

천식 소아에서 아토피와 간접유발 기관지과민성과의 연관성

박태영, 이민주, 최우혁, 김수영, 유리타미영, 반지은, 양 승, 황일태, 백혜성

한림대학교 강동성심병원 소아청소년과

Relationship between atopy and bronchial hyperresponsiveness to indirect stimuli in asthmatic children

Tae-Young Park, Min-Ju Yi, Woo-Hyeok Choi, Su-Yeong Kim, Rita Yu, Ji-Eun Ban, Seong Yang, Il-Tae Hwang, Hey-Sung Baek

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul, Korea

Purpose: Both atopy and bronchial hyperresponsiveness (BHR) are characteristic features of asthma. Several BHR studies comparing groups of atopic and nonatopic asthmatics have reported conflicting results. The aim of this study was to compare BHR to indirect stimuli, such as mannitol or exercise, between atopic and nonatopic asthmatics in children

Methods: We performed a retrospective analysis of data from 110 children with asthma, aged 6–18 years using skin prick tests, and serum total and specific IgE levels. Atopy degree was measured using the sum of graded wheal size or the sum of the allergen-specific IgE. Bronchial provocation tests (BPTs) using methacholine were performed on all subjects. BPTs using indirect stimuli, including exercise and mannitol, were also performed.

Results: Asthma cases were classified as atopic asthma (n=83) or nonatopic asthma (n=27) from skin prick or allergen-specific IgE test results. There was no significant difference in the prevalence of BHR to mannitol or exercise between atopic and nonatopic asthmatics. Atopic asthma had a significantly lower postexercise maximum decrease in % forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) (geometric mean [95% confidence interval]: 31.9 [22.9–40.9] vs. 14.0 [9.4–18.6], $P=0.015$) and a methacholine PC₂₀ (provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁) than nonatopic asthmatics (geometric mean [95% confidence interval]: 1.24 [0.60–1.87] ng/mL vs. 4.97 [3.47–6.47] ng/mL, $P=0.001$), whereas mannitol PD₁₅ (cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV₁) was not significantly different between the 2 groups.

Conclusion: There was no significant difference in the prevalence of BHR to mannitol or exercise between atopic and nonatopic asthmatics in children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:83-91)

Keywords: Bronchial hyper-responsiveness, Atopy, Asthma, Child

서 론

기관지과민성은 천식의 임상적 특징으로 기관지가 수축제에 의해 쉽게 좁아지는 민감도의 증가를 가리킨다.¹ 기관지과민성을 측정하기 위한 기관지유발검사에 사용되는 자극제는 메타콜린이나 히스타민과 같은 직접 자극제와 운동, 만니톨 등의 간접 자극제가 있다. 메타콜린은 기관지 평활근 수축체를 직접 자극하여 기관지 수축을 유도하지만 만니톨과 같은 간접자극제(운동, 고장성 식염수, adenosine monophosphate [AMP])는 비만 세포 등을 자극하

여 염증 매개 물질들을 분비하고 이들 물질들이 강력한 기관지 수축제로 작용하여 기관지 평활근의 수축을 일으켜 기관지 내경의 감소를 유발한다.²

아토피는 흔한 주변 항원에 대한 IgE 매개성 과민반응으로 정의 되는데, 그 자체가 질환 상태를 가리키는 것은 아니나 아토피성 천식을 비롯한 여러 알레르기 질환들의 발생에 있어서 필요 요인으로 작용한다.³ 천식에서 아토피와 기관지과민성은, 기도 염증을 연결고리로 상호 밀접한 연관성이 있다. 아토피가 천식의 중요한 위험 요인이기는 하지만, 천식 환자들 중 아토피 상태를 찾을 수 없는 환

Correspondence to: Hey-Sung Baek <http://orcid.org/0000-0003-0297-9446>

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 05355, Korea

Tel: +82-2-2224-2251, Fax: +82-2-482 8334, E-mail: paviola7@hanmail.net

• This research was supported by Hallym University Kangdong Sacred Heart hospital Research Fund (2014-03).

Received: July 25, 2016 Revised: October 15, 2016 Accepted: October 21, 2016

© 2017 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/>).

자들이 있다.³ 아토피성 천식과 비아토피성 천식에서의 기관지과민성에 관한 연구들을 보면, 아토피성 천식군에서 메타콜린 기관지과민성 빈도가 유의하게 높음을 보고한 연구들이 있고^{4,5} 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군 사이에 메타콜린 기관지과민성 빈도의 유의한 차이가 없음을 보고한 연구들이 있다.⁶⁻⁸ 이와 같이 천식 환자에서 아토피 유무에 따라 기관지과민성을 비교한 연구가 일관되지 않은 이유로는 명확하지 않으나 몇 가지 가능성을 제시할 수 있는데 천식 진단이 엄격하지 않아 천식이 아닌 사람이 포함되어 있을 가능성, 흡입용 코티코스테로이드 사용 빈도의 차이, 어린 연령, 조기 증상 발현, 부모의 천식 병력, 간접 흡연에의 노출, 기저 폐기능의 저하가 영향을 미칠 가능성이 있다. 아토피성 천식과 비아토피성 천식 사이의 기관지과민성의 비교는, 이를 평가하는 유발검사의 종류에 따라서도 차이를 보일 수 있다.

기관지 염증의 지속, 아토피가 기관지과민성에 미치는 정확한 기전은 아직 밝혀지지 않았고 아토피 유무에 따른 기관지과민성과의 관계에 대하여도 아직까지 상이한 결과들이 보고되고 있다. 아토피와 기관지과민성과의 연관성을 연구한 연구들 중에서 기관지유발검사 수축제로 운동이나 만니톨과 같은 간접 자극제를 사용한 연구는 아직까지 많지 않다. 이에 이번 연구는 천식 소아에서 아토피와 만니톨 기관지과민성, 운동유발 기관지과민성 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 3월부터 2015년 12월까지 한림대학교 강동성심병원 소아청소년과에서 천식으로 진단받고 피부단자시험이나 혈청 특이 항체치 검사와 기관지과민성 검사를 시행한 6-18세 환자 240명을 대상으로 하였다. 이들의 성별, 나이, 체중, 신체질량지수(body mass index), 알레르기 질환 병력과 가족력을 조사하였다. 천식의 진단은 The Global Initiative for Asthma (GINA) guideline에 따라 만성 기침, 호흡곤란, 천명 등의 전형적인 천식 증상과 병력을 토대로 하여, 폐기능검사와 메타콜린 기관지유발시험의 결과로 확정하였다. 즉 임상적으로는 기침, 천명과 숨찬 증상이 기관지확장제 투여 후 소실되고 메타콜린 흡입 기관지유발시험 결과 흡입한 후 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)이 기저치의 FEV₁보다 20% 감소할 때의 메타콜린 농도(provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/mL 미만일 때를 천식으로 진단하였다. 모든 대상자들은 메타콜린 기관지과민성 검사를 실시하였고 2-7일 이상의 간격을 두고 만니톨 기관지과민성검사 또는 운동유발 기관지과민성검사를 실시하였다. 호기산화질소 검사와 피검사는 메타콜린 기관지과민성검사와 같은 날 시행하거나 한 달 이내에 실시하였다. 대상자들의 면밀한 의무기록 분석을

통해 폐쇄성 세기관지염이나 기관지폐 이형성증 등 기도과민성을 보일 수 있는 만성 폐 질환자를 배제하였고 한 달 이내에 급성 호흡기 감염이 있거나, 1주일 이내에 흡입용 스테로이드, 류코트리엔 조절제 등을 사용한 경우 연구 대상에서 제외하였다.

2. 폐기능검사와 메타콜린 기관지유발시험

기본 폐기능검사는 유럽호흡학회(European Respiratory Society)⁹의 기준에 따라 Masterlab spirometer (Jaeger Co., Freiburg, Germany)로 시행하고 최대호기속도와 FEV₁ 수치는 3회 이상 측정 한 값 중 가장 높은 수치를 택하였다. 기관지확장 반응은 정량식 흡입기로 0.2-mg salbutamol sulfate (Ventolin, GlaxoSmithKline, Middlesex, United Kingdom) 흡입 후 15분 후에 FEV₁이 기저치에 대한 백분을 변화로 표시하였다. 메타콜린 흡입에 의한 기관지유발 시험은 Chai 등¹⁰의 방법을 변형하여 시행하였다. 이를 기술하면, 등장성 식염수로 초기 흡입 후 측정치를 기저치로 정하고 메타콜린을 완충 식염수를 이용하여 각 농도(0.075, 0.15, 0.31, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하였고, dosimeter (Masterlab, Jaeger Co. Freiburg, Germany)를 사용하여 메타콜린 희석액을 낮은 농도부터 증가시켜 흡입하였다. 0.6초 동안 5회 흡입하고, 90초 후 2회 측정 한 FEV₁ 중 높은 수치를 결과로 채택하였다. 검사 중 FEV₁이 기저치의 20% 이상 감소하였을 때는 검사를 중단하였다. 이때 PC₂₀가 16.0 mg/mL 미만인 경우를 유의한 기관지과민성으로 분류하였다.¹¹

3. 운동유발시험

운동유발시험은 미국호흡기학회(American Thoracic Society)에서 소아를 위해 추천한 방법에 따라 시행하였다.¹¹ Treadmill (LE 200 CE; Jaeger Co, Freiburg, Germany)에서 electronic ECG monitor (BCI Autocorr; Smiths Medical Inc., Waukesha, WI, USA)로 모니터링 하면서 달리기 운동을 하여, 예측 최대 심박수의 85% 이상[(220-나이)×0.9] 도달하도록 증가시킨 후 6분간 운동을 유지하였다. 운동유발시험 동안 온도는 22°C, 상대습도는 40%-50%를 유지하였다. 운동 전 기저치, 운동 후 3분, 6분, 10분, 15분과 20분에 각각 FEV₁을 측정하여 8분 내에 기저치의 10% 이상 감소한 경우를 운동유발 기관지과민성으로 판정하였다.

4. 만니톨 기관지 유발시험

만니톨 분말(Aridol, Pharmaxis Ltd., Frenchs Forest, NSW Australia)을 가이드라인에 따라 사용하였다.⁹ 용량은 0 (empty capsule acting as a placebo), 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg 만니톨을 사용하였다. 80 mg, 160 mg 용량은 40 mg capsule을 연이어 들이마시는 방법으로 흡입하였다. 각각의 용량 흡입 60초 후 3번의 FEV₁을 측정하여 최대치를 FEV₁으로 기록하였고 각각의 만니톨을 흡입 후 0-mg capsule 흡입할 때에 대한 FEV₁의 백분을 감소로 계산하였

다. 천식 환자의 경우 FEV₁이 기저치에 비해 15% 이상 감소할 때, 정상인의 경우 흡입 총 측정 용량이 635 mg 도달하면 중단하였다. FEV₁이 기저치에 비해 15% 감소하는 용량을 PD₁₅라 정의하였고 PD₁₅가 635 mg 미만일 때를 만니톨 기관지과민성 양성으로 분류하였다. FEV₁ 측정을 유발시험 시작 후 5분 후부터 측정하여 10분 간격으로 90분 후까지 측정하였다. 만니톨에 대한 반응은 PD₁₅, 만니톨에 대한 용량 반응비(response-dose ratio, RDR) (% fall in FEV₁/cumulative dose)로 표시하였다.

5. 호기산화질소 측정

호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)의 측정은 미국호흡기학회와 유럽호흡기학회에서 소아를 위해 추천한 방법인 on-line single breath technique을 이용한 호기 NO analyzer (NIOX MINO, Aerocrine, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다.¹²

6. 알레르기검사

기본 알레르기검사로서 혈청 총 IgE치, 말초혈액 호산구 수를 측정하였다.

1) 알레르기 피부 단자시험

대상자들에서 흔한 흡입성 알레르겐 집먼지진드기 2종(*Dermaphagodes pteronyssinus*과 *Dermatophagodes farinae*), 개 상피와 고양이 상피, 자작나무(Birch), 돼지풀, 곰팡이 1종(*alternaria*) (Allergopharma, Reinbek, Germany)에 대한 피부반응시험(skin prick test, SPT)을 시행하였다. 피부시험 결과는 알레르겐에 의한 팽진(wheel)과 발적의 크기를 가장 큰 장경과 90°를 이루는 단경을 측정하여 장경과 단경의 길이를 2로 나누어 팽진과 발적의 크기를 표기한 후, 팽진이 3 mm 이상이면 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 하여 한 가지 이상의 항원에 양성을 보인 경우를 아토피 양성으로 판정하였다. 아토피 정도는 SPT상 양성 항원 팽진 크기의

합으로 구하였다.

2) ImmunoCAP 혈청 특이 항체치 측정

대상자들에서 피부반응시험과 같은 알레르겐에 대한 혈청 특이 IgE 항체치를 ImmunoCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden)으로 측정하였고 제조사가 제시한 기준인 특이 IgE 항체 수치가 0.35 kU/L 이상인 경우 양성반응으로 판정하였고 한 가지 이상의 항원에 양성을 보인 경우를 아토피 양성으로 판정하였다. 아토피 정도는 항원 특이 IgE 합으로 구하였다.

7. 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 두 군 간의 비교에서 연속형 변수는 정규분포를 따르지 않아 Mann-Whitney검사로 분석하였다. 범주형 변수는 chi-square test를 수행하였고 number (%)로 표현하였다. 폐기능, 호기산화질소, 아토피 표지와 만니톨 PD₁₅, 운동 후 FEV₁값의 최대 감소, 메타콜린 PC₂₀과의 연관성은 Spearman correlation coefficients를 구하였다. 측정치는 정규분포를 따르는 경우 평균±표준편차, 정규 분포를 따르지 않는 평균(95% 신뢰구간)로 표현하였고 메타콜 PC₂₀, 만니톨 PD₁₅, 만니톨에 대한 용량 반응비(RDR to mannitol)는 geometric mean (95% 신뢰구간)으로 표현하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상자의 특징, 아토피 표지

연구에 포함된 110명의 천식 소아 중, 아토피성 천식 소아는 83명(75.5%), 비아토피성 천식 소아는 27명(24.5%)이었다. 두 천식군 간에 평균 연령, 성별, 흡입용 코티코스테로이드 사용은 유의한 차이가 없었다(Table 1). 알레르기 지표로서 혈청 총 IgE (394.93 [95%

Table 1. Characteristics of the subjects included in the study

Characteristic	Atopic asthma (n=83)	Nonatopic asthma (n=27)	P-value*
Age (yr)	9.50±3.11	9.11±2.44	0.955
Height (cm)	136.50±18.95	138.48±18.24	0.274
Weight (kg)	38.52±17.33	39.00±14.92	0.424
Body mass index (kg/m ²)	20.25±3.50	19.27±3.82	0.925
Male sex (%)	63.9	66.7	0.491 [†]
Prior ICS use (%)	48.2	44.4	0.463
Total IgE (IU/mL)	394.93 (192.02–597.84)	176.78 (92.41–445.94)	0.041
PB eosinophil (/μL)	552.5 (134.8–970.2)	230.0 (71.78–577.78)	0.006
ECP (ng/mL)	83.53 (19.49–147.56)	26.55 (7.47–243.25)	0.011

Values are presented as mean±standard deviation or geometric mean (95% confidence interval) unless otherwise indicated.

ICS, inhaled corticosteroid; PB, peripheral blood; ECP, eosinophilic cationic protein.

*Mann-Whitney test. [†]Chi-square test.

Table 2. Lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide measurements among the 2 study groups BHR

Variable	Atopic asthma (n=83)	Nonatopic asthma (n=27)	P-value*
Baseline			
FEV ₁ (pred%)	86.00±14.44	88.24±12.09	0.168
FVC (pred%)	94.67±14.15	93.96±12.69	0.344
FEV ₁ /FVC ratio	81.17±6.09	82.68±8.00	0.775
Postbronchodilator			
ΔFEV ₁ (pred%)	12.00±8.32	10.36±7.75	0.905
FeNO (ppb)	33.9 (27.8–40.0)	16.6 (9.7–23.6)	0.036
PC ₂₀ (mg/mL)	1.24 (0.60–1.87)	4.97 (3.47–6.47)	0.001
BHR to mannitol	32/48 (66.7)	11/15 (73.3)	0.737 [†]
PD ₁₅ (mg)	161.36 (96.12–226.59)	225.34 (169.50–281.18)	0.590
RDR (%/mg)	0.120 (0.043–0.198)	0.074 (0.035–0.144)	0.744
BHR to exercise	45/55 (81.8)	11/18 (61.1)	0.091 [†]
Postexercise maximum decrease in FEV ₁ (%)	31.9 (22.9–40.9)	14.0 (9.4–18.6)	0.015

Values are presented as mean±standard deviation, geometric mean (95% confidence interval), or number (%).

BHR, bronchial hyperresponsiveness; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; pred%, predicted %; FVC, forced vital capacity; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PC₂₀, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁; PD₁₅, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV₁; RDR, response–dose ratio (% fall in FEV₁/cumulative dose of mannitol).

*Mann-Whitney test. [†]Chi-square test.

**Fig. 1.** Number of study subjects who underwent that bronchial provocation tests in atopic asthma group (n=83) (A) and nonatopic asthma group (n=27) (B).

신뢰구간, 192.02–597.84] IU/mL vs. 176.78 [95% 신뢰구간, 92.41–445.94] IU/mL, $P=0.041$), 말초혈액 호산구(552.5/μL [95% 신뢰구간, 134.8–970.2] vs. 230.0/μL [95% 신뢰구간, 71.78–577.78], $P=0.006$), 호산구 음이온 단백(83.53 [95% 신뢰구간, 19.49–147.56] ng/mL vs. 26.55 [95% 신뢰구간, 7.47–243.25] ng/mL, $P=0.011$)은 비아토피 천식군에 비해 아토피성 천식군에서 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1).

2. 폐기능, 호기산화질소와 기관지과민성(Table 2)

폐기능검사인 FEV₁, forced vital capacity (FVC), FEV₁/FVC, 기관지확장 반응치는 두 천식군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 호기산화질소 33.9 (95% 신뢰구간, 27.8–40.0) ppb vs. 16.6 (95% 신뢰구간, 9.7–23.6) ppb, $P=0.036$)는 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 연구에 포함된 110명의 천식 소아 중 63명(아토피성 천식군48명, 비아토피성 천식

군 15명)이 만니톨 기관지과민성검사를 실시하였고 110명의 천식 소아 중 73명(아토피성 천식군55명, 비아토피성 천식군 18명)이 운동유발 기관지과민성검사를 실시하였고 26명(아토피성 천식군 20명, 비아토피성 천식군 6명)이 만니톨 기관지과민성검사와 운동유발 기관지과민성검사를 모두 실시하였다(Fig. 1). 아토피성 천식군에서 만니톨 기관지과민성 양성 소아는 32/48 (66.7%), 비아토피성 천식군에서 만니톨 기관지과민성 양성 소아는 11/15 (73.3%)이었고 만니톨 기관지과민성 양성률은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 아토피성 천식군 중 운동유발 기관지과민성 양성 소아는 45/55 (81.8%), 비아토피성 천식군 중 운동유발 기관지과민성 양성 소아는 11/18 (61.1%)이었고 운동유발 기관지과민성 양성률은 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 만니톨 PD₁₅와 만니톨에 대한 용량 반응비(RDR to mannitol)는 두 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 운동유발시험에서 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 유

Table 3. Correlation coefficients between bronchial hyperresponsiveness and lung function or markers of atopy

Variable	Mannitol PD ₁₅		Maximum decrease in FEV ₁ (%)		Methacholine PC ₂₀	
	<i>r</i>	<i>P</i> -value	<i>r</i>	<i>P</i> -value	<i>r</i>	<i>P</i> -value
FEV ₁	0.215	0.190	-0.246	0.054	0.179	0.074
FVC	0.006	0.972	0.021	0.871	-0.124	0.215
FEV ₁ /FVC ratio	0.395	0.011	-0.263	0.008	0.373	0.002
FeNO	-0.582	<0.001	0.436	0.023	-0.386	0.001
Total IgE	0.057	0.722	0.295	0.068	-0.032	0.772
PB eosinophil	-0.318	0.043	0.536	<0.001	-0.244	0.023
ECP	0.395	0.258	-0.763	0.006	0.271	0.235
Sum of wheal size	-0.233	0.147	0.496	0.060	-0.440	0.101
Sum of the allergen-specific IgEs	-0.307	0.162	0.253	0.041	-0.262	0.086

PD₁₅, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV₁; PC₂₀, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; pred%, predicted %; FVC, forced vital capacity; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PB, peripheral blood; ECP, eosinophilic cationic protein.

r=Spearman correlation coefficients.

의하게 높았고(31.9% [95% 신뢰구간, 22.9–40.9] vs. 14.0% [95% 신뢰구간, 9.4–18.6], $P=0.015$) 메타콜린 PC₂₀은 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 유의하게 낮았다(1.24 [95% 신뢰구간, 0.60–1.87] mg/mL vs. 4.97 [95% 신뢰구간, 3.47–6.47] mg/mL, $P=0.001$).

3. 기관지과민성과 폐기능, 호기산화질소, 아토피 표지, 아토피 정도와의 관계(Table 3)

만니톨 PD₁₅는 FEV₁/FVC ratio ($r=0.395$, $P=0.011$)와 양의 상관관계를 보였고 호기산화질소($r=-0.582$, $P<0.001$), 말초혈액 호산구($r=-0.318$, $P=0.043$)는 의미 있는 음의 상관관계를 보였다. 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 FEV₁/FVC ratio ($r=-0.263$, $P=0.008$)와 음의 상관관계를 보였고 호기산화질소($r=0.436$, $P=0.023$), 말초혈액 호산구($r=0.536$, $P<0.001$)는 의미 있는 양의 상관관계를 보였다. 메타콜린 PC₂₀은 FEV₁/FVC ratio ($r=0.373$, $P=0.002$)와 양의 상관관계를 보였고 호기산화질소($r=-0.386$, $P=0.001$), 말초혈액 호산구($r=-0.244$, $P=0.023$)는 의미 있는 음의 상관관계를 보였다. 만니톨 PD₁₅와 메타콜린 PC₂₀은 SPT 양성 항원 팽진 크기의 합과는 통계적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았고 항원 특이 IgE 합과도 연관성이 없었다. 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 SPT 양성 항원 팽진 크기의 합과는 연관성이 없었으나 항원 특이 IgE 합($r=0.253$, $P=0.041$)과는 양의 상관관계를 보였다.

4. 만니톨, 운동유발, 메타콜린 기관지과민성과의 관계

만니톨 PD₁₅와 메타콜린 PC₂₀은 의미 있는 양의 상관관계를 보였고($n=59$, $r=0.538$, $P<0.001$) (Fig. 2A) 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 메타콜린 PC₂₀과 의미 있는 음의 상관관계를 보였다($n=69$, $r=-0.294$, $P=0.014$) (Fig. 2B). 만니톨 PD₁₅와 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 의미 있는 음의 상관관계를 보였다($n=21$, $r=-0.474$,

$P=0.030$) (Fig. 2C).

고 찰

천식 환자의 호기산화질소(FeNO)는 기도의 호산구성 염증 반응과 비례한다.^{13–15} 이번 연구에서 아토피성 천식 환자군에서 FeNO, 말초혈액 호산구 수가 유의하게 높았다(Table 1). 이러한 결과는 천식 환자와 정상 대조군 대상으로 FeNO 농도를 측정된 결과 아토피성 천식 환자에서 FeNO 농도가 증가한 반면, 비아토피성 천식 환자에서는 정상 대조군과 다르지 않음을 보고한 Ludviks-dottir 등⁶의 연구와 일치한다. 이들은 또한 기관지 조직검사를 시행하여 기도 염증의 양상을 비교했는데, 아토피성 천식군은 호산구, 비만 세포, T 세포로 구성된 염증 세포 양상을 보임에 비해, 비아토피성 천식군은 호중구와 비만 세포로 구성된 양상을 보였다. Cardinale 등¹⁶도 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군보다 FeNO 농도가 유의하게 높음을 보고하였다. 이번 연구 결과 아토피성 천식이 비아토피성 천식보다 호산구성 기도 염증과 더 밀접하게 연관되어 있음을 알 수 있다.

이번 연구에서 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 유의하게 증가되어 있었고(Table 1) 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 FeNO와 말초혈액 호산구 수와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었다(Table 3). 이러한 결과는 기존 여러 연구들에서 천식 소아에서 운동유발 기관지과민성이 호산구 염증과 관련이 있다는 것과 일치한다.^{17–19} 운동유발 기관지수축은 운동을 하고 수분이 지난 후 일시적으로 기도저항이 증가되어 전형적인 천식 증상이 나타나는 현상을 말한다. GINA²⁰ 가이드라인에서는 운동유발성 천식이 천식의 특별한 형태가 아니라 기관지과민성의 한 양상으로 천식의 기본적 특징인 기관지과민성에 의해 운동이 비특이적인 유발 인자로 작용하는 것이라고 하였다. 천식

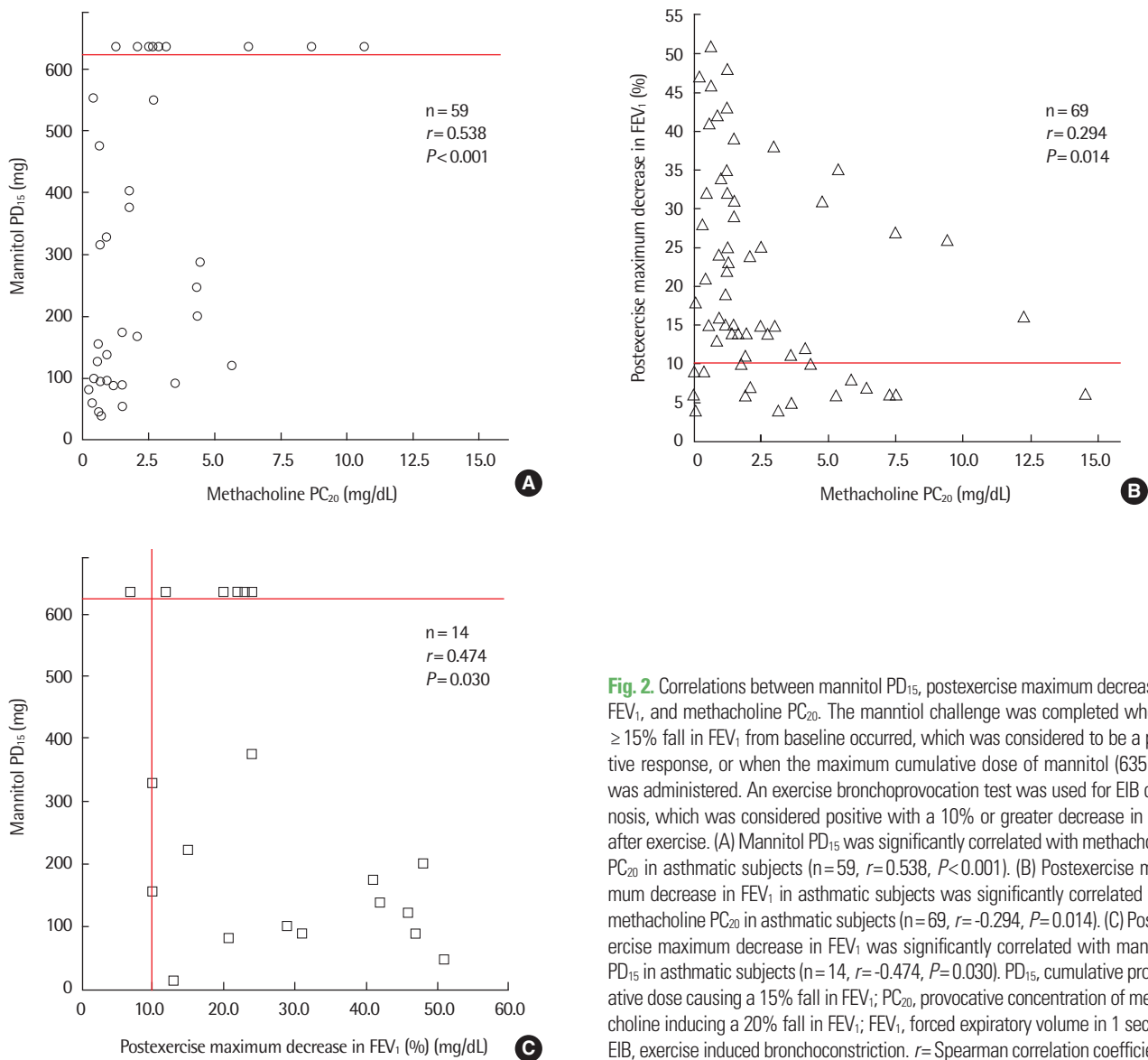


Fig. 2. Correlations between mannitol PD₁₅, postexercise maximum decrease in FEV₁, and methacholine PC₂₀. The mannitol challenge was completed when a $\geq 15\%$ fall in FEV₁ from baseline occurred, which was considered to be a positive response, or when the maximum cumulative dose of mannitol (635 mg) was administered. An exercise bronchoprovocation test was used for EIB diagnosis, which was considered positive with a 10% or greater decrease in FEV₁ after exercise. (A) Mannitol PD₁₅ was significantly correlated with methacholine PC₂₀ in asthmatic subjects ($n = 59$, $r = 0.538$, $P < 0.001$). (B) Postexercise maximum decrease in FEV₁ in asthmatic subjects was significantly correlated with methacholine PC₂₀ in asthmatic subjects ($n = 69$, $r = -0.294$, $P = 0.014$). (C) Postexercise maximum decrease in FEV₁ was significantly correlated with mannitol PD₁₅ in asthmatic subjects ($n = 14$, $r = -0.474$, $P = 0.030$). PD₁₅, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV₁; PC₂₀, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV₁; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; EIB, exercise induced bronchoconstriction. r = Spearman correlation coefficients.

소아에서 운동유발 기관지과민성은 호산구 염증과 관련이 있다고 보고되어 왔는데¹⁷⁻¹⁹ 운동유발 기관지과민성을 동반한 천식 환자군에서 운동유발 기관지과민성을 동반하지 않는 천식 환자군보다 객담에서 호산구 농도가 더 높았으며^{17,18} 천식 소아에서 말초혈액 호산구 수는 운동유발 기관지 과민성의 중등도와 관련이 있었다.¹⁹ 이번 연구에서 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 비록 아토피성 천식 환자군에서 비아토피성 천식 환자군에 비해 통계적으로 의미 있게 높았지만 운동유발 기관지과민성 양성률은 두 군 간에 유의하게 차이가 없었다. 이러한 결과는 운동유발 기관지과민성의 기전에 아토피성 천식 환자군에서 더 높은 빈도로 관찰되는 호산구 염증뿐만 아니라 비아토피성 환자군에서도 관찰되는 비만 세포 염증과 염증 물질인 eicosanoids, 기도 상피세포 등도 중요하게 관여하기

때문으로 생각한다. 운동유발 기관지과민성에 관한 최근의 연구들은 운동유발 기관지수축의 기전을 밝히는데 진전을 이루었다. 운동 후 기관지 평활근의 수축은 기도의 비만 세포 등에서 분비된 CysLTs, PG D2과 같은 eicosanoids와 기도 상피 세포의 lumen으로의 탈락에 의하여 일어남이 밝혀졌다.^{17,21,22}

이번 연구에서 만니톨, 운동유발 기관지과민성의 유병률에 차이가 없으나 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 메타콜린 PC₂₀은 유의하게 낮았고 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 유의하게 높았는데 이러한 차이를 보이는 이유는 기관지과민성의 정도 차이가 아토피 유무보다 특정 항원에 대한 감작(아토피)과 연관되어 있을 가능성이 있다. 126명의 청년 천식 환자들을 대상으로 SPT와 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 연구에서²³ 기관지과민성은 아

토피와 약한 연관성을 보였는데, 항원별로 살펴보면 집먼지진드기에 대한 감작은 기관지과민성과 뚜렷한 연관성을 보였으나 grass나 다른 항원에 대한 감작 여부는 기관지과민성과 연관되지 않았다. Currie 등²⁴은 성인 천식 환자들에서 기관지과민성의 정도에 따른 항원별 감작률을 후향적으로 조사하였는데 메타콜린 PC₂₀이 낮은 군에서 높은 군보다 집먼지진드기 감작 빈도가 유의하게 높았으나, 그 밖의 다른 항원에 대한 감작 빈도는 두 군 사이에서 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 이번 연구에서도 아토피성 천식군의 집먼지진드기의 감작률은 양성률 72% (*D. pteronyssinus* 64.7% and *D. farina* 73.7%)로 높게 보고되어 집먼지진드기에 대한 감작으로 기관지과민성 정도의 차이를 볼 수 있으리라 생각하나 검사한 항원 수가 적어서 기관지과민성 정도와 항원별 감작률의 관계를 보는데 한계가 있었다. 만니톨, 운동 유발 기관지과민성의 유발률에 차이가 없으나 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 메타콜린 PC₂₀은 유의하게 낮았고 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 유의하게 높은 차이를 보이는 또 다른 이유로 아토피 정도와 기관지과민성의 정도의 연관성을 들 수 있다. Suh 등⁸은 천식 환자에서 정량화된 아토피와 기관지과민성의 정도의 연관성을 추구하였는데 메타콜린 PC₂₀은 SPT상 항원 개수 및 팽진 크기 등급의 합과 유의한 변화가 없었던 반면 AMP PC₂₀은 항원 개수 및 팽진 크기 등급의 합 모두에서 유의하게 감소하는 경향을 보고하였다. 저자들은 천식 환자에서 아토피에 의한 기관지과민성에 대한 영향이 메타콜린보다 AMP 과민성에서 그 차이를 보다 잘 드러낼 수 있음을 제시하였다. 이러한 결과는 이번 연구에서 아토피 정도를 나타내는 SPT상 팽진 크기의 합과 메타콜린 PC₂₀, 만니톨 PD₁₅, 운동 후 FEV₁값의 최대 감소와 상관관계를 보이지 않는 결과와는 차이가 있음을 볼 때 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각한다.

기관지유발검사에 이용되는 간접수축제로 운동, eucapnic voluntary hyperpnoea, 고장성 생리 식염수와 만니톨이 있으며 이러한 간접수축제를 이용한 유발검사는 모두 비만 세포의 프로스타글란딘, 류코트리엔, 히스타민 분비와 관련 있다. 만니톨 유발시험은 간접 기관지유발시험으로 분말로 제조된 만니톨을 흡입함으로써 기도 내 삼투압을 증가시킨다. 만니톨 유발시험 동안 비만 세포를 비롯한 기도 내 염증 세포로부터 프로스타글란딘 D₂와 류코트리엔 E₄ 같은 화학매개체를 유도하여 결과적으로 기관지 수축을 일으키게 된다.^{2,25-27} 이번 연구에서 만니톨 PD₁₅는 FeNO와 말초혈액 호산구 수와는 통계적으로 유의한 상관관계가 있었지만(Table 3) 만니톨 기관지과민성 양성률은 두 군 간에 유의하게 차이가 없었고 만니톨 PD₁₅도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1). 비록 간접 수축제에 의한 기관지과민성은 객담에서 호산구 증가와 종종 관련 있지만 항상 호산구가 증가해 있는 것은 아니다. 이는 비만 세포가 가장 중요한 화학매개체의 근원이기 때문이다. PD₁₅으로 표현되는 만니톨 기관지과민성은 흡입용 코티코스테로이드를

투여 받지 않는 천식 환자에서는 객담 내 호산구 수의 분율과 관련성이 있다.²⁸ 그러나 유의한 객담 내 호산구의 증가 없이도 만니톨에 대한 양성 반응이 일어날 수 있는데²⁸ 이는 만니톨 반응의 primary mediator가 prostaglandin (PG) D₂이기 때문이고, PGD₂는 비만 세포로부터 기원한다.²⁹ 따라서 이번 연구에서 비록 비아토피성 천식군에서 아토피성 천식군에 비해 통계적으로 유의한 호산구의 증가가 관찰되지 않지만 만니톨 기관지과민성 양성률은 아토피성 천식군과 비교하여 차이가 없는 것은 만니톨 기관지과민성의 기전에 비아토피성 환자군에서도 관찰되는 비만 세포 염증과 화학매개체 등이 중요하게 관여하기 때문으로 생각한다.

이번 연구는 메타콜린 기관지과민성이 양성인 천식 소아 대상으로 연구를 진행하여 아토피성 천식군, 비아토피성 천식군 모두 기관지과민성은 100% 양성률을 보여 군 간의 차이는 없지만 메타콜린 PC₂₀은 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 유의하게 감소되어 있었다(Table 2). 이번 연구에서 제시한 메타콜린 cut-off수치는 외래에서 접할 수 있는 천식 증상이 있는 대상으로 제한하여 GINA guideline에 따라 16.0 mg/mL로 하여 메타콜린 기관지과민성을 정의하였다. 메타콜린 PC₂₀은 FeNO와 말초혈액 호산구 수와 통계적으로 유의한 상관관계가 있었는데(Table 3), 이러한 결과는 기존 여러 연구들에서 FeNO가 메타콜린 기관지과민성과 관련이 있다는 것과 일치한다.^{13,14}

천식 환자에서 폐기능은 기관지과민성과 연관이 있다. 이번 연구에서도 만니톨 PD₁₅, 운동 후 FEV₁값의 최대 감소, 메타콜린 PC₂₀은 모두 폐기능과 연관성이 있었다(Table 3). 아토피 외에 기관지과민성에 영향을 미칠 수 있는 기저폐기능은 이번 연구에서 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군 사이에 유의한 차이가 없었다(Table 2).

이번 연구에서 만니톨 PD₁₅와 메타콜린 PC₂₀은 의미 있는 양의 상관관계를 보였고 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 메타콜린 PC₂₀와 의미 있는 음의 상관관계를 보였으며 만니톨 PD₁₅와 운동 후 FEV₁값의 최대 감소는 의미 있는 음의 상관관계를 보였다(Fig. 1). 이러한 연구는 기존의 만니톨, 운동, 메타콜린에 대한 기관지과민성이 서로 연관성 있다는 결과와 일치한다.²⁵

이번 연구의 한계점으로는 아토피와 비아토피를 나누는 기준이 혼한 흡입성 알레르겐(집먼지진드기 2종), 개 상피와 고양이 상피, 자작나무, 돼지풀, 곰팡이 1종인 총 6종이어서 비아토피 환자 중 연구에 포함되지 않은 다른 항원에 대하여 양성을 보여 아토피 환자가 비아토피 환자로 분류될 수 있는 문제가 있다. 하지만 2010년 발표된 한국소아에서 전국적 단면연구(nationwide cross-sectional study)로 6-7세, 12-13세 7,829명 대상으로 시행된 피부반응검사의 항원별 감작 유병률 결과를 보면 집먼지진드기 연구에 포함된 6종의 흡입항원으로 전체 sensitization의 85% 이상 반영 가능하므로 아토피 환자가 비아토피 환자로 분류될 가능성은 그리 많지 않을 것으로 생각한다.³⁰ 이번 연구의 대상자 중 흡입용 스테로이드나 류

코트리엔 조절제로 치료받다가 검사 1주일 전에 치료를 중단 후 기관지과민성을 검사한 소아가 포함되었다. 이는 약제가 기관지 염증에 미치는 영향을 완전히 배제하는 데에는 제한적이다. 따라서 추후 연구에서는 천식 조절제 치료를 한번도 받지 않은 환자군을 대상으로 아토피와 호산구 염증, 기관지과민성과의 관계를 알아보고, 천식의 중등도 및 조절 정도에 따른 분석을 곁들인다면 보다 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

천식 소아에서 기관지 염증이 기관지 과민성에 영향을 미치는 기전은 확실하게 밝혀지지 않았다. 이번 연구는 비아토피성 천식군에서 아토피성 천식군에 비해 호산구의 증가가 관찰되지 않지만 만니톨 기관지과민성 양성률과 운동유발 기관지과민성 양성률은 아토피성 천식군과 비교하여 차이가 없는 결과를 보인 것은 천식 소아에서 기관지과민성의 기전에 호산구 염증뿐 아니라 비아토피성 환자군에서도 관찰되는 비만 세포 염증과 화학매개체 등이 중요하게 관여할 수 있음을 시사한다.

REFERENCES

- Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:347-55.
- Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. *Eur Respir J* 2003;22:491-6.
- Koh YY. Relationship between atopy and bronchial hyperresponsiveness. In: Koh YY. Systematic understanding of bronchial asthma: focusing on childhood asthma. Seoul: Seoul National University Press, 2013;274-300.
- Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59:563-8.
- Castro-Rodriguez JA, Navarrete-Contreras P, Holmgren L, Sanchez I, Caussade S. Bronchial hyperactivity to methacholine in atopic versus nonatopic asthmatic schoolchildren and preschoolers. *J Asthma* 2010;47:929-34.
- Lúdvíksdóttir D, Janson C, Björnsson E, Stålenheim G, Boman G, Hedénström H, et al. Different airway responsiveness profiles in atopic asthma, nonatopic asthma, and Sjögren's syndrome. BHR Study Group. *Bronchial hyperresponsiveness. Allergy* 2000;55:259-65.
- Harmanci K, Bakirtas A, Turkas I. Factors affecting bronchial hyperactivity in asthmatic children. *J Asthma* 2008;45:730-4.
- Suh DI, Lee JK, Kim CK, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP) responsiveness, and the presence and degree of atopy in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22(1 Pt 2):e101-6.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
- Steenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58:242-5.
- Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
- Covar RA, Szefer SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469-75.
- Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P, Loffredo MS, Iacoviello G, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:236-42.
- Hallstrand TS, Moody MW, Aitken ML, Henderson WR Jr. Airway immunopathology of asthma with exercise-induced bronchoconstriction. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:586-93.
- Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata K, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:879-84.
- Lee SY, Kim HB, Kim JH, Kim BS, Kang MJ, Jang SO, et al. Eosinophils play a major role in the severity of exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:1161-6.
- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Hallstrand TS, Moody MW, Wurfel MM, Schwartz LB, Henderson WR Jr, Aitken ML. Inflammatory basis of exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:679-86.
- Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:42-8.
- Ferrante E, Corbo GM, Valente S, Ciappi G. Associations between atopy, asthma history, respiratory function and non-specific bronchial hyperresponsiveness in unselected young asthmatics. *Respiration* 1992;59:169-72.
- Currie GP, Jackson CM, Lee DK, Lipworth BJ. Allergen sensitization and bronchial hyper-responsiveness to adenosine monophosphate in asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1405-8.
- Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
- Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Seale JP, Kumlin M. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. *Eur Respir J* 2006;27:944-50.
- Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1120-6.
- Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of

- airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38:43-50.
29. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):25S-30S.
30. Kim J, Hahm MI, Lee SY, Kim WK, Chae Y, Park YM, et al. Sensitization to aeroallergens in Korean children: a population-based study in 2010. *J Korean Med Sci* 2011;26:1165-72.