



천식환자의 비호흡기 동반질환 유병률 분석연구: 전국민 코호트 연구

강수진¹ · 유기연^{1*}

¹동덕여자대학교 약학대학

Study on the Prevalence of Non-respiratory Comorbidities in Asthma Patients: A Nationwide Cohort Study

Su-Jin Kang¹ and Kiyon Rhew^{1*}

¹College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 02748, Republic of Korea

ABSTRACT

Background: Asthma is a chronic inflammatory airway disease associated with systemic inflammation and increased prevalence of various comorbid conditions. This study investigates the prevalence of non-respiratory comorbidities among adult asthma patients in South Korea, aiming to elucidate potential correlations and impacts of asthma on overall health, thereby affecting patients' quality of life and healthcare systems. **Methods:** This retrospective cohort study utilized the National Health Insurance Service data (HIRA-NPS-2020) and included adults diagnosed with asthma. Non-respiratory diseases were identified using the Korean Standard Disease Classification (KCD-8) codes, with exclusions applied for other respiratory conditions. The prevalence of comorbidities was analyzed and compared between asthma and non-asthma patients, adjusting for confounders such as age, gender, and insurance status through inverse probability treatment weighting (IPTW). **Results:** The analysis revealed that asthma patients exhibit significantly higher rates of cardiovascular diseases, metabolic disorders, gastrointestinal conditions, and mental health issues compared to the control group. Notably, conditions such as heart failure, gastroesophageal reflux disease, and anxiety were more prevalent, with odds ratios (OR) ranging from 1.18 to 3.90. These results demonstrate a substantial burden of comorbidities associated with asthma, indicating a broad impact on health beyond the respiratory system. **Conclusion:** The findings highlight the systemic nature of asthma and the interconnectedness of inflammatory processes across different organ systems. This comprehensive analysis confirms previous research linking asthma with an increased risk of various non-respiratory diseases, providing insights into the multifaceted impact of asthma on patient health.

KEYWORDS: Asthma, inflammation, non-respiratory comorbidity, prevalence

천식은 대표적인 염증질환으로, 유발 요인에 의해 기침, 천명, 숨가쁨 등의 특징적인 증상을 보인다.¹⁾ 이러한 증상은 기도의 염증 반응에 기인한 것으로, 천식 치료나 예방을 위한 약물 사용에서도 주요한 역할을 하고 있다.²⁾ 특히 천식 단계에 따른 다양한 염증 세포나 염증 매개체의 영향은 기도의 과민반응 등을 유발하고 전신적인 염증에도 영향을 미치게 된다.³⁻⁵⁾ 뿐만 아니라 천

식은 다른 질환의 유병률과 상관관계를 가지고 있고, 이로 인한 학습능력이나 직장 업무, 삶의 질에 부정적인 영향을 미치는 대표적인 질환 중 하나이다.⁶⁾ 그러므로 천식을 적절하게 치료하고 증상을 조절할 수 있도록 하는 것은 중요하며, 천식이나 천식 약화의 위험을 높일 수 있는 다른 질환을 치료하는 것도 천식 치료에 의미를 가질 수 있다.

*Correspondence to: Kiyon Rhew, College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Hwarangro-13gil 60 Seongbuk-gu, Seoul, 02748, Republic of Korea
Tel: +82-2-940-4519, Fax: +82-2-940-4195, E-mail: kiyon@dongduk.ac.kr

Received 23 August, 2024; Revised 11 September, 2024; Accepted 13 September, 2024

Copyright © The Korean College of Clinical Pharmacy.



This is an Open Access journal distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

최근 천식이 단순히 호흡기 증상이나 알레르기질환뿐 아니라 수면무호흡증, 위식도역류병, 우울장애, 불안장애 등과 상관이 있다는 연구결과가 발표되었다.⁷⁻⁹⁾ 천식환자의 약 50%에서 비호흡기질환의 동반질환을 가진다는 보고가 있으며, 이와 관련하여 사회경제적 부담은 증가하고 있다.^{10,11)} 또한 천식 발병 시기에 따라 동반질환 종류가 달라진다는 보고도 있다.^{12,13)} 성인이 된 후에 발병하는 천식의 경우, 관상동맥질환, 뇌졸중 등 심혈관질환과 상관관계가 있으나 소아 연령에 발병한 천식은 심혈관질환이나 당뇨병과 통계적으로 유의미하지 않았다.^{12,13)} 반면에 다른 연구에서는 천식 발병 연령과 심혈관질환의 상관성은 없다고 발표하였다.¹⁴⁾

천식환자에서 다양한 동반질환 위험이 증가하는 지 파악하는 것은 전신적인 염증질환으로서 천식을 관리하고, 특히 성인 이후에 발병한 천식환자에서 질병 발병 기전을 분자세포 수준에서 파악하는 데 도움을 줄 수 있다.¹⁵⁾ 또한 천식환자의 동반질환을 치료하거나 조절하는 것이 개별 환자의 질병 수준에서의 측면뿐 아니라 보건의료환경이나 사회적 측면에서도 중요하다.¹¹⁾ 그러므로 기존의 문헌고찰 연구에서는 천식환자에서 다른 질환의 상관관계에 대해 제시하였다.¹⁶⁾ 이 연구에서는 성인 천식환자에서 심혈관질환, 갑상샘질환, 당뇨병, 비만 등 다양한 비호흡기질환의 동반질환 유병률을 보고하였다.

그러나 이전에 시행된 연구들에서는 천식환자에서 다양한 질환의 상관성 대한 분석을 시행하지는 않았다. 다만 일부 질환과 천식의 유병률의 상관성을 분석하여 제시하였거나 메타분석 등에서 천식과 연구자가 관심이 있는 질환의 유병률 만을 보여주었다. 즉, 동일한 환자데이터를 기반으로 천식과 다양한 비호흡기질환의 유병률을 종합적으로 분석하여 결과를 제시한 연구는 없다. 그러므로 본 연구에서는 건강보험심사평가원의 자료를 활용하여 성인 천식환자에서 다양한 비호흡기질환의 유병률을 분석하여 제시하고, 이를 바탕으로 천식환자에서 비호흡기질환의 유병률의 차이를 전반적으로 파악할 수 있도록 하고자 한다. 이는 천식환자의 다른 동반질환을 평가하거나 치료하는 데 참고자료로 사용될 수 있을 것이다.

연구 방법

분석 자료 및 대상 환자

본 연구는 건강보험심사평가원에서 제공하는 전체환자표본자료(HIRA-NPS-2020)를 활용하여 분석하였고, 질병 정의에 사용한 질병코드는 한국표준질병사인분류 8차 개정(KCD-8)이다. 분석대상 환자는 20세 이상 성인이며, 천식 이외의 호흡기 질환을 1회 이상 진단받은 경우 제외하였다. 제외기준에 해당하는 질환은 다음과 같다; 1) 천식 이외의 만성 하부호흡기질환을 진단받은 환자(기관지염(J40-J42), 폐기종(J43), 기타만성폐쇄폐질환(J44), 기관지확장증(J47), 2) 기타 폐질환(J60-J70, J80-J86,

J90-J99)을 진단받은 환자, 3) 통년성 알러지 비염을 30일 이상 간격으로 2회 이상 진단받은 환자, 4) 천식 진단을 1회 이상 받았으나 본 연구에서 정의하는 천식환자 기준에 적합하지 않은 환자.

본 연구에서 포함하는 천식환자는 다음과 같다. 천식(J45.X), 천식지속상태(J46.X)를 1년 동안 2회 이상 진단받고, 동일한 교부번호를 가진 처방에서 천식치료약물을 처방받은 환자이다. 천식치료약물은 1) 다음의 성분을 포함한 스테로이드 흡입기(inhaled steroid): beclomethasone dipropionate, budesonide, ciclesonide, flunisolide, fluticasone propionate, fluticasone furoate, mometasone furoate, 2) 베타효능약(β2-agonist): levalbuterol, albuterol, formoterol, salmeterol, 3) 전신작용 스테로이드 약물: beclomethasone, betamethasone, budesonide, deflazacort, dexamethasone, fludrocortisone, hydrocortisone, methylprednisolone, paramethasone, prednisolone, prednisone, triamcinolon, 4) 기타약물: xanthine 약물(theophylline, aminophylline), ipratropium, tiotropium 흡입기, leukotriene modifiers (pranlukast, montelukast), 천식치료에 사용되는 생물학적 제제(omalizumab, mepolizumab, reslizumab, benralizumab, dupilumab)로 정의하였다. 본 연구는 동덕여자대학교 기관윤리심의위원회의 심의를 받아 진행되었다(DDWU2304-04).

분석대상 동반질환

본 연구에서 분석하고자 하는 비호흡기질환은 PubMed에서 “asthma AND (comorbidity OR risk OR association OR correlation)”로 문헌을 검색한 후 인간대상 연구로서 천식환자에서 연관성 또는 인과관계에 대해 분석한 비호흡기질환을 후보동반질환으로 선정하였고, 건강보험심사평가원의 환자표본자료에서 제시하고 있지 않은 질병코드(희귀질환, 법정전염병, 정신 및 행동장애, 중독 및 외인에 의한 특정 기타 결과 등)로 진단되는 질환은 제외하여 선정하였다. 동반질환에 대하여는 1년동안 2회이상 해당 질환의 상병을 진단받은 경우를 해당 동반질환을 보유하고 있다고 정의하였으며, 다음은 동반질환 유병률 분석에 사용한 KCD-8 코드이다. 심혈관질환에는 심방세동 및 조동(I48), 관상동맥질환(I21-25), 고혈압(I10, I15), 심부전(I50), 뇌경색증(I63), 이상지질혈증(E78), 심장판막질환(I34, I35, I36), 선천성 심장기형(Q20-27), 내분비질환으로는 당뇨병(E10-14), 비만(E66), 갑상샘항진증(E05), 갑상샘저하증(E02, E03)을 포함하여 분석하였다. 위장관질환에는 위식도역류질환(K21), 소화성궤양(K25-28), 과민대장증후군(K58), 간질환(K70-77), 탈장(K40-46), 근골격질환에는 류마티스관절염(M05, M06), 골밀도질환(M80-85)을 포함하였다. 감염/염증질환으로는 대상포진(B02), 급성충수염(K35-K37), 화농성 한선염(L73.2)가 포함되었다. 이 외에도 만성콩팥병('N18', 'N19'), 빈혈('D50', 'D51', 'D52', 'D53'), 과호흡('R064'), 전해질수분장애('E87', 피부염('L20', 'L21', 'L23',

'L24', 'L25', 'L26'), 편두통('G43'), 노년백내장 ('H25', 'H26'), 기타 정서상태에 관한 증상 및 징후/자살관념(R45.8)이 본 연구에서 천식환자와 비천식환자의 비호흡기질환의 유병률 차이를 분석하고자 하는 질환으로 포함하였다.

통계 분석

국내 성인환자를 대상으로 천식환자와 비천식환자를 구분하여 환자의 기본적인 인적특성(나이, 성별, 건강보험자격구분)을 비교 분석하였고, 두 군의 인적특성을 보정하여 비호흡기질환의 유병률의 차이를 제시하였다.

본 연구에서는 천식환자와 비천식환자의 비호흡기질환 유병률을 비교하기 위해 천식환자와 비천식환자에서 성향점수(propensity) 가중치로 두 군을 1:1로 하여 각 군의 특성을 유사하게 보정하였다. 성향점수는 환자의 성별, 나이(5세 단위), 건강보험자격구분을 변수로 다변량 로지스틱 회귀를 통해 산출하였다. 계산된 성향점수를 통해 역확률가중치[inverse probability of (treatment) weighting, IPTW]를 적용함으로써 두 환자군 간의 인적특성을 비슷하게 분포하도록 하였다.

두 군의 인적특성에 대한 유사도는 분산비를 이용하여 가중치 적용 결과를 평가하였고, 이 값이 1.0에 가깝다는 것은 두 군의 교란 변수가 유사하게 조정되었음을 의미하기 때문에 1에 보다 가까워졌는지 확인하였고, 통계적 유사성은 분산비 값이 0.5에서 2.0 사이일 경우에 인정하였다.

천식환자와 비천식환자의 비호흡기질환의 유병률은 로지스틱회귀분석을 통해 오즈비(odds ratio, OR)와 95% 신뢰구간(confidence interval, CI)으로 제시하고자 한다. 두 군(천식환자군, 비천식환자군)에서 비호흡기질환의 통계적인 유의성은 유의수준 0.05로 판단한다. 모든 분석은 SAS 9.4 소프트웨어(SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)를 사용하여 수행하였다.

연구 결과

대상환자 특성

건강보험심사평가원 전체환자 표본자료(1,481,921명)에서 천식이외의 호흡기질환을 진단받은 환자(천식 1회만 진단받은 환자 포함)는 284,828명이었고, 이 환자를 제외하고 소아청소년환자를 제외하였을 때 총 1,164,424명의 환자가 본 연구에서 대상환자였다. 천식 정의에 의해 천식환자에 포함된 환자는 1,083,081명이었으며 천식을 진단받지 않은 환자는 81,343명이다(Fig. 1). 두 군에서 나이, 성별, 건강보험자격구분을 변수로 하여 성향점수를 분석하고, 이를 역확률가중치로 천식군과 비천식군으로 구분하여 두 군이 유사한 특성을 가지도록 보정한 결과 천식군에는 1,164,452명이 비천식군에는 1,160,899명으로 제시되었으며, 분산비는 성향점수의 역확률가중치로 보정한 전

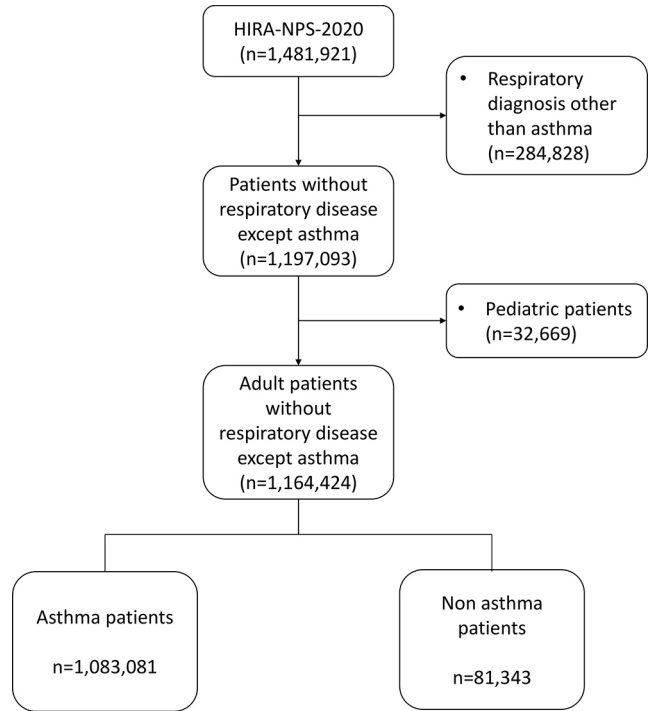


Fig. 1. Flow diagram for study subject inclusion.

과 비교하여 1에 가까워진 것을 확인하였다. 천식환자와 비천식환자에서 고령환자는 약 18% 정도에 해당하였고, 남자가 약 48% 정도로 보정되었다(Table 1).

비호흡기질환 유병률 분석

비천식환자와 비교하여 천식환자에서 IPTW를 적용하여 분석한 모든 대상 비호흡기질환의 유병률이 통계적으로 유의미한 결과로 나타났다. 특히 심부전, 위식도역류질환, 기타 정서상태에 관한 증상 및 징후/자살관념은 천식환자에서 유병률이 각각 2.13 (95% CI; 2.10-2.17, $p<0.001$), 2.54 (95% CI; 2.53-2.56, $p<0.001$), 3.90 (95% CI; 3.69-4.12, $p<0.001$)로 OR가 2 이상으로 높게 나타났다(Table 2).

심혈관질환에서는 심부전, 선천성 심장기형(OR 1.87, 95% CI; 1.51-2.31, $p<0.001$), 심방세동 및 조동(OR 1.78, 95% CI; 1.74-1.82, $p<0.001$)의 유병률이 비천식환자와 비교하여 천식환자에서 높게 나타났고, 상대적으로 뇌경색증(OR 1.18, 95% CI; 1.16-1.20, $p<0.001$)의 유병률의 차이가 다른 심혈관질환과 비교하여 낮게 나타났다. 내분비질환에서는 비만(OR 1.56, 95% CI; 1.45-1.67, $p<0.001$), 갑상샘저하증(OR 1.49, 95% CI; 1.42-1.46, $p<0.001$)이 천식환자에서 비천식환자와 비교하였을 때 높은 유병률을 보였고, 당뇨병과 갑상샘항진증의 경우 1.3배 정도 높은 유병률로 분석되었다. 위장관질환은 다른 질환군과 비교하여 천식환자에서의 유병률이 전반적으로 높은 상관관계로 나타났다. 위식도역류질환이 가장 높은 상관성(OR 2.54, 95%

Table 1. Patients' basic characteristics before and after propensity score weighting

Patient characteristics	Before propensity score weighting			After propensity score weighting		
	Asthma group, n (%) (n=1,083,081)	non-asthma group, n (%) (n=81,343)	Variance ratio	Asthma group, n (%) (n=1,164,452)	non-asthma group, n (%) (n=1,160,899)	Variance ratio
Age			1.4353			0.9980
<65 years	897,779 (82.89)	58,203 (71.55)		955,949 (82.09)	948,338 (81.69)	
≥65 years	185,302 (17.11)	23,140 (28.45)		208,503 (17.91)	212,561 (18.31)	
Sex			0.9572			0.9986
Men	530,601 (48.99)	32,217 (39.61)		562,756 (48.33)	551,319 (47.49)	
Women	552,480 (51.01)	49,126 (60.39)		601,696 (51.67)	609,580 (52.51)	
Insurance type			1.6827			0.9980
Health insurance	1,052,508 (97.18)	77,397 (95.15)		1,129,923 (97.03)	1,126,068 (97.00)	
Medical aid	30,573 (2.82)	3,946 (4.85)		34,529 (2.97)	34,831 (3.00)	

CI; 2.53-2.56, $p<0.001$)을 보였고, 소화성궤양, 간질환, 과민대장증후군, 탈장에서 OR값은 각각 1.91 (95% CI; 1.90-1.93, $p<0.001$), 1.52 (95% CI; 1.51-1.53, $p<0.001$), 1.62 (95% CI; 1.61-1.63, $p<0.001$), 1.62 (95% CI; 1.53-1.71, $p<0.001$) 순으로 나타났다. 이 외에도 전해질수분장애(OR 1.79, 95% CI; 1.76-1.82, $p<0.001$), 과호흡(OR 1.87, 95% CI; 1.76-1.99, $p<0.001$), 편두통(OR 1.80, 95% CI; 1.78-1.82, $p<0.001$)의 유병률이 천식환자에서 비천식환자와 비교하였을 때 다른 비호흡기질환과 비교하여 상대적으로 높게 나타났다.

고찰 및 결론

본 연구에서 천식환자에서의 비호흡기질환의 유병률은 비천식환자의 유병률과 비교하여 통계적으로 유의미하게 높게 나타났다. 천식환자에서 비천식환자와 비교한 유병률은 질환에 따라 다르지만 대부분의 질환에서 1.5~2배 정도 유병률이 높게 분석되었다. 이는 기존에 천식환자에서 다른 질환의 유병률이 높게 나타났다는 연구와 유사한 결과로 해석할 수 있고,¹⁷⁾ 특히 동일환자군에 대해서 종합적으로 분석함으로써 다양한 질환의 천식환자에서 비천식환자와 비교하여 비호흡기질환에 대한 유병률의 차이를 비교할 수 있었다.

천식은 만성적으로 기도에서 염증이 발생하는 질환이고, 특히 다양한 염증 매개체가 관여한다. 특히 면역반응과 관련하여 천식은 Th2가 우세[T-helper cell type 2 (Th2) high asthma]하거나 우세하지 않은 천식(Th2 low asthma)으로 구분할 수 있고, 각 천식의 종류마다 활성화되는 염증매개체가 다르다.^{18,19)} 예를 들면, 성인이 된 이후 천식이 발병한 경우 또는 천식 유병기간이 긴 경우에는 Th2가 우세하지 않은 천식의 형태가 흔하고, 이 경우 스테로이드 흡입제에 대한 반응성이 낮고 다른 알레르기 증상은 많이 나타나지 않는 특성이 있다.^{18,19)} 다시 말해서 천식은

다양한 특성에 따라 서로 다른 면역반응이나 염증반응의 작용으로 나타나고, 천식발병이나 증상, 심각도에 관여한다.^{2,20)}

그러므로 전신적 염증 상태와 관련이 있는 다양한 질환과 천식의 유병률의 상관성에 대한 연구결과가 보고된 바 있다. 대표적으로 만성 부비동염의 경우 천식과 그 유병률이 연관되어 있다.²¹⁾ 또한 위식도역류질환 역시 천식환자에서 높은 유병률을 보였고,^{1,23)} 비만도 천식환자에서 염증매개물질 활성화 등의 기전을 공유하면서 상호 영향을 주고받는 것으로 보고되었다.^{24,25)} 다른 연구에서는 비만환자에서 이상지질혈증, 고혈압, 당뇨병과 같은 대사질환의 유병률이 높았고, 비만환자에서 천식의 위험이 높아짐을 제시하면서 대사질환과 천식의 상관성을 보여주기도 하였다.²⁶⁾ 천식은 이외에도 섬유근육통증후군이나 만성피로증후군과 같은 다양한 질환과 서로 증상의 발현이나 유병률을 공유한다고 제시한 연구결과들이 있다.²⁵⁻²⁷⁾

이러한 천식과 다른 질환의 위험도 또는 유병률의 상관관계의 기전이나 관계성을 몇가지로 설명하고 있다. 첫번째 기전은 일반적인 환경적인 항원(allergen)에 대한 면역글로블린E (immunoglobulin E, IgE) 항체와 연관성이 있다.²⁸⁾ 이런 경우 아토피피부염, 음식알레르기, 알레르기비염의 질환의 위험도가 함께 증가하는 것을 제시하기도 하고, 특히 기도염증에 의한 세포나 조직의 변형 등에 의한 호흡기질환의 위험을 증가시킨다고 알려져 있다.^{18,29,30)} 본 연구에서 분석한 피부염의 유병률 역시 천식환자에서 약 1.79배 높게 나타난 것을 확인하였다. 알레르기비염이나 다른 호흡기질환이나 폐질환은 본 연구에서 대상질환으로 포함시키지 않았기 때문에 그 위험도를 다른 질환과 절대적 수치로 비교하기는 제한적이나, 알러지반응과 관련하여 질환 발병을 공유하는 것에 대한 기존 연구와 본 연구결과의 유사점을 확인하였다.

두번째로 천식의 만성적인 염증반응이 다른 질환의 발병위험을 증가시키기도 하고, 환자의 염증상태가 천식을 발병시키는

Table 2. Prevalence of non-respiratory comorbidities in asthma and non-asthma groups after propensity score weighting for sex, age, and insurance type

Diseases			Asthma group, n (%) (n=1,164,452)	non-asthma group, n (%) (n=1,160,899)	Odds ratio (95% CI)	p-value
Cardiovascular diseases	Atrial fibrillation and flutter	No	1,152,392 (98.96)	1,139,711 (98.17)	1 [Reference]	
		Yes	12,060 (1.04)	21,188 (1.83)	1.78 (1.74-1.82)	<.0001
	Coronary artery disease	No	1,143,869 (98.23)	1,130,273 (97.36)	1 [Reference]	
		Yes	20,583 (1.77)	30,626 (2.64)	1.51 (1.48-1.53)	<.0001
	Hypertension	No	885,989 (76.09)	832,602 (71.72)	1 [Reference]	
		Yes	278,463 (23.91)	328,297 (28.28)	1.26 (1.25-1.26)	<.0001
	Heart failure	No	1,143,213 (98.18)	1,116,697 (96.19)	1 [Reference]	
		Yes	21,239 (1.82)	44,202 (3.81)	2.13 (2.10-2.17)	<.0001
	Stroke	No	1,139,744 (97.88)	1,132,013 (97.51)	1 [Reference]	
		Yes	24,708 (2.12)	28,886 (2.49)	1.18 (1.16-1.20)	<.0001
	Dyslipidemia	No	835,749 (71.77)	742,330 (63.94)	1 [Reference]	
		Yes	328,703 (28.23)	418,569 (36.06)	1.43 (1.43-1.44)	<.0001
	Valve disorders	No	1,161,842 (99.78)	1,156,624 (99.63)	1 [Reference]	
		Yes	2,610 (0.22)	4,275 (0.37)	1.65 (1.57-1.73)	<.0001
Congenital malformations of heart	No	1,164,320 (99.99)	1,160,652 (99.98)	1 [Reference]		
	Yes	132 (0.01)	247 (0.02)	1.87 (1.51-2.31)	<.0001	
Endocrine disorders	Diabetes mellitus	No	996,098 (85.54)	947,444 (81.61)	1 [Reference]	
		Yes	168,354 (14.46)	213,455 (18.39)	1.33 (1.32-1.34)	<.0001
	Obesity	No	1,163,174 (99.89)	1,158,916 (99.83)	1 [Reference]	
		Yes	1,278 (0.11)	1,983 (0.17)	1.56 (1.45-1.67)	<.0001
	Hyperthyroidism	No	1,149,846 (98.75)	1,140,876 (98.28)	1 [Reference]	
		Yes	14,606 (1.25)	20,023 (1.72)	1.38 (1.35-1.41)	<.0001
Hypothyroidism	No	1,120,634 (96.24)	1,099,111 (94.68)	1 [Reference]		
	Yes	43,818 (3.76)	61,788 (5.32)	1.49 (1.42-1.46)	<.0001	
Gastrointestinal diseases	Gastroesophageal reflux disease	No	785,329 (67.44)	521,287 (44.90)	1 [Reference]	
		Yes	379,123 (32.56)	639,612 (55.10)	2.54 (2.53-2.56)	<.0001
	Peptic ulcer disease	No	983,037 (84.42)	858,078 (73.91)	1 [Reference]	
		Yes	181,415 (15.58)	302,821 (26.09)	1.91 (1.90-1.93)	<.0001
	Liver disease	No	994,286 (85.39)	920,744 (79.31)	1 [Reference]	
		Yes	170,166 (14.61)	240,155 (20.69)	1.52 (1.51-1.53)	<.0001
	Irritable bowel syndrome	No	1,028,447 (88.32)	955,979 (82.35)	1 [Reference]	
		Yes	136,005 (11.68)	204,920 (17.65)	1.62 (1.61-1.63)	<.0001
Hernia	No	1,162,538 (99.84)	1,157,821 (99.73)	1 [Reference]		
	Yes	1,914 (0.16)	3,078 (0.27)	1.62 (1.53-1.71)	<.0001	
Musculoskeletal disease	Rheumatoid arthritis	No	1,138,789 (97.80)	1,118,488 (96.35)	1 [Reference]	
		Yes	256,623 (2.20)	42,411 (3.65)	1.68 (1.66-1.71)	<.0001
	Disorders of bone density and structure	No	1,078,779 (92.64)	1,048,978 (90.36)	1 [Reference]	
		Yes	85,673 (7.36)	111,921 (9.64)	1.34 (1.33-1.36)	<.0001

Table 2. Continued

Diseases			Asthma group, n (%) (n=1,164,452)	non-asthma group, n (%) (n=1,160,899)	Odds ratio (95% CI)	p-value
Infectious/inflammatory diseases	Herpes zoster	No	1,136,482 (97.60)	1,121,943 (96.64)	1 [Reference]	
		Yes	27,970 (2.40)	38,956 (3.36)	1.41 (1.39-1.43)	<.0001
	Acute appendicitis	No	1,161,495 (99.75)	1,157,557 (99.71)	1 [Reference]	
		Yes	2,957 (0.25)	3,342 (0.29)	1.13 (1.08-1.19)	<.0001
	Hidradenitis suppurativa	No	1,164,050 (99.97)	1,160,341 (99.95)	1 [Reference]	
		Yes	402 (0.03)	558 (0.05)	1.39 (1.22-1.58)	<.0001
Other diseases	Chronic kidney disease	No	1,150,945 (98.84)	1,142,619 (98.43)	1 [Reference]	
		Yes	13,507 (1.16)	18,280 (1.57)	1.36 (1.33-1.40)	<.0001
	Anemia	No	1,115,618 (95.81)	1,091,517 (94.02)	1 [Reference]	
		Yes	48,834 (4.19)	69,382 (5.98)	1.45 (1.44-1.47)	<.0001
	Hyperventilation	No	1,162,934 (99.87)	1,158,072 (99.76)	1 [Reference]	
		Yes	1,518 (0.13)	2,827 (0.24)	1.87 (1.76-1.99)	<.0001
	Disorders of fluid, electrolyte and acid-base balance	No	1,135,904 (97.55)	1,110,966 (95.70)	1 [Reference]	
		Yes	28,548 (2.45)	49,933 (4.30)	1.79 (1.76-1.82)	<.0001
	Dermatitis	No	881,127 (75.67)	755,201 (65.05)	1 [Reference]	
		Yes	283,325 (24.33)	405,698 (34.95)	1.67 (1.66-1.68)	<.0001
	Migraine	No	1,121,209 (96.29)	1,085,610 (93.51)	1 [Reference]	
		Yes	43,243 (3.71)	75,290 (6.49)	1.80 (1.78-1.82)	<.0001
	Cataract	No	1,096,350 (94.15)	1,071,663 (92.31)	1 [Reference]	
		Yes	68,102 (5.85)	89,236 (7.69)	1.34 (1.33-1.35)	<.0001
	Suicidality	No	1,162,823 (99.86)	1,154,594 (99.46)	1 [Reference]	
		Yes	1,629 (0.14)	6305 (0.54)	3.90 (3.69-4.12)	<.0001

데 영향을 준다고 알려져 있다. 즉, 특히 성인 천식에서 쉽게 볼 수 있는 만성 전신 염증상태가 염증과 관련한 다양한 질환의 발병률을 증가시킬 수 있다고 설명한다. 예를 들면, 비만이나 고령, 위장관질환, 심혈관질환, 당뇨병, 빈혈 등이 그 예이며, 몇몇 연구에서는 특히 조절되지 않거나 심각한 천식의 경우 이런 질환의 유병률이 높음을 제시하였다.³¹⁻³⁶⁾ 천식의 만성 염증이 다른 질환에 어떻게 영향을 미치는 지 분자세포 수준에서의 명확한 기전은 확인되지는 않았다. 그러나 분명한 것은 최근 많은 질환이 염증과 관련이 있으며, 천식도 염증이 주요한 역할을 하는 질환이라는 부분이다. 본 연구에서 분석한 이상지질혈증, 심부전 등을 포함한 심혈관 질환이나 비만, 당뇨와 같은 내분비질환, 대상포진, 췌장염 등의 감염성/염증성질환, 빈혈, 류마티스관절염 등에서 천식환자에서 비천식환자와 비교하여 높은 유병률을 보인 것은 염증상태가 각 질환과 천식에 영향을 미쳤다고 설명할 수가 있다.

마지막으로 네트워크 이론으로 질병의 연관성을 설명하면서 천식과 다른 질환에 대한 연구를 진행하여 보고한 연구 결과도

있다.³⁷⁾ 이 연구에서는 과민성대장증후군을 가진 환자와 섬유근육통, 천식이 있는 환자에서의 증상을 네트워크 분석을 시행하였다. 전신염증과 시상하부-뇌하수체-부신 축의 조절장애, 전해질 장애 등을 서로 공유함을 제시하였다. 본 연구에서 골밀도질환이나 수분전해질장애의 발병률이 천식환자에서 높게 분석된 것을 이러한 분석결과로 해석해 볼 수 있을 것이다.

본 연구는 비천식환자와 비교하여 천식환자에서 비호흡기질환의 유병률을 분석한 연구로 기존 연구에서 상관성이나 인과성을 평가한 여러 질환에 대해 종합적으로 분석한 연구이다. 그러므로 개별 질환에 대한 위험인자를 고려하지는 못하였다. 또한 유병률을 공유하는 질환의 경우 천식환자에서 하나의 질환이 높은 유병률을 보였다면, 다른 질환에서도 높은 유병률을 보일 수 있다. 예를 들면, 고혈압이 뇌경색의 높은 위험인자이기 때문에 천식환자에서 뇌경색의 유병률이 높다면 고혈압도 높을 수 있겠다. 마지막으로, 본 연구 결과는 천식과 동반질환의 인과관계를 제시하지는 못하고 상관관계만을 보여줄 수 있다는 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 본 연구에서는 천식환자와 비천식환자

의 연령과 성별, 건강보험자격구분 등 기본 인적정보를 유사하게 한 후에 많은 질환의 유병률에 대해 분석하였기 때문에 동일 환자군에서 천식과 상관이 있는 다양한 질환의 유병률을 비교할 수 있다는 강점이 있다. 또한 기존에 제시한 다양한 비호흡기질환의 위험증가와 관련한 천식의 다각적인 영향에 대해 통찰력을 제공한다. 이는 환자에게 의료부담 감소와 삶의 질 향상을 위해 천식관리와 함께 여러 동반질환을 함께 치료하고 관리하여야 한다는 근거를 제시한다. 마지막으로 국내 성인환자 전체를 대상으로 시행한 빅데이터를 분석한 연구로 결과의 신뢰성 측면에서 강점을 가진다.

결론적으로, 천식을 가진 환자에서 천식이 없는 환자와 비교하여 연령, 성별, 건강보험자격구분을 유사하게 보정하여 분석한 동반질환 분석에서 심혈관질환, 내분비질환, 근골격질환, 위장질환 등 본 연구에서 분석한 대부분의 질환에서 높은 유병률을 보였다. 이는 성인 천식의 발병 기전이나 약물사용에 따라 전신적인 염증이나 면역체계와 관련된 다양한 질환이 동반되거나 다양한 질환의 발병기전이 천식 유병률에 영향을 미친다고 볼 수 있다. 환자는 하나의 질환 만을 가진 경우도 있으나 대부분의 경우 여러 질환을 동시에 가지고 있으므로 서로 상관이 있는 질환에 대해서 종합적 치료 전략이 필요할 수 있다. 또한 향후 더 나은 질병의 예방 및 치료 접근법을 목표로 천식과 다른 전신질환을 연결하는 기전에 대한 추가 연구를 제안한다.

감사의 말씀

이 논문은 2022년도 동덕여자대학교 연구비 지원에 의하여 수행된 것으로 이에 감사드립니다.

이해 상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

References

- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention: Online Appendix 2020. Available from <http://www.ginasthma.org/>. Accessed May 25, 2023.
- Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity* 2019;50(4):975-91.
- Peebles RS Jr. Prostaglandins in asthma and allergic diseases. *Pharmacol Ther* 2019;193:1-19.
- Salles-Dias LP, Brandao-Rangel MAR, Cristina-Rosa A, *et al.* Functional analysis of airway remodeling is related with fibrotic mediators in asthmatic children. *J Asthma* 2024;19:1-10.
- Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell* 2021;184(9):2521-22.
- Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The Economic Burden of Asthma in the United States, 2008-2013. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15(3):348-56.
- Rogliani P, Sforza M, Calzetta L. The impact of comorbidities on severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2020;26(1):47-55.
- McLoughlin RF, McDonald VM. The Management of Extrapulmonary Comorbidities and Treatable Traits; Obesity, Physical Inactivity, Anxiety, and Depression, in Adults With Asthma. *Front Allergy* 2021;2:735030.
- Varkonyi-Sepp J, Freeman A, Ainsworth B, Kadalayil LP, Haitchi HM, Kurukulaaratchy RJ. Multimorbidity in Difficult Asthma: The Need for Personalised and Non-Pharmacological Approaches to Address a Difficult Breathing Syndrome. *J Pers Med* 2022;12(9):1435.
- Ilmarinen P, Tuomisto LE, Niemelä O, *et al.* Comorbidities and elevated IL-6 associate with negative outcome in adult-onset asthma. *Eur Respir J* 2016;48(4):1052-62.
- Stappuhn H, Langen U, Keil T, Scheidt-Nave C. Chronic disease co-morbidity of asthma and unscheduled asthma care among adults: results of the national telephone health interview survey German Health Update (GEDA) 2009 and 2010. *Prim Care Respir J* 2014;23(1):22-9.
- Lee HM, Truong ST, Wong ND. Association of adult-onset asthma with specific cardiovascular conditions. *Respir Med* 2012;106(7):948-53.
- de Boer GM, Tramper-Stranders GA, Houweling L, *et al.* Adult but not childhood onset asthma is associated with the metabolic syndrome, independent from body mass index. *Respir Med* 2021;188:106603.
- Dogra S, Ardern CI, Baker J. The relationship between age of asthma onset and cardiovascular disease in Canadians. *J Asthma* 2007;44(10):849-54.
- de Nijs SB, Venekamp LN, Bel EH. Adult-onset asthma: is it really different? [published correction appears in *Eur Respir Rev* 2013 Jun 1;22(128):193]. *Eur Respir Rev* 2013;22(127):44-52.
- Cardet JC, Bulkhi AA, Lockey RF. Nonrespiratory Comorbidities in Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(11):3887-97.
- Su X, Ren Y, Li M, Zhao X, Kong L, Kang J. Prevalence of Comorbidities in Asthma and Nonasthma Patients: A Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95(22):e3459.
- Robinson D, Humbert M, Buhl R, *et al.* Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications. *Clin Exp Allergy* 2017;47(2):161-75.
- Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;56(2):219-33.
- Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391(10122):783-800.
- Nordenstedt H, Nilsson M, Johansson S, *et al.* The relation between gastroesophageal reflux and respiratory symptoms in a population-based study: the Nord-Trøndelag health survey. *Chest* 2006;129(4):1051-6.
- Blakey JD, Price DB, Pizzichini E, *et al.* Identifying Risk of Future Asthma Attacks Using UK Medical Record Data: A Respiratory Effectiveness Group Initiative. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(4):1015-24.
- Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141(4):1169-79.
- Koebnick C, Fischer H, Daley MF, *et al.* Interacting effects of obesity, race, ethnicity and sex on the incidence and control of adult-onset asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:50.

25. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(8):356.
26. Martinez-Moragon E, Plaza V, Torres I. Fibromyalgia as a cause of uncontrolled asthma: a case-control multicenter study. *Curr Med Res Opin* 2017;33(12):2181-6.
27. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, Nieman LK, Stratton P. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis. *Hum Reprod* 2002;17(10):2715-24.
28. Moore WC, Meyers DA, Wenzel SE, *et al.* Identification of asthma phenotypes using cluster analysis in the Severe Asthma Research Program. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(4):315-3.
29. Barbato A, Turato G, Baraldo S, *et al.* Epithelial damage and angiogenesis in the airways of children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(9):975-81.
30. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2):189-94.
31. Liu MC, Hubbard WC, Proud D, *et al.* Immediate and late inflammatory responses to ragweed antigen challenge of the peripheral airways in allergic asthmatics. Cellular, mediator, and permeability changes. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(1):51-8.
32. Cazzola M, Rogliani P, Ora J, Calzetta L, Matera MG. Asthma and comorbidities: recent advances. *Pol Arch Intern Med* 2022;132(4):16250.
33. Kwon JH, Wi CI, Seol HY, *et al.* Risk, Mechanisms and Implications of Asthma-Associated Infectious and Inflammatory Multimorbidities (AIMs) among Individuals With Asthma: a Systematic Review and a Case Study. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13(5):697-718.
34. Chang JE, Lee HM, Kim J, Rhew K. Prevalence of Anemia in Pediatric Patients According to Asthma Control: Propensity Score Analysis. *J Asthma Allergy* 2021;14:743-51.
35. Rhew K, Choi J, Kim K, Choi KH, Lee SH, Park HW. Increased Risk of Anemia in Patients with Asthma. *Clin Epidemiol* 2023;15:31-8.
36. Liu L, Liu Y, Zhang X, *et al.* Dyslipidemia Is Associated With Worse Asthma Clinical Outcomes: A Prospective Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2023;11(3):863-72.e8.
37. Hyland ME, Lanario JW, Wei Y, Jones RC, Masoli M. Evidence for similarity in symptoms and mechanism: The extra-pulmonary symptoms of severe asthma and the polysymptomatic presentation of fibromyalgia. *Immun Inflamm Dis* 2019;7(4):239-49.