10, and IL-13
- Prolonged presence of these cytokines in the lungs, especially IL-13, have been associated with asthma exacerbation

## Coronavirus (COVID-19) in childhood asthma

- severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)
- Family of Coronaviridae and order of Nidovirales
- 소아천식은 COVID-19에 대해 방어적일 수 있음을 보고함.
- TH2 cytokines 과 inhaled corticosteroids (ICSs)의 잦은 사용
  - suppress ACE-2 via downregulation of type I interferon
  - SARS-CoV2 가 type I and II alveolar cells에 있는 ACE-2 receptors에 부착 -> proinflammatory cytokines such as IL-6 를 trigger함

## Coronavirus (COVID-19) in adult asthma

- SARS-CoV-2 감염으로 인해 중증 폐렴이 발생한 입원 환자에서 천식이 과도하게 나타나지 않았음.
- SARS-CoV-2로 인해 천식이 악화될 위험이 증가하지 않았음.
- Asthma phenotypes 과 comorbidities 가 SARS-CoV-2 감염 위험과 질병 중증도를 결정하는데 중요한 요소
- Th2-high inflammation 은 Th2가 낮은 천식 환자의 위험이 증가하는 것과 대조적으로 SARS-CoV-2 감염 및 질병 심각도의 위험을 줄일 수 있음.
- SARS-CoV-2 감염 천식 환자에게 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 사용은 안전함.

## Coronavirus (COVID-19) in adult asthma

	Asthmatic patients with positive PCR for SARS-CoV-2		
	Previous treatment with SCS	ICS	Biologics
Infection with SARS-CoV-2	No increased risk	No increased risk	No increased risk
COVID-19 severity	Increased risk	No increased risk	No increased risk
COVID-19 mortality	Increased risk	No increased risk	No increased risk

Eur Respir Rev 2021; 30: 210152

## Mycoplasma pneumoniae & childhood asthma

- 아직 명확한 결론 없음
- 22개의 연구들로 시행한 meta-analysis
  - M.pneumoniae의 만성 감염 (IgG positive)과 asthma의 risk와는 관계가 없음
  - M.pneumoniae의 급성감염 (IgM positive)과 asthma의 risk와는 유의한 상관관계를 보임

Microbial Pathogenesis 155 (2021) 104893

## Prevention of asthma exacerbation in virus infection

### Flu / CDC ( centers for disease control and prevention)

- 천식을 가진 사람들은 매년 Flu vaccination을 맞아야 함

### COVID-19 / CDC

- COVID-19 백신이 중요
- Moderated-severe asthma , higher risk of getting very sick from COVID-19

## RSV (respiratory syncytial virus) / CDC (

- RSV infection can cause an asthma attack

### Pneumococcal pneumonia/ CDC

- Pneumococcal vaciin

Novel approach of prevention of asthma  
exacerbation in respiratory infection

- 천식 악화 빈도가 가을에 가장 높아 학교 개학 전 4-6주전에  
Omalizumab 4-6주전에 치료함.
  - 천식악화의 빈도를 유의하게 낮춤.
  - Rhinovirus에 대한 IFN- $\alpha$ 반응을 호전시킴.