

알레르기비염 동반 여부에 따른 소아 아토피 천식 환자의 호기산화질소 농도와 기관지 과민성

박준성,¹ 이 은,¹ 양송이,² 윤지선,¹ 조현주,¹ 홍수종,¹ 유진호¹

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과, ²한림대학교 의과대학 한림대학교 성심병원 소아청소년과

Exhaled nitric oxide and bronchial hyperresponsiveness in atopic asthmatic children with and without allergic rhinitis

Junsung Park,¹ Eun Lee,¹ Song-I Yang,² Jisun Yoon,¹ Hyun-Ju Cho,¹ Soo-Jong Hong,¹ Jinho Yu¹

¹Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Children with asthma frequently have allergic rhinitis (AR) as a comorbidity. Asthmatic children with AR have a higher exhaled nitric oxide (eNO) level and bronchial hyperresponsiveness (BHR) than those without. The purpose of this study is to investigate the difference in lung function, eNO, and BHR between atopic asthma with and without AR, and the association of eNO and BHR with atopic intensity in total asthmatics.

Methods: We recruited 69 atopic asthmatic children with AR, 19 atopic asthmatic children without AR, 38 children with AR, and 43 nonatopic controls. We measured forced expiratory volume in one second (FEV₁) and forced expiratory flow at 25% to 75% of forced vital capacity (FEF_{25%-75%}), dose response slope (DRS) of bronchial challenge with methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP), the levels of eNO, and the ratio of sum of allergen wheal diameter to histamine using skin prick tests.

Results: Atopic asthmatic children with AR had a higher eNO level compared to those without AR ($P < 0.05$). However, there was no difference in FEV₁ %predicted, FEF_{25%-75%} %predicted, methacholine DRS, and AMP DRS between asthmatic children with and without AR. In total asthmatics, methacholine DRS and AMP DRS significantly correlated with eNO levels ($r = 0.338$, $P < 0.001$; $r = 0.365$, $P < 0.001$), but not with total IgE levels. However, eNO significantly correlated with total IgE levels ($r = 0.479$, $P < 0.001$).

Conclusion: These results suggest that AR may enhance airway inflammation but may not lead to enhanced BHR in children with asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:425-431)

Keywords: Asthma, Allergic rhinitis, Comorbidity, Bronchial hyperreactivity, Exhaled nitric oxide

서론

기관지천식은 기관지 과민성과 가역적인 기도 폐쇄를 특징으로 하는 만성 기도염증성 질환이다. 기침, 천명, 호흡곤란의 공통적인 증상을 보이는 천식은 다양한 표현형(phenotype) 및 내재형(endotype)들로 구성된다.¹ 알레르기비염은 대표적인 소아천식의 동반질환으로 42%–48.5%의 천식 환자가 이를 동반한다.²

호기산화질소(exhaled nitric oxide, eNO) 수치는 기도의 염증을

반영하는 비침습적인 검사방법으로¹ methacholine과 adenosine 5'-monophosphate (AMP)에 대한 기도과민성과 상관관계를 갖는다.^{3,4} 최근 한 연구에서 비염을 동반한 천식 환자에서 기도과민성과 호기산화질소 농도가 증가함을 보고하였다.⁵ 이는 천식의 대표적인 동반질환인 알레르기비염을 동반하는지 여부가 천식의 병태생리에 필수적인 기도염증과 기관지 과민성에 영향을 줄 수 있다는 가능성을 제시한다. 그러나, 이 연구에서 천식 환자는 아토피천식과 비아토피천식이 모두 포함되어 있었고, 알레르기비염 동반 천식

Correspondence to: Jinho Yu <http://orcid.org/0000-0002-1226-8077>
Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3922, Fax: +82-2-3010-6978, E-mail: jyu3922@gmail.com
Received: July 15, 2015 Revised: September 3, 2015 Accepted: September 4, 2015

© 2015 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/>).

환자는 모두 아토피천식 환자였다.

본 연구의 저자들은 기존 연구에서 아토피와 비아토피천식 환자에서 AMP 기도과민성과 호기산화질소 수치가 차이 있고, 두 변수의 상관관계 또한 차이가 있음을 보고하였다.⁶ 또한 다른 연구에서도 알레르기비염과 천식 환자에서 아토피가 호기산화질소와 기관지과민성과 상관관계를 갖는다고 보고하였다.⁷⁻¹⁰ 이에 본 저자들은 아토피의 영향을 배제하고자 비아토피천식 환자를 제외하고 아토피천식에서 알레르기비염의 동반 유무가 기관지 과민성과 호기산화질소 수치에 미치는 영향을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2010년 10월에서 2012년 5월 사이 서울아산병원 소아천식아토피센터에 내원하여 폐기능검사, 기관지유발시험, 호기산화질소 측정, 피부단자시험을 시행한 5-15세 사이의 아토피천식과 알레르기비염 환자 126명과 대조군(nonatopic control, NAC) 43명을 연구 대상으로 하였다. 선천 심기형, 기관지폐이형성, 폐색성 모세기관지염, 기관지확장증, 악성 종양 등 폐기능에 영향을 줄 수 있는 폐 질환을 가진 환자들은 제외하였다.

천식의 진단은 기침, 천명, 호흡곤란의 증상이 있으면서 기관지확장제에 의해 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 12% 이상 증가하는 기도가역성 또는 methacholine 기관지유발시험에서 PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁) < 16 mg/mL인 기관지와민성을 보이는 경우로 정의하였으며, 비아토피천식 환자는 제외하였다. 천식의 중증도는 National Asthma Education and Prevention Program의 지침을 따랐다.¹¹ 알레르기비염의 진단은 재채기, 콧물, 코막힘, 가려움 등의 증상을 보이며 피부단자시험에서 한 개 이상의 항원에 양성 반응을 보이는 환자로 정의하였다.²

대조군은 환자군과 같은 기간에 피부단자시험에서 음성을 보이며 알레르기 질환을 동반하지 않은 43명의 대상을 선택하였다. 알레르기비염 환자(allergic rhinitis [AR] group)는 38명(22.5%), 아토피천식 환자(atopic asthma without AR group)는 19명(11.2%)이었으며 아토피천식과 알레르기비염을 동반한 환자(atopic asthma+AR group)는 69명(40.8%)이었다(Fig. 1). 본 연구는 서울아산병원 임상연구심의위원회의 승인을 받았으며 모든 환자 및 보호자에게 연구에 대한 자세한 설명 후 사전 동의를 받은 후 진행하였다.

2. 폐기능 및 기관지 과민성 측정

연구 대상은 methacholine 기관지유발시험 전에 FEV₁, 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 노력성중간호기유량(forced expiratory flow at 25% to 75% of FVC, FEF_{25%-75%})를 기저 폐기능 지표

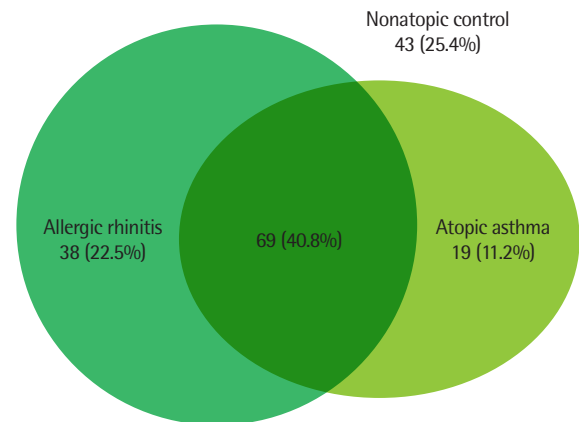


Fig. 1. Venn diagram of study subjects.

로 측정하였고, 정상 예측치의 % (%predicted)로 표현하였다.¹² 기저 폐기능검사에서 FEV₁이 정상 예측치의 70% 이상일 때 methacholine 기관지유발시험을 시행하였고, 검사 종료 후 FEV₁이 기저 FEV₁ 수치의 5% 차이 이내로 회복된 후 AMP 기관지유발시험을 시행하였다. 모든 검사자는 검사시간 기준 최소 48시간 전부터 항히스타민제나 기관지확장제를 사용하지 않았고 흡입 스테로이드는 검사 14일 전부터 중단하였다. 연구 대상은 검사 시행 3주 이내 상기도 감염 병력은 없었다.

Methacholine 기관지유발시험은 methacholine을 완충 생리식염수에 녹여 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL 농도를 준비하였고, 각각의 농도를 5분 간격으로 순차적으로 흡입 후 60-90초 후 FEV₁을 측정하였다. AMP 기관지유발시험은 AMP를 3.125, 6.25, 12.5, 50, 100, 200, 400 mg/mL 농도로 준비하여 5분 간격으로 순차적으로 흡입 후 1분 30초 후 FEV₁을 측정하였다. FEV₁이 생리식염수 흡입 후 수치에서 20% 이상 감소할 경우 검사를 중단하였고, 감소하지 않은 경우는 마지막 농도에 도달할 때까지 농도를 증가시켰다. 알레르기비염 환자가 연구 대상에 포함되어 있어 기관지 과민성이 없는 환자의 측정치와의 비교를 위해 기관지 과민성 지표로 용량-반응곡선(dose-response slope, DRS)을 사용하였고, DRS는 식염수 흡입 시 FEV₁과 최종 농도 흡입 시 FEV₁의 차이를 흡입한 methacholine 또는 AMP 용량으로 나누어 계산하였고 음의 값을 보정하기 위해 상수를 더하였다.¹³ 또한 정규분포로 변형하기 위해 로그화하였다. 계산 공식은 다음과 같다.

$$DRS = \text{Log}_{10} \{ [(\text{postsaline FEV}_{1i}) - (\text{final dose FEV}_{1i})] / [(\text{postsaline FEV}_{1i}) \times 100 / (\text{cumulative dose of methacholine or AMP}) + 3.2] \}$$

3. 호기산화질소 측정

호기산화질소는 Niox Mino device (Aerocrine, Solna, Sweden)를 사용하여 호기속도 50 mL/sec, 호기시간 최소 6초로 측정하였고, 3회의 측정 후 평균값을 그 수치로 이용하였다.

4. 아토피 측정

환자의 등에 표준화된 방법을 통해 피부단자시험을 시행하였다.¹⁴ 다음과 같은 상용화된 알레르기항원 추출물을 사용하였다: 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), 곰팡이류(*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Penicillium*), 꽃가루(grasses mix, trees mix, weeds, ragweed, mugwort, oak, beech, nettle, willow, elm, pine, hop, elder, hazel, lambs quarter, ash, alder, birch, timothy, rye grass), 동물비듬(dog, cat), 바퀴벌레. 히스타민과 생리식염수를 각각 양성, 음성 대조로 사용하였다. 평균지름 3 mm 이상이고 양성 대조군보다 팽진의 크기가 큰 경우 피부단자시험 양성으로 판정하였다. 한 개 이상 피부단자시험 양성인 경우를 아토피로 정의하였다. 아토피 정도의 지표로 각 알레르기항원 팽진의 합(sum of wheal, SOW)을 히스타민 팽진의 크기로 나눈 SOW/histamine wheal을 이용하였다.

5. 혈중 호산구분율 및 혈청 총 IgE

혈중 호산구분율은 자동화된 분석기로 측정하였다. 혈청 총 IgE는 UniCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden) 면역 형광 효소법으로 측정하였다.

6. 통계 분석

각 연속변수의 네 군 간 비교에는 공분산분석(analysis of covariance)을 사용하고 체중을 보정하였으며 사후분석으로 Bonferroni 보정을 이용하였다. 체중 보정이 불필요한 폐기능검사의 경우 일원 분산 분석(one-way analysis of variance)을 사용하였고 사후분석으로 역시 Bonferroni 보정을 이용하였다. 빈도분석에는 카이제곱 검정을 사용하였다. 데이터는 평균 ± 표준편차로 나타내었다. 총 IgE, 혈중 호산구분율, SOW/histamine wheal, 호기산화질소수치는 정규분포를 따르지 않아 로그화하여 분석하였고, 기하평균(1 표준편차범위)으로 제시하였다. 각 변수간의 상관관계는 편 상관 분석을 체중을 보정하여 사용하였다. 통계학적 유의수준은 $P < 0.05$ 미만으로 정의하였다. 통계프로그램은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

결 과

1. 연구 대상 특성

연구 대상군의 기본 특징은 Table 1에 정리하였다. 비염군의 체중은 41.76 ± 18.1 kg로 비염을 동반하지 않은 아토피천식군 26.42 ± 12.3 kg과 비염을 동반한 아토피천식군 32.29 ± 15.1 kg에 비해 체

Table 1. Baseline characteristics of study participants

Characteristic	NAC	AR	Atopic asthma without AR	Atopic asthma+AR
No. of patients	43 (25.4)	38 (22.5)	19 (11.2)	69 (40.8)
Sex				
Male:female	25:18	25:13	10:9	47:22
Age (mo)	108.6 ± 34.5	126.26 ± 38.2	86.89 ± 27.2 [†]	105.71 ± 38.9 [‡]
Height (cm)	135.21 ± 17.8	143.13 ± 19.71	121.79 ± 15.25 [§]	131.62 ± 19.01 [‡]
Weight (kg)	33.51 ± 12.7	41.76 ± 18.1	26.42 ± 12.3 [†]	32.29 ± 15.1 [‡]
Blood eosinophil (%) [*]	2.43 (1.27–4.64)	3.34 (1.66–6.71)	4.63 (2.25–9.55)	5.29 (2.46–11.37) [†]
Total IgE (IU/mL) [*]	48.89 (15.46–154.56)	163.09 (53.32–498.82)	195.34 (60.34–632.42)	418.45 (161.76–1,082.46) ^{§ ***}
SOW/H [*]	0.74 (0.64–0.86)	3.66 (2.37–5.65)	3.31 (2.08–5.28)	3.71 (2.51–5.5)
Asthma severity				
Mild intermittent	-	-	16 (84.2)	52 (75.4)
Mild persistent	-	-	2 (10.5)	6 (8.7)
Moderate persistent	-	-	1 (5.3)	10 (14.5)
Severe persistent	-	-	0 (0.0)	1 (1.4)
Inhaled steroid use	-	-	-	-
None	-	-	12 (63.2)	32 (46.4)
Any use	-	-	7 (36.8)	37 (53.6)
Systemic steroid use	-	-	-	-
None	-	-	18 (94.7)	67 (97.1)
Any use	-	-	1 (5.3)	2 (2.9)

Values are presented as number (%), mean ± standard deviation (SD), or geometric mean (range of 1SD).

NAC, nonatopic control; AR, allergic rhinitis; SOW/H, sum of wheal size in each allergen/histamine wheal size.

^{*} P -values were adjusted for weight and for multiple comparisons by Bonferroni. [†] $P < 0.01$, compared to AR group. [‡] $P < 0.05$, compared to AR group. [§] $P < 0.001$, compared to AR group. ^{||} $P < 0.05$, compared to NAC group. ^{***} $P < 0.05$, compared to atopic asthma without AR group.

중이 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.01$, $P < 0.05$). 이 외에도 연령, 신장, 신체질량지수(body mass index)의 차이가 있었으며 이 네 변수는 서로 상관관계를 나타냈으며 본 연구에서 보고자 하였던 기관지 과민성, 호기산화질소 농도에 일변량 회귀분석에서 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 이 세 변수 중 공변인으로서 종속변수에 교호작용을 보인 연령을 제외하고 체중으로 공변인을 삼았으며 통계분석 시 체중을 보정하였다.

군 간 성별의 차이는 없었다. 혈중 호산구분율은 대조군, 비염군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군, 비염을 동반한 아토피천식군에서 각각 2.43% (1.27–4.64), 3.34% (1.66–6.71), 4.63% (2.25–9.55), 5.29% (2.46–11.37)로 나타났으며 두 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.05$, $P < 0.001$). 비염군과 비교해서는 비염을 동반한 아토피천식군에서만 유의한 증가를 보였으며 ($P < 0.05$), 두 천식군 간 유의한 차이는 없었다. SOW/histamine wheal값은 대조군, AR군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군, 비염을 동반한 아토피천식군에서 각각 0.74 (0.64–0.86), 3.66 (2.37–5.65), 3.31 (2.08–5.28), 3.71 (2.51–5.5)였으며 비염군과 두 천식군 모두에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). 비염군과 두 천식군을 포함한 세 군 사이에는 유의한 차이가 없었다. 혈청 총 IgE농도는 대조군, 비염군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군, 비염을 동반한 아토피천식군에서 각각 48.89 (15.46–154.56) IU/mL, 163.09 (53.32–498.82) IU/mL, 195.34 (60.34–632.42) IU/mL, 418.45 (161.76–1,082.46) IU/mL로 나타났으며 비염군과 두 천식군 모두에서 대조군에 비해 유의한 증가를 보였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$, $P < 0.001$). AR군과 비염을 동반하지 않은 아토피천식군 간 유의한 차이는 없었으며 비염을 동반한 아토피천식군에서 비염군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군과 비교하여 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.05$). 천식의 중증도, 흡입 또는 전신 스테로이드 사용에 있어 비염을 동반하지 않은 아토피천식군과 비염을 동반한 아토피천식군 간의 유의한

차이는 없었다(Table 1).

2. 폐기능, 호기산화질소 농도, 기관지 과민성의 비교

연구 대상의 폐기능, 호기산화질소, 기관지 과민성 수치는 Table 2와 같다. FEV₁ %predicted는 NAC군, 비염군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군, 비염을 동반한 아토피천식군에서 각각 106.81 ± 13.6 , 110.6 ± 11.1 , 100.62 ± 12.1 , 98.11 ± 12.7 이었으며, 두 천식군의 수치가 비염군보다 유의하게 감소하였고(각각 $P < 0.05$, $P < 0.001$), 대조군과의 비교에서는 비염을 동반한 아토피천식군만이 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.01$). 그러나, 두 천식군 간에 유의한 차이는 없었다. FEF_{25%–75%} %predicted의 경우 네 군에서 각각 104.52 ± 13.2 , 108.61 ± 10.9 , 100.99 ± 16.2 , 102.38 ± 13.2 이었으며, 두 천식군의 수치가 비염군보다 유의하게 감소하였고(각각 $P < 0.05$, $P < 0.001$), 대조군과의 비교에서도 유의하게 감소하였다(각각 $P < 0.05$, $P < 0.001$). 그러나, FEV₁ %predicted와 마찬가지로 두 천식군 간에 유의한 차이는 없었다. 호기산화질소 농도는 NAC군, 비염군, 비염을 동반하지 않은 아토피천식군, 비염을 동반한 아토피천식군 네 군에서 각각 10.81 (6.26–18.67) ppb, 16.87 (8.74–32.55) ppb, 17.5 (9.38–32.63) ppb, 28.53 (14.84–54.86) ppb로 나타났으며 두 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.01$, $P < 0.001$). 비염군과 비염을 동반하지 않은 아토피천식군 간의 유의한 차이는 없었으며 비염을 동반한 아토피천식군에서 비염군에 비해 유의하게 증가함과 더불어 비염을 동반하지 않은 아토피천식군과 비교하여도 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.05$).

DRS methacholine의 경우 네 군에서 각각 0.62 ± 0.15 , 0.62 ± 0.12 , 1.02 ± 0.35 , 1.04 ± 0.37 으로 두 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였고(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$) 비염군에 비해서도 유의하게 증가하였다(각각 $P < 0.001$, $P < 0.001$). DRS AMP 역시 0.51 ± 0.01 , 0.52 ± 0.01 , 0.72 ± 0.18 , 0.72 ± 0.27 로 나타나 DRS

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

Variable	NAC	AR	Atopic asthma without AR	Atopic asthma+AR
No. of patients	43 (25.4)	38 (22.5)	19 (11.2)	69 (40.8)
FEV ₁ (%predicted)	106.81 ± 13.6	110.6 ± 11.1	$100.62 \pm 12.1^{\dagger}$	$98.11 \pm 12.7^{\ddagger\S}$
FVC (% predicted)	104.52 ± 13.2	108.61 ± 10.9	100.99 ± 16.2	$102.38 \pm 13.2^{\dagger}$
FEF _{25%–75%} (% predicted)	110.1 ± 23.7	112.76 ± 25.7	$92.89 \pm 20.8^{\dagger\ddagger}$	$85.98 \pm 22.1^{\S\ddagger}$
DRS methacholine*	0.62 ± 0.15	0.62 ± 0.12	$1.02 \pm 0.35^{\S\ddagger}$	$1.04 \pm 0.37^{\S\ddagger}$
DRS AMP*	0.51 ± 0.01	0.52 ± 0.01	$0.72 \pm 0.18^{\dagger\ddagger}$	$0.72 \pm 0.27^{\S\ddagger}$
eNO (ppb)*	10.81 (6.26–18.67)	16.87 (8.74–32.55)	17.5 (9.38–32.63) [‡]	28.53 (14.84–54.86) ^{§***}

Values are presented as number (%), mean \pm standard deviation (SD), or geometric mean (range of 1SD).

NAC, nonatopic control; AR, allergic rhinitis; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, functional vital capacity; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow during 25%–75%; DRS, dose-response slope; AMP, adenosine 5'-monophosphate; eNO, exhaled nitric oxide.

*P-values were adjusted for weight and for multiple comparisons by Bonferroni. [†] $P < 0.05$, compared to AR group. [‡] $P < 0.01$, compared to NAC group. [§] $P < 0.001$, compared to AR group. ^{||} $P < 0.05$, compared to NAC group. [¶] $P < 0.001$, compared to NAC group. ^{***} $P < 0.05$, compared to atopic asthma without AR group.

Table 3. Correlation between lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide in subjects with atopic asthma

Variable	FEV ₁ (%predicted)	FEF _{25%-75%} (%predicted)	DRS methacholine	DRS AMP	eNO	Total IgE	SOW/H
FEF _{25%-75%}	0.663***	-	-	-	-	-	-
DRS methacholine	-0.397***	-0.398***	-	-	-	-	-
DRS AMP	-0.33***	-0.308**	0.667***	-	-	-	-
eNO	-0.277**	-0.286**	0.338***	0.365***	-	-	-
Total IgE	-0.209*	-0.122	0.168	0.146	0.479***	-	-
SOW/H	0.094	0.100	0.116	0.281**	0.317***	0.358***	-

Data are correlation coefficient (Pearson *r*) with controls for weight.

FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, functional vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow during 25%–75%; DRS, dose-response slope; AMP, adenosine 5'-monophosphate; eNO, exhaled nitric oxide; SOW/H, sum of wheal size in each allergen/histamine wheal size.

P*<0.05. *P*<0.01. ****P*<0.001.

methacholine과 같이 두 천식군에서 대조군에 비해 유의하게 증가하였고(각각 *P*<0.01, *P*<0.001), 비염군에 비해서도 유의하게 증가하였다(각각 *P*<0.05, *P*<0.001). 그러나 DRS methacholine, DRS AMP 모두에서 비염을 동반하지 않은 아토피천식군과 비염을 동반한 아토피천식군 사이의 유의한 차이는 없었다.

3. 변수 간 상관관계

전체 천식군에서 폐기능, 기관지와 민성 및 호기산화질소 농도 변수들간의 상관관계는 Table 3과 같다. 기관지 과민성을 나타내는 변수인 DRS methacholine, DRS AMP는 폐기능을 나타내는 FEV₁ %predicted와 상관관계를 보였으며(각각 *r*=−0.397, *P*<0.001; *r*=−0.33, *P*<0.001), FEF_{25%-75%} %predicted와도 유의한 상관관계를 나타냈다(각각 *r*=−0.398, *P*<0.001; *r*=−0.308, *P*<0.01). 호기산화질소 농도는 폐기능(FEV₁ %predicted, FEF_{25%-75%} %predicted), 기관지 과민성(DRS methacholine, DRS AMP), 아토피강도(total IgE, SOW/histamine wheal)와 모두 상관관계를 보였다(각각 *r*=−0.277, *P*<0.01; *r*=−0.286, *P*<0.01; *r*=0.338, *P*<0.001; *r*=0.365, *P*<0.001; *r*=0.479, *P*<0.001; *r*=0.317, *P*<0.001). 그러나 기관지 과민성(DRS methacholine, DRS AMP)과 아토피강도(total IgE, SOW/histamine wheal) 사이에서는 DRS AMP와 SOW/histamine wheal사이에서만 유의한 상관관계를 보였고(*r*=0.281, *P*<0.01) 이외에는 유의한 상관관계가 없었다.

고 찰

본 연구는 아토피천식 환자에서 알레르기비염의 동반 유무가 폐기능, 기관지 과민성 및 호기산화질소 수치에 미치는 영향을 비교하였다. 아토피천식에서 알레르기비염을 동반한 경우 기도염증을 반영하는 호기산화질소 수치의 증가를 보였으나 폐기능의 감소나 기관지 과민성의 증가를 유도하지는 못하였다. 또한 알레르기비염을 동반한 천식은 혈청 총 IgE 수치의 증가를 보였고, 전체 천식군에서 호기산화질소는 아토피 정도를 반영하는 총 IgE 수치와

SOW/histamine wheal과 상관관계를 보였다.

기존 Hovland 등⁵의 연구와 Ciprandi 등¹⁵의 연구에 따르면 소아 천식에서 알레르기비염을 동반하였을 때 호기산화질소 농도뿐만 아니라 기관지 과민성 역시 증가하는 것으로 보고하였다. 그러나 위 연구들에서 천식 환자는 아토피천식과 비아토피천식이 모두 포함되어 있었고, 알레르기비염 동반 천식 환자는 모두 아토피 양성이었으므로 상대적으로 비염을 동반하지 않은 천식군에 비아토피천식 환자가 많이 포함되어 그 결과가 두 군 간의 아토피 차이에 기인한 것일 수 있다. 이미 아토피가 호기산화질소 수치나 기관지 과민성에 영향을 줄 수 있다는 것은 잘 알려져 있다.^{6-10,16} Gemicioglu 등¹⁷의 연구에서도 비염을 동반한 천식 환자에서 호기산화질소 농도가 증가함을 보고하였으나 역시 아토피 피부단자검사 음성 환자도 포함된 결과였으며 피부단자검사 양성일 경우 호기산화질소 농도가 증가하였다. Baptist 등¹⁶의 연구에서는 천식을 가진 환자뿐 아니라 가지지 않은 환자 모두에서 아토피의 유무는 호기산화질소 농도에 영향을 미치며 따라서 결과 해석에 주의가 필요함을 강조하였다. 따라서 알레르기비염 자체가 천식에서 기도염증과 기관지 과민성을 악화시키는지는 알기 위해서는 이러한 아토피를 보정할 필요가 있다. 본 연구는 그러한 이유로 아토피천식만을 천식군으로 정하였다.

그 결과 본 연구에서는 알레르기비염을 동반하였을 경우 기도염증이 증가하는 것으로 보이나 천식의 고유한 특징인 기관지 과민성에는 영향을 주지 못했다. 이는 알레르기비염이 기관지 과민성, 폐기능의 변화를 유도하지 못하는 수준의 기도염증만을 증가시킬 수 있음을 제시한다. 실제로 천식 환자에서 기도의 염증이 증가되어도 폐기능검사 결과에 유의한 차이가 없다는 보고가 있었다.^{4,17,18} 하지만 호기산화질소에 의해 반영되는 기도염증 이외에도 기관지 과민성에 영향을 주는 다른 요인이 있을 가능성을 고려할 필요가 있다.¹⁹ 기관지 과민성에 영향을 줄 만한 요인들을 살펴보면 천식의 중증도나 흡입 또는 전신 스테로이드 사용이 두 천식군 간 차이가 있을 경우 결과에 영향을 줄 수 있으나,^{20,21} 실제 본 연구의 비염을 동반하는 천식 환자군에서는 천식 중증도 및 스테로이드 사용 유무에서 비염을 동반하지 않은 천식 환자군과 차이가 없었다. 또, 아토

피의 영향을 배제하기 위해 아토피천식만을 연구 대상으로 선정하기는 하였지만, 우리 연구 결과에서 알레르기비염을 동반한 천식군이 그렇지 않은 군보다 혈청 총 IgE 수치가 높아 우리의 결과가 아토피의 영향을 완전히 배제한 것이라 할 수는 없다. 실제로 총 IgE 수치는 전체 천식군에서 호기산화질소 수치와 상관관계가 있었으며 총 IgE를 보정하였을 때 두 천식군에서 호기산화질소 수치는 유의한 차이가 없어졌다(부록: Supplementary Table). 그러나 비염을 동반한 아토피천식군에서 총 IgE 수치가 높음에도 불구하고 알레르기비염의 동반 유무에 따른 천식군에서 기관지 과민성의 차이가 없다는 결과는 기관지 과민성이 총 IgE와는 상관관계를 보이지 않았으므로 아토피의 완전한 배제 여부와는 관련 없는 결과로 생각할 수 있다. 또한 methacholine에 의해 측정된 기관지 과민성은 AMP와 같은 간접자극과 비교하여 기도염증과 관련이 적을 수 있기 때문에²² 이러한 결과가 유도될 수 있을 가능성을 생각해 볼 수 있으나, 본 연구에서 AMP 기관지 과민성 역시 동일한 결과를 보이는 점은 알레르기비염의 동반이 천식에서 기도염증과 달리 기관지 과민성을 증가시키지 않는다는 우리의 결과를 더욱 뒷받침하고 있다.

우리 연구는 알레르기비염이 없는 아토피천식군의 대상 수가 19명에 지나지 않아 selection bias를 배제할 수 없다는 단점을 가지고 있다. 그러나 우리는 알레르기비염, 알레르기비염 동반 천식, 알레르기비염이 없는 천식을 각각 별도로 선택하여 등록시키지 않았고 동일한 연구 기간 동안에 방문한 비염과 천식 환자를 각각의 진단 기준에 따라 분류하여 등록하였다. 그리고 스테로이드는 모든 군에서 동일하게 검사 2주 전부터 중단하였다. 다만 중등 지속성 또는 중증의 천식 환자가 비염을 동반하지 않은 아토피천식군에 비해 비염을 동반한 아토피천식군에서 10명이 많았고 비염을 동반하지 않은 아토피천식군의 총 환자 수가 19명임을 고려할 때 비록 두 군간 통계적으로 의미는 없었지만 천식 중증도의 차이로 인한 교란에 유의하여 결과를 해석할 필요가 있겠다.

한편으로 알레르기비염의 동반에 따른 호기산화질소농도의 증가가 기도염증의 증가를 반영하는 것이 아니라 비강 내 산화질소로 인한 오염의 결과일 가능성을 생각해 볼 수 있다. 그러나, 본 연구에서 대조군과 알레르기비염군 간의 호기산화질소 농도는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았고 50 mL/sec의 유속을 유지시켰기 때문에 비강 내 산화질소에 의한 오염의 가능성은 적다.²³

이번 연구에서 병원을 방문한 환자를 대상으로 하였고 그 대상 수가 적었다는 것은 연구 결과를 일반화하는 데 있어서 한계점으로 작용한다. 이번 연구를 뒷받침 하기 위해서는 실제 일반 인구집단을 대상으로 알레르기비염이 천식의 염증이나 기관지 과민성에 어떠한 영향을 미치는지에 대해 아토피의 영향을 배제할 수 있게 연구 설계된 향후 연구가 필요하다.

결론적으로 기존의 연구에서 알레르기비염이 천식 환자에서 호기산화질소와 기관지 과민성을 증가시킬 수 있다는 결과에서 이번

연구는 비아토피천식을 제외한 아토피천식 환자만을 대상으로 하였을 때는 알레르기비염은 기도염증을 증가시키지만, 폐기능과 기관지 과민성에는 영향을 주지 못할 수 있음을 제시하고 있다.

부 록

Supplementary Table은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-3-425-s001.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

- Shim E, Yu J. Relationship between duration of disease and bronchial responsiveness in 6-8 years old children with asthma. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:23-8.
- Pawankar R, Bunnag C, Khaltayev N, Bousquet J. Allergic rhinitis and its impact on asthma in asia pacific and the ARIA Update 2008. *World Allergy Organ J* 2012;5(Suppl 3):S212-7.
- Arga M, Bakirtas A, Topal E, Turkas I. Can exhaled nitric oxide be a surrogate marker of bronchial hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in steroid-naive asthmatic children? *Clin Exp Allergy* 2015;45:758-66.
- Steerenberg 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.
- Hovland V, Riiser A, Mowinckel P, Carlsen KH, Carlsen KC. Asthma with allergic comorbidities in adolescence is associated with bronchial responsiveness and airways inflammation. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:351-9.
- Shim E, Lee E, Yang SI, Jung YH, Park GM, Kim HY, et al. The association of lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide differs between atopic and non-atopic asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:339-45.
- Kumar R, Gupta N, Goel N. Correlation of atopy and FeNO in allergic rhinitis: an Indian study. *Indian J Chest Dis Allied Sci* 2013;55:79-83.
- Choi BS, Kim KW, Lee YJ, Baek J, Park HB, Kim YH, et al. Exhaled nitric oxide is associated with allergic inflammation in children. *J Korean Med Sci* 2011;26:1265-9.
- Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:567-73.e1-8.
- Suh DI, Lee JK, Kim CK, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate, and the presence and degree of atopy in young children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2011;41:338-45.
- Urbano FL. Review of the NAEPP 2007 Expert Panel Report (EPR-3) on Asthma Diagnosis and Treatment Guidelines. *J Manag Care Pharm* 2008;14:41-9.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- Chinn S. Methodology of bronchial responsiveness. *Thorax* 1998;53:984-8.
- L'Hermite N, Peyrat JF, Alami M, Brion JD. Synthesis and characterization of low generation halogenated linear poly(arylpropargyl)ether (PAPE) branches via selective palladium catalyzed coupling reactions. *Tetrahe-*

- dron Lett 2005;46:8987-91.
15. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. *J Asthma* 2010;47:1142-7.
16. Baptist AP, Li L, Dichiaro CA. The importance of atopy on exhaled nitric oxide levels in African American children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:399-403.
17. Gemicioğlu B, Musellim B, Dogan I, Guven K. Fractional exhaled nitric oxide (FeNo) in different asthma phenotypes. *Allergy Rhinol (Providence)* 2014;5:157-61.
18. Mappa L, Cardinale F, Camodeca R, Tortorella ML, Pietrobelli A, Armenio L, et al. Exhaled nitric oxide and air trapping correlation in asthmatic children. *Allergy* 2005;60:1436-9.
19. Pin I, Godard P. Mechanisms of bronchial hyperreactivity: role of airway inflammation and atopy. *Rev Mal Respir* 1994;11:111-22.
20. Langley EW, Gebretsadik T, Hartert TV, Peebles RS Jr, Arnold DH. Exhaled nitric oxide is associated with severity of pediatric acute asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:618-20.e1.
21. Takeyama K, Kondo M, Tagaya E, Kirishi S, Ishii M, Ochiai K, et al. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy in moderate-to-severe asthma: effects on eosinophilic airway inflammation. *Allergy Asthma Proc* 2014;35:141-7.
22. Perzanowski MS, Yoo Y. Exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate and methacholine in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:107-13.
23. 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.

Allergy Asthma Respir Dis 3(6):425-431, November 2015 <http://dx.doi.org/10.4168/aard.2015.3.6.425>**Supplement Table 1.** Lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide among the study groups after correction with IgE

Variable	NAC	AR	Atopic asthma	Atopic asthma+AR
No. of patients (%)	43 (25.4)	38 (22.5)	19 (11.2)	69 (40.8)
FEV ₁ (% pred)	106.81 ± 13.6	110.6 ± 11.1	100.62 ± 12.1 [§]	98.11 ± 12.7
FVC (% pred)	104.52 ± 13.2	108.61 ± 10.9	100.99 ± 16.2	102.38 ± 13.2
FEF _{25%-75%} (% pred)	110.1 ± 23.7	112.76 ± 25.7	92.89 ± 20.8 ^{†,§}	85.98 ± 22.1 ^{†,}
DRS methacholine*	0.62 ± 0.15	0.62 ± 0.12	1.02 ± 0.35 ^{†,}	1.04 ± 0.37 ^{†,}
DRS AMP*	0.51 ± 0.01	0.52 ± 0.01	0.72 ± 0.18 ^{§,¶}	0.72 ± 0.27 ^{†,}
eNO (ppb)*	10.81 (6.26–18.67)	16.87 (8.74–32.55)	17.5 (9.38–32.63)	28.53 (14.84–54.86) [†]

Values are presented as mean ± 1 standard deviation (1SD) or geometric mean (range of 1SD) unless otherwise indicated.

NAC, nonatopic control; AR, allergic rhinitis; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, functional vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow during 25%–75%; DRS, dose-response slope; AMP, adenosine 5'-monophosphate; eNO, exhaled nitric oxide.

*Comparison among study groups after adjustment of weight. [†]*P*<0.05, compared to NAC group. [‡]*P*<0.001, compared to NAC group. [§]*P*<0.05, compared to AR group.

^{||}*P*<0.001, compared to AR group. [¶]*P*<0.01, compared to NAC group. ^{**}*P*<0.01, compared to AR group.