

# 학동기 및 사춘기 아토피피부염 환자에서 메타콜린 기도과민성에 영향을 미치는 요인에 대한 분석

성명순, 최진욱, 황영진, 김성원

부산성모병원 소아청소년과

## Risk factors influencing bronchial hyperresponsiveness to methacholine in school age and adolescence of atopic dermatitis

Myong Soon Sung, Jin Wook Choi, Young Jin Hwang, Sung Won Kim

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, Busan, Korea

**Purpose:** Many studies have shown the importance for bronchial hyperresponsiveness (BHR) in children with bronchial asthma and allergic rhinitis. However, studies have not been done in BHR in school age and adolescence with atopic dermatitis (AD).

**Methods:** The patients with history of bronchial asthma were excluded and methacholine challenge test (MCT) was performed in 103 children with atopic dermatitis. The positive of MCT result is defined as provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second ( $PC_{20}$ )  $\leq 8$  mg/mL. According of the level of  $PC_{20}$ , the patients were divided into two groups.

**Results:** The group 1 (BHR+) was observed in 43 of all patients (41.7%). Of two groups, significant differences were observed in age, body mass index. No significant differences were observed in the number of male, SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index, admission history, smoking exposure history, other allergic disease, parental allergic disease. The group 1 (BHR+) have higher levels of total eosinophil count compared with the group 2 (BHR-) ( $629.8 \pm 360.5/\mu\text{L}$  vs.  $470.2 \pm 253.9/\mu\text{L}$ ,  $P=0.01$ ). But no significant association was found between severity of BHR and SCORAD score, total immunoglobulin E, total eosinophil count and eosinophil cationic protein ( $r=0.008$ ,  $P=0.961$ ;  $r=-0.217$ ,  $P=0.162$ ;  $r=0.225$ ,  $P=0.147$ ;  $r=-0.032$ ,  $P=0.841$ ). The list of allergen is that the house dust mite, tree, weed, food, animal hair, and fungus. The house dust mite has correlation with bronchial hypersensitivity statistically and the any of allergen groups, either.

**Conclusion:** No significant relationship was observed between degree of BHR and allergy laboratory finding, severity of AD. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:179-186)

**Keywords:** Bronchial hyperreactivity, Methacholine challenge test, Atopic dermatitis

## 서론

아토피피부염은 영유아에서 가장 흔한 피부질환으로, 심한 소양감, 홍반, 부종, 삼출, 가피, 인설 등을 특징으로 하며 재발과 호전을 반복하는 만성적인 경과를 가진다. 그리고 이 과정에서 반복적인 소파로 인하여 찰상과 태선화 등 이차적 병변이 특징으로 나타난다.<sup>1-4)</sup> 최근 전 세계적으로 아토피피부염의 유병률은 증가하고 있으며 어린이는 20% 이상, 성인은 약 3% 정도로 추정하고 있다.<sup>1)</sup> 국내

아토피피부염의 유병률은 보고자에 따라 차이가 있으나 2000년 동 단체에서의 역학조사<sup>5)</sup>에 따르면 초, 중학생을 대상으로 하였을 때 유병률은 초등학생의 24.9%, 중학생의 12.8%였으며, 대한 소아 알레르기 호흡기학회의 보고<sup>6)</sup>에 따르면 초, 중학생을 대상으로 한 유병률은 1997년 19.7%에서 2005년 29.2%로 상승<sup>3)</sup>하여 아토피피부염은 단순히 영유아에게만 흔한 피부 질환이 아닌 실정이다.

기도과민성은 기관지수축을 유발하는 자극제에 의해 폐기능이 과도하게 저하되는 현상을 말한다.<sup>7,8)</sup> 기도과민성을 측정할 수 있는

Correspondence to: Sung Won Kim

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, 25-14 Yongho-ro 232beon-gil, Nam-gu, Busan 608-838, Korea

Tel: +82-51-933-7981, Fax: +82-51-936-7531, E-mail: sbdph1@daum.net

Received: October 8, 2013 Revised: December 29, 2013 Accepted: February 7, 2014

© 2014 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/>).

여러 가지 검사들 중 메타콜린을 이용한 기관지유발검사(methacholine challenge test)는 주로 천식 증상을 보이는 환자에서 기도과민성을 확인하기 위해 현재 가장 많이 행해지고 있다. 1초간노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)을 20% 이상 저하시키는 메타콜린 농도인 provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (PC<sub>20</sub>)은 천식을 진단하는 데 이용되며, 실제로 메타콜린 PC<sub>20</sub>를 이용한 천식 진단은 우수한 민감도와 음성 예상치를 보여주었다.<sup>9,10</sup> 그러나 천식을 진단할 때 특이도가 낮아서, 단순히 천식만이 아닌 알레르기비염의 상당수에서도 기도과민성이 있는 것으로 알려져 있다.<sup>11</sup> 4-6세까지 아동들을 대상으로 메타콜린을 이용한 기관지유발검사 연구<sup>12</sup>에서는 알레르기비염을 가진 아동이 대조군보다 더 높은 기도과민성을 보였으며, 지속형 알레르기비염과 부모의 천식 가족력이 기도과민성의 위험 요인이었다. 그리고 알레르기비염을 가진 학동기 전환아들을 대상으로 한 또 다른 연구<sup>13</sup>에서도 알레르기비염을 가진 환자가 더 높은 기도과민성을 가지고 있었으나 아토피피부염의 지표들과 메타콜린에 의한 기도과민성과는 연관성이 없었다. 하지만 두 연구 모두 다 알레르기비염 환자가 무증상 기도과민성을 가지는 경우 그 이후 천식 증상이 더 발생한다는 여부에 대한 연구는 같이 이루어지지 못한 상태이다.

현재까지 국내에서는 학동기와 청소년기 환아를 대상으로 아토피피부염의 중증도와 기도과민성에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 따라서 본 연구는 단일기관에서 학동기와 청소년기 아토피피부염 환아들을 대상으로 메타콜린에 의한 기도과민성 여부를 알아보고, 기도과민성 유무와 아토피피부염 중증도와와의 상관관계, 기도과민성이 있는 아토피피부염 환아에게 있어 기도과민성이 알레르겐과 알레르기 지표들과 어떤 상관관계가 있는지에 대해서도 조사하였다.

## 대상과 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2011년 1월부터 2013년 9월 사이에 가려움증, 홍반, 부종, 삼출, 가피, 인설 등을 주소로 부산성모병원 소아청소년과 호흡기알레르기 클리닉을 방문한 환아들 중 아토피피부염으로 진단받은 만 6-18세 사이의 학동기와 청소년기 환아들을 대상으로 후향적으로 연구하였다. 아토피피부염은 본원 호흡기 알레르기 전문의들이 1980년 Haniffin과 Rajka가<sup>14</sup> 제시한 기준에 의해 진단하였다. 그리고 대상 환아들 중 기관지 천식을 진단받아 치료받은 적이 있거나, 천식을 진단받지는 않았으나 만성 기침 등의 증상이 있는 환아와 포진상 습진과 저단백혈증 등의 심한 아토피피부염 환아들은 대상에서 제외하여 총 103명의 환아가 이 연구에 참가하였다.

본 연구는 연구 대상 소아들의 보호자들에게 기도과민성검사의

목적과 방법을 설명하고 보호자들의 동의를 받아 시행하였으며, 부산성모병원 임상시험 심사위원회의 승인을 받았다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 문진과 이학적 검사

환아의 성별, 나이, 키와 몸무게, 동반되는 알레르기질환 여부(알레르기비염, 알레르기결막염, 식품알레르기, 접촉성알레르기, 두드러기 등), 천식을 진단받은 과거력, 천식을 진단받지는 않았으나 만성 기침 등의 증상 여부, 천식을 제외한 급성호흡기질환(폐렴, 기관지염 등)으로 입원했던 병력, 부모의 알레르기 가족력(아토피피부염, 알레르기비염, 기관지천식, 접촉성알레르기, 식품알레르기 등), 가족의 흡연 여부 등에 대해 조사하였다.

#### 2) SCORAD index

아토피피부염의 중증도를 분류하는 방법으로는 SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index를 이용하였다. SCORAD index는 피부병변의 범위(A), 병변의 심한 정도(B), 주관적 증상(C)의 3가지 항목으로 구성되는데, 피부병변의 범위는 “9의 법칙”을 이용하여 중증 부분을 평가한다. 이때 건조한 부분은 범위에 포함하지 않으며 최대 점수는 100점인데, 병변의 심한 정도는 임상 증상(홍반, 부종/구진양, 삼출/가피, 찰과상, 태선화, 건조함)을 0-3점으로 평가하고 최대 점수는 18점이다. 그중 주관적 증상은 지난 3일 동안 가려움증, 수면 장애를 0-10점으로 평가하고 최대 점수는 20점이다. 이들 세 가지 항목의 점수를  $A/5+7B/2+C$  수식을 사용하여 계산하였으며 최대 점수는 103점이다. 총 점수가 15점 미만은 경증, 15점 이상 40점 미만은 중등도, 40점 이상은 중증으로 평가하였다.<sup>15</sup>

#### 3) 폐기능검사

폐기능검사는 미국호흡기학회(American Thoracic Society)에서 권유하는 기준에 따라 시행하였으며, Vmax (SensorMedics Co., Yorba Linda, CA, USA)를 이용하였다.

노력성폐활량(functional vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량(FEV<sub>1</sub>), 최대중간호기량(forced expiratory flow between 25% and 75% of functional vital capacity, FEF<sub>25%-75%</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC를 측정하였으며, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25%-75%</sub>의 추정 정상치에 대한 백분율인 %FVC, %FEV<sub>1</sub>, %FEF<sub>25%-75%</sub>는 Third National Health and Nutrition Examination Survey에서 제시한 8-16세 사이의 정상 멕시코계 미국인 소아들에서의 수치를 이용하여 계산되었다.<sup>16</sup> 한편 메타콜린 PC<sub>20</sub>는 European Respiratory Society/American Thoracic Society에서 제시한 방법에 따라 측정되었다.<sup>17,18</sup> 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL의 농도로 희석하였고, 0.6초 동안 DeVibiss 646 nebulizer (DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, USA)에서 에어로졸을 발생시켰다. 각 환아는 완충 생리식

염수를 5분 동안 흡입시킨 후 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 비교 기준치로 하였고, 각 농도의 메타콜린을 5분 간격으로 순차적으로 높여가면서 5분 동안 흡입시킨 후 60-90초 사이에 FEV<sub>1</sub>을 측정하였다. FEV<sub>1</sub>이 비교 기준치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켰고, 용량 반응곡선에서 로그-선형 보간법을 이용하여 PC<sub>20</sub>을 구하였다.

본 연구에서는 메타콜린 PC<sub>20</sub>이 8 mg/mL 미만은 기도과민성 양성군(1군), 8 mg/mL 이상은 기도과민성 음성군(2군)으로 분류하였다.

#### 4) 혈액검사

대상 환아에게 혈액검사를 시행하여 혈청 총 호산구 수, 백혈구 수를 측정하였다. ImmunoCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 총 immunoglobulin E (IgE), 항원 특이 IgE 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 수목류(오리나무, 자작나무), 곰팡이류(알티나리아), 잡초류(두드러기 쭉, 쭉), 음식류(달걀, 우유, 대두, 땅콩, 메밀)와 호산구 양이온단백(eosinophil cationic protein, ECP) 등을 확인하였다. 항원 특이 IgE는 0.35 kUA/L 이상일 경우 양성으로 정의하였다.

#### 5) 피부단자시험

피부시험 전에는 항히스타민제를 복용하고 있는 경우 적어도 7일간 복용을 중단하였으며, 피부단자시험은 집먼지진드기 2종(*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), 동물털 3종(소털, 개털, 고양이털), 곰팡이 3종(*Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigates*, *Candida albicans*), 수목류 8종(오리나무, 자작나무, 소나무, 참나무, 노간주나무, 사시나무, 개암나무, 일본 삼나무), 목초류 3종(큰조아제비풀, 우산잔디, 새발풀), 잡초류 3종(환삼덩굴, 돼지풀, 산쭉), 바퀴벌레, 음식류 18종(우유, 계란, 참치, 대구, 새우, 랍스타, 바나나, 사과, 복숭아, 토마토, 쇠고기, 돼지고기, 초콜릿, 호밀, 쌀, 대두, 땅콩, 호두) 등 Allergo Pharma사의 53종 주요 항원을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염수를 각각 양성 대조, 음성 대조로 사용하였다. 각 환아들의 등에 항원 용액 점적 후 주사침을 사용하여 단자를 시행한 후 15분 뒤에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기를 결과로 사용하였다. 음성 대조액에 의한 발적이나 팽진이 관찰되지 않고 항원에 의해서 발적 크기가 10 mm 이상, 팽진 크기가 3 mm 이상 관찰되거나 양성 대조액 팽진 크기보다 크면 양성 반응으로 간주하여 기록하였다.<sup>19)</sup>

#### 6) 피부배양검사

환아들의 아토피피부염 치료를 시작하기 전 염증이 있는 부위와 삼출, 궤양, 박피, 태선화 등이 보이는 부분을 선택하여 면봉으로 가검물을 채취하였으며 수술 배지에 넣어 배양을 위해 실험실로 운반하였다. 가검물을 혈액한천 배지에 접종한 후 3%-5% CO<sub>2</sub>, 35°C

에서 24시간 배양 후에 황금빛을 띠는 특징적인 집락이 관찰되면 추가적으로 catalase와 coagulase test를 시행하여 *Staphylococcus aureus*를 동정하거나 VITEC 2 (Biomérieuxinc, Durham, NC, USA)를 이용하여 자동 동정법으로 균 종류를 동정하였다.

#### 3. 통계처리

메타콜린 유발시험의 결과로 분류한 두 군 사이 변수에 대한 차이를 알아보기 위하여 빈도 비교는 chi-square검정을 이용하였고, 그 외에는 two sample *t*-test를 이용하였다.

기도과민성군에서 PC<sub>20</sub> 지수와 변수들 사이의 상관관계는 Pearson 상관분석을 이용하였으며, 여섯 가지 알레르겐군의 기도과민성에 대한 crude odds ratio는 단순 로지스틱 회귀분석을 이용하였고, 성별, 나이, FEV<sub>1</sub>/FVC, 혈청 총 IgE, 그리고 개별 알레르겐군의 보정을 한 odds ratio는 다중 로지스틱 회귀분석을 이용하였다.

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였으며, *P*값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 기도과민성에 의한 두 군 환아들의 임상적 특징

대상 환아 총 103명 중 남아는 51명(49.5%), 여아는 52명(50.5%)으로 남녀 수는 차이가 없었다. 103명 중 기도과민성이 있는 1군(bronchial hyperresponsiveness [BHR]+)은 43명(41.7%), 기도과민성이 없는 2군(BHR-)은 60명이었으며, 이들의 나이 분포는 만 6세부터 만 18세까지였다.

남아 수는 1군은 19명(44.1%), 2군은 32명(53%)으로 두 군에서 남녀 비율은 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다(*P*=0.360). 평균 나이는 1군 9.3±2.8세, 2군 12.9±3.2세로 기도과민성이 있는 1군이 통계학적으로 유의하게 나이가 어렸다(*P*<0.001). SCORAD index는 1군에서는 36.1±17.8점, 2군에서는 41.0±21.1점으로 두 군 모두 아토피피부염의 중증도는 중등도였으며, 두 군에서 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다(*P*=0.212). 체질량지수(body mass index)는 1군에서는 18.3±3.5 kg/m<sup>2</sup>, 2군에서는 20.1±3.0 kg/m<sup>2</sup>으로, 1군의 체질량지수가 통계학적으로 유의하게 높았다(*P*=0.005). 천식을 제외한 폐렴, 기관지염 등 호흡기질환으로 입원한 병력에서는 1군은 13명(30.2%), 2군은 15명(25.0%)으로 두 군에서 통계학적으로 유의하게 차이가 없었으며(*P*=0.556), 가족들 중 흡연자가 있는 경우는 1군은 22명(51.2%), 2군은 26명(43.3%)으로 두 군에서 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다(*P*=0.580).

아토피피부염 이외 다른 알레르기질환을 가진 환아는 1군에서는 27명(62.8%), 2군에서는 32명(53.3%)으로 두 군에서 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다(*P*=0.321). 두 군 모두 다른 동반된 알



레르기질환들 중 알레르기비염이 가장 많은 비율을 보였으며, 1군은 24명(55.8%), 2군은 27명(45.0%)이었다. 부모들 중 한 명이라도 알레르기질환을 가진 환아는 1군에서는 30명(69.8%), 2군에서는 32명(53.3%)으로 1군이 2군보다 환아 수는 적지만 통계학적으로 유의하지 않았다( $P=0.093$ ). 두 군 모두 부모의 동반된 알레르기질환들 중 알레르기비염, 접촉성 피부염 순으로 높게 나타났으나, 천식이 있었던 부모는 없었다(Table 1).

## 2. 기도과민성에 의한 두 군 환아 간 폐기능검사와 실험실 검사들의 특징

1군의 PC<sub>20</sub> 범위는 최저 0.1, 최고 8이었으며, 평균값은  $3.8 \pm 2.5$ 이었다. 폐기능검사를 비교하였을 때 FEV<sub>1</sub>predict는 1군은  $106.3\% \pm 17.2\%$ , 2군은  $104.08\% \pm 17.2\%$ 였으며( $P=0.475$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC는 1군에서는  $89.6\% \pm 6.1\%$ , 2군에서는  $88.1\% \pm 4.9\%$ 로 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다( $P=0.165$ ).

혈액검사에서 두 군을 비교하였을 때 총 IgE는 1군  $867.8 \pm 707.7$  IU/mL, 2군  $737.1 \pm 883.8$  IU/mL (정상 범위, < 350 IU/mL)이었으며( $P=0.342$ ), 양이온단백(ECP)은 1군  $25.6 \pm 43.0$  µg/L, 2군  $28.8 \pm 100.6$  µg/L ( $P=0.836$ )으로, 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다. 하지만 총 호산구 수는 1군에서는  $629.8 \pm 360.5/\mu\text{L}$ , 2군에서는  $470.17 \pm 253.9/\mu\text{L}$  (정상 범위, < 350/ $\mu\text{L}$ )으로 통계학적으로 유의하게 기도과민성이 있는 군에서 더 높게 나타났다( $P=0.01$ ).

피부배양검사에서는 전체 103명 중 102명(99.0%)에서 균이 배양되었다. 가장 많이 자란 균은 *S. aureus*이었으며, 1군에서는 36명

(83.7%), 2군에서는 37명(61.7%)이 배양되었다. *S. aureus* 중에 메티실린 내성인 경우(methicillin-resistant *S. aureus*)는 1군 10명(23.3%), 2군 11명(18.3%)이었다(Table 2).

## 3. 기도과민성군에서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 변수들

1군 43명 환아들의 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 SCORAD index, 총 IgE, 양이온단백(ECP), 총 호산구 수들의 연관성을 분석했을 때, 각각의 상관관계수는 0.008 ( $P=0.961$ ), -0.217 ( $P=0.162$ ), 0.225 ( $P=0.147$ ), -0.032 ( $P=0.841$ )으로 통계학적으로 유의하게 상관관계가 없었다(Fig. 1).

## 4. 기도과민성에 의한 두 군 환아 간 알레르겐의 특징

전체 환아 103명 중 81명이 본 연구 일곱 가지 알레르겐 중 한 가지 이상에 알레르겐을 가지고 있었다. 81명 중 79명은 집먼지진드기에 알레르겐을 가지고 있었으며, 1군 37명(86.0%), 2군 42명(68.9%)으로 1군에서 비율이 더 높았다. 그 다음으로 많은 수를 차지하는 알레르겐은 수목류, 잡초류, 음식류, 동물털 순이었으며, 일곱 종류의 알레르겐 중 가장 적은 수를 차지하는 알레르겐은 목초류였다. 그리고 음식류 중에는 기타, 생선과 갑각류, 우유, 대두, 계란 순이었으며, 각각의 환아 수는 비슷하였다(Table 3).

## 5. 기도과민성군에서 알레르겐과 기관지과민성의 관계

1군 43명으로 가장 많은 알레르겐 여섯 종류와 기관지과민성과의 관계를 평가하였을 때, 6종 알레르겐 중 집먼지진드기만이 다른 변수들(성별, 나이, FEV<sub>1</sub>/FVC, total IgE, sensitization to other aller-

**Table 1.** The clinical characteristics of the two groups classified according to the presence of BHR to methacholine

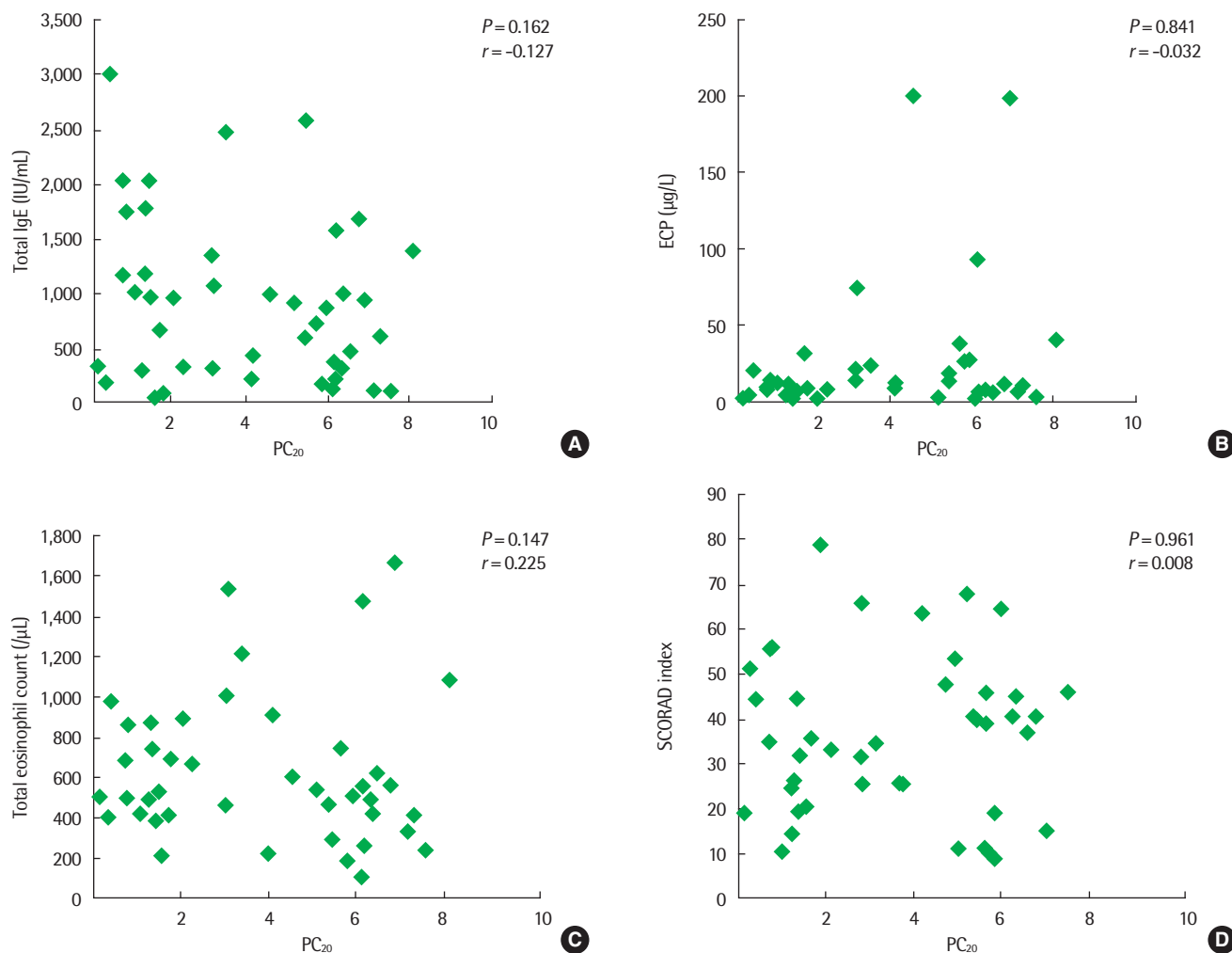
Variable	BHR (+) (n=43)	BHR (-) (n=60)	P-value
Male sex	19 (44.1)	32 (53.3)	0.360
Age (yr)	9.3±2.8	12.9±3.2	<0.001
SCORAD index	36.1±17.8	41.0±21.1	0.212
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	18.3±3.5	20.1±3.0	0.005
Admission Hx	13 (30.2)	15 (25.0)	0.556
Smoking	22 (51.2)	26 (43.3)	0.580
Other allergic disease (+)	27 (62.8)	32 (53.3)	0.321
Allergic rhinitis	24 (55.8)	27 (45.0)	NA
Contact dermatitis	3 (6.9)	5 (8.3)	NA
Bronchial asthma	0 (0)	0 (0)	NA
Parental allergic disease (+)	30 (69.8)	32 (53.3)	0.093
Allergic rhinitis	17 (44.1)	12 (20.0)	NA
Contact dermatitis	12 (27.9)	12 (20.0)	NA
Atopic dermatitis	4 (9.3)	1 (1.7)	NA
Bronchial asthma	0 (0)	0 (0)	NA

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation. BHR, bronchial hyperresponsiveness; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; Hx, history; NA, not applicable.

**Table 2.** The result of pulmonary function test and laboratory findings of the two groups classified according to the presence of BHR to methacholine

Variable	BHR (+) (n=43)	BHR (-) (n=60)	P-value
PC <sub>20</sub> (mg/mL)	3.8±2.5	NA	NA
FEV <sub>1</sub> (% predicted)	106.3±17.2	104.1±14.5	0.475
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	89.6±6.1	88.1±4.9	0.165
White blood cell (/mL)	7,464.0±2,039.0	7,591.5±2,087.2	0.758
Neutrophil (%)	47.0±10.3	53.5±10.2	0.002
Total IgE (IU/mL)	867.8±707.7	737.1±883.8	0.342
ECP (µg/L)	25.6±43.0	28.8±100.6	0.836
Total eosinophil count (/µL)	629.8±360.5	470.2±253.9	0.010
Skin culture (+)	42 (97.7)	60 (100)	0.655
<i>S. aureus</i>	36 (83.7)	37 (61.7)	NA
MRSA	10 (23.3)	11 (18.3)	NA
MSSA	26 (60.5)	26 (43.3)	NA

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). BHR, bronchial hyperresponsiveness; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; IgE, immunoglobulin E; ECP, eosinophilic cationic protein; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MSSA, methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*; NA, not applicable.



**Fig. 1.** Correlation of PC<sub>20</sub> levels with total immunoglobulin E (IgE) (A), eosinophil cationic protein (ECP) (B), total eosinophil count (C), SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index (D).  $P < 0.05$  is statistically significant. PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

gen groups)을 보정한 후에도 유일하게 기관지과민성과 연관성을 보였다(odds ratio [OR], 5.36; 95% confidence interval [CI], 1.10–26.25) (Table 4). 또한 적어도 한 가지 이상 알레르겐을 가진 경우도 기관지과민성과 연관성을 보였다(OR, 4.70; 95% CI, 1.14–19.3) (Table 4).

## 고 찰

기도과민성은 기도염증, 가역적 기도폐쇄와 함께 천식의 세 가지 병태 생리학적 특징 중 하나이며 천식 환자들 간에도 기도과민성 정도의 차이가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>7)</sup> 주로 메타콜린이나 히스타민을 이용한 기관지유발검사를 통해 측정하고 있는데 두 가지 자극제 모두 기도 평활근 내의 수용체에 직접적으로 작용하여 기도수축을 유발한다. 그러나 위 검사들은 일반 정상인의 4%–35%에서도 양성일 수 있으며, 만성 폐쇄성 폐질환 환자<sup>20)</sup>나 천식

증상이 없는 알레르기비염 환자에서도 높은 빈도의 양성률이 존재<sup>21)</sup>하는 등 천식에 대한 특이도가 낮은 단점이 있다. 이에 반해 간접적 기관지 수축제 중 하나인 아테노신을 이용한 기관지유발검사는 천식 환자의 기도 염증 반응을 잘 반영하고<sup>22,23)</sup> 항염증제 치료나 알레르겐 회피에 대한 기도 염증의 호전 상태를 더 예민하게 보여주며<sup>24,25)</sup> 천식 이외의 폐질환에서는 양성 반응을 보이는 경우가 적어 특이도가 높다는 장점이 있다. 그래서 대상군에게 이 두 가지 검사를 시행한 뒤 기도과민성을 분석하는 것이 더 정확한 방법이지만, 본 연구에서는 메타콜린을 이용한 기관지유발검사로만 기도과민성을 측정하였다.

Suh 등<sup>12)</sup>에 의하면 알레르기비염을 가진 학동기 전 아토피피부염 환아를 대상으로 기도과민성 유무에 따라 나이, 성별, 아토피지표들(총 IgE, 피부반응검사 양성률, 피부반응검사에서의 팽진 크기)을 분석했을 때, 피부반응검사에서의 팽진 크기가 메타콜린에 의한 기도과민성과는 연관성이 없으나 아테노신에 의한 기도과민성

**Table 3.** The positive allergen results of the two groups classified according to the presence of BHR to methacholine

Variable	BHR (+) (n=43)	BHR (-) (n=60)	Total
House dust mite	37 (86.0)	42 (68.9)	79
Tree	18 (41.9)	13 (21.3)	31
Weed	12 (27.9)	9 (14.8)	21
Grass	2 (0.5)	1 (1.6)	3
Animal hair	10 (23.3)	7 (11.5)	17
Fungus	4 (9.3)	7 (11.5)	11
Food	10 (23.3)	9 (14.8)	19
Other	5 (11.6)	3 (4.9)	8
Fish & shell	2 (0.5)	3 (4.9)	5
Milk	4 (9.3)	1 (1.6)	5
Soy	3 (7.0)	2 (3.3)	5
Egg	2 (0.5)	2 (3.3)	4
Any of the above	37 (86.0)	44 (72.1)	81

Values are presented as number (%).

BHR, bronchial hyperresponsiveness.

과는 상관관계가 있다고 보고하였다. 본 연구에서 학동기와 사춘기 아토피피부염 환아들을 대상으로 기도과민성 유무로 두 군을 분류하여 각 군 간 임상적 특징을 분석해보면 성별, SCORAD index, 호흡기질환으로 입원한 병력, 가족 내 흡연자 여부, 다른 알레르기질환 여부에는 두 군 간 통계학적으로 차이가 없었다. 그리고 알레르기비염은 천식과 단일 기도 질환(united airway disease)으로 여겨질 정도로 긴밀한 관계의 질병<sup>26)</sup>으로 알려져 있어 기도과민성군에서 더 많은 알레르기비염 환자가 있을 거라고 예상하였으나 본 연구에서는 두 군 사이에 차이가 없었다. 그러나 기도과민성이 있는 군의 평균 나이가 더 어리고, 체질량지수가 더 낮았으며, 부모의 알레르기질환이 더 많았다. 다른 많은 연구들에 의하면 사춘기 때 비만일수록 아토피질환과 천명음의 유병률이 증가되며 비만의 지표 중 하나인 높은 체질량지수가 기도과민성과 천식의 위험 인자라 알려져 있는데<sup>27,28)</sup> 본 연구에서는 이와 상반되는 결과가 나와서 기도과민성과 체질량지수에 대한 연구가 앞으로 더 이루어져야 할 것으로 보인다.

본 연구에서는 총 IgE, 양이온단백(ECP)은 두 군 사이에 통계학적으로 유의하게 차이가 없었으나 총 호산구 수는 기도과민성이 있는 군에서 통계학적으로 유의하게 더 높게 나타났다. 그러나 기도과민성이 있는 군에서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 SCORAD index, 총 IgE, 양이온단백(ECP), 총 호산구 수의 연관성을 분석했을 때, 모든 항목이 통계학적으로 유의하게 상관관계가 없었다. 총 IgE 농도는 아토피피부염 환아에서 대부분 증가되어 있으며 아토피피부염의 진단 기준 중 부소견의 하나로 사용되고 있으나<sup>4,29)</sup> 기도과민성과는 상관관계가 없는 것으로 알려져 있다.<sup>30,31)</sup> 그리고 양이온단백(ECP)은 호산구의 활성도와 호산구의 염증 반응을 잘 보여주는 지표<sup>32)</sup>로 혈중 호산구 수와 함께 천식의 중증도를 반영<sup>29)</sup>하는 것으로

**Table 4.** Odds ratio and 95% confidence interval for BHR with total IgE and allergen test in BHR (+)

Variable	OR crude (95% CI)	P-value	OR adjusted (95% CI)*	P-value
House dust mite	2.64 (0.95–7.36)	0.063	5.36 (1.10–26.25)	0.038
Tree	2.60 (1.10–6.17)	0.030	4.00 (0.90–17.81)	0.069
Weed	2.19 (0.83–5.80)	0.113	1.67 (0.34–8.13)	0.523
Animal hair	2.29 (0.80–6.61)	0.124	0.94 (0.20–4.38)	0.932
Fungus	0.78 (0.21–2.84)	0.702	0.71 (0.11–4.50)	0.715
Food	1.72 (0.63–4.67)	0.290	1.08 (0.22–5.30)	0.922
Any of the above allergen groups	2.24 (0.80–6.31)	0.126	4.70 (1.14–19.32) <sup>†</sup>	0.032

BHR, bronchial hyperresponsiveness; OR, odds ratio; CI, confidence interval; IgE, immunoglobulin E.

\*Adjusted for sex, age, forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)/functional vital capacity (FVC), total IgE, and sensitization to other allergen groups. <sup>†</sup>Adjusted for sex, age, FEV<sub>1</sub>/FVC, and total IgE.

알려져 있으나, 본 연구에서는 호산구 염증 반응 정도를 잘 반영하는 아테노신을 이용한 기관지과민성 연구<sup>33)</sup> 결과와는 달리 상관관계를 보이지 않았다.

기도과민성과 알레르기질환과의 관계를 분석하는 데 있어, 개별 알레르겐마다 물리화학적 성질에 차이가 있어 기도과민성과의 관계가 서로 다르므로<sup>34)</sup> 각각의 알레르겐과 기도과민성과의 관계를 밝히는 것이 중요하다. 그러나 본 연구에서는 피부시험에서 사용한 모든 개별 알레르겐과 기도과민성과의 관계를 각각 다 평가하지 못하고, 통계적 검정력을 높이기 위해 알레르겐이 가장 많은 순위로 여섯 가지 군으로 분류하여 기도과민성과의 연관성을 분석하였다. 알레르겐은 집먼지진드기, 수목류, 잡초류, 음식류, 동물털류, 곰팡이류 순이었으며 이들 여섯 가지 알레르겐이 물리화학적 동질성을 가지는 것은 아니지만, 집먼지진드기는 성별, 나이, 폐기능, 혈청 총 IgE, 다른 알레르겐군을 보정한 후에도 기도과민성이 있는 아토피피부염 환아에서 의미 있게 기도과민성과 연관성이 있음을 보였다. 그리고 한 가지 이상의 알레르겐을 가지는 경우에도 기도과민성과 연관성이 있었다. 이러한 결과는 천식 환자들을 대상으로 한 다른 연구<sup>35)</sup>와 일치한다.

본 연구의 제한점은 첫째 기도과민성군과 과민성을 가지지 않는 군 사이에 연령에 대한 보정이 이루어지지 못했으며, 대조군인 정상인의 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값을 얻을 수 없어 아토피피부염이 있는 실험군과 비교할 수 없다는 점이다. 둘째는 앞에서도 언급했듯이 아테노신 또는 히스타민 등의 간접적인 기관지유발검사와의 비교가 필요하며, 1회 측정된 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값만으로 기도과민성을 평가했다는 점이다. 동일 환자에서도 환자의 현 상태에 따라서 메타콜린의 PC<sub>20</sub> 값이 충분히 변할 수 있으므로 1회 측정된 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 환자의 기도과민성을 대표할 수 없을 수도 있다. 그리고 두 군에서 비슷한 비율의 알레르기비염을 보였지만, 알레르기비염은 천식과 one airway disease라 할 정도로 긴밀한 관계의 질병으로

알레르기비염의 중증도, 기간 등이 기도과민성에 미칠 수 있는 점을 고려하지 않았다는 점이다. 또 다른 제한점은 단일 연구기관으로 연구 기간 동안 전체 인구 집단에서 알레르기질환 대상 중 기도과민성이 있는 대상이 얼마나 본원을 방문했는지와 그 이외의 다른 많은 변수들도 함께 고려해야 한다는 것이다.

그러나 본 연구는 학동기와 청소년기 아토피피부염 환아들을 대상으로 임상 양상, 폐기능검사, 알레르기지표, 알레르겐 등을 기도과민성과 분석한 연구라는 의미가 있을 것으로 생각한다. 알레르기 행진이란 알레르기질환이 특징적으로 순서에 따라 다양한 표현형이 나타나는 것으로, 만 36개월 이후에는 흡입항원에 대한 알레르기 감각이 시작되면서 천식이나 알레르기비염과 같은 호흡기 알레르기질환의 발생이 증가하게 된다.<sup>36)</sup> 알레르기 행진 이론에 대해서는 많은 이견들이 있었으나 EC (epicutaneous)로 ovalbumin (OVA)를 1주간 3번 패치로 부착하여 피부감작을 유발하고, 그 이후 OVA를 흡입시켜 기도 염증과 기도과민성을 보여준 Spergel 등<sup>37)</sup>의 동물 실험 결과를 보면 알레르겐이 피부로 감작이 되고 그 이후 피부 감작이 전신 면역 반응을 이끌어 기도 염증을 유발한다는 것을 알 수 있다. 그리고 Tasmanian Longitudinal Health Study<sup>38)</sup>에 의하면 7세경의 아토피 피부염이 천식 발생을 일으키는 것에 대한 hazard ratio가 8-12세경에서는 1.70 (95% CI, 1.05-2.75), 13-20세 경에서는 2.14 (95% CI, 1.33-3.46), 21-44세 경에서는 1.63 (95% CI, 1.28-2.09)으로 아토피피부염이 학동기와 청소년기뿐만 아니라 성인기까지 천식의 위험을 증가시키는 것을 알 수 있다. 그리고 학동기와 청소년기 천식의 경과에는 다양하여 주로 성장함에 따라 천식 증상이 호전되는 것으로 알려져 있으나 약 20%-30%는 사춘기를 지나 성인이 되어도 증상이 지속되기도 한다.<sup>39,40)</sup>

본 연구에서는 학동기와 청소년기 아토피피부염 환아들의 기도과민성은 집먼지진드기 또는 한 가지 이상의 알레르겐에 감작된 경우와 관련이 있는 것으로 생각한다. 그러므로 집먼지진드기 또는 한 가지 이상의 알레르겐에 감작된 환아들의 경우 천식 발생에 대한 주기적이고 면밀한 관찰이 필요하며 기도과민성이 있는 아토피 피부염 환아들이 과연 기관지천식으로 진행되는지에 대한 전향적 연구 또한 추가적으로 필요할 것으로 보인다.

## REFERENCES

1. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:269-80.
2. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
3. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
4. Wuthrich B, Schmid-Grendelmeier P. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated ("extrinsic") and the nonallergic ("intrinsic") AEDS. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2003;13:1-5.
5. Oh JW, Kim KE, Pyun BY, Lee HR, Choung JT, Hong SJ, et al. Nationwide study for epidemiological change of atopic dermatitis in school aged children between 1995 and 2000 and kindergarten aged children in 2003 in Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2003;13:227-37.
6. Nam SY, Yoon HS, Kim WK. Prevalence of allergic disease in kindergarten age children in Korea. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:439-45.
7. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):4S-10S.
8. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551-9.
9. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 2009;39:181-92.
10. Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, Kaminsky DA, Shade D, Wei CY, et al. Methacholine challenge test: diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:69-75.e6.
11. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:363-9.
12. Suh DI, Lee JK, Kim JT, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in preschool children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:e186-90.
13. Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007;62:1051-6.
14. Hanifin JM, Raika G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1980;92:44-7.
15. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645-8.
16. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
18. 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.
19. Yan K, Salome CM, Woolcock AJ. Prevalence and nature of bronchial hyperresponsiveness in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:25-9.
20. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to Food and Drug Administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:766-74.
21. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settupane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
22. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV(1). *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-31.
23. Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.
24. Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, de Bruijn R, Aalbers R.



- Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness as measured by methacholine, adenosine 5'-monophosphate, and exercise in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:147-53.
25. O'Connor BJ, Ridge SM, Barnes PJ, Fuller RW. Greater effect of inhaled budesonide on adenosine 5'-monophosphate-induced than on sodium-metabisulfite-induced bronchoconstriction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:560-4.
26. Hamouda S, Karila C, Connault T, Scheinmann P, de Blic J. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:761-6.
27. Visness CM, London SJ, Daniels JL, Kaufman JS, Yeatts KB, Siega-Riz AM, et al. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006. *J Asthma* 2010;47:822-9.
28. Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:42-8.
29. Noh GW, Lee KY. Blood eosinophils and serum IgE as predictors for prognosis of interferon-gamma therapy in atopic dermatitis. *Allergy* 1998;53:1202-7.
30. Finlay AY. Measurement of disease activity and outcome in atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1996;135:509-15.
31. Chren MM. Giving "scale" new meaning in dermatology: measurement matters. *Arch Dermatol* 2000;136:788-90.
32. Gleich GJ, Adolphson CR. The eosinophilic leukocyte: structure and function. *Adv Immunol* 1986;39:177-253.
33. Kim DK, Choi SH, Yu J, Yoo Y, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenge tests in children with asthma: relationship to eosinophil markers in blood. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:52-8.
34. Kerkhof M, Postma DS, Schouten JP, de Monchy JG. Allergic sensitization to indoor and outdoor allergens and relevance to bronchial hyperresponsiveness in younger and older subjects. *Allergy* 2003;58:1261-7.
35. Yu J, Yoo Y, Kang H, Kim DK, Choi SH, Koh YY. The relationship between allergen sensitization and bronchial hyperresponsiveness in children aged 6-8 years. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:344-51.
36. Zheng T, Yu J, Oh MH, Zhu Z. The atopic march: progression from atopic dermatitis to allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:67-73.
37. Spergel JM, Mizoguchi E, Brewer JP, Martin TR, Bhan AK, Geha RS. Epicutaneous sensitization with protein antigen induces localized allergic dermatitis and hyperresponsiveness to methacholine after single exposure to aerosolized antigen in mice. *J Clin Invest* 1998;101:1614-22.
38. Burgess JA, Dharmage SC, Byrnes GB, Matheson MC, Gurrin LC, Wharton CL, et al. Childhood eczema and asthma incidence and persistence: a cohort study from childhood to middle age. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:280-5.
39. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
40. Park JJ, Kim JJ, Kang IJ. The risk factors for persistence of asthma symptoms from late childhood to early adult life: the effects of pulmonary function and bronchial hyperresponsiveness. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2008;18:138-47.