

# 천식 소아에서 혈중 포스포리파제 A2: leptin과 운동유발 기관지과민성과의 상관성

유정섭<sup>1</sup>, 최원복<sup>1</sup>, 이윤영<sup>1</sup>, 정수인<sup>1</sup>, 송준섭<sup>1</sup>, 양 승<sup>1</sup>, 황일태<sup>1</sup>, 이하백<sup>2</sup>, 백혜성<sup>1</sup>

<sup>1</sup>한림대학교 강동성심병원 소아청소년과, <sup>2</sup>한양대학교 소아과학교실

## Plasma secreted phospholipase A2 in asthmatic children: correlation with leptin levels and exercise induced bronchoconstriction

Jueng-Sup You<sup>1</sup>, Won-Bok Choi<sup>1</sup>, Yoon-Young Yi<sup>1</sup>, Soo-In Jeong<sup>1</sup>, Joon-Sup Song<sup>1</sup>, Seong Yang<sup>1</sup>, Il-Tae Hwang<sup>1</sup>, Ha-Baik Lee<sup>2</sup>, Hey-Sung Baek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Dysregulated cysteinyl leukotriene (CysLT) synthesis is prominent in exercise-induced bronchoconstriction (EIB). Secreted phospholipase A2 (sPLA2) plays a key regulatory role in the biosynthesis of CysLTs. We previously found that serum leptin levels correlate with (EIB) in children with asthma. The aim of this study was to address the relationship between plasma sPLA2/leptin levels and EIB.

**Methods:** Sixty-seven prepubertal children between the ages of 6 and 10 years were included in the study. They were asthmatics with EIB (n = 25), asthmatics without EIB (n = 21), and healthy subjects (n = 21). We measured the plasma sPLA2 and leptin levels. We also performed pulmonary function tests at baseline, after bronchodilator inhalation, and after exercise.

**Results:** The sPLA2 and leptin levels were significantly higher in asthmatics with EIB than in those without and control subjects. In addition, sPLA2 levels were significantly correlated with body mass index (Spearman correlation coefficient  $r = 0.343$ ,  $P = 0.023$ ) and leptin levels (partial correlation coefficient  $r = 0.318$ ,  $P = 0.033$ ). The maximum decrease in % forced expiratory volume in 1 second after exercise was significantly correlated with both PLA2 levels ( $r = 0.301$ ,  $P = 0.041$ ) and leptin levels ( $r = 0.346$ ,  $P = 0.018$ ).

**Conclusion:** The sPLA2 and leptin levels were significantly higher in asthmatics with EIB than in asthmatics without EIB and control subjects. In addition, sPLA2 levels were significantly correlated with leptin levels and EIB in asthmatic children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:99-104)

**Keywords:** Secreted phospholipase A2, Leptin, Exercise-induced bronchoconstriction, Asthma, Child

## 서론

Secreted phospholipase A2 (sPLA2)는 Eicosanoid 생합성에 핵심 조절 역할을 하는 효소로 sPLA2 활성 증가는 천식과 알레르기비염 환자의 기관지폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid)과 nasal lavage에서 증가되어 있음이 보고되었다.<sup>1-3)</sup> Cysteinyl-leukotrienes (CysLTs), prostaglandin D2과 같은 eicosanoids는 천식 환자에서 기관지수축 인자로 작용하며 천식 환자의 기관지과민성에 관여한다. Hallstrand 등<sup>4)</sup>은 group X sPLA2가 천식 환자의 기관지 상피 세

포와 기관지 대식 세포에서 과발현되며 운동유발 검사시행 시에 더욱 더 분비가 증가한다고 보고하였다. 그들은 group X sPLA2가 기관지에서 eicosanoid 형성의 핵심 조절 기능을 담당하며 이 효소가 운동유발 기관지과민성과 같은 천식의 기도과민성과 강력히 연관된다고 제시하였다.

본 저자들은 운동유발 기관지과민성에 관한 이전 연구에서 운동유발 기관지과민성의 빈도가 비만을 동반한 천식 환자에서 높고 운동유발 기관지과민성과 비만 관련 호르몬인 leptin 사이에 의미 있는 상관성이 있다고 보고하였다.<sup>5)</sup> 또한 leptin이 운동유발시험 후

Correspondence to: Hey-Sung Baek

Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea

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

Received: July 28, 2014 Revised: September 18, 2014 Accepted: September 18, 2014

© 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/>).

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

소변에서 CysLTs인 leukotriene E4와 9 $\alpha$ ,11 $\beta$ -prostaglandin F2 증가와 상관성이 있다고 보고하였다.<sup>6)</sup> Mancuso 등<sup>7)</sup>은 leptin이 PLA 활성 증가를 통해 alveolar macrophage leukotriene 생성을 증가시킨다고 보고하였으며 sPLA2는 천식 환자에서 체질량지수(body mass index, BMI)와 혈중 cholesterol과 연관된다는 보고가 있다.<sup>8)</sup> BMI는 leptin과 강력히 연관되나 아직까지 sPLA2와 leptin과의 연관성을 살펴본 연구는 없다.

우리는 혈청 sPLA2가 운동유발 기관지과민성 양성인 천식 소아 환자군에서 운동유발 기관지과민성이 음성인 천식 소아 환자군보다 높고 혈청 leptin과 상관관계를 보일 것이라고 가정하였다. 이에 본 연구는 천식 소아에서 혈청 sPLA2, 운동유발 기관지과민성, leptin과의 상관관계를 알아보고자 하였다

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

연구 대상자는 한림대학교 강동성심병원에 내원한 6세에서 10세 사이의 사춘기 이전 소아 67명을 대상으로 하였다(Table 1). 이들의 성별, 나이, 체중, BMI를 측정하고, 아토피 병력과 가족력, 흡입용 스테로이드 약제 사용 경력을 조사하였다. 과체중은 신장과 체중을 측정 계산한 BMI를 성별, 연령별로 비교하여 95백분위수 이상으로 하였다. 천식의 진단은 The Global Initiative for Asthma

(GINA) Guideline<sup>9)</sup>에 따라 만성 기침, 호흡곤란, 천명 등의 전형적인 천식 증상과 병력을 토대로 하여, 폐기능검사와 메타콜린 기관지유발시험의 결과를 추가하여 확정하였다. 즉 임상적으로는 기침, 천명과 숨찬 증상이 기관지확장제 투여 후 소실되고 최대호기속도와 기관지 확장반응(bronchodilator responsiveness, BDR)에 의한 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)치가 12% 이상 상승하거나 메타콜린 흡입 기관지유발시험 결과 흡입한 후 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 FEV<sub>1</sub>보다 20% 감소할 때의 메타콜린 농도(PC<sub>20</sub>)가 16 미만일 때를 천식으로 진단하였다.<sup>10)</sup> 천식의 중등도 평가는 증상과 약제용량, 약제 반응, 폐기능검사를 기초로 GINA<sup>9)</sup> 가이드라인에 따라 간헐성 천식, 경증 지속성 천식, 중등도 지속성 천식, 중증 지속성 천식으로 분류하였다. 천식 조절의 정도는 주간 증상과 일상생활에서의 활동의 제한, 야간 증상과 그로 인한 수면 장애, 속효성 증상완화제의 사용횟수, 폐기능, 발작횟수 등을 근거로 조절됨(controlled), 부분적으로 조절됨(partially controlled), 조절됨(controlled)으로 분류하였고 부분적으로 조절된 천식, 조절 안된 천식 소아는 연구 대상에서 제외하였다. 천식 환자군에서 최근 6개월 동안 경구용 스테로이드 치료를 필요로 하는 급성 천식 악화를 경험하였거나 입원 치료를 받은 소아, 14일 이내에 감염성 질환이 있었던 소아는 제외하였다. 건강한 대조군은 건강검진이나 예방접종을 위해 내원한 소아청소년 중, 천명이나 알레르기비염, 아토피 피부염, 두드러기, 식품알레르기 및 다른 만성 질환의 과거력이 없고 최근 2주간 호흡기 감염의 병력이 없는 건강한 소아청소년을 대상으로 하였다. 건강한 대조군 중 피부시험에서 1개 이상의 알레르겐에 양성을 보이거나 메타콜린 기관지에서 양성인 소아는 대상군에서 제외하였다

**Table 1.** Characteristics of the study subjects

Characteristic	Asthmatics with EIB (n=25)	Asthmatics without EIB (n=21)	Healthy (n=21)	P-value*
Age (yr)	8.5±1.8	8.4±1.57	8.9±1.7	0.661
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	18.8±3.5 <sup>†</sup>	16.9±3.5	17.9±3.7	0.116
Male sex (%)	64	62	57.1	0.507 <sup>§</sup>
Prior ICS use (%)	60	44	NA	0.299 <sup>§</sup>
Atopy (%)	80	71	NA	0.722 <sup>§</sup>
Lung function				
FEV <sub>1</sub> (pred %)	87.6±8.4 <sup>†,‡</sup>	91.7±13.0 <sup>‡</sup>	99.9±11.1	<0.001
FVC (pred %)	95.8±7.3	95.4±12.5	97.3±10.1	0.183
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio	84.7±8.0 <sup>†,‡</sup>	87.6±7.7 <sup>‡</sup>	90.4±5.3	<0.001
Postbronchodilatory $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (pred %)	11.1±12.2 <sup>†,‡</sup>	6.9±11.3 <sup>‡</sup>	1.8±7.9	0.043
Postexercise maximum fall in FEV <sub>1</sub> (%)	35.6±15.3 <sup>†,‡</sup>	8.2±3.5	4.9±5.5	<0.001
PC <sub>20</sub> (mg/mL)	2.3±2.2	4.7±6.8	NA	0.089

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated. EIB, exercise-induced bronchoconstriction; ICS, inhaled corticosteroid; NA, not applicable; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; pred %, predicted %; FVC, forced vital capacity; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>.

\*Kruskal-Wallis test. <sup>†</sup>P<0.05 vs. asthmatics without EIB. <sup>‡</sup>P<0.05 vs. healthy. <sup>§</sup>Chi-square test.

### 2. 연구 방법

본 연구는 30일간의 관찰 기간 후 운동유발검사를 실시하였다. 관찰 기간 동안 대상 천식 환자들은 천식 유지치료를 중지하였고 유지 요법을 다시 필요로 하는 천식 악화 증상을 경험한 환자들은 제외하였다. 첫 번째 방문에서는 방문 전 10시간 금식 후 피부반응시험, 혈액검사, 호기산호질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)를 측정하고 폐기능검사와 BDR을 시행하였다. 1주일 간격을 두고 두 번째 방문에서는 운동유발검사를 실시하였다. 운동유발시험에서 운동 후 FEV<sub>1</sub>값이 기저치의 15% 이상 감소한 경우를 운동유발 기관지과민성으로 진단하였다. 운동에 의한 기관지과민성과 천식을 기초로 하여 전체 대상자 76명을 3군으로 나누었다. (1) 운동유발 기관지과민성을 동반한 천식 환자, (2) 운동유발 기관지과민성을 동반하지 않은 천식 환자, (3) 건강한 대조군으로 각각 분류하였다. 모든 과정은 한림대학교 강동성심병원 임상연구심의위원회 승인을 받았다.

### 3. 폐기능검사와 메타콜린 기관지유발시험

기본 폐기능검사는 미국흉부학회(American Thoracic Society)<sup>10)</sup>의 기준에 따라 Masterlab spirometer (Jaeger Co., Freiburg, Germany)로 시행하고 최대호기속도와 FEV<sub>1</sub> 수치는 3회 이상 측정된 값 중 가장 높은 수치를 택하였다. BDR은 metered dose inhaler로 0.2-mg salbutamol sulfate (Ventolin, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) 흡입 후 15분 후에 FEV<sub>1</sub>이 기저치에 대한 백분율 변화로 표시하였다. 메타콜린 흡입에 의한 기관지유발시험은 Chai 등<sup>11)</sup>의 방법을 변형하여 등장성 식염수로 초기 흡입 후 측정치를 기저치로 정하고, 메타콜린 농도 0.025 mg/mL부터 시작하여 25 mg/mL까지 두 배씩 증가시키면서 dosimeter (Masterlab, Jaeger Co.)로 흡입한 1분 후 기저치의 FEV<sub>1</sub>보다 20% 이상 감소할 때의 메타콜린 농도를 정하였다. 이때 PC<sub>20</sub> 16.0 mg/mL 이하인 경우를 유의한 기도과민성을 가진 천식으로 분류하여 포함하였다.

### 4. 운동유발시험

운동유발시험은 미국호흡기학회에서 소아를 위해 추천한 방법에 따라 시행하였다.<sup>10)</sup> Treadmill (LE 200 CE, Jaeger Co.)에서 electronic ECG monitor (BCI Autocorr; Smiths Medical Inc, Wauke-sha, WI, USA)로 모니터링 하면서 달리기 운동을 하여, 예측 최대 심박 수의 85% 이상[(220-나이)×0.9] 도달하도록 증가시킨 후 6 분간 운동을 유지하였다. 운동유발시험 동안 온도는 22°C, 상대습도는 40%–50%를 유지하였다. 운동 전 기저치, 운동 후 3분, 6분, 10 분, 15분과 20분에 각각 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 8분 내에 기저치의 15% 이상 감소한 경우를 운동유발 기관지과민성으로 판정하였다.

### 5. 호기산화질소 측정

호기산화질소(FeNO)의 측정은 미국호흡기학회와 유럽호흡기학회에서 소아를 위해 추천한 방법인 on-line single breath technique 을 이용한 호기 NO analyzer (NIOX MINO, Aerocrine, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다.<sup>12)</sup>

### 6. 혈청 sPLA2, leptin, 알레르기검사

효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay)에 의한 혈액 내 sPLA2 (Catalog No. 765001, Cayman Chemical Co., Ann Arbor, MI, USA)와 leptin (R&D System Inc., Minneapolis, MN, USA)을 제조회사의 추천 방법에 따라 각각 측정하였다.

기본 알레르기검사로써 혈청 총 IgE치, 말초혈액 호산구 수와 혈청 호산구 음이온단백(eosinophil cationic protein, ECP)을 측정하였다. 모든 대상자들은 흔한 흡입성 알레르겐 집먼지진드기 2종 (*Dermatophagodes pteronyssinus*과 *Dermatophagodes farinae*), 개 상피와 고양이 상피, 자작나무(Birch), 돼지풀, 곰팡이 1종(*Alternaria*) (Allergopharma, Reinbek, Germany)에 대한 피부단자시험

을 하였다. 피부시험 결과는 알레르겐에 의한 팽진(wheal)이 히스타민에 의한 크기보다 3 mm 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.

### 7. 통계 분석

통계적 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다. 세 군 간의 비교에서 연속형 변수는 정규 분포를 따르지 않아 Kruskal-Wallis 검사로 분석하였다. 측정치는 정규분포를 따르는 경우 평균±표준편차, 정규 분포를 따르지 않는 경우 중앙값(사분위 범위)으로 표현하였다. 범주형 변수는 chi-square test를 수행하였고 No. (%)로 표현하였다. sPLA2, leptin과 폐기능, 메타콜린PC<sub>20</sub>, 운동 후 FEV<sub>1</sub> 감소와의 연관성은 BMI를 보정하여 partial correlation coefficient를 구하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상자의 특징, 폐기능과 기관지과민성

전체 연구 대상은 67명으로 46명의 천식 소아 중 25명이 운동유발 기관지과민성검사 양성(positive exercise-induced bronchoconstriction [EIB] group)이었고 21명이 운동유발 기관지과민성검사 음성(negative EIB group)이었다. 천식의 중등도는 GINA Guideline에 따라 46명의 천식 환자 중 경증 간헐성 천식 16명(6 in the positive EIB group and 10 in the negative EIB group), 경증 지속성 천식 18명(8 in the positive EIB group and 10 in the negative EIB group), 중등도 지속성 천식 12명(7 in the positive EIB group and 5 in the negative EIB group)이었다. 두 천식군 간에 천식의 중등도, 평균 연령, 성별, 아토피, 흡입용 코티코스테로이드 사용은 유의한 차이가 없었다. 폐기능검사 중 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC), BDR치는 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지과민성 음성 천식군에 비해 유의하게 높았다. FVC와 PC<sub>20</sub>은 천식군에서 운동유발 기관지과민성 동반 유무에 따른 유의한 차이가 없었으며 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC치는 정상 대조군에 비해 천식군에서 의미 있게 낮았고 BDR은 의미 있게 높았다. 운동유발시험에서 운동 후 FEV<sub>1</sub> 값의 최대 감소는 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지과민성 음성 천식군에 비해 유의하게 높았다(35.6±15.3 vs. 8.2±3.5, P<0.0001) (Table 1).

### 2. sPLA2, leptin과 알레르기 지표

혈액 내 sPLA2는 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지과민성 음성 천식군과(183.9±41.5 ng/mL vs. 156.0±28.6 ng/mL, P=0.033) 정상대조군(183.9±41.5 ng/mL vs. 152.7±31.2 ng/mL, P=0.037) (Table 2, Fig. 1)보다 유의하게 높았다. 혈청 leptin은 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지

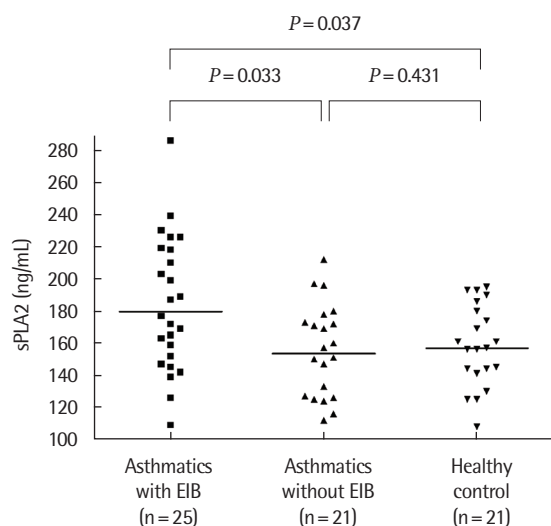
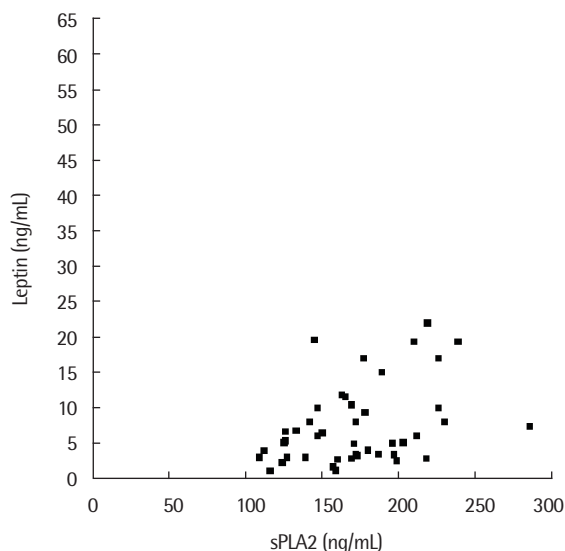
**Table 2.** Biomarkers in peripheral blood (PB), and fractional exhaled nitric oxide in study subjects

Variable	Asthmatics with EIB (n=25)	Asthmatics without EIB (n=21)	Healthy (n=21)	P-value*
sPLA2 (ng/mL)	183.9±41.5 <sup>†‡</sup>	156.0±28.6	152.7±31.2	0.021
Leptin (ng/mL)	11.9±11.8 <sup>†‡</sup>	5.3±2.8	6.5±6.0	0.014
Total IgE (IU/mL)	420.6 (173.4–1,045.6) <sup>‡</sup>	333.7 (103.5–686.7) <sup>‡</sup>	54.2 (12.6–82.4)	0.031
PB eosinophil (/mL)	581.3±519.6 <sup>‡</sup>	499.5±522.1 <sup>‡</sup>	173.1±72.2	0.010
ECP (ng/mL)	28.75 (13.5–80.7) <sup>‡</sup>	27.35 (14.8–46.8) <sup>‡</sup>	7.8 (4.1–15.3)	0.008
eNO (ppb)	25.0 (16.25–32.75) <sup>‡</sup>	21.0 (12.0–35.0) <sup>‡</sup>	13.0 (10.3–17.0)	0.003

Values are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range).

EIB, exercise-induced bronchoconstriction; sPLA2, secreted phospholipase A2; ECP, eosinophil cationic protein; eNO, exhaled nitric oxide.

\*Kruskal-Wallis test. <sup>†</sup>P<0.05 vs. asthmatics without EIB. <sup>‡</sup>P<0.05 vs. healthy.

**Fig. 1.** Levels of plasma secreted phospholipase A2 (sPLA2) of study subject. EIB, exercise-induced bronchoconstriction.**Fig. 2.** Secreted phospholipase A2 (sPLA2) levels were significantly correlated with serum leptin levels in asthmatic subjects (n=46,  $r=0.318$ ,  $P=0.033$ ).  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for body mass index.**Table 3.** Correlation coefficients in asthma subjects

Variable	sPLA2 (ng/mL)	
	$r$	P-value
Leptin	0.318	0.033*
Postexercise maximum fall in FEV <sub>1</sub>	0.301	0.041*
FEV <sub>1</sub> (pred %)	-0.111	0.525
FVC (pred %)	0.053	0.761
FEV <sub>1</sub> /FVC ratio	-0.121	0.488
Postbronchodilatory $\Delta$ FEV <sub>1</sub> (pred %)	0.236	0.194
Methacholine PC <sub>20</sub> (mg/mL)	-0.205	0.269
FeNO (ppb)	0.144	0.568
Total IgE (IU/mL)	0.210	0.403
PB eosinophil (/mL)	0.150	0.319
ECP (ng/mL)	0.597	0.102

Leptin, FeNO, total IgE, and ECP were log-transformed.

sPLA2, secreted phospholipase A2; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; pred %, predicted %; FVC, forced vital capacity; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PB, peripheral blood; ECP, eosinophil cationic protein.

\*P<0.05.  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for body mass index.

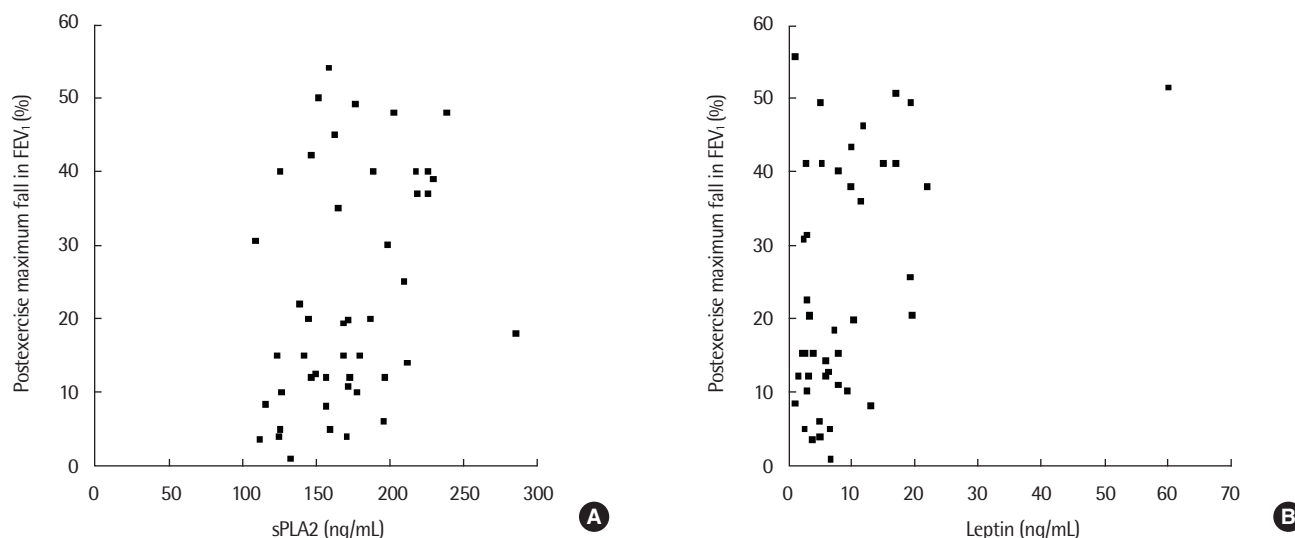
과민성 음성 천식군과( $11.9 \pm 11.8$  ng/mL vs.  $5.3 \pm 2.8$  ng/mL,  $P=0.007$ ) 정상대조군( $11.9 \pm 11.8$  ng/mL vs.  $6.5 \pm 6.0$  ng/mL,  $P=0.042$ ) (Table 2)보다 유의하게 높았다. 혈액 내 sPLA2는 BMI와 의미 있는 양의 상관관계를 보였고( $r=0.343$  [ $r$ , Spearman correlation coefficient],  $P=0.023$ ) 혈청 leptin도 BMI와 의미 있는 상관 관계를 보였다( $r=0.517$ ,  $P<0.0001$ ).

알레르기 지표로서 혈청 총 IgE, 말초혈액 호산구, ECP, FeNO는 정상 대조군에 비해 천식군에서 의미 있게 높았으며 천식군에서 운동유발 기관지과민성 동반 유무에 따른 차이는 없었다(Table 2).

### 3. sPLA2와 leptin, 운동유발 기관지과민성, 폐기능, 알레르기 지표와의 관계

BMI 보정 후에 혈액 내 sPLA2는 혈청 leptin과( $r=0.318$  [ $r$ , partial correlation coefficient],  $P=0.033$ ) (Table 3, Fig. 2) 운동 후 기저 치에 대비한 FEV<sub>1</sub>값의 최대 감소와( $r=0.301$ ,  $P=0.041$ ) (Table 3,





**Fig. 3.** The maximum decreases in % forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ) after exercise were significantly correlated with both phospholipase A2 levels (A:  $n=46$ ,  $r=0.301$ ,  $P=0.041$ ) and leptin levels (B:  $n=46$ ,  $r=0.346$ ,  $P=0.018$ ).  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for body mass index.

Fig. 3A) 의미 있는 상관관계를 보였다. 혈청 leptin 또한 천식 소아에서 운동유발시험에서 운동 후 기저치에 대비한  $FEV_1$ 값의 최대 감소와 의미 있는 상관관계를 보였다( $r=0.346$ ,  $P=0.018$ ) (Fig. 3B) sPLA2는 폐기능, 알레르기 지표와는 상관관계를 보이지 않았다 (Table 3).

## 고 찰

본 연구에서 혈액 내 sPLA2는 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지과민성 음성 천식군보다 의미 있게 높았고 BMI, 혈청 leptin과 의미 있는 상관관계를 보였다.

운동유발 기관지수축(EIB)은 운동을 하고 수분이 지난 후 일시적으로 기도저항이 증가되어 전형적인 천식 증상이 나타나는 현상을 말한다. GINA<sup>9)</sup> 가이드라인에서는 운동유발성 천식이 천식의 특별한 형태가 아니라 기관지과민성의 한 양상으로 천식의 기본적인 특징인 기관지과민성에 의해 운동이 비특이적인 유발 인자로 작용하는 것이라고 하였다. 운동유발 기관지과민성에 관한 최근의 연구들은 운동유발 기관지수축의 기전을 밝히는 데 진전을 이루었다. 운동 후 기관지 평활근의 수축은 기도의 비만 세포 등에서 분비된 CysLTs, PGD2와 같은 eicosanoids와 기도 상피 세포의 lumen으로의 탈락에 의하여 일어남이 밝혀졌다.<sup>13-15)</sup> Hallstrand 등<sup>13,16)</sup>은 운동유발 시행 후 천식 환자의 유도객담에서 운동유발 시행 전 기저치에 비하여 기관지 상피 세포의 증가, 기관지 수축 인자인 CysLT, PGD2와 같은 eicosanoids 증가를 확인하였고, 후속 연구를 통해 group X sPLA2가 천식 환자의 기관지 상피 세포와 기관지 대식 세포에서 과발현되며 운동유발시험 후 운동과 반응하여 증가

하는 것을 발견하여 group X sPLA2가 운동유발 기관지과민성과 같은 천식의 기관지과민성과 강력히 연관된다고 제시하였다.<sup>4)</sup> 본 연구에서 혈액 내 sPLA2는 운동유발 기관지과민성 양성 천식군에서 운동유발 기관지과민성 음성 천식군보다 의미 있게 높았다.

지금까지 여러 역학 연구들이 천식과 비만의 유병률이 동반되어 증가하는 것을 보고하였지만 아직까지 비만과 천식, 기관지과민성 사이의 연관성에 대하여 분명하게 설명할 수 있는 자료는 없다. Mito 등<sup>17)</sup>은 비만한 쥐의 기관 점막에서 비만 세포가 증가하여 있음을 보고하였고 다른 연구에서는 쥐의 지방조직에서 5-lipoxygenase activating protein 표현이 증가함을 보고하였다.<sup>18)</sup> 이는 활성화된 비만 세포로부터 많은 양의 류코트리엔 합성과 분비가 이루어져 궁극적으로 기관지과민성을 일으킬 수 있음을 시사한다. Johnston 등<sup>19)</sup>은 ovalbumin (OVA)으로 감작된 비만한 쥐가 OVA-induced airway responsiveness가 증가함을 보였는데 이러한 반응은  $T_H2$  cytokine, 호산구 염증과 관련이 없으며 비만 세포나 류코트리엔과 관련이 있을 가능성을 제시하였다.<sup>19,20)</sup> 비만이 천식 발현에 기여하는 기전으로 leptin이 제시되고 있는데 Shore 등<sup>21)</sup>은 동물실험에서 leptin 처리를 하면 allergen-induced BHR이 증폭됨을 보였다. Taidean 등<sup>22)</sup>은 사람의 폐 조직에서 비만 세포에 leptin receptors가 있음을 보였고 이는 leptin이 사람 폐조직의 비만 세포에 작용하여 paracrine and/or autocrine 면역조절기능을 할 수 있음을 제시하였다. 본 연구자들은 이전 연구에서 천식 소아에서 leptin이 운동유발 천식과 연관성이 있으며 운동유발검사 시행 후 LTE4와 비만 세포 marker인  $9\alpha,11\beta$ -PGF2 증가와 상관성이 있다고 보고하였다. 이번 연구에서 leptin은 sPLA2와 연관성이 있었고 운동유발 기관지과민성과 연관성이 있었다. 이는 leptin이 운동유발 기관지과민

성에서 sPLA2 활성 증가를 통한 LTE4,  $\alpha,11\beta$ -PGF2과 같은 eicosanoids의 생성 증가로 기관지 수축에 관여할 수 있음을 시사하지만 이를 밝히기 위한 명확한 연구가 앞으로 더욱 필요하겠다.

천식 환자에서 운동유발 기관지과민성 기전에 연관된 leptin, sPLA2 관련 효과에 관하여 해결되지 않은 많은 문제들이 있다. 본 연구의 단점은 대상 수가 적다는 것이다. 저자들은 빈번한 천식 증상과 증상의 악화를 보이는 천식 환자군을 포함시키지 않았기 때문에, 본 연구의 소견이 poor asthma control에 어떻게 관련될 지에 대해 명확히 설명할 수 없다. 그러나 저자들이 아는 한, 본 연구는 천식 소아에서 혈청 leptin, sPLA2와 운동유발 기관지과민성과의 관련성을 본 최초의 환자 대조군 연구로 비만 관련 호르몬인 leptin과 운동유발 기관지과민성의 기전에서 주요 역할을 하는 eicosanoids 생성을 주도하는 sPLA2 관계를 확인함으로써 leptin, 운동유발 기관지과민성, lipid mediator과의 관계를 밝히는 데 도움을 줄 수 있기를 기대한다.

결론적으로, 저자들은 운동유발 기관지과민성 음성인 천식군보다 운동유발 기관지과민성 양성인 천식 소아군에서 혈청 sPLA2와 leptin이 더욱 높았으며 또한 sPLA2가 leptin, EIB와 유의하게 관련성이 있음을 발견하였다.

## REFERENCES

- Bowton DL, Seeds MC, Fasano MB, Goldsmith B, Bass DA. Phospholipase A2 and arachidonate increase in bronchoalveolar lavage fluid after inhaled antigen challenge in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:421-5.
- Chilton FH, Averill FJ, Hubbard WC, Fonteh AN, Triggiani M, Liu MC. Antigen-induced generation of lyso-phospholipids in human airways. *J Exp Med* 1996;183:2235-45.
- Stadel JM, Hoyle K, Naclerio RM, Roshak A, Chilton FH. Characterization of phospholipase A2 from human nasal lavage. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;11:108-13.
- Hallstrand TS, Chi EY, Singer AG, Gelb MH, Henderson WR Jr. Secreted phospholipase A2 group X overexpression in asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1072-8.
- Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:14-21.
- Baek HS, Choi JH, Oh JW, Lee HB. Leptin and urinary leukotriene E4 and  $9\alpha,11\beta$ -prostaglandin F2 release after exercise challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:112-7.
- Mancuso P, Canetti C, Gottschalk A, Tithof PK, Peters-Golden M. Leptin augments alveolar macrophage leukotriene synthesis by increasing phospholipase activity and enhancing group IVC iPLA2 (cPLA2gamma) protein expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2004;287:L497-502.
- Misso NL, Petrovic N, Grove C, Celenza A, Brooks-Wildhaber J, Thompson PJ. Plasma phospholipase A2 activity in patients with asthma: association with body mass index and cholesterol concentration. *Thorax* 2008; 63:21-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol* 2011;29:415-45.
- Hallstrand TS. New insights into pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:42-8.
- 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.
- Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin-specific immune response in a murine asthma model. *Metabolism* 2002;51:1241-6.
- Back M, Sultan A, Ovchinnikova O, Hansson GK. 5-Lipoxygenase-activating protein: a potential link between innate and adaptive immunity in atherosclerosis and adipose tissue inflammation. *Circ Res* 2007;100:946-9.
- Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM, Lu FL, Theman TA, Flynt L, et al. Allergic airway responses in obese mice. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:650-8.
- Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1087-93.
- Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:103-9.
- Taildeman J, Perez-Novo CA, Rottiers I, Ferdinande L, Waeytens A, De Colvenaer V, et al. Human mast cells express leptin and leptin receptors. *Histochem Cell Biol* 2009;131:703-11.