

□ 원 저 □

2년 이상 관찰중인 성인 기관지 천식환자의 치료 효과 및 예후인자에 관한 연구

연세대학교 의과대학 내과학 교실

정보영, 박중원, 김성규, 홍천수

= Abstract =

Study for Treatment Effects and Prognostic Factors of Bronchial Asthma -Follow Up Over 2 Years-

Bo Young Choung, Jung Won Park, Sung Kyu Kim and Chein-Soo Hong

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

Background : Asthma causes recurrent episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and cough. These symptoms are usually associated with widespread but variable airflow limitation that is partly reversible either spontaneously or with treatment. The inflammation also causes an associated increase in airway responsiveness to a variety of stimuli.

Method : Of the 403 adult bronchial asthma patients enrolled from March 1992 to March 1994 in Allergy Clinics of Severance Hospital in Yonsei University, this study reviewed the 97 cases to evaluate the treatment effects and to analyse prognostic factors. The patients were classified to five groups according to treatment responses ; group 1 (non control group) : patients who were not controlled during following up, group 2 (high step treatment group) : patients who were controlled longer than 3 months by step 3 or 4 treatment of "Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention"(NHLBI/WHO) with PFR(%) larger than 80%, group 3 (short term control group) : patients who were controlled less than 1 year by step 1 or 2 treatment of NHLBI/WHO, group 4 (intermediate term control group) : patients who were controlled for more than 1 year but less than 2 years by step 1 or 2 treatment of NHLBI/WHO, group 5 (long term control group) : patients who were controlled for more than 2 years by step 1 or 2 treatment of NHLBI/WHO. Especially the patients who were controlled more than 1 year with negatively converted methacholine test and no eosinophil in sputum were classified to methacholine negative conversion group. We reviewed patients' history, atopy score, total IgE, specific IgE, methacholine PC20 and peripheral blood eosinophil count, pulmonary function test, steroid doses and aggravation numbers after treatment.

Results :

On analysis of 98 patients, 20 cases(20.6%) were classified to group 1, 26 cases(26.8%) to group 2, 23 cases(23.7%) to group 3, 15 cases(15.5%) to group 4, and 13 cases(13.4%) to groups 5. There were no differences of sex, asthma type, family history, smoking history, allergic rhinitis and aspirin allergy among the groups.

In long term control group, asthma onset age was younger, symptom duration was shorter, and initial pulmonary function was better. The long term control group required lower amounts of oral steroid, had less aggravation during first 3months after starting treatment and shorter duration from enrollment to control.

Atopy, allergic skin test, sputum and blood eosinophil, total IgE, nonspecific bronchial responsiveness was not significantly different among the groups.

Seven out of 28 patients who were controlled more than 1 years showed negatively converted methacholine test and no eosinophils in the sputum. The mean control duration was 20.3 ± 9.7 months and relapse did not occur.

Conclusion : Patients who had asthma of onset age younger, shorter symptom duration, better PFT, lower treatment initial steps, lower amounts of steroid needs and less aggravation numbers after starting treatment were classified in the long term control groups compared to the others.

Key words : Adult bronchial asthma, Treatment effect, Prognostic factors

서 론

기관지 천식은 증상의 호전과 악화가 반복되는 만성적인 경과를 보이며, 장기적인 치료 및 관리를 요하는 질환으로 최근 기관지 천식에 대한 단계적인 치료 및 관리가 이루어짐에 따라 천식의 자연 경과 및 예후에 대한 관심이 증가되고 있다. 천식 환자에서는 비천식 환자보다 연간 폐기능 저하가 크다고 밝혀졌지만 그 원인은 밝혀져있지 않다^{1~2)}. 아토피성(atopy) 천식과 비아토피성(nonatopy) 천식의 예후가 어떤 인자에 의해 영향을 받는지도 뚜렷하지 않다. 아토피성 천식 환자는 비아토피성 천식 환자에 비하여 기도 폐쇄의 변동률이 심하며 반면 비아토피성 천식 환자에서는 기관지 폐쇄가 지속적이고 폐기능의 저하가 심하다고 보고되고 있다³⁾. 지속적으로 심각한 기도 폐쇄는 심한 폐기능 저하를 야기하며, 따라서 적절한 천식 치료로 폐기능을 신속하게 정상화시킴으로 심한 폐기능 저하를 막을 수 있다고 제안되고 있다. 아토피 이외의 인자도 폐기능 저하에 영향을 줄 수 있다. 혈중 호산구

수는 천식 증세의 중증도와 연관되어 있으며⁴⁾ 흡연 정도는 폐기능의 연간 저하율과 연관되어 있다고 알려져 있다. 또한 흡연을 하는 경우 관해율은 떨어지며 재발율은 증가한다는 보고도 있다⁵⁾.

기관지 천식에는 관해(remission)와 완치(cure)에 대한 정확한 기준이 없으나 장기간 원인 항원에 노출하지 않는 경우와 기관지 항염증 치료후에 관해(remission) 되는 경우가 보고되고 있다. 이러한 천식의 관해는 소아 천식에서 주로 관찰되며 성인의 경우는 드물다^{6~7)}. 또한 천식은 관해진 후에도 재발이 흔히 일어난다. 증상이 없거나 경미한 환자군에서도 기관지 조직 검사상 점막에 활성화된 염증 세포의 관찰과 동시에 현저한 염증 반응을 관찰할 수 있다. 또 천식이 관해되었다고 생각되는 무증상군에서도 비특이적 기관지 반응성이 증가되어 있음이 밝혀져 있다⁸⁾. 따라서 비특이적 기관지 반응성을 반영하는 관해 혹은 완치의 기준이 필요하나 최근까지 이에 대한 보고는 미흡한 실정이다. 이에 연구자는 2년 이상 경과 관찰중인 성인 기관지 천식 환자의 병력, 천식의 유형, 알레르기

피부반응 검사(allergic skin test)와 아토피 점수(atopy score), 혈청 총 IgE 측정, 특이 IgE, Methacholine 기관지 유발 검사, 말초 혈중 호산구수, 객담 호산구 도말검사, 폐기능 검사와 임상 상태를 통해 천식의 치료 경과를 살피고, 예후에 영향을 미치는 인자를 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 3월부터 1994년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 알레르기 클리닉에 등록된 403명의 기관지 천식 환자중 2년 이상 경과 관찰한 기관지 천식환자 97명을 대상으로 하였다. 천식의 진단은 "Global initiative for asthma : Global strategy for asthma management and prevention" (이상 NHLBI/WHO)⁹⁾기준에 따라 환자의 병력, 진찰소견, 검사소견을 종합하여 내렸다. 97명의 환자중 남녀 성비는 남자 47명(48.5%), 여자 50명(51.5%) 이었고, 연령 분포는 20세 부터 82세까지 였으며, 평균 연령은 42.6 ± 14.0 세이며, 발병 당시 연령 분포는 7세부터 72세까지 였으며, 발병 당시 평균 연령은 36.7 ± 15.8 세였다. 평균 추적 관찰 기간은 31.4 ± 15.8 개월 이었다.

2. 방법

가. 병력

모든 환자는 초진시 준비된 설문지를 작성토록 하였으며, 연구자가 이 기록을 검토하였고, 과거력, 소아천식, 아스피린 알레르기, 알레르기성 비염의 유무와 알레르기 질환의 가족력, 흡연력, 호흡기 증상 유무와 그 기간, 그리고 약물 투여 여부 등에 대하여 조사하였다.

나. 천식의 유형

아토피성 천식과 비아토피성 천식을 구분하기 위하여, 50개의 흡입성 항원으로 단자시험을 시행하였으며, 1개 이상의 항원에 2+ 이상의 소견이면 아토피성 천식으로 분류 하였고, 모두 음성 반응이면 비아토피성 천식으로 분류하였다.

다. 알레르기 피부반응 검사(allergic skin test)와 아토피 점수(atopy score)

Bencard Co.(Brentford, England)의 50종의 흡입성 알레르겐을 이용하여 환자의 등에 시행하였고, 결과는 15분후에 팽진과 발적의 직경을 측정한 후 히스타민 대조 시약에 대한 비율(Allergen/Histamine ratio)로 계산하였다¹⁰⁾. 아토피 점수는 9가지의 흡입성 항원인 참나무(Oak), 호밀풀(Rye), 돼지풀(Ragweed), 쑥(Wormwood), Aspergillus, 집먼지 진드기(Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae), 고양이, 바퀴등에 대한 반응(Allergen/Histamine ratio)의 합으로 계산하였다.

라. 객담 호산구 도말검사와 말초 혈중 호산구수

침이 섞이지 않은 객담을 채취하여, 대물 유리판에 바른 후 건조시켜 Wright 염색을 한후, 고배율(X 1,000)하에서 객담 호산구(%)를 전체 염증 세포수에 대한 호산구수의 백분율로 표시하였다(14). 말초 혈액에서 총 호산구수를 측정하였다.

마. 혈청 총 IgE 측정 및 항원 특이 IgE의 측정

3M FAST(3M Diagnostic system, Walkersville, MD, USA)법으로 환자의 총 IgE를 측정하였다. 항원 특이 IgE는 IgE FAQT-PLUS Test(3M Diagnostic system, Walkersville, MD, USA) kit를

이용한 형광 효소 면역 측정법(fluorescence enzyme immunoassay)으로 측정하였다. 판정 방법은 반정량적인 방법으로 4가지 표준 역가를 기준으로 저농도 class 1, 중등농도 class 2, 고농도 class 3, 그리고 최고 농도는 class 4로 분류하였다.

바. 비특이적 기관지 반응성의 측정

Methacholine chloride 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0mg/ml로 희석된 용액을 Debilbis 646 nebulizer에 넣어 압축공기를 5L/min로 분사시키면서, 각각 5회씩 FVC까지 깊이 들이 마시고 3분후, 시행한 폐기능 검사가 FEV1이 기저치보다 20%이상 감소할때를 양성 반응으로 규정하고, FEV1이 기저치의 20%감소하는 methacholine 농도를 PC₂₀으로 계산하였다.

사. 폐기능 검사와 최고호기유속의 측정

Spirometry를 이용하여 Forced vital capacity (FVC), 일초간 노력성 호기량(forced vital capacity in 1 second, FEV1), 폐활량(vital capacity, VC), maximal midexpiratory flow rate(MMEF), FEV1/FVC를 측정하였다. 최고호기유속(peak expiratory flow rate, PFR)은 Wright 최고유속측정기를 사용하여 초진시 및 외래 경과 관찰시 측정하였다. 최고유속은 비교 분석을 위해 George 등이 제시한 공식을 이용하여 % 기대치로 표시하였다⁽¹¹⁾.

아. 천식 증세의 중증도 및 단계적 치료

검사당시 증상의 빈도에 대한 문진과 최고호기유속(PFR)에 근거하여 환자의 중증도를 NHLB/WHO를 참고로 하여 아래와 같이 구분하였다⁹⁾.

- (1) 단계 1 : 간헐성(intermittent)
- (2) 단계 2 : 경증 지속성(mild persistent)
- (3) 단계 3 : 중등증 지속성(moderate persistent)

(4) 단계 4 : 중증 지속성(severe persistent)

자. 기관지 천식조절상태(control of asthma)는 NHLBI/WHO에 따라 아래 항목으로 정의되었다⁽¹²⁾.

- (1) 야간의 증상을 포함한 임상 증상이 최소인 경우
- (2) 발작이 최소인 경우
- (3) 응급실 방문이 없는 경우
- (4) 베타 2 자극 제제를 최소로 사용하는 경우
- (5) 운동을 포함한 활동에 장애가 없는 경우
- (6) 최고호기유속의 일일 변동률이 20% 미만인 경우
(본 연구에서는 제외)
- (7) 최고호기유속이 거의 정상에 가까운 경우
- (8) 투약에 따른 부작용이 최소인 경우

차. 대상 환자의 경과중 치료효과에 따른 분류

대상 기관지 천식 환자들은 치료 경과에 따라 5 군으로 분류하였다.

- (1) 1군(Group 1, 비 조절군) : NHLBI/WHO에 따른 3, 4단계 약물(테오필린 서방정, 경구 베타 효능약, 장기간 지속형 흡입 베타 효능약, 항콜린제, 경구 스테로이드)을 투여중이며 증상이 조절되지 않는 환자
- (2) 2군(Group 2, 고 단계 치료 조절군) : 천식조절 상태이나 NHLBI/WHO에 따른 3, 4단계 치료를 받고 있는 환자로 최고호기유속이 80%이상 유지되는 환자
- (3) 3군(Group 3, 단기 조절군) : NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계 치료(흡입 베타 효능약, 크로몰린 흡입, 흡입 스테로이드)로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 1년 미만인 환자
- (4) 4군(Group 4, 중기 조절군) : NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계 치료로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 1년 이상 2년 미만인 환자
- (5) 5군(Group 5, 장기 조절군) : NHLBI/WHO에

따른 1, 2단계 치료로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 2년 이상인 환자

(6) Methacholine 음성화군 : 치료 기간중 NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계의 치료로 천식조절상태가 1년 이상이며 methacholine 검사가 음성화되었고 객담에 호산구가 관찰되지 않는 환자

카. 통계분석

통계분석은 발병 당시의 연령, 등록 당시의 연령, 폐기능 검사, 아토피 점수, 혈청 총 IgE 측정, 특이 IgE, Methacholine 기관지 유발 검사, 말초 혈중 호산구수 및 객담 호산구 도말검사 등의 인자를 비교하기 위하여 student's t-검정, 분산 분석, 회귀분석을 사용하였다. 성별, 아토피 유무 및 알레르기등의 기타 과거력과의 비교는 카이제곱(χ^2)검정을 사용하였다. 통계적 유의성은 p-value가 0.05미만일 때 의미가 있는 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 임상 양상, 경과에 따른 분류 및 각

군간의 특성

대상 환자의 남녀 성비는 남자 47명, 여자 50명으로 1 : 1.06 이었으며, 평균 관찰 기간은 31.4 ± 15.8 개월이었다(Table 11). 초진시와 마지막 추적 관찰시의 NHLBI/WHO에 따른 중증도는 초진시 주로 3, 4단계에 속하였으나 마지막 추적 관찰시 2, 3단계로 이동하였다(Table 2). 연구 대상 환자를 앞서 언급한 치료 효과에 따라 분류하면 table 1과 같았다. 각 군의 환자 수는 1군(비 조절군)은 20례(20.6%), 2군(고단계 치료 조절군)은 26례(26.8%), 3군(단기 조절군)은 23례(23.7%), 4군(중기 조절군)은 15례(15.5%), 그리고 5군(장기 조절군)은 13례(13.4%)였다. 각 군간 남녀 성비는 차이가 없었고, 천식 발병 당시 평균 연령은 1군에서 5군으로 갈수록 적어 각 군간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 본원 내원 당시 평균 연령의 경우도 1군에서 5군으로 갈수록 나이가 젊어 각 군간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 천식의 유병 기간은 1군에서 5군으로 갈수록 유의하게 짧았다($P = 0.05$). 천식의 유형과 아토피 점수에 따른 각 군간의 차이는 없었다($P = 0.57$, $P = 0.23$) (Table 1).

Table 1. Demographic data of the patient being grouped by clinical status and treatment response

Characteristics	Group 1 (n = 20)	Group 2 (n = 26)	Group 3 (n = 23)	Group 4 (n = 15)	Group 5 (n = 13)	Total (n = 97)
Control duration*	—	12.4 ± 11.0	5.6 ± 3.6	16.4 ± 3.6	38.3 ± 3.8	—
Sex (M : F)	10 : 10	8 : 18	11 : 12	9 : 6	9 : 4	1 : 1.06
Onset age(years)*	46.2 ± 17.7	40.9 ± 12.6	34.3 ± 15.4	30.0 ± 12.2	26.1 ± 13.0	36.7 ± 15.8
Age(years)*	52.5 ± 15.2	46.6 ± 11.2	41.0 ± 12.6	35.5 ± 11.9	30.8 ± 10.6	42.6 ± 14.0
Duration(months)*	108 ± 147	63 ± 10	74 ± 10	39 ± 51	41 ± 48	65.3 ± 100.9
Atopy : Nonatopy	10 : 10	10 : 16	12 : 11	7 : 8	9 : 4	48 : 49
Atopy score	4.7 ± 7.7	3.7 ± 6.5	3.7 ± 4.7	25.0 ± 80.5	8.2 ± 6.5	8.1 ± 31.7

* : $P < 0.05$

a : values in the parentheses represents percentage

Table 2. Step of asthma severity according to "NHLBI/WHO" at the initial enrollment and the last evaluation

	Step 1	Step 2	Step 3	Step 4
Initial enrollment	4(4) ^a	6(6)	49(51)	38(39)
Last evaluation	15(15)	36(38)	30(31)	16(16)

a : values in the parentheses represents percentage

Table 3. Comparison of initial pulmonary function among the groups

PFT	Group 1 (n = 20)	Group 2 (n = 26)	Group 3 (n = 23)	Group 4 (n = 15)	Group 5 (n = 13)
PFR(%) [*]	75.2 ± 38.7	82.8 ± 21.3	70.1 ± 34.6	86.3 ± 25.7	97.5 ± 5.6
FVC(%)	81.5 ± 25.1	108.0 ± 19.3	89.6 ± 17.4	103.7 ± 13.7	99.9 ± 13.1
FEV1(%)	70.0 ± 27.4	95.3 ± 20.5	77.1 ± 20.7	95.7 ± 14.7	88.4 ± 12.4
FEV1/FVC(%)	83.3 ± 19.6	93.9 ± 11.4	90.5 ± 16.8	97.2 ± 7.8	92.7 ± 9.2
MMEF(%) [*]	41.9 ± 23.1	57.1 ± 24.6	50.5 ± 25.1	50.5 ± 25.1	67.2 ± 24.0
PEF(%) [*]	67.6 ± 33.2	99.8 ± 19.8	81.5 ± 25.5	101.3 ± 23.6	93.5 ± 24.1
PC ₂₀	0.50 ^a (-0.15~2.50) ^b	0.39 (-0.61~4.32)	0.39 (0.22~2.27)	0.63 (0.46~1.97)	0.39 (-0.21~1.29)

* : P < 0.05

a : values in the parentheses represent geographic mean

b : values in 95% confidence interval

2. 환자의 과거력에 따른 각 군간의 차이

소아 천식이 있었던 경우는 5군(장기 조절군)이 23%로서 다른군에 비하여 유의하게 많았다(P = 0.05). 아스피린 알레르기, 천식의 가족력, 흡연력, 그리고 알레르기성 비염의 유무는 각 군간에 유의한 차이가 없었다(P > 0.05).

3. 초기 폐기능 검사 소견이 각 군에 미치는 영향

첫 내원시 측정된 최고호기유속(PFR)의 경우 1군은

75.2 ± 38.7%, 2군은 82.8 ± 21.3%, 3군은 70.1 ± 34.6%, 4군은 86.3 ± 25.7%, 5군은 97.5 ± 5.6%로 1군에서 5군으로 갈수록 좋은 소견을 보였으며, 각 군간에 유의한 차이를 보였다(P = 0.04). 내원 1주 이내에 측정된 폐기능 검사상 MMEF(%)와 PEF(%)는 1군에서 5군으로 갈수록 좋은 소견을 보여, 각 군간에 유의한 차이를 보였다(P = 0.03, P = 0.02). 그러나 FVC(%), FEV1(%), FEV1/FVC(%) 및 methacholine PC₂₀ 등은 각 군간에 차이가 없었다(Table 3).

Table 4. Comparison of initial laboratory data among the groups

Lab	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
Total Eo ^a (/mm ³)	451.0 ± 506.0	655.8 ± 537.1	563.3 ± 439.0	451.0 ± 365.1	546.1 ± 519.4
Sputm Eo ^a (%)	14.1 ± 22.9	30.6 ± 24.0	32.0 ± 29.0	27.7 ± 22.4	30.2 ± 29.2
Nasal Eo ^a (%)	11.8 ± 14.3	18.4 ± 22.4	14.8 ± 19.3	22.9 ± 25.1	23.5 ± 23.3
IgE ^b (IU/ml)	269 ^c	155	331	281	204
	(208.7~843.5) ^d	(146.8~617.8)	(355.5~1039.5)	(93.4~1158.1)	(167.8~751.8)

a : eosinophil

b : Log(serum total IgE)

c : values in the parentheses represent geographic mean

d : values in 95% confidence interval

Table 5. Comparison of initial treatment steps according to NHLBI/WHO among the groups

Steps	Group 1	Group 2	Group 3	Group 4	Group 5
1	0	0	0	1(7) ^a	3(23)
2	0	0	2(9)	1(7)	3(23)
3	8(40)	14(56)	12(52)	10(66)	5(38)
4	12(60)	11(44)	9(39)	3(20)	2(15)

* : P < 0.05

a : values in the parentheses represents percentage.

4. 각 군간 초기 검사실 성적의 비교

본원 내원시 시행한 말초 혈중 호산구수, 객담 호산구수, 비강 호산구수 및 혈청 총 IgE 등은 각 군간에 차이가 없었다 (Table 4).

5. 각 군간에 NHLBI/WHO의 기준에 따른 초기 약물 치료 단계의 비교

내원시 천식의 중증도에 따라 약물 치료를 시작한 단계는 1군, 2군과 3군은 모두 3단계 및 4단계부터 치료가 시작되었으며, 장기 조절군인 4군과 5군은 초진 시 낮은 단계의 치료가 요구되는 경우가 많았다(P = 0.02) (Table 5).

6. 각 군간에 치료 시작 첫 3개월동안 사용한 스테로이드 양과 발작수의 비교

치료후 처음 3개월동안 사용한 스테로이드 양(prednisolone 기준)은 1군은 652.7 ± 724.2mg, 2군은 216.6 ± 286.8mg, 3군은 258.8 ± 402.0mg, 4군은 93.3 ± 214.4mg, 5군은 46.3 ± 134.6mg으로 1군에서 5군으로 갈수록 유의하게 적은 양이 사용되었다(P < 0.001). 치료후 처음 3개월동안의 발작수도 1군에서 1.5 ± 2.2회며 2군은 1.6 ± 1.8회, 3군은 0.9 ± 1.1회, 4군은 1.1 ± 1.6회, 5군은 0.4 ± 0.7회로 1군에서 5군으로 갈수록 적어져 유의한 차이를 보였다(P = 0.03).

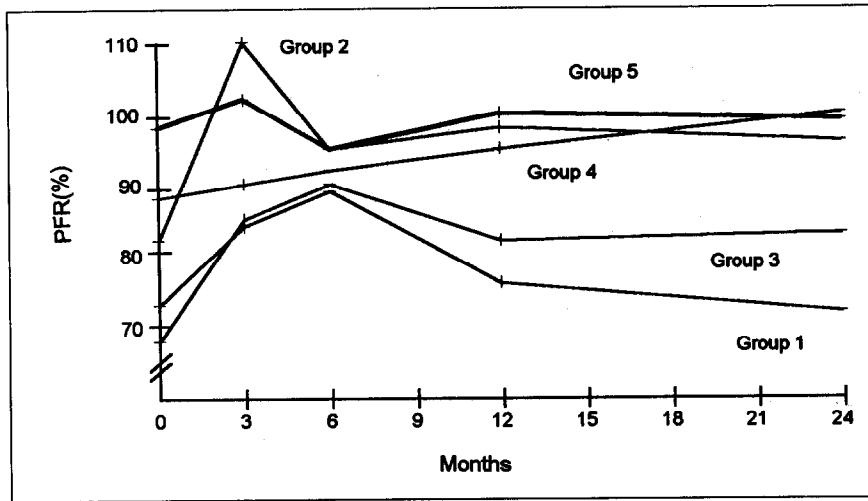


Fig. 1. Serial PFR change during treatment

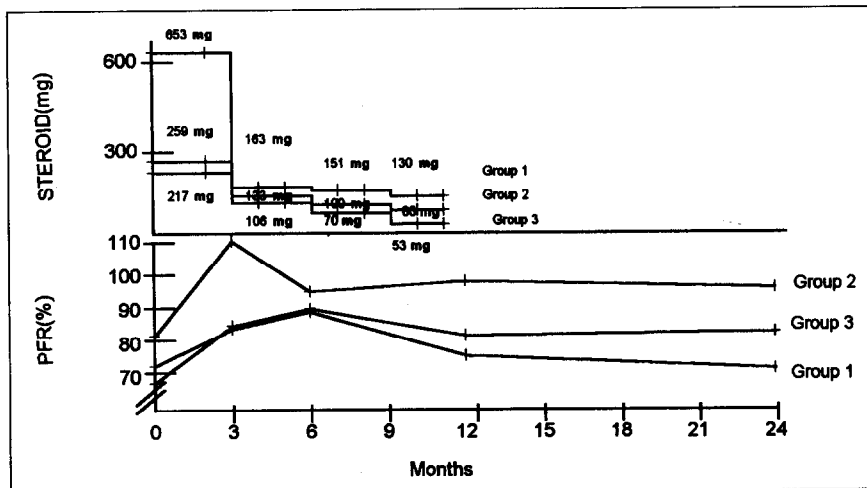


Fig. 2. Change of serial PFR and prednisolone treatment doses per month for initial 12 months in group 1, 2 & 3

7. 각 군별 천식조절상태에 도달한 기간

치료 시작후 천식조절상태에 도달시까지 기간은 2군은 평균 18.1 ± 12.8 개월, 3군은 21.7 ± 8.7 개월, 4군은 12.8 ± 9.7 개월, 5군은 3.9 ± 4.8 개월로 2군과 3군은 차이가 없었으나, 4군 및 5군으로 갈수

록 단축되어 각군간에 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$)

8. 시간 경과별 최고호기유속의 변화

각 군간에서 최고호기유속(PFR)의 변화를 시간 경

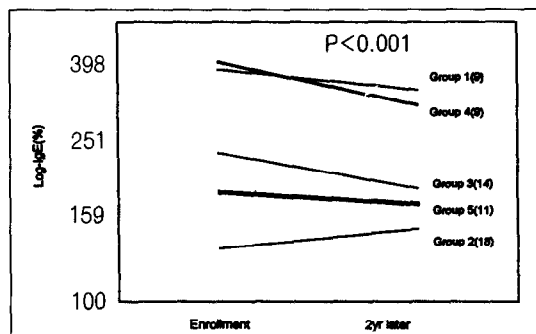


Fig. 3. Change of total IgE at enrollment and 2 years later

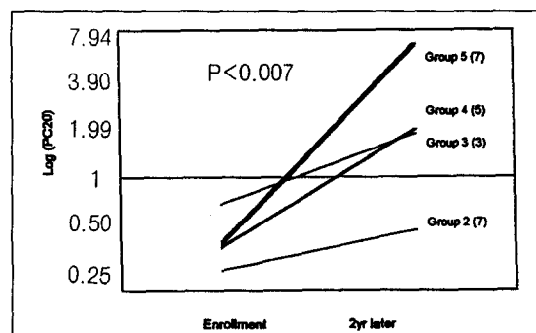


Fig. 4. Change of methacholine PC_{20} at enrollment and 2 years later

과에 따라 관찰하였다. 단계 1, 2 치료로 증상이 조절 중인 3군, 4군, 5군에서 4군과 5군은 계속 최고호기 유속이 80%이상 유지되었고, 3군의 최고호기유속도 치료후 6개월에 4군과 5군에 근접하였으나 그후 감소하였다. 증상이 조절되지 않은 1군도 6개월까지는 호전되었으나, 12개월, 24개월에 더 낮은 상태를 보여주었다. 고단계 치료로 조절군인 2군은 6개월 이후의 최고호기유속이 4군과 5군과 비슷한 소견이었다 (Fig. 1). 1군, 2군 그리고 3군의 최고호기유속의 변화와 매일 사용된 스테로이드 양을 비교하면 fig. 2와 같았다 (Fig. 2).

9. 각 군에서 혈청 총 IgE와 비특이적 기관지 과민성의 변화

혈청 총 IgE의 변화를 61명에서 관찰하였다. 혈청 총 IgE의 경우 치료후 각 군에서 치료전에 비하여 유의하게 감소하였다 ($P < 0.001$) (Fig. 3).

Methacholine PC_{20} 는 총 22명에서 반복 측정하였고 1군 환자는 반복 측정하지 않았다. 치료후 유의하게 치료전에 비하여 호전되었다 ($P = 0.007$) (Fig. 4).

10. Methacholine 음성화군의 특징.

4군 및 5군에 속한 환자들중 증상이 조절되고, methacholine 기관지 유발검사가 음성화되며 객담내 호산구가 관찰되지 않는 환자는 7례 (7.2%)가 있었다. 이러한 환자들의 평균 증상 조절 기간은 20.3 ± 9.7 개월이었으며 재발은 없었다. 하지만 기타 다른 인자는 환자들 사이에서 차이가 없었다 (Table 6, 7).

고 찰

기관지 천식은 장기간 증세의 호전과 악화를 반복하는 질환으로 예후 인자에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 관해에 대한 연구에 있어서도 아직 정확한 관해에 대한 기준도 없는 실정이다. 일반적으로 사용되는 관해의 기준은 환자가 투약이 필요치 않으며 천식의 발작이 없으며 지난해동안 천명을 동반한 잦은 호흡기 증상이 없는 경우로 정하고 있다¹³⁾. 하지만 이러한 경우에도 천식 증상이 있을 수 있으며 기관지 반응성이 증가되어 있다는 것이 여러 연구에서 증명되어 있다⁸⁾. 관해의 기준중 증상이 없는 기간을 1년 혹은 2년으로 정한 기준이 있으나, 이 경우에도 많은 환자가 관해 진단이후 재발되는 경우가 흔하다. 따라서 좀더 장기간 환자를 추적 관찰한후 관해를 진단하는 것이 바람직하다. 기존의 연구에 의하면 소아 및 사춘기와 비교

Table 6. Comparison of demographic data between negative converters and non converters of methacholine bronchial hyperresponsiveness in groups 4 & 5

	Methacholine test		P-Value
	Negative converter	Non converter	
No. of patients	7	21	
Sex (M : F)	3 : 4	15 : 6	0.48
Age (years)	40.6 ± 12.9	31.9 ± 10.5	0.68
Onset age (years)	36.5 ± 13.5	26.2 ± 12.2	0.98
Atopy : Nonatopy	4 : 3	9 : 12	0.67
Atopy score	3.8 ± 13.5	17.5 ± 57.6	0.98
Duration (months)	37.9 ± 55.8	448.6 ± 531.3	0.20
Childhood asthma (%)	1(14.3) ^a	1(9.0)	0.72
Aspirin allergy (%)	0	1(9.0)	0.72
Family history (%)	3(42.9)	6(54.5)	0.55
Smoking (%)	1(14.3)	3(27.3)	0.27
Allergic rhinitis (%)	4(57.1)	4(36.3)	0.28

a : Values in the parentheses represents percentage

Table 7. Comparison of PFT and other characteristics between negative converters and non converters of methacholine bronchial hyperresponsiveness in groups 4 & 5

	Methacholine test		P-Value
	Negative converter	Non converter	
FVC (%)	87.2 ± 22.6	88.6 ± 28.4	0.88
FVC (%)	102.6 ± 15.9	96.1 ± 21.4	0.34
FEV1 (%)	89.9 ± 12.3	84.6 ± 23.3	0.35
FEV1/FVC (%)	92.3 ± 9.8	91.3 ± 14.8	0.80
MMEF (%)	56.2 ± 13.8	54.1 ± 24.7	0.73
PEF (%)	87.2 ± 22.6	88.6 ± 28.4	0.88
Total eosinophil	617.2 ± 381.0	541.6 ± 485.7	0.66
Sputum eosinophil (%)	22.4 ± 29.5	27.6 ± 25.7	0.67
Nasal eosinophil (%)	17.6 ± 19.8	17.9 ± 21.2	0.97
Log (IgE)	2.06 ± 0.85	2.40 ± 0.58	0.35
	(114.8) ^a	(201)	
Log(PC ₂₀ M)	-0.09 ± 0.6	-0.36 ± 0.6	0.30
	(0.81)	(0.44)	

a : Values in the parentheses represents geographic mean

시 성인에서 천식은 관해율이 더 낮고 재발이 잦다고 알려져 있다. 또한 30세에서 60세까지의 성인 천식 환자의 경우 천식 증상이 호전되는 경우는 단지 10%에 불과하였으며 60세 이후에는 재발이 많았다. 이에 반해 10세에서 19세 사이에 65%(13/20)의 높은 관해율을 보였다고 하였다³⁾. 다른 연구에서도 이 시기에 높은 관해율을 보인다고 한다. 특히 소아천식의 경우 등록당시 천식 혹은 천명을 동반한 기관지염을 보이는 소아를 대상으로한 연구에서 14세 나이에서 70~75%가 최소 1년 이상의 관해를 나타냈으며, 이들중 55%는 21세까지 천명이 없었다고 하였다^{14~16)}. 천식환자 449명을 20년동안 추적 관찰한 결과 관해율은 52%라고 보고하였다⁵⁾. 또 다른 연구에서 16세 이하의 천식 환자 56명에서 평균 관해율은 단지 18%라고 보고하였다⁶⁾.

천식과 폐기능과의 관계를 보면 천식이 장기간 지속될수록 비가역적인 기관지 폐쇄를 보인다고 보고하고 있다. 지역사회 주민을 6년간 관찰한 연구에 따르면 Vmax50%와 FFR은 비천식 환자에 비해 천식 환자에서 유의하게 낮았다고 하며¹⁶⁾, 대조군에 비하여 천식이 있는 21세의 환자에서 상대적으로 FEV1의 평균값이 훨씬 더 낮았다고 하였다^{17~19)}. 관해된 사람에 비해 천식이 지속되는 환자에서 FEV1의 측정치는 더 낮다고 보고하였다¹³⁾.

천식의 예후에 관한 기존의 연구를 보면, 발작이 초기에 매우 잦은 환자에서는 9년의 추적 관찰후에도 관해는 거의 없었다고 한다. 또한 호흡기 증세가 심할수록 장기간 예후도 나쁘다고 한다¹³⁾. 천식의 재발은 어떤 연령군에서나 관찰된다. 하지만 20세 이후의 재발은 나이가 증가할수록 흔하다¹³⁾. 다른 연구에 따르면 16세에서 44세까지의 재발률은 16.7%이며, 45세 이상에서는 21%이었다⁶⁾. 아토피, 비염증세, 혈중 호산구수는 천식의 관해와 재발에 일정하게 연관되어 있지 않았다고 보고하고 있으며¹³⁾, 천식의 중증도와 알레르기 과거력 사이에 거의 관련이 없다고 보고되었다¹⁶⁾. 객담 호산구수와 천식의 증세 조절은 상호 상

관성이 없다고 한다. 하지만 기존의 몇몇 연구에서는 객담 호산구수가 기관지 천식의 중증도를 반영할 수 있는 지표가 될 수 있다고 보고 되었다¹¹⁾.

본 연구는 환자가 병원을 내원하여 투약을 계속하는 환자들을 대상으로 하였다. 따라서 기존의 관해 기준을 적용하기는 힘든점이 있었다. 더욱 추적 관찰하는 기간은 평균 2년 7개월이라는 짧은 기간이었다. 대상 환자의 임상적인 경과의 변화를 보면, 내원 당시에 NHLBI/WHO에 따른 1단계에 속하는 환자는 4례(4%), 2단계는 6례(6%), 3단계는 49례(51%) 그리고 4단계는 38례(39%)였으나, 조사시 1단계와 2단계에 속하는 환자는 51례(53%), 36례(38%)로 증가되었고, 3단계와 4단계는 각각 30례(31%), 16례(16%)로 감소하였다. 따라서 대상 환자의 경과를 관찰하는 방법을 증상이 조절되는 기간에 따라서 나누었다. "Global initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention"(이상 NHLBI/WHO)⁹⁾기준에 따른 3, 4단계 약물을 투여중이었으며 증상이 조절되지 않는 환자를 1군(비조절군), 천식조절상태이나 NHLBI/WHO에 따른 3, 4단계 치료를 받고 있는 환자로 최고호기유속이 80% 이상 유지되는 환자를 2군(고 단계 치료 조절군), NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계 치료로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 1년 미만인 환자를 3군(단기 조절군), NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계 치료로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 1년 이상 2년 미만인 환자를 4군(중기 조절군), NHLBI/WHO에 따른 1, 2단계의 치료로 증상이 조절되고 있으나 천식조절상태가 2년 이상인 환자를 5군(장기 조절군)으로 하였다. 추가로 치료 기간중 NHLBI/WHO기준에 따른 1, 2단계의 치료로 천식조절상태가 1년 이상이고, methacholine 검사가 음성화되었고, 객담에 호산구가 검출되지 않는 환자를 methacholine 음성화군(methacholine negative conversion group)으로 정하였다.

본 연구에 따르면 발병 연령과 내원 당시 연령이 낮

은 경우 장기간동안 천식이 조절되었다. 발병 당시의 평균 연령은 1군의 경우 46.2 ± 17.7 세인데 반하여, 5군의 평균 연령은 26.1 ± 13.0 으로 낮았다(Table 1). 내원 당시의 평균 연령의 경우도 1군이 52.2 ± 15.2 세인데 반하여 5군은 30.8 ± 10.6 세로 낮았다(Table 1). 특히 5군의 경우 증상이 조절되는 기간이 2년 이상이며, 비록 투약은 계속하고있는 경우가 많았으나, 대부분 항염증 제제의 흡입 혹은 베타 기관지 확장제를 간헐적으로 흡입하는 경우이므로 기존의 관해 기준에 일부 해당하다고 할 수 있다. 이 경우에 속하는 환자는 전체 환자의 13.4%를 차지하였다. 또한 천식의 유병기간이 짧을수록 천식조절상태의 기간이 길었다. 천식의 증상이 시작되고 본원 내원까지의 기간, 즉 천식의 유병기간은 1군에서 5군으로 갈수록 유의하게 짧았다($P = 0.05$)(Table 1). 이러한 점은 장기간 천식이 지속될수록 기관지의 remodeling에 의하여 비가역적인 기관지 폐쇄가 발생되며, 따라서 치료의 반응이 나쁘다는 점으로 추정할 수 있다. 실제로 본 연구에서도 1군에서 5군으로 갈수록 내원 당시의 평균 최고호기유속이 좋았다. 첫 내원시 측정된 최고호기유속은 1군에서 5군으로 갈수록 좋아져 각 군간에 유의한 차이를 보였다($P = 0.04$). 첫 내원시 측정된 MMEF(%)의 경우는 1군에서 5군으로 갈수록 좋아져 각 군간에 유의한 차이를 보였으며($P = 0.03$), 첫 내원시 측정된 PEF(%)의 경우도 1군에서 5군으로 갈수록 좋아져 각 군간에 유의한 차이를 보였다($P = 0.02$)(Table 3). 이러한 사실로 미루어 내원 당시의 폐기능이 좋은 환자일수록 장기간 천식이 조절됨을 알 수 있었다. 더불어 천식의 유병 기간과 연관하여 유병 기간이 길수록 폐기능이 악화된다는 사실을 알 수 있었다. 하지만 FEV1(%), FEV1/FVC(%) 등은 각 군간에 차이가 없었다. 대부분의 환자에 있어서 spirometry를 이용한 폐기능 검사는 본원에 내원 후 약 1주일에서 2주일 사이에 측정된 값이어서 그 기간 동안에 치료에 의한 기관지 폐쇄의 일시적인 호전 가능성이 있을 수 있다. 따라서 내원시 바로 Wright 최고유속측정기를 이용하여 측정된 최고호기

유속 이외의 다른 폐기능 검사의 지표는 치료를 받지 않은 치료전 상태를 정확하게 반영한다고 볼 수 없다. 한편 내원시 측정된 호기시 최고 유속의 값이 낮은 것이 반드시 비가역성 기도폐쇄를 의미하는 것은 아니다. 따라서 폐기능에 대한 좀더 완벽한 검사와 측정이 최대의 치료로 기도 질환이 얼마나 가역적으로 변하는지를 관찰하는데 필요하다. 더욱이 특수한 치료에 증상의 변화를 연관시키는 것과 각각의 개인에서 질병을 유발하는 요인을 좀더 완벽하게 특징짓는 것, 그리고 질병의 시작과 관해의 날짜를 알기 어려운 것 등이 본 연구에서 제한점이다.

각 군간의 최고호기유속(PFR)의 시간에 따른 변화는 3개월, 6개월, 12개월에서는 차이가 없었다. 하지만 24개월에 시행한 최고호기유속은 각 군간에 통계적 유의성이 있었다($P = 0.004$)(Fig. 1). 2군을 제외한 나머지 4개의 군은 모두 처음 3개월에 내원 당시에 비하여 폐기능이 좋아지는 점을 관찰할 수 있었으며, 12개월에는 1군과 3군에서는 오히려 폐기능이 악화되었으며, 이후 24개월까지의 폐기능의 변화는 관찰되지 않았다. 이러한 사실은 적극적인 치료로 폐기능이 상당부분이 호전되지만, 환자의 상태에 따라 계속 스테로이드를 투여하지 않는다면 더 이상 호전되지 않음을 시사한다. 호기시 최고유속과 사용된 스테로이드 양과의 관계를 보면 초기 3개월까지 사용된 스테로이드가 6개월과 12개월에 많이 감량된 점을 모든 군에서 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 따라서 처음 1년간의 스테로이드 등의 항염증제를 중심으로한 적절한 치료가 특히 중요하다고 할 수 있다.

성별, 천식의 유형, 피부반응검사, 아토피 점수, 가족력, 흡연력, 알레르기성 비염, 아스피린 알레르기의 유무는 천식의 증세 조절과 관계가 없었다. 객담 호산구수도 천식의 증세 조절 기간과 상관성이 없었다. 본원 내원 당시 시행한 혈청 총 IgE와 methacholine 기관지 유발검사로 천식의 증세 조절과 관계가 없었다. 하지만 치료후 혈청 총 IgE는 2군을 제외한 나머지 4개의 군의 환자에서 치료전에 비하여 전반적으로 낮아지는 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 비특이적 기관

지 반응성을 반영하는 methacholine-PC₂₀도 5군 모두에서 치료전에 비하여 향상된 소견을 보였다(Fig. 4). 따라서 이러한 인자의 변화가 치료 효과를 나타낸다고 생각할 수 있다. 대부분의 호흡기 증세는 천식의 지속과 연관되어 있다. 천식의 증상이 심하고 자주 있을수록 관해가 드물다는 것은 놀라운 일은 아니다. 그러나 이러한 연관의 정도는 특징적이다. 본 연구에서도 첫 내원시 NHLBI/WHO기준에 따른 약물 치료의 단계는 1군에서 5군으로 갈수록 유의하게 첫 내원시 낮은 치료 단계가 필요한 정도로 경한 환자이었다($P = 0.002$)(Table 2). 치료후 처음 3개월 동안 사용한 스테로이드 양(prednisolone 기준)은 1군에서 5군으로 갈수록 낮아져, 각 군간의 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 치료후 처음 3개월 동안 발작 수도 1군에서 5군으로 갈수록 낮아져, 각 군간의 유의한 차이를 보였다($P = 0.03$). 즉 천식의 증상이 심하거나, 스테로이드 요구량이 많거나, 발작이 자주 있을수록 천식의 조절 기간도 짧았다. 본원 내원후 증상이 조절되기까지 기간은 짧을수록 장기 조절군에 속하게 된 경우가 많았다($P < 0.001$). 따라서 천식의 증상이 빨리 조절되는 환자들은 장기간 천식이 조절될 가능성이 있다고 할 수 있다.

본 연구에서는 치료 시작후 처음 1년간 재발한 환자의 수는 2군의 경우 3례, 3군의 경우 4례, 4군의 경우 2례였으며, 5군의 경우 재발한 환자가 없었으나, 각 군간의 유의한 차이는 없었다($P > 0.05$). 본 연구에서는 재발의 기준을 증상이 조절되는 환자에서 다시 천식의 증상이 나타나서 조절되지 않는 상태로 변화된 경우로 기존의 많은 연구에서도 재발의 기준을 단지 천식의 증상에 의존하여 연구를 하였다. 하지만 천식이 기도의 만성적인 염증과 비특이적 기관지 반응성을 특징으로 하는 질환이라는 점을 고려할 때 이러한 비특이적 기관지 과민성의 변화와 염증상태의 변화를 동시에 반영하는 재발의 기준이 필요하다고 할 수 있다.

아직 천식에는 공인된 관해 기준이 없다. 일반적으로 사용되는 관해 기준은 환자가 투약이 필요치 않으

며, 천식의 발작이 없으며, 지난해 동안 천명을 동반한 잦은 호흡기 증상이 없는 경우로 정한다고 하였다¹³⁾. 하지만 이러한 경우에도 천식이 나타날 수 있으며 기관지 반응성이 증가되어 있다는 것이 여러 연구에서 증명되어있다⁸⁾. 따라서 호기시 유속과 비특이적 기관지 과민성의 측정이 관해의 기준에 포함되는 것이 필요하다. 본 연구에서 추적 관찰 기간중 증상이 조절되고, methacholine 기관지 유발검사가 음성이 되며, 객담 호산구가 음성이 되는 환자가 7례(7.2%) 있었다. 이 환자들의 천식 증상의 평균 조절 기간은 20.3 ± 9.7 개월이었으며 재발은 없었다. 하지만 기타 다른 인자에서는 다른 환자군들과 차이가 없었다(Table 6, 7). 따라서 이들 환자에 대하여서는 좀더 장기간의 추적 관찰이 필요하며, 이러한 환자들의 향후 변화가 아마도 천식 관해의 기준을 정하는 중요한 열쇠가 될 것이다.

본 연구의 결과로 기관지 천식 환자에서 발병 연령과 내원 당시 연령이 낮고, 천식의 유병 기간이 짧으며, 첫 내원시 측정된 호기시 최고 유속이 좋으며, 기타 폐기능 검사의 값이 좋으며, 내원 당시 약물 치료 단계가 낮으며, 치료 시작후 초기에 스테로이드 요구량이 적으며, 발작의 빈도가 적으며, 치료 시작후 조절이 되기까지 기간이 짧은 환자에서 장기간 천식이 조절됨을 알수있었다. 기존의 천식의 관해 기준에 비특이적 기관지 반응성이 음성화되며, 객담 호산구가 음성화되는 환자는 재발이 없었다. 하지만 이러한 환자들을 진정한 관해로 규정 지을 수 있을 것이며 또한 이러한 기준을 새로운 관해의 기준으로 정하기에는 천식의 질환 특성상 좀더 장기간의 추적 관찰이 필요하다. 실제로 이러한 환자들이 앞으로 재발이 되지 않는다면 이러한 환자들의 특성을 바탕으로 진정한 천식의 완치 기준이 정하여질 수 있을 것이다. 그러나 이러한 부류에 속하게 될 환자들에 대한 예후 예측 인자들을 본 연구에서는 발견하지 못하였다. 천식 치료에 관한 좀 더 정확한 연구를 위해서는 천식의 분류와 이에 따른 적절한 치료, 이런 치료를 효과적으로 수행했는지 여부, 악화요인, 회피 및 이를 위한 노력, 이것의 평

가 등을 포함한 전향적인 연구가 필요하다고 생각된다.

요 약

연구배경 :

기관지 천식은 장기간 증세의 호전과 악화를 반복하는 질환으로 질병의 치료 경과와 예후 인자에 대한 연구는 미흡한 실정이다. 관해(remission)에 대한 연구에 있어서도 아직 정확한 기준이 없는 실정이다.

방 법 :

연구자는 1992년 3월부터 1994년 3월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원 알레르기 클리닉에 등록된 403명의 환자중 2년이상 경과 관찰중인 기관지 천식환자 97명(남자 47명, 여자 50명)을 대상으로 천식의 치료 경과와 예후인자에 관하여 조사하였다. 환자들은 임상 양상에 따라 5군으로 분류하여, 1군(비 조절군), 2군(고 단계 치료 조절군), 3군(단기 조절군), 4군(중기 조절군), 그리고 5군(장기 조절군)으로 하였다. 치료 기간중 NHLBI/WHO기준에 따른 1, 2단계의 치료로 천식조절상태가 1년 이상이고 methacholine 검사가 음성화되었고 객담에 호산구가 검출되지 않는 환자를 methacholine 음성화군으로 정하였다. 이들에 대하여 병력, 천식의 유형, 알레르기 피부반응 검사와 아토피 점수, 혈청 총 IgE, 특이 IgE, methacholine 천식 유발 검사, 말초 호산구수, 객담 호산구 도말검사, 폐기능 검사와 임상적 상태를 조사하였다.

결 과 :

대상환자중 1군은 20례(20.6%), 2군은 26례(26.9%), 3군은 23례(23.7%), 4군은 15례(15.5%), 5군은 13례(13.4%)였다. 각 군간에 성별, 천식의 유형, 가족력, 흡연력, 알레르기성 비염, 아스피린 알레르기의 유무에는 차이가 없었다.

장기 조절군 일수록 발병 당시 나이가 젊었으며 유병기간이 짧고 내원 당시의 폐기능이 좋았다. 내원시 천식의 약물 치료 단계는 낮았으며 치료 시작후 처음

3개월 동안의 스테로이드 투여량과 발작수가 적었다. 그리고 내원후 처음 증상이 조절되기까지의 기간이 짧았다.

내원 당시에 피부반응검사, 객담 호산구와 말초 혈중 호산구수, 혈청 총 IgE, 비특이적 기관지 반응성 등은 각 군간에 상관성이 없었다.

치료 기간중 methacholine검사가 음성화되고, 객담내 호산구수가 발견되지 않는 레는 7명이었으며 평균 증상 조절 기간은 20.3 ± 9.7 개월이었으며 재발이 없었다.

결 론 :

이상의 결과를 종합하면 성인 기관지 천식 환자중 발병 연령이 어리며 유병 기간이 짧으며 폐기능이 좋고, 약물 치료 단계가 낮으며 치료 초기에 스테로이드 요구량이 적으며, 발작의 빈도가 적고, 그리고 치료 시작후 증상 조절시까지 기간이 짧은 환자가 장기 조절군에 많음을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K : Rate of decline of lung function in subjects with asthma. *Eur J Respir Dis* 70 : 171, 1987
2. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A : A 10 year follow up of 180 adults with bronchial asthma: factors important for the decline in lung function. *Thorax* 47 : 14, 1992
3. Cockcroft DW : Modulation of airway hyperresponsiveness. *Ann Allergy* 60 : 465, 1988
4. Dirksen A : Clinical vs paraclinical data in allergy. *Dan Med Bull* 60(suppl 5) : 5, 1982
5. Lange P, Croth S, Nyboe J, Mortensen J, Appleyard H, Jensen G : The effects of smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J* 2 : 811, 1989
6. Broader I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB : Epidemiology of asthma and allergic rhinitis

- in a rural community, Tecumseh, Michigan : 4. natural history. *J Allergy Clin Immunol* **54**: 100, 1974
7. Rachemann FM, Edwards MC : Asthma in children. *N Engl J Med* **246**: 815, 1952
 8. Boulet LP, Turcott H, Brochu A : Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness. *Chest* **105**: 1024, 1994
 9. Lenfant C : Gloval initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention, p93, National institutes of health 1995
 10. 송현용, 라선영, 박중원, 남동호, 홍천수 : 집먼지 진드기 흡입 유발 검사에서 기관지 반응 예측에 영향을 끼치는 인자에 대한 연구. *알레르기* **14**: 22, 1994
 11. 김철우, 김범수, 정소영, 남동호, 박중원, 홍천수 : 기관지천식에서 객담 호산구의 의의. *알레르기* **15**: 36, 1995
 12. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health : International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* **5**: 601, 1992
 13. Bronnimann S, Burrows B : A prospective study of the natural history of asthma, remission and relapse rates. *Chest* **90**: 480, 1986
 14. McNicol KN, Williams HB : Spectrum of asthma in children : 1. clinical and physiological components. *Br Med J* **4**: 141, 1973a
 15. McNicol KN, Williams HB : Spectrum of asthma in children : 2. allergic components. *Br Med J* **4**: 12, 1973b
 16. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ : A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* **85**: 623, 1984
 17. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD : Lung function in young adults who had asthma in childhood. *Am Rev Respir Dis* **122**: 609, 1980
 18. Broader I, Higgins MW, Mathews KP : Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Mishigan ; 3. second survey of community. *J Allergy Clin Immunol* **53**: 127, 1974
 19. Williams HB, McNicol KN : Prevalence, natural history, and relationship of wheezy bronchitis and asthma in children. *Br Med J* **4**: 321, 1969