

청소년기 장기간 천식 관해

고영률

서울대학교 의과대학 서울대학교병원 소아청소년과

Long-term asthma remission during adolescence

Young Yull Koh

Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Asthma is a heterogeneous disorder with a variable course, characterized by episodes of cough, wheezing and shortness of breath, reversible airflow limitation, and bronchial hyperresponsiveness (BHR). It begins early in life in many subjects, and it is well recognized that over 50% of asthmatic children go into long-term clinical remission, defined as the complete absence of asthmatic symptoms and no asthma medication for at least 24 months, during adolescence. Several studies have shown spirometric abnormalities and BHR during clinical remission. It is unknown whether these functional abnormalities, which are supposed to be indicative of asthma severity with respect to symptomatic asthma, reflect persistent airway inflammation or merely indicate residual airway damage or are related to another mechanism such as a familial predisposition. It is likely that the nature of BHR in asthma remission is not same as that in symptomatic asthma. We have shown that the former condition is associated with lower levels of blood eosinophils and eosinophilic cationic protein, a lower degree of bronchial responsiveness to exercise, and a more common formation of plateau on the dose-response curve to high-dose inhaled methacholine (i.e., limited maximal airway narrowing), compared to the latter condition. It is still controversial whether BHR in adolescents with asthma remission is reduced by inhaled corticosteroids. Better understanding of the mechanisms that lead to asthma remission, especially that seen during adolescence, is likely to lead to significant advances in our understanding of asthma pathogenesis, and should provide insights into how remission might be induced with therapy. We still have minimal understanding of the mechanism underlying BHR in adolescents with asthma remission. Elucidation of this mechanism would be an important step towards new perspectives that see remission as the next therapeutic frontier in asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):11-19, 2013)

Keywords: Adolescence, Asthma, Bronchial hyperresponsiveness, Clinical remission

서 론

천식은 처음 발병하여 증상이 발현된 후, 기간이 지나감에 따라 증상이 같은 정도로 지속되기도 하고, 때로는 악화되거나 경감되기도 하는 다양한 경과를 취한다. 또한 일부에서는 장기간에 걸쳐 천식 증상이 더 이상 나타나지 않는 상태를 시현하기도 한다. 천식에 대한 치료 없이, 즉 약제를 사용하지 않으면서, 천식 증상이 장기간 나타나지 않는 상태를 장기간 천식 관해(long-term asthma remission)라 한다. '장기간'의 정의는 연구마다 다르나, 계절적 천식이 있음을 고려하면 최소한 1년 이상의 조건을 필요로 하며, 대부분은 2년 이상인 경우로 정의한다.

이러한 장기간 천식 관해 상태는 청소년 시기에서 뚜렷이 관찰된다. 따라서 소아 천식 환자에서 청소년기에 천식 증상이 지속되는지 또는 관해 상태가 유도되는지 여부는 자연 경과상 중요한 이정표라 할 수 있다. 한편 청소년기 천식 관해 상태의 일부분에서는 폐기능 저하, 기관지 과민성이 존속하며, 또한 기도 염증과 기도 개형의 증거도 제시되고 있다. 이 종설에서는 청소년기 천식 관해 상태의 양상과, 이 상태에서 나타나는 폐기능 저하, 기관지 과민성, 기도 염증, 기도 개형 등이 현증 천식에서와 차이가 있는지, 이들 사이에서 어떠한 연관성이 있는지를 고찰함으로써, 청소년기 장기간 천식 관해 상태의 이해를 돕고자 한다.

Correspondence to: Young Yull Koh

Department of Pediatrics, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine,
101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea
Tel: +82-2-2072-3631, Fax: +82-2-747-5130, E-mail: kohyy@plaza.snu.ac.kr

Received: March 6, 2013 Accepted: March 15, 2013

© 2013 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/3.0/>).

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

장기간 천식 관해의 양상

소아 천식 환자를 성인 연령까지 장기간 추적 관찰한 연구들은 이들 중 16~74%에서 장기간 천식 관해 상태를 보고하고 있다.¹⁾ Jenkins 등²⁾은 7세에 천식으로 진단받은 741명 중 29~36세에서 190명 (25.6%)만이 천식 증상을 호소한다고 보고하면서, 소아 천식 환자들의 일부에서만 성인 연령까지 증상이 지속한다고 기술하였다. Kjellman과 Gustafsson³⁾은 4~14세의 천식 환자 55명을 25~35세 시점까지 추적 관찰하여 9명(16%)에서 최근 1년 동안 천식 관해 상태를 보고하였다. De Marco 등⁴⁾은 44세의 18,873명 자료를 분석하여 천식으로 진단 받은 환자들 중 최근 2년 동안의 천식 관해 상태가 45.8%이었으며, 남자에서 49.5%, 여자에서 41.6%로 남자에서 높아 있음을 보고하였다. Vonk 등의 연구⁵⁾에서는 5~14세 천식 환자 91명을 평균 30년 동안 추적 관찰하여 32~42세 시점에서 47명 (51.6%)이 최근 3년 동안의 천식 관해 상태를 보였다.

이러한 장기간 천식 관해 상태는 이미 청소년 또는 청년 시기에 서부터 뚜렷이 관찰된다. 이 시기의 환자들을 대상으로 한 연구를 보면, Martin 등의 연구⁶⁾에서는 7세 이전에 천명이 시작된 331명 중 14세까지 5번 이상 천명이 223명에서 있었는데, 이들 중 79명(35.4%)이 최근 1년 이상의 천식 관해 상태를 보였으며, Tucson Children's Respiratory Study (TCRS)에서는 사춘기 이전에 천식으로 진단 받은 166명의 천식 환자를 16세(사춘기 이후 평균 4.2 ± 1 년 후)까지 추적 관찰한 결과 69명(42%)에서 사춘기 이후 증상이 소실되었다.⁷⁾ Taylor 등⁸⁾도 176명의 소아 천식 환자 중 18세에 68명(38.6%)에서 최근 1년 동안의 천식 관해 상태가 있었음을 보고하였고, Sekerel 등의 연구⁹⁾에서는 115명의 소아 천식 환자를 평균 11년 동안 추적 관찰하여 61명(53%)에서 1년 이상의 천식 관해 상태를 보였다. 캐나다 Ontario 주에서 1994년에 출생하여 6세 이전에 천식으로 진단 받은 34,216명에서, 12세까지 천식으로 인한 병원 방문이 필요 없었던 경우가 48.6%이었다.¹⁰⁾ 한편 Childhood Asthma Management Program (CAMP) 연구에서는 이보다 훨씬 낮은 천식 관해율을 보고하였다.¹¹⁾ 이 연구에서는 4~6년간의 budesonide/cromolyn/위약 치료 후 4년간의 관찰 기간 중 마지막 1년 동안(13~22세) 천식 상태를 remitting (no asthma activity in the last year), persistent (asthma activity in the last year), periodic (neither remitting nor persistent)으로 구분하였는데, 각각 6%, 55%, 39%의 분포를 보였다. 이와 같이 낮은 관해율은 이전의 다른 연구들이 환자/보호자의 기억에 의존했던 것에 반해 자주(1년에 4회) 면담을 통해 상태를 파악하였기 때문이며, 또한 상당히 넓은 범위로 천식의 활동성(activity)을 인정하였기 때문이다. 다만 이 연구에서 persistent군이나 periodic군에서도 천식의 심한 정도는 과거 투약 기간에 비하여 훨씬 경감되어 있었다. 이와 같이 천식 관해 상태가 사춘기-청소년 시기에 많이 이루어진다는 증거는 연령에 따른 천식 유

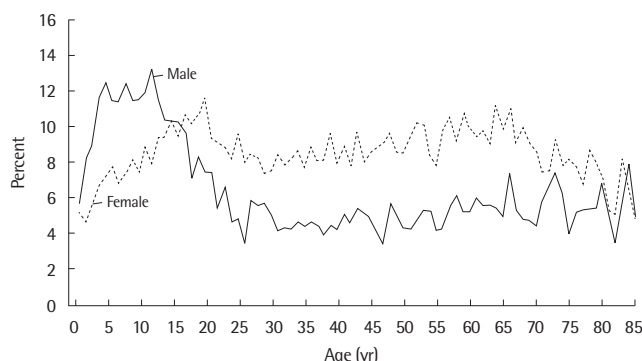


Fig. 1. Prevalence of current asthma among males and females aged 1–85 years, by age: United States, annual average 2001–2009. Adapted from Centers for Disease Control and Prevention.¹²⁾

병률의 분포에서도 드러난다. 최근의 미국 인구 통계 자료에서 천식 유병률이 15~20세 경에, 특히 남자에서, 현저히 저하되는 현상이 보고되었는데(Fig. 1),¹²⁾ 이는 성인 연령에서 새로 발생하는 천식이 있다는 점을 감안하면, 사춘기-청소년 시기에 확연히 천식의 관해가 유도됨을 가리킨다.

이와 같이 소아 천식 환자의 50% 내외는 청소년 또는 성인 연령에서 장기간 관해 상태를 보이는데, 그렇다면 천식 증상의 지속(persistent) 또는 관해 상태를 유도하는 요인이 무엇인가? 많은 연구들은 소아기 천식에서 폐기능의 감소가 심한 경우, 기관지 과민성의 정도가 심한 경우, 천명의 빈도가 자주 있는 경우, 혈중 호산구 수가 많은 경우 등이 천식 증상 지속 상태의 위험인자로 제시하고 있다.¹⁾ 이는 소아기 천식의 중증도가 높을수록, 천식 증상이 지속될 가능성이 많음을 가리킨다. 또한 아토피, 특히 집먼지진드기에 대한 감작 상태가 관해를 유도하는데 저해 요인으로 작용하며, 부모가 천식이 있는 경우에도 천식 증상의 지속 상태로 유도하는 경향이 있다.^{2,13)} 남자에서 여자보다 천식 관해 상태 비율이 높는데,^{4,9)} 이는 천식 환자가 소아 연령에서는 남자가 여자에서보다 많으나, 청소년기를 지나면서 성비가 역전하는 현상(Fig. 1)에서도 짐작할 수 있다. TCRS에서는 청소년기에 천식 증상을 지속시키는 요인으로 다른 요인들(천명의 빈번함, 아토피, 부비동염)과 함께 비만을 제시하였다.⁷⁾ 발병 연령도 중요한 것으로 보이는데 De Marco 등⁴⁾은 천식 관해율을, 10세 이하에서 발병한 환자의 62.8%, 20세 이상에서 발병한 환자의 15.0%로 보고하였다. 이는 소아 천식에서 성인 천식에서보다 예후가 좋다는 사실에 부합하는 소견이다. CAMP 연구에서 budesonide군, cromolyn군, 위약군 사이에 remitting/persistent/periodic의 세 가지 상태 비율이 다르지 않게 나타난 것¹¹⁾은 inhaled corticosteroid (ICS) 등의 천식치료가 천식 관해 상태로의 유도에 별로 영향을 미치지 않는다는 점을 시사하며, 이는 ICS가 항염증제로서 천식의 치료에 중요하며, 특히 초기 치료의 이점이 강조되지만, ICS를 중단한 후 장기적으로 폐기능 등 자연 경과를 호

전시킨다는 증거는 부족하다는 소견¹⁴⁾과 부합한다.

폐기능 저하와 기관지 과민성

장기간의 임상적 관해 상태에서 천식 증상이 오랫동안 나타나지 않았다면, 폐기능이 정상범위로 회복되고, 기관지 과민성도 소실될 것이라 예측할 수 있지만, 많은 연구들에 의해 실체는 그렇지 않다는 것이 밝혀져 있다. Boulet 등¹⁵⁾은 2년 이상 천식치료제 없이 무증상 시기를 경험한 18세부터 61세 사이의 30명 중 21명에서 폐기능이 저하되거나 기관지 과민성이 지속함을 보고하였다. Van den Toorn 등의 연구¹⁶⁾에서는 1년 이상 임상적 관해 상태의 18-25세 환자 21명에서 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)이 정상 대조군보다 저하되어 있고, 이들 중 11명에서 기관지 과민성이 있었다. Obase 등의 연구¹⁷⁾에서는 10년 이상 천식 관해 상태의 25세 전후 환자 23명 중 20명에서 기관지 과민성이 있었으며, Komatsu 등¹⁸⁾은 5년 이상 임상적 관해 상태의 24명 환자에서 maximal midexpiratory flow (MMEF), forced expiratory flow at 75% of forced vital capacity (FEF₇₅)가 정상 대조군에 비해 저하되고 있고 이들 중 12명(50%)에서 기관지 과민성이 있었는데, 기관지 과민성이 있는 군에서 없는 군보다 소아기 천식 유병 기간이 길고, 관해 기간은 짧았음을 보고하였다. Yoshikawa와 Kanazawa¹⁹⁾도 3년 이상 천식 관해 상태 19세 전후의 환자 24명에서 FEV₁, MMEF가 정상 대조군보다 낮고, 이들 중 18명에서 기관지 과민성이 있음을 보고하였다. Gruber 등²⁰⁾은 치료 종료 후 1년 이상 무증상 시기를 경험한 7.7-19.2세 환자 118명을 아토피(n=81)와 비아토피(n=37)로 구분하였는데 아토피군에서 비아토피군보다 기관지 과민성이 잔존하는 경우가 유의하게 높았으며(41/81 vs. 7/37, $P=0.001$), 아토피군에서 비아토피군보다 FEF₂₅가 유의하게 낮았다. 이는 아토피 유무가 천식 관해 상태를 유도하는데 중요한 요인임과 동시에, 관해 상태에서 기관지 과민성의 유무를 결정하는데도 중요한 변수임을 시사하였다.

이와 같이 천식 관해 상태에서 폐기능 저하/기관지 과민성의 존재가 있는 것이 알려지면서 일부 연구에서는 관해 상태 중 단순히 증상이 없는 상태를 임상적 관해(clinical remission), 폐기능 저하/기관지 과민성도 없는 상태를 완전 관해(complete remission)로 구분하고 있다. Panhuysen 등²¹⁾은 13-44세의 환자 181명을 평균 25년 추적 관찰하여 41%가 증상이 없는 상태, 즉 임상적 관해가 있었지만 11%만이 기관지 과민성과 폐기능 저하가 없는, 즉 완전 관해 상태였다고 보고하였다. Vonk 등의 연구²²⁾에서 52%를 차지한 임상적 관해 환자 중 43%, 즉 전체 환자 중 22%가 완전 관해 상태였으며, Sekerel 등의 연구⁹⁾에서는 전체 53%의 임상적 관해 상태의 환자 중 27%가 완전 관해 상태였고, 나머지 26%에서는 폐기능 저하 또는 기관지 과민성이 있었다. Broekema 등²³⁾은 50세 전후의 천식 환자 165명을 분류하여 62명이 최근 3년 이상의 임상적 관해 상태였으

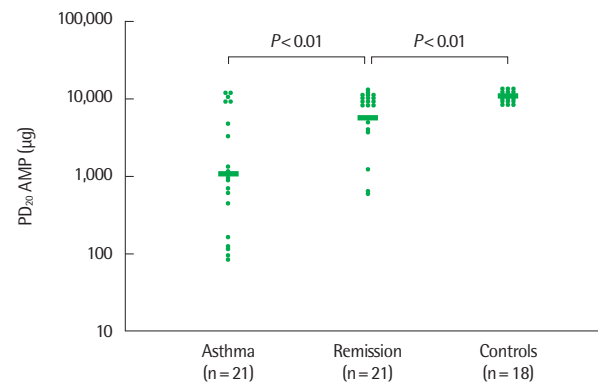


Fig. 2. PD₂₀ AMP (micrograms, not cumulative) values of currently asthmatic subjects, of subjects in clinical remission of atopic asthma, and of healthy controls. Nonresponders are arbitrarily given a value of twice the highest dose administered. Horizontal bars represent geometric mean values. The y axis shows PD₂₀ AMP values logarithmically. AMP, adenosine 5'-monophosphate. Reprinted from van den Toorn et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:953-7, with permission of American Thoracic Society.¹⁶⁾

며, 이들 중 18명이 기관지 과민성이나 폐기능 저하가 없는 완전 관해 상태였다고 보고하였다. 이와 같이 모든 연구에서, 전체 임상적 관해 상태의 50% 이하에서 완전 관해 상태가 있다는 보고를 하고 있는데, 이는 대체로 천식 관해 상태의 50% 이상에서는 폐기능 저하 또는 기관지 과민성이 잔존함을 가리킨다.

기도 염증 및 기도 개형

많은 연구들에서 천식의 또 다른 특징, 즉 기도 염증 또는 기도 개형 또한 천식 관해 상태에서 지속한다고 보고하고 있다. Van den Toorn 등¹⁶⁾은 21명의 임상적 관해 환자에서 호기 산화질소(fraction of exhaled nitric oxide, FeNO) 농도가 정상 대조군보다 높았고 현증 천식 환자군과 비슷하였으며, adenosine 5'-monophosphate (AMP) PD₂₀은 정상 대조군보다 낮았지만, 현증 천식 환자군보다 높아있음을 보고하였다(Fig. 2). 이들은 후속 연구²³⁾에서 기관지 생검을 시행하였는데 기관지 내 호산구, T세포, 비만세포, IL-5, 혈액 내 호산구 수가 임상적 관해군에서 정상 대조군에 비해 높아 있었으며, 망상 기저막(reticular basement membrane)도 비후되어 있어(Fig. 3) 기도 개형의 증거가 있음을 보고하였다. 그러나 이들 지표에서 현증 천식 환자군보다는 낮은 경향성이 있어서, 기도 염증과 기도 개형이 현증 천식 환자의 수준에는 미치지 못함을 보여주었다. Obase 등¹⁷⁾은 23명의 천식 증상이 10년 이상 없었던 대학생 환자 23명에서 유도 객담 소견상 호산구 수, eosinophil cationic protein (ECP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), granulocyte macrophage-colony stimulating factor가 정상 대조군보다 높았으며, 경증 현증 천식 환자군보다는 통계적으로 유의하지는 않았지만 낮아 있음을 보고하였다(Table 1). Hara 등의 연구²⁴⁾에서도 10년 이상 무

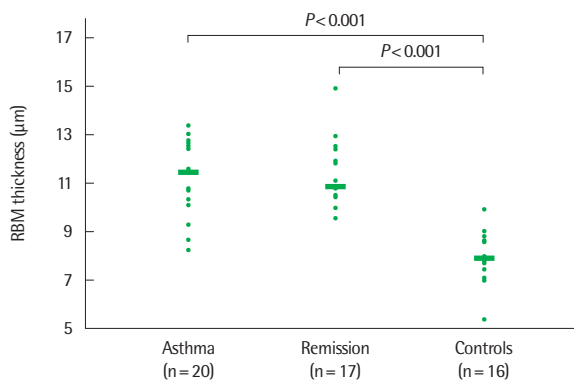


Fig. 3. Thickness of the reticular basement membrane (RBM) in biopsy specimens from currently asthmatic subjects, subjects in clinical remission of atopic asthma, and healthy control subjects. Horizontal bars represent median values. Reprinted from van den Toorn et al. *Am J Respi Crit Care Med* 2001;164:2107-13, with permission of American Thoracic Society.²³⁾

Table 1. Sputum markers in each group of subjects

Cell differences	Mild asthmatics	Asymptomatic asthmatics	Healthy individuals
Eosinophils %	2.57 (11.5–39.9)*	13.6 (7.3–19.8)*	0.6 (0.3–1.5)
Neutrophils %	3.9 (2.2–5.6)	5.3 (4.0–6.6)	2.9 (2.0–3.7)
Lymphocytes %	0.6 (0.1–1.1)	0.4 (0.1–0.7)	0.3 (0.0–0.5)
Macrophages %	73.5 (66.0–81.0)	81.6 (75.8–87.5)	96.3 (95.0–94.6)
ECP (μg/L)	234 (84–383)*	109 (84–256)*	16 (9–24)
TNF-α (pg/mL)	69.3 (38.2–100.4)*	43.8 (29.4–58.3)*	4.0 (2.8–5.2)
GM-CSF (pg/mL)	19.9 (7.1–32.6)*	14.5 (10.1–18.9)*	32 (1.9–4.5)

Values are presented as mean (95% confidence interval).

ECP, eosinophil cationic protein; TNF, tumor necrosis factor; GM-CSF, granulocyte macrophage-colony stimulating factor.

* $P \leq 0.01$ vs. healthy individuals.

Reprinted from Obase et al. *Allergy* 2003;58:213-20, with permission of John Wiley & Sons.¹⁷⁾

증상 천식 환자 31명의 객담 내 호산구 수가 현증 천식군과 정상 대조군의 중간에 해당한다고 보고하였다. Komatsu 등의 연구¹⁸⁾에서도 임상적 관해 상태의 24명에서 객담 호산구 수가 정상 대조군보다 높았으며, 객담 호산구 3% 이상을 기준으로 하는 호산구 증가는 8명(33%)에서 발견되었다. 또한 FeNO 농도가 정상 대조군보다 높았다. 이 연구에서는 현증 천식군이 포함되어 있지 않아 비교할 수는 없었다. Volbeda 등²⁵⁾은 50세 전후의 천식 완전 관해군과 현증 천식 환자군의 비교에서 기저치 객담 내 호산구 수는 차이가 없었지만, AMP 유발검사에 의한 호산구의 증가는 차이를 보여서, 현증 천식 환자군에서는 유의한 증가가 있었던 반면 천식 완전 관해군에서는 증가를 보이지 않았다. 이는 천식 관해 상태와 현증 천식 사이에 미세하지만 기도 염증의 차이를 보여주는 자료라 할 수 있다. Broekema 등의 연구²²⁾에서 객담 내 호산구 수는 관해 환자와 현증 천식 환자 사이에 차이가 없었으나, 객담 ECP는 완전 관해군에서 현증 천식 환자군에 비해 유의하게 낮았으며, 기도 개형 소견은 관

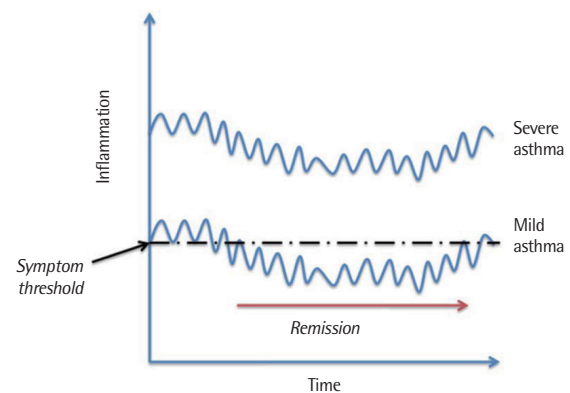


Fig. 4. Theoretical relationship between the severity of inflammation and the likelihood of developing a remission over time. The vertical axis refers to 'inflammation', but this could be used inter-changeably with other measures of asthma that fluctuate over time such as 'airflow obstruction' or 'airway hyper-responsiveness'. Reprinted from Upham and James. *Pharmacol Ther* 2011;130:38-45, with permission of Elsevier.¹⁾

해군과 현증 천식군 사이에 차이가 없었다. 이 연구는 정상 대조군이 포함되어 있지 않아 관해군에서 염증 및 기도 개형이 증가해 있는지 여부를 평가할 수는 없었다. 이러한 연구들을 종합하여 보면, 기도 염증과 기도 개형은 천식 관해 상태에서 대체로 정상 대조군보다 증가되어 있으나 현증 천식보다는 그 정도가 덜 한 것으로 보인다. 이에 따라 천식 관해는 기도 염증 또는 폐기능 저하, 기관지 과민성 등의 정도가 천식 증상을 나타내는 역치(threshold)에 미치지 못하는 상태에서 나타나는 현상이라는 가설이 제기될 수 있다(Fig. 4).¹⁾

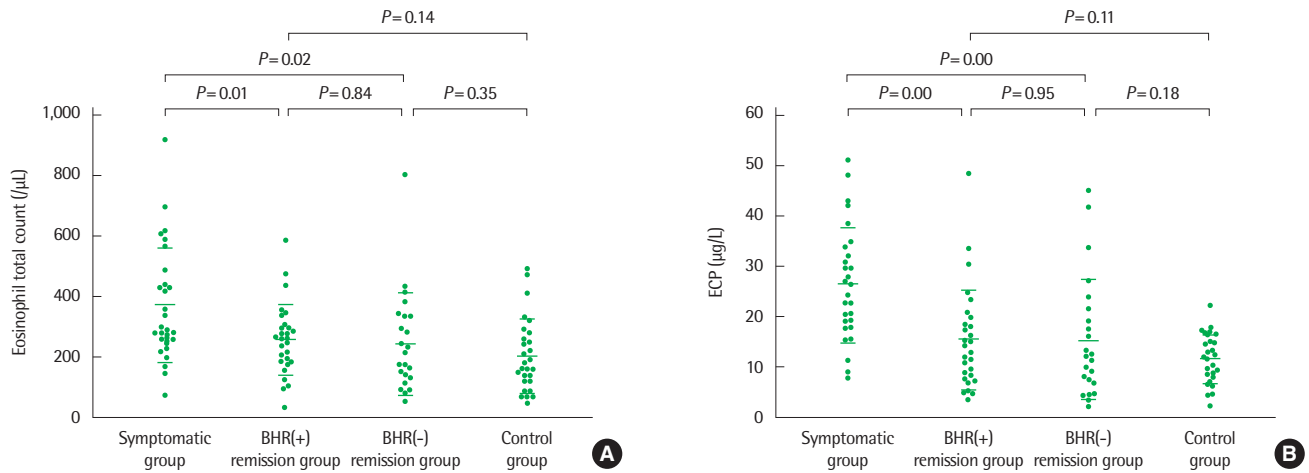
천식 관해 상태의 기관지 과민성이 기도 염증 또는 기도 개형과 관련이 있는가?

천식 관해 상태에서 기도 염증 또는 기도 개형의 소견이 있다면, 천식 관해 상태의 기관지 과민성에서 이들과의 연관성이 있을 것이라 추정할 수 있으나, 이에 대한 연구 결과는 서로 일치하지 않고 있다. Obase 등의 연구¹⁷⁾에서 천식 관해 상태의 23명 중 20명에서 기관지 과민성을 나타내어, 기관지 과민성 유무에 따라 두 군을 통계적으로 비교할 수는 없었지만, 23명에서 methacholine PC₂₀과 객담 내 호산구 수 또는 TNF-α 농도가 서로 유의한 상관성을 보여, 기관지 과민성이 기도 염증과 연관되어 있음을 시사하였다. Komatsu 등의 연구¹⁸⁾에서는 기관지 과민성이 있는 관해군에서 기관지 과민성이 없는 군에 비해 객담 내 호산구 수가 유의하게 높음을 관찰하였다.

필자 등²⁶⁾은 청소년기 장기간 관해 상태에서 기관지 과민성이 지속되어 있는 37명의 환자에서 무작위로 budesonide 400 μg 1일 2회 투여 (n=19)와 위약(n=18)을 9개월간 투여하고 methacholine PC₂₀

Table 2. Methacholine PC₂₀ values before and after treatment in the studied groups²⁶⁾

Group	Baseline	After treatment		
		3 mo	6 mo	9 mo
Budesonide	3.55 (1.91–6.61)	3.80 (1.51–9.55)	4.57 (1.66–12.59)	5.01 (2.04–12.30)
Placebo	3.63 (2.09–6.31)	3.98 (1.82–8.71)	4.27 (1.91–9.55)	5.01 (2.04–12.30)
Symptomatic	3.55 (2.24–5.62)	9.55 (4.57–19.95)	12.59 (6.76–23.44)	14.13 (7.08–28.18)

**Fig. 5.** Scatter plot of peripheral blood eosinophil total counts (A) and serum concentrations of eosinophil cationic protein (ECP) (B) in the four groups studied. Horizontal bars represent means \pm standard deviation. Reprinted from Koh et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:297–302, with permission of Elsevier.²⁸⁾

의 변화를 분석하였다. 그 결과, 위약군뿐만 아니라 budesonide군에서도 투약 전에 비해 3, 6, 9개월에 각각 PC₂₀의 유의한 변화가 없었다. 이는 동일한 용량의 budesonide를 투여한 후 현증 천식 환자(n=19)에서의 methacholine PC₂₀의 유의한 증가와 대비되었다(Table 2). 이와 같은 결과는 관해 상태의 기관지 과민성이 ICS에 의해 변화하지 않은 것이 ICS의 용량, 기간이 충분하지 못한 것에 기인하지 않았음을 가리킨다. 이와 같은 결과로써 필자 등은 관해 상태의 기관지 과민성이 기도 염증과 관련이 없고, 장기간의 기도 염증에 따른 기도 개형과 같은 구조적인 변형 또는 가족적 성향과 관련이 있을 것이라는 가설을 제시하였다. 필자 등²⁷⁾은 이에 따라 청소년기 관해 환자를 기관지 과민성 유무에 따라 구분하여, 이들의 부모에서 기관지 과민성을 측정하여, 관해 상태의 기관지 과민성이 가족적 성향에 따라 표현될 것이라는 가설을 세우고 이를 검증하였다. 결과, 기관지 과민성이 있는 환자들의 부모들에서 기관지 과민성이 없는 환자들의 부모들보다 기관지 과민성의 빈도 및 기관지 반응도가 유의하게 높아있음을 관찰하였다. 이는 청소년기 관해 상태의 기관지 과민성은 가족적 성향이 중요한 요인임을 시사하였다. 필자 등²⁸⁾은 또한 기관지 과민성이 있는 관해 환자, 기관지 과민성이 없는 관해 환자, 현증 천식 환자, 정상 대조군 사이에서 혈액 호산구 수와 혈청 ECP를 비교하였다. 결과, 호산구 수 및 ECP는 관해 환자 중 기관지 과민성이 있는 군과 기관지 과민성이 없는 군 사이에 차이가 없었으며, 이 두 군에서는 정상 대조군과는 차이가 없고,

현증 천식군 보다는 유의하게 낮아있음을 관찰하였다(Fig. 5). 이는, 비록 혈액 내 염증 지표로써 기도 염증을 평가하는데는 한계가 있지만, 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 기도 염증에 기인하지 않음을 시사하였다. 위와 같은 연구 결과들은 청소년기 장기간 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 기도 염증과 무관하다는 점을 부각시키는 동시에, 천식 관해 상태에서 기도 염증이 존재한다는 다른 연구 결과들에 강력히 의문을 제기하는 소견이다. 이와 같이 연구 결과가 상충되는 이유는 명확하지 않지만, 첫째 대상 연령이 다른 연구들^{17,18)}에서는 청년 내지 장년 등의 성인인데 반하여 필자 등의 연구^{26,28)}에서는 청소년에 국한하였으며, 둘째 필자 등의 연구^{26,28)}에서는 천식 관해 상태 판정을 정기적인 면담(3개월 내지 6개월 간격)으로 확인하였으나 다른 연구들^{17,18)}에서는 후향적으로 기억에 의존하여 대상 환자를 모집함으로써 천식 관해 상태 정의의 엄격함에 차이가 있었기 때문이라 추정된다. 또한 연구 대상에서 천식과 흔히 동반되는 알레르기비염의 합병 여부도 중요했을 것으로 생각된다. 왜냐하면 알레르기비염 환자들에서도 기도 염증의 소견이 어느 정도는 나타나기 때문이다.²⁹⁾ 필자 등의 연구^{26,28)}에서는 알레르기비염이 합병된 경우 연구 대상에서 가능한 한 배제하였다. Broekema 등의 연구²²⁾에서도 기관지 과민성 유무에 따라 천식 관해 환자에서 혈액과 객담의 호산구 수가 차이가 없었으며, 다만 기관지 생검상 eosinophil peroxidase 염색 호산구 수에서 근소한 차이를 보여 호산구의 활성화에는 차이가 있을 가능성을 기술하였

다. 이 연구에서는 기도 개형의 지표가 기관지 과민성 유무에 따라 천식 관해 환자에서 차이가 없었으며, 이들 환자에서는 현증 천식 환자보다 유의하게 작게 측정되어 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 기도 개형에 기인하지 않음을 시사하였다.

천식 관해 상태의 기관지 과민성이 현증 천식에서와 같은가?

장기간 천식 관해 상태 환자의 일부에서 기관지 과민성이 지속된다면, 이러한 환자의 기관지 과민성은 현증 천식 환자에서와 같은가? 즉 천식 기도의 다른 특징, 기관지확장제 반응이나 폐기능의 일중 변동률 또는 최대기도반응의 증가의 소견이 현증 천식과 비교하면 어떤가? Boulet 등¹⁵⁾의 연구에서 천식 관해 상태에서 기관지확장제 반응과 peak expiratory flow rate (PEFR)의 일중 변동률은 정상 대조군보다 증가되어 있었다. 그러나 현증 천식 환자군이 포함되어 있지 않아서 이들과의 비교는 이루어지지 않았다. 필자 등³⁰⁾은 청소년기 장기간 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 현증 천식 환자에서와 같은 정도의 최대기도반응과 동반하는지 여부를 알아보고자, 기관지 과민성이 있는 천식 관해 상태의 청소년 46명과 현증 천식 청소년 44명에서 최대기도반응을 측정하였다. 결과 천식 관해 상태에서는 34명(73.9%)에서, 현증 천식에서는 19명(43.2%)에서 ($P < 0.01$) 각각 최대반응평행을 보였으며, 이들을 포함하여 전체

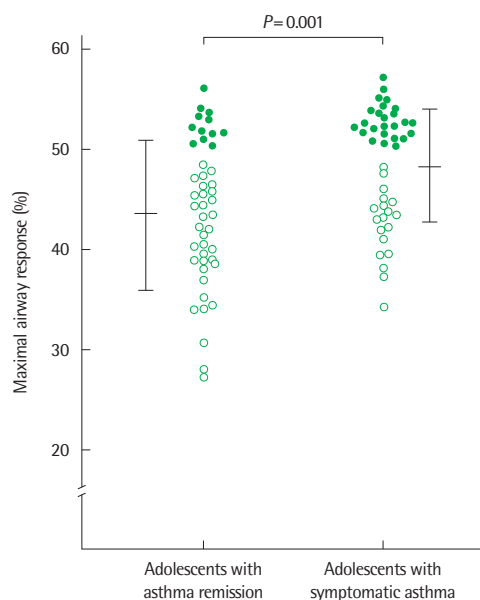


Fig. 6. Comparison of maximal airway response to methacholine between adolescents with asthma remission and adolescents with symptomatic asthma. Open circle: subject with a maximal response plateau; closed circle: subject with forced expiratory volume in 1 second fall > 50% without a plateau. Horizontal bars represent mean \pm standard deviation. Reprinted from Koh et al. Chest 2002;122:1214-21, with permission of American College of Chest Physicians.³⁰⁾

대상에서 최대기도반응은 천식 관해 상태에서 $44.0\% \pm 7.2\%$ 로서, 현증 천식 환자에서의 $48.6\% \pm 5.8\%$ 보다 유의하게 낮았다(Fig. 6). 이와 같은 최대기도반응은 ICS에 의해 변화되지 않았다. 즉 6개월 간의 budesonide에 의해 천식 관해 상태의 최대기도반응은, 위약 투여와 마찬가지로 투약 전에 비해 유의한 변화가 없었는데, 이는 현증 천식 환자의 최대기도반응이 유의하게 감소한 것과 대비되었다(Fig. 7). 이와 같은 결과는 필자 등의 이전 연구²⁶⁾에서 PC₂₀으로 표현되는 기관지 과민성이 ICS에 반응하지 않는다는 소견과 더불어, 천식 관해 상태의 최대기도반응 또한 기도 염증과 연관성이 없음을 시사하였다. 필자 등³¹⁾은 이어서 최대기도반응과 비례한다고 알려진 ΔFVC (percentage fall in forced vital capacity [FVC] at the methacholine PC₂₀)의 차이가 있는지도 검정하였다. 40명의 현증 천식 청소년과 80명의 천식 관해상태 청소년에서 methacholine 유발검사를 시행하여 천식 관해 상태 청소년을 기관지 과민성이 있는 44명과 기관지 과민성이 없는 36명으로 구분하였다. 이들의 ΔFVC 를 비교한 결과, 기관지 과민성이 있는 관해 환자와 기관지 과민성이 없는 관해 환자 사이에는 ΔFVC 가 유의한 차이가 없는(12.8% ; 95% confidence interval [CI], 11.5–14.1 vs. 11.5%; 95% CI, 10.2–12.8; $P = \text{not significant}$) 반면, 이들 두 군보다 현증 천식 환자에서는 유의하게 높았다(15.5% ; 95% CI, 14.1–16.9) ($P < 0.05$) (Fig. 8). 이와 같은 결과들은, 천식 관해 상태의 기관지 과민성의 성상이 현증 천식에서의 기관지 과민성과 동일하지 않음을 시사하였다. 필자 등³²⁾은 또한 천식 관해 상태의 기관지 과민성에서 PEFR 일중 변동률과 운동유발성 기관지 수축의 정도가 현증 천식 환자 및 정상 대조군과 비교하여 어떠한지 알아보았다. PEFR 일중 변동률은 천식 관해 상태($10.0\% \pm 4.7\%$)에서 정상 대조군($5.9\% \pm 2.4\%$)보다 유의하게 높았으나, 현증 천식 환자군($12.1\% \pm 6.4\%$)에 비해서는 유의한 차이는 없었다(Fig. 9). 이는 비록 천식 증상이 없는 경우에도 기관

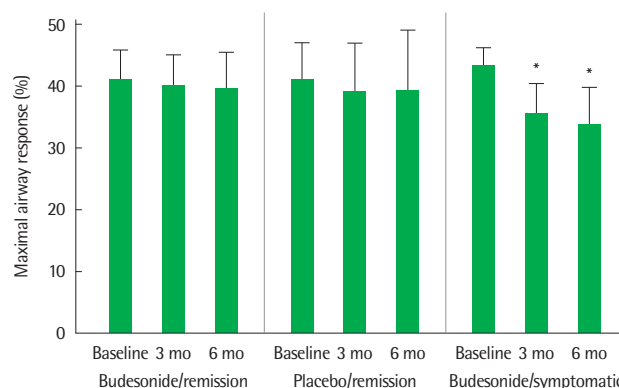


Fig. 7. Levels of maximal airway response before (Baseline), and after 3 months (3 mo) and 6 months (6 mo) of treatment for the three groups (budesonide/remission group, $n = 15$; placebo/remission group, $n = 15$; budesonide/symptomatic group, $n = 17$). Mean and 1 standard deviation are shown. * $P < 0.01$ compared to the value before treatment. Reprinted from Koh et al. Chest 2002;122:1214-21, with permission of American College of Chest Physicians.³⁰⁾

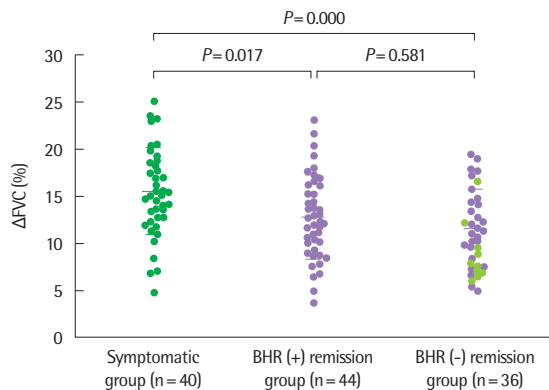


Fig. 8. Δ FVC values of the three study groups. Horizontal bars represent mean \pm standard deviation. Δ FVC, % decrease in forced vital capacity at the methacholine PC_{20} ; BHR, bronchial hyperresponsiveness: methacholine $PC_{20} < 16$ mg/mL. ●, subjects with symptomatic asthma; ●, subjects with asthma remission and a $PC_{20} < 100$ mg/mL; ●, subjects with asthma remission and a $PC_{20} > 100$ mg/mL. Reprinted from Yoo et al. Chest 2006;129:272-7, with permission of American College of Chest Physicians.³¹⁾

지 과민성이 있는 경우 PEF 일중 변동률이 증가할 수 있다는 다른 연구 결과들에 부합하였다. 즉, 알레르기비염 환자 중 기관지 과민성이 있는 환자군에서 기관지 과민성이 없는 환자군에 비해 PEF 일중 변동률이 높으며,³³⁾ 무증상 기관지 과민성이 있는 개체들에서도 PEF 일중 변동률이 높았다³⁴⁾는 보고가 있다. 반면 운동 유발성 기관지수축 정도는 천식 관해 상태($7.4\% \pm 3.9\%$)에서 정상 대조군($6.0\% \pm 2.7\%$)과 유사하였으며, 이들 군에서 현증 천식군($22.3\% \pm 10.5\%$)보다는 유의하게 낮았다(Fig. 10). 이와 같은 결과는 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 현증 천식에서의 기관지 과민성과 달리 운동유발 기도반응과 동반되지 않음을 가리킨다. Mochizuki 등³⁵⁾은 천식 관해 청소년과 현증 천식 청소년에서 기관지 과민도(bronchial sensitivity)의 지표로 threshold of methacholine (D_{min})을, 기관지 반응도(bronchial reactivity)의 지표로 slope of methacholine (S_m)을 각각 측정하여 이들을 비교한 결과 D_{min} 은 두 군이 비슷하였지만, S_m 은 관해군에서 현증 천식군보다 유의하게 낮았으며, 이에 따라 기관지 반응도의 차이가 있음을 보고하였다. Broekema 등²²⁾의 보고에서는 기관지확장제에 대한 반응이 완전 관해군과 기관지 과민성이 있는 관해군 사이에는 차이가 없고, 현증 천식군보다는 유의하게 낮았다. 이 결과는 기관지확장제 반응이 천식 관해 상태에서 정상인보다 증가되었는지는 알 수 없지만 천식 관해 상태의 기관지 과민성이 현증 천식에서의 기관지 과민성과 동일하지 않다는 결과로 해석할 수 있다.

치료의 필요 여부

몇몇의 연구들은 천식이 관해 상태에 있다가 일부에서는 상당한 기간이 지나서 증상이 재발(relapse)한다는 보고를 하고 있다. Mar-

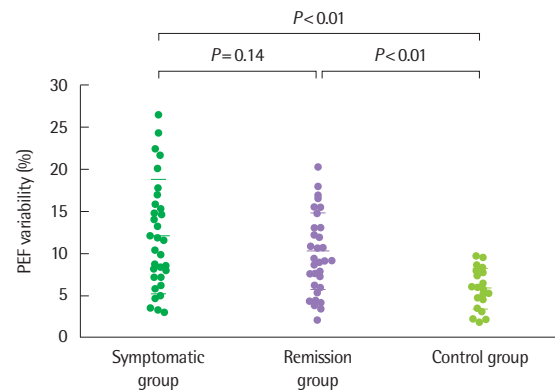


Fig. 9. Peak expiratory flow (PEF) variability in the three study groups. Horizontal bars represent means \pm standard deviation. Reprinted from Koh et al. J Asthma 2005;42:17-23, with permission of Informa plc.³²⁾

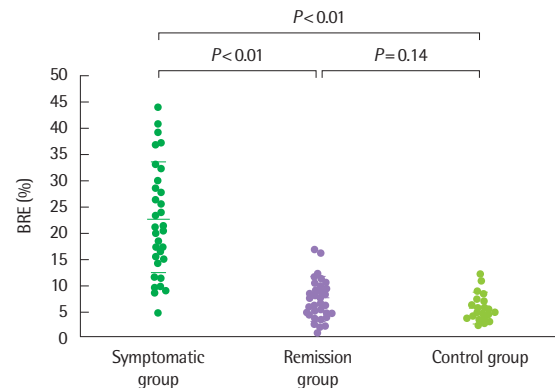


Fig. 10. Bronchial response to exercise (BRE) in the three study groups. Horizontal bars represent means \pm standard deviation. Reprinted from Koh et al. J Asthma 2005;42:17-23, with permission of Informa plc.³²⁾

tin 등⁶⁾은 14세에서 관해 상태를 나타냈던 환자의 약 45%에서 21세까지 천식 증상의 재발이 있었음을 보고하였고, Sears 등¹³⁾의 연구에서는 9-11세 사이에 천명이 있었던 257명 중 26세 때까지 추적하여 89명은 증상이 지속하고, 76명은 관해 상태를 지나 다시 재발하였고, 92명은 관해 상태를 유지하였다. Taylor 등⁸⁾은 18세까지 관해 상태에 있었던 환자의 약 1/3이 26세까지 재발하였음을 보고하였다.

이와 같이 청소년기 장기간 관해 상태가, 비록 논란이 있지만, 기도 염증 또는 기도 개형과 관련이 있으며, 향후 증상 재발의 가능성이 있다면, 이에 대한 대책이 필요하지 않겠는가? 이에 대한 해답은 현재로서는 명확하지 않다. 앞서 기술한 필자 등의 연구^{26,28)} 결과는 청소년기 장기간 관해 상태에서는, 기관지 과민성이 있더라도 치료가 필요하지 않다는 견해를 뒷받침한다. 그러나 이에 상충되는 견해를 제시한 연구 결과도 있다. Van den Toorn 등³⁶⁾은 그들의 연구 결과^{16,23)}를 배경으로 하고, 또한 무증상의 천식 환자에서 소량의 항원 노출에 의하여 비록 증상이 나타나지 않으면서도 기도 염증을 유발하고, 이는 ICS에 의해 예방될 수 있다는 소견³⁷⁾을 근거로, 천식 관해 상태 청년들에게 fluticasone/salmeterol을 3개월간 투여하

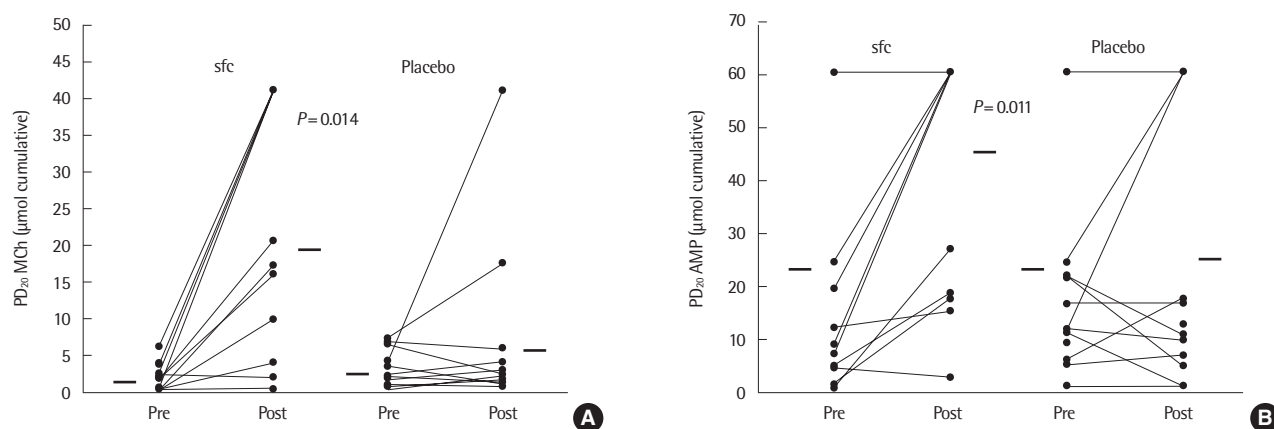


Fig. 11. PD₂₀ methacholine (MCh) values (A) and PD₂₀ adenosine 5'-monophosphate (AMP) values (B) pretreatment and post-treatment for 3 months with the sfc product (n=14) or placebo (n=14). Each line represents one subject. Nonresponders are arbitrarily given a value of twice the highest cumulative dose given. Horizontal bars represent mean values. sfc, salmeterol/fluticasone propionate combination. Reprinted from van den Toorn et al. *Respir Med* 2005;99:779-87, with permission of Elsevier.³⁶⁾

고, 전후에 methacholine, AMP 유발검사와 FeNO를 측정하고, 기관지 생검을 시행하였다. 결과 methacholine과 AMP에 대한 기관지 과민성이 호전되었고(Fig. 11), FeNO가 감소하며, 기관지 생검상 tryptase와 망상기저막 두께가 유의하게 감소되었음을 보고하였다. 이와 같은 결과는 천식 관해 상태에서도 ICS와 같은 치료가 필요하다는 점을 시사하였으며, Koh 등²⁶⁾의 연구 결과와 상반되었다. 이는 사용한 약제(fluticasone/salmeterol vs. budesonide)와 연구 대상 환자의 연령(25세 전후의 청년 vs. 15세 전후의 청소년)이 다르기 때문이라 해석할 수도 있지만, 충분히 설득력이 있는 설명은 되지 못한 것 같다.

만약 치료가 필요하다는 견해에 부응한다면, 실제 치료는 얼마나 오랜 기간 동안 지속할 것인가? 가시적인 효과가 없는 상황에서 장기적인 치료에 환자들이 과연 높은 순응도를 보일 것인지? 이러한 치료가 추후의 재발은 과연 방지할 수 있을 것인지? 이에 대한 해답은 미상으로 남아있으며, 추후 많은 연구가 필요할 것이다.

REFERENCES

1. Upham JW, James AL. Remission of asthma: the next therapeutic frontier? *Pharmacol Ther* 2011;130:38-45.
2. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994;309:90-3.
3. Kjellman B, Gustafsson PM. Asthma from childhood to adulthood: asthma severity, allergies, sensitization, living conditions, gender influence and social consequences. *Respir Med* 2000;94:454-65.
4. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A, Giammanco G, et al. Incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:228-35.
5. Vonk JM, Postma DS, Boezen HM, Grol MH, Schouten JP, Koeter GH, et al. Childhood factors associated with asthma remission after 30 year follow up. *Thorax* 2004;59:925-9.
6. Martin AJ, McLennan LA, Landau LI, Phelan PD. The natural history of childhood asthma to adult life. *Br Med J* 1980;280:1397-400.
7. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
8. Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005;127:845-50.
9. Sekerel BE, Civelek E, Karabulut E, Yildirim S, Tuncer A, Adalioglu G. Are risk factors of childhood asthma predicting disease persistence in early adulthood different in the developing world? *Allergy* 2006;61:869-77.
10. To T, Gershon A, Wang C, Dell S, Cicutto L. Persistence and remission in childhood asthma: a population-based asthma birth cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161:1197-204.
11. Covar RA, Strunk R, Zeiger RS, Wilson LA, Liu AH, Weiss S, et al. Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:359-66.e3.
12. Akinbami LJ, Moorman JE, Liu X. Asthma prevalence, health care use, and mortality: United States, 2005-2009. *Natl Health Stat Report* 2011; 12:1-14.
13. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
14. Nair P. Early interventions with inhaled corticosteroids in asthma: benefits and risks. *Curr Opin Pulm Med* 2011;17:12-5.
15. Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994;105: 1024-31.
16. van Den Toorn LM, Prins JB, Overbeek SE, Hoogsteden HC, de Jongste JC. Adolescents in clinical remission of atopic asthma have elevated exhaled nitric oxide levels and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:953-7.
17. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari S, Izaki K, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation in adolescents with asymptomatic childhood asthma. *Allergy* 2003;58:213-20.
18. Komatsu Y, Fujimoto K, Yasuo M, Urushihata K, Hanaoka M, Koizumi T,

- et al. Airway hyper-responsiveness in young adults with asthma that remitted either during or before adolescence. *Respirology* 2009;14:217-23.
19. Yoshikawa T, Kanazawa H. Phenotypic differences between asymptomatic airway hyperresponsiveness and remission of asthma. *Respir Med* 2011;105:24-30.
 20. Gruber W, Eber E, Steinbrugger B, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Atopy, lung function and bronchial responsiveness in symptom-free paediatric asthma patients. *Eur Respir J* 1997;10:1041-5.
 21. Panhuysen CI, Vonk JM, Koeter GH, Schouten JP, van Altena R, Bleecker ER, et al. Adult patients may outgrow their asthma: a 25-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1267-72.
 22. Broekema M, Timens W, Vonk JM, Volbeda F, Lodewijk ME, Hylkema MN, et al. Persisting remodeling and less airway wall eosinophil activation in complete remission of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:310-6.
 23. van den Toorn LM, Overbeek SE, de Jongste JC, Leman K, Hoogsteden HC, Prins JB. Airway inflammation is present during clinical remission of atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2107-13.
 24. Hara J, Fujimura M, Myou S, Kita T, Abo M, Katayama N, et al. Sputum eosinophilia, airway hyperresponsiveness and airway narrowing in young adults with former asthma. *Allergol Int* 2008;57:211-7.
 25. Volbeda F, ten Hacken NH, Lodewijk ME, Dijkstra A, Hylkema MN, Broekema M, et al. Can AMP induce sputum eosinophils, even in subjects with complete asthma remission? *Respir Res* 2010;11:106.
 26. Koh YY, Sun YH, Lim HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Chest* 2001;120:1140-6.
 27. Koh YY, Kang EK, Kang H, Yoo Y, Park Y, Kim CK. Bronchial hyperresponsiveness in adolescents with long-term asthma remission: importance of a family history of bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003;124:819-25.
 28. Koh YY, Kang H, Nah KM, Kim CK. Absence of association of peripheral blood eosinophilia or increased eosinophil cationic protein with bronchial hyperresponsiveness during asthma remission. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:297-302.
 29. Tatar M, Petriskova J, Zucha J, Pecova R, Hutka Z, Raffajova J, et al. Induced sputum eosinophils, bronchial reactivity, and cough sensitivity in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol* 2005;56 Suppl 4:227-36.
 30. Koh YY, Park Y, Kim CK. Maximal airway response in adolescents with long-term asthma remission and persisting airway hypersensitivity: its profile and the effect of inhaled corticosteroids. *Chest* 2002;122:1214-21.
 31. Yoo Y, Yu J, Kim DK, Koh YY. Percentage fall in FVC at the provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV1 in symptomatic asthma and clinical remission during adolescence. *Chest* 2006;129:272-7.
 32. Koh YY, Kang H, Yoo Y, Yu J, Nah KM, Kim CK. Peak expiratory flow variability and exercise responsiveness in methacholine-hyperresponsive adolescents with asthma remission. *J Asthma* 2005;42:17-23.
 33. Gutierrez V, Prieto L, Torres V, Morales C, Gonzalez E. Peak flow variability and sputum eosinophilia in allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:143-50.
 34. Gibson PG, Mattoli S, Sears MR, Dolovich J, Hargreave FE. Increased peak flow variability in children with asymptomatic hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1995;8:1731-5.
 35. Mochizuki H, Muramatsu R, Hagiwara S, Takami S, Mizuno T, Arakawa H. Relationship between bronchial hyperreactivity and asthma remission during adolescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:201-5.
 36. van den Toorn LM, Prins JB, de Jongste JC, Leman K, Mulder PG, Hoogsteden HC, et al. Benefit from anti-inflammatory treatment during clinical remission of atopic asthma. *Respir Med* 2005;99:779-87.
 37. de Kluijver J, Evertse CE, Schrumpf JA, van der Veen H, Zwiderman AH, Hiemstra PS, et al. Asymptomatic worsening of airway inflammation during low-dose allergen exposure in asthma: protection by inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:294-300.