

천식 소아에서 아토피 유무가 기관지확장제 반응에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 소아과학교실

서동인 · 이의준 · 이지원 · 이주경 · 고영률

=Abstract=

Atopy as a Risk Factor for an Elevated Bronchodilator Response in Children with Asthma

Dong In Suh, M.D., Eui Jun Lee, M.D., Jiwon Lee, M.D.,
Ju Kyung Lee, M.D. and Young Yull Koh, M.D.

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

Purpose : The bronchodilator response (BDR) is frequently measured to assess the severity of asthma and to help facilitate therapeutic decisions, as well as to confirm the diagnosis. Few reports are available on the impact of atopy, one of the most important risk factors for childhood asthma, on the BDR.

Methods : The medical records of 207 asthmatic children (174 with atopic asthma and 33 with non-atopic asthma) were retrospectively reviewed. At the time of asthma diagnosis, the subjects underwent blood tests, bronchial provocation tests, and spirometry before and 15 minutes after inhalation of 4 puffs of salbutamol. We compared the mean BDR levels between the children with atopic and non-atopic asthma, then determined the correlations between the BDR and serum markers of eosinophilic inflammation.

Results : While the mean pre-bronchodilator FEV₁ was not different between children with atopic and non-atopic asthma, atopic asthmatics had a higher mean BDR than non-atopic asthmatics ($9.12 \pm 5.69\%$ vs. $6.93 \pm 3.80\%$, $P=0.03$). There were weak, but significant correlations between the BDR and the serum markers of eosinophilic inflammation (total immunoglobulin E, $r=0.192$, $P=0.01$; total eosinophil count, $r=0.192$, $P=0.01$; eosinophil cationic protein, $r=0.200$, $P<0.01$).

Conclusion : Asthmatic children had different mean levels of BDR based on atopic status at the time of asthma diagnosis. When the BDR was assessed to aid therapeutic decisions, the presence of atopy should be taken into consideration in children with asthma. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2011;21:39-46]

Key Words : Asthma, Bronchodilator response, Atopy, Non-atopy, Child

서 론

기관지확장제 반응은 폐기능 검사 시 기도폐쇄의 가역성을 평가하기 위해 흔히 측정된다. 복잡한 장비를 요하지 않고, 안전한 검사이기에 임상 진료와¹⁾ 역학 연구에서²⁾ 널리 사용된다. 기도폐쇄의 가역성은 천식의 진단에 이용되는 기

접수: 2010년 12월 8일, 승인: 2011년 2월 22일
책임저자: 고영률, 서울시 종로구 대학로 101번지
서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 02)2072-3631 Fax: 02)747-5130
E-mail: kohyy@plaza.snu.ac.kr

준 중 하나로서, 치료 방침 결정의 근거로도 이용되며,¹⁾ 천식의 예후 추정에도 도움이 된다.³⁾

호산구는 천식의 병태생리에서 중요한 역할을 하며, 호산구성 기도염증은 기관지과민성, 천식의 임상적 악화 및 중증도와 연관되어 있다.⁴⁾ 비단 기관지생검을 통해 얻어진 조직검체 뿐 아니라 기관지폐포 세척액이나⁵⁾ 유도객담에서도⁶⁾ 호산구 염증 지표의 증가가 천식의 임상적 악화와 연관되어 있음이 보고되었고, 호기내 산화질소 분획이나⁷⁾ 혈액 내 호산구 수 및 호산구 양이온 단백질의 증가도⁸⁾ 천식의 임상적 중증도 지표와 연관성을 보였다.

아토피는 소아에서 천식 표현형을 결정하는 주요 인자 중 하나로, 호산구 염증 지표는 비아토피성 천식 환자보다 아토피성 천식 환자에서 증가되어 있다.^{9, 10)} 이에 호산구 염증과 연관된 천식의 여러 지표가 아토피성 천식 환자와 비아토피성 천식 환자 사이에서 차이를 보임이 여러 연구들에서 보고되고 있으나,¹¹⁻¹³⁾ 천식 상태의 평가에 광범위하게 사용되는 기관지확장제 반응의 경우, 아토피 유무에 따라 차이를 보이는가에 대한 보고는 아직 없다.

따라서 본 연구는 기관지확장제 반응이 아토피 유무에 따라 차이를 보이는지를 후향적으로 살펴보고자 한다. 만약 기관지확장제 반응이 아토피 유무에 따라 차이를 보인다면, 기관지확장제 반응을 천식 상태 평가의 도구로 활용할 때, 교란 변수로 작용할 수 있는 아토피 유무를 꼭 함께 점검할 필요가 있다.

대상 및 방법

1. 대 상

2006년 3월부터 2009년 12월까지 서울대학교병원 소아청소년과에 내원하여 천식을 진단받은 6-16세 소아 207명을 대상으로 분석을 시행하였다. 천식의 진단은 (1) 최근 12개월 이내에 3회 이상 반복되는, 기침, 천명, 호흡곤란 등의 특징적인 천식 증상과 (2) 기관지 확장제 투여 후 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 s, FEV₁) 이 12%이상 상승하거나 메타콜린 혹은 아데노신 기관지 유발시험 중 적어도 한 가지에서 양성 반응이 관찰된 경우(메타콜린 PC₂₀이 16 mg/mL 미만이거나 아데노신 PC₂₀이 200 mg/mL 미만)로 정의하였다. 대상 환자들로부터 외래 첫 방문 시 자세한 병력을 청취했으며, 체혈을 통해 총 호산구 수, 면역글로불린 E (immunoglobulin E, IgE) 및 호산구 양이온 단백질(eosinophil cationic protein, ECP)을 측정

하였다. 환자들이 복용중인 약이 있다면, 약을 모두 끊도록 지시하였고, 이후 7일 이상(7-14일) 경과 후 기관지 유발 시험을 시행하였다. 기관지 유발시험은 메타콜린과 아데노신으로 서로 다른 날 시행했으며, 천식으로 진단된 경우 다음 외래에서(3-10일) 기관지확장제 반응을 측정하였다. 첫 방문시 치료를 요할 정도의 천식 악화를 보이는 환자는 급성 발작에 대한 치료를 먼저 시행했으며 3개월 이상 천식 증상이 잘 조절된¹⁴⁾ 대상에 한해 투약을 중단하고 약 한 달(2-6주) 후 외래에서 혈액검사를 시행하였다. 이후 같은 방법으로 기관지 유발시험과 기관지확장제 반응 측정을 시행하였다. 피부단자시험은 첫 번째 기관지 유발시험 후에 시행했다. 천식 발작으로 전신스테로이드를 투여 받은 환자들은 분석에서 제외하였다. 본 연구는 본원 임상 시험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

2. 폐기능 검사와 메타콜린 유발검사 및 기관지확장제 검사

폐기능 검사는 microspirometer (HI-298, Chest corporation, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 매 회마다 3번 측정했으며, FEV₁은 가장 크게 측정된 두 개 값의 차이가 150 mL 미만¹⁵⁾이었다. 이들 중 가장 큰 값을 분석에 사용하였다.

기관지확장제 반응검사는 기저상태에서 FEV₁을 측정한 후 400 µg (4 puff)의 salbutamol aerosol (Ventolin Evohaler®, GlaxoSmithKline, London, UK)을 spacer (AeroChamber Plus™, Trudell Medical International, Ontario, Canada)를 통해 투여하고 15분 후 FEV₁을 재측정하는 방법으로 시행하였다.¹⁶⁾ 기관지확장제 반응은 다음과 같이 정의하였다.

기관지확장제 반응(Δ FEV₁%)=[(기관지확장제 흡입 후 FEV₁)-(기관지확장제 흡입 전 FEV₁)]/(기관지확장제 흡입 전 FEV₁)(%)

3. 피부단자시험

피부단자시험(Allergo Pharma, Reinbeck, Germany)은 12종 주요 흡입항원을 사용하였고, 히스타민과 생리식염액을 각각 양성과 음성 대조로 사용하였다. 사용된 항원의 종류는 집먼지진드기 항원(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) 2종, 동물 비듬 항원(cat, dog) 2종, 곰팡이 항원(*Aspergillus*, *Alternaria* species) 2종, 화분 흡입 항원(oak, alder, rye grass, ragweed, mugwort) 5종, 그리고 바퀴벌레 항원(cockroach)

1종 등이었다. 전박부 내측에 항원 용액을 점적한 후 26 G 주사침을 이용하여 단자를 시행하고 15분 후 판독하였다.¹⁷⁾ 팽진의 장경과, 장경의 중간 지점에서 수직으로 교차하는 지점에서의 단경을 측정하여 이들을 평균한 값을 팽진의 크기로 정의하였고, 팽진이 3 mm 이상이면서 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 하여 한 가지 이상의 항원에 양성을 보인 경우를 아토피 양성으로 판정하였다.

4. 통계분석

통계는 SPSS version 17.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하여 분석하였으며, 결과는 평균±표준편차로 제시하였으나 메타콜린 PC₂₀, 아테노신 PC₂₀, IgE와 ECP는 정규분포를 따르지 않아 상용로그를 취해 통계에 이용하고 그 결과는 기하평균과 표준편차 범위로 제시하였다. FEV₁은 정상 예측치¹⁸⁾에 대한 비율로 표시하여 통계에 적용하였다. 기관지확장제 반응 양성의 기준은 $\Delta\text{FEV}_1\% \geq 9\%$ 로 정의하였고,¹⁹⁾ 기관지확장제 반응 양성 환자의 비율은 Chi-square test를 이용하여 분석하였다. FEV₁ 및 $\Delta\text{FEV}_1\%$ 의 평균치 비교에는 독립표본 *t* 검정을 적용하였다. $\Delta\text{FEV}_1\%$ 와 기관지확장제 흡입 전 FEV₁ 및 호산구 염증 지표들과의 상관관계는 Pearson correlation test를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

분석에 포함된 소아는 총 207명으로 기관지확장제 반응이 12%를 넘는 환자들은 모두 적어도 한 가지 자극제에 대해 기관지과민성을 보였다. 나이는 아토피성 천식군(174명)이 11.3±3.3세, 비아토피성 천식군(33명)이 11.0±3.4세로 두 군간 유의한 차이가 없었다. 성별, 키, 천식 유병기간, 조절제 사용유무 등에 있어서 두 군간 유의한 차이가 없었다.(Table 1)

2. 기저 폐기능 및 기관지확장제 반응

기관지확장제 흡입 전 FEV₁의 정상예측치에 대한 비율은 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군 사이에 유의한 차이가 없었다.(87.8±12.4% vs. 89.8±13.6%, *P*=0.40) 기관지확장제 흡입 후 FEV₁의 정상예측치에 대한 비율 또

한 두 군 사이에 차이가 없었다.(95.4±11.7% vs. 95.8±13.6%, *P*=0.86) $\Delta\text{FEV}_1\%$ 는 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군보다 높게 관찰되었다.(9.12±5.69% vs. 6.93±3.80%, *P*=0.03, Fig. 1) 전체 환자 수 중 기관지확장제 반응 양성인 환자의 비율은 아토피성 천식군이 40.2% (70/174), 비아토피성 천식군이 18.2% (9/33)로 아토피성 천식군에서 보다 높게 관찰되었다.(*P*=0.01)

Table 1. The Clinical Characteristics of the Two Study Groups

	Atopic asthma n=174	Non-atopic asthma n=33
Age, year*	11.3±3.3	11.0±3.4
Sex, M/F	124/50	21/12
Height, cm*	145±17	142±16
Duration, year*	4.9±3.8	5.0±4.2
Controller, n(%)	53 (30.4)	7 (21.2)
Prebronchodilator FEV ₁ *	87.8±12.4	89.8±13.6

*Mean±SD

Abbreviation: FEV₁, forced expiratory volume in 1 second

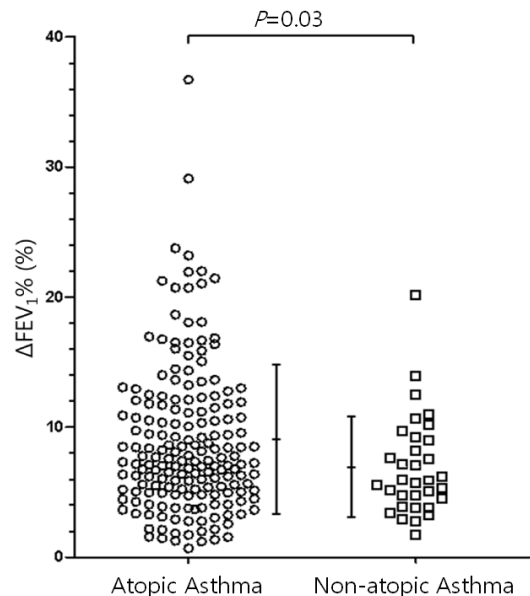


Fig. 1. Bronchodilator responses in the atopic and non-atopic groups. Horizontal bars represent mean (±SD). FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; $\Delta\text{FEV}_1\%$, differences in FEV₁ expressed as a percentage of initial FEV₁.

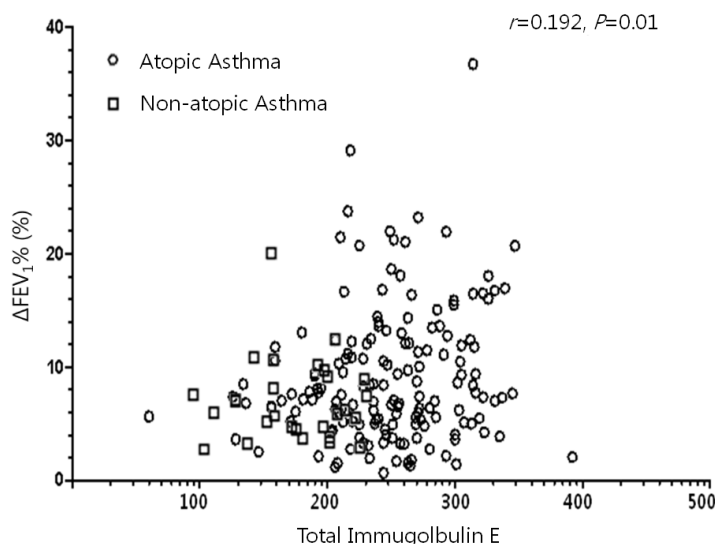


Fig. 2. Scatter plots of the serum total immunoglobulin E and $\Delta FEV_1\%$ in the whole study population. FEV_1 , forced expiratory volume in 1 second; $\Delta FEV_1\%$, differences in FEV_1 expressed as a percentage of initial FEV_1 .

3. 전체 환자에서 기관지확장제 반응과 FEV_1 및 호산구 염증 지표들과의 관계

기관지확장제 흡입 전 FEV_1 과 $\Delta FEV_1\%$ 사이에서는 의미있는 음의 상관관계가 관찰되었다($r=-0.504$, $P<0.01$). 한편, 기관지확장제 반응은 총 IgE ($r=0.192$, $P=0.01$, Fig. 2) 호산구 수 ($r=0.192$, $P=0.01$) 및 ECP ($r=0.200$, $P<0.01$)와 약한 양의 상관관계를 나타내었다. (data not shown)

고 찰

천식 소아들을 아토피 유무에 따라 나누어 기관지확장제 반응을 비교한 본 연구에서 기관지확장제 흡입 전 FEV_1 은 두 군 간 차이를 보이지 않았으나 기관지확장제 반응은 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 증가하였다. 또한 기관지확장제 반응은 혈액 내 호산구 염증의 지표들과 약한 양의 상관관계를 나타내었다. 본 연구는 소아 천식 환자에서 기관지확장제 반응에 미치는 아토피의 영향을 고찰한 국내 첫 연구이다.

본 연구에서 측정된 기관지확장제 반응 값을 살펴보면 비아토피 소아군은 $6.9\pm 3.8\%$, 아토피 소아군은 $9.1\pm 5.7\%$, 전체 소아군은 $7.4\pm 4.1\%$ 로 기존 보고¹⁹⁻²¹⁾에 비해 상

대적으로 그 값이 작았다. 이런 차이의 원인은 정확히 알기 어려우나, 기관지확장제를 측정할 시점과 연관이 있을 것으로 생각된다. 즉, 정확한 진단을 위해 내원하여 기관지과민성 검사를 시행할 정도의 안정기 천식 환자들로 대상 환자군을 한정하면서 현재 천식 증상을 심하게 보이는 환자들을 배제하였기 때문이다. 기관지확장제 반응의 크기는 천식의 증상 및 악화에 영향을 받음을 고려할 때,²⁰⁾ 안정기의 천식 환자들은 천식 악화 상태의 환자들에 비해 작은 기관지확장제 반응을 보이게 된다. 그럼에도 환자들을 안정기 천식 환자들로 한정 한 이유는 급성 천식 악화를 보이던 환자들 이 첫 방문 당시 이미 경구용 혹은 경피용 베타 항진제를 사용하고 있는 경우가 많아서 기관지확장제 반응이 약제에 영향을 받았을 가능성이 높기 때문이며, 폐활량계 사용에 익숙치 않은 소아들의 경우 반복 사용에 따라 호기량이 점점 좋아지는 바, 기관지확장제 흡입 후 측정된 FEV_1 의 증가가 기관지확장제 자체의 효과에 기인한 것인지 아니면 정확한 호기방법의 터득에 의한 것인지를 평가하기 어렵기 때문이다. 따라서 현증 천식 소아의 경우는 임상 양상에 근거하여 먼저 치료를 시작했으며, 안정기에 접어들기를 기다려 검사를 진행했으며, 먼저 기관지유발시험을 시행하여 폐활량계 사용에 익숙해진 후 외래에서 기관지확장제 반응을 측정하는 방법을 택했다.

본 연구에서는 기관지확장제 반응을 천식을 진단 받은

시점, 즉 본원에서 규칙적으로 조절제를 사용하기 전 단계에서 시행한 결과들도 한정하였는데, 이는 기관지확장제 반응이 환자의 현증 천식 상태뿐 아니라 항염증제의 사용에 영향을 받기 때문이다.²²⁾ 물론 3차 병원의 특성 상 타병원에서 진료 후 천식 치료를 받던 도중 본원으로 의뢰된 환자들이 포함되어 있어 대상 환자들을 전적으로 스테로이드를 사용한 적이 없는(“steroid-naïve”) 환자라고 할 수는 없지만, 충분한 기간 약을 중단한 후 기관지 유발시험을 시행하고 이어서 기관지확장제 반응을 측정하였기에 측정값에 대한 항염증제의 영향은 크지 않을 것으로 생각할 수 있다. 한편 호흡기 감염은 기도과민성을 증가시키고,²³⁾ 그 효과는 수 주간 지속되어²⁴⁾ 천식 상태를 악화시킬 수 있는데, 본 연구에서는 이런 환자들에게 먼저 경험적 치료를 시행하고, 안정상태가 충분한 기간 동안 유지된 이후에 폐기능 검사를 시행하여 분석에 이용하였으므로 측정된 값은 호흡기 감염의 영향을 미미하게 받았을 것으로 추정된다. 결론적으로 본 연구에서 측정된 값은 외부조건에 의해 변화하는 일시적인 값이라기 보다는 환자 개개인의 기도가 가지는 일반적 특성으로 간주할 수 있다.

아토피의 진단을 본 연구에서는 12개의 주요 흡입 항원에 대한 피부단자시험 결과를 토대로 평가하였는데, 이는 검사하지 않은 다른 단일 종류의 항원에 대해 양성을 보이는 환자를 비아토피성 천식 환자로 분류할 위험이 있다.²⁵⁾ 다른 보고에서는 아토피의 진단기준으로 혈액내 총 IgE 수치를 이용하기도 한다.²⁶⁾ 그러나 이 방법은 직접적으로 적용하기 어려운데, 이는 소아를 대상으로 제시된 IgE 정상치들이 주로 형광효소면역법(fluoroenzyme-immunoassay, FEIA)으로 측정되었음에 비해 저자들이 사용한 면역방사계수측정법(immunoradiometricassay, IRMA)으로 측정된 자료가 없어 정상 기준치를 정할 수 없기 때문이다. 다만 본 연구에서 기관지확장제 반응과 총 IgE 사이에 약하지만 분명한 상관관계를 보였다는 점을 고려할 때, 아토피의 진단 기준을 총 IgE 값으로 채택하더라도 두 군간 결과에 뚜렷한 차이를 나타낼 것으로 예측된다. 한편 천식 진단의 기준을 본 연구에서는 특징적 병력과 함께 메타콜린 혹은 아데노신이라는 두 자극제 중 적어도 한가지에 대해 기관지과민성을 보인 경우로 정의하였는데, 이는 일부 환자들이 한 종류의 검사만을 시행했기 때문이다. 기관지 유발시험에서 한 종류의 자극제에 대해 양성을 보이나 다른 종류의 자극제에 대해 음성을 보인 환자들도 천식 환자로 간주한 것은 논란의 여지가 있을 수 있으나, 전형적인 천식 증상을 가진 환자라도 2분 평상 호흡법이 아닌 5회 깊은 흡기법으로 자극제를

흡입할 경우 경도의 BHR은 음성으로 판정될 가능성이 있기 때문에²⁷⁾ 적어도 한가지 자극에 대해 양성을 보인다면 기관지과민성이 존재하는 것으로 간주하였다. 기관지확장제 반응은 기관지확장제 흡입 후 FEV₁의 차이를 확장제 흡입전 FEV₁에 대한 비율로 정의했는데, 이는 임상적으로 널리 이용되기는 하지만, 확장제 흡입전 FEV₁ 값에 크게 영향을 받는다는 단점이 있다.²⁸⁾ 그러나 기관지확장제 반응을 정상에 측치에 기반하여 평가하는 경우에도 아토피성 천식군(7.64%)과 비아토피성 천식군(6.05%) 사이에 통계적으로 유의한 차이($P=0.04$)가 관찰되는 바 본 연구의 결과는 기관지확장제 표현형의 내재적 결함에 기인한 현상으로 설명할 수 없다.

기관지확장제 반응의 크기가 갖는 의미와 안정상태에서 비아토피성 천식군보다 아토피성 천식군에서 기관지확장제 반응이 크게 관찰되는 이유는 아직 잘 알지 못한다. 그러나 기도과민성이 주로 호산구성 기도염증과 연관되어 있다는 점을 토대로 기관지확장제 반응과 아토피의 연관성을 추정해볼 수 있다. 이전의 보고에서 기관지확장제 반응은 기관지 내시경하 생검에서 얻어진 조직의 호산구성 염증 정도와 상관관계가 있으며, 항염증제 치료 후 염증의 정도가 감소함에 따라 함께 감소하였다.²²⁾ 또한 다른 보고에서 기관지확장제 반응은 호기내 산화질소 농도와 좋은 상관성을 보였다. 호산구성 염증과 아토피와의 연관성 또한 여러 연구에서 보고된 바 있는데, 건강한 성인에서 호산구 수는 아토피와 연관되어 있고,¹⁰⁾ 유도객담 내 호산구 분획도 아토피가 있는 군에서 증가되어 관찰된다.³⁰⁾ 호기내 산화질소 농도와 아토피의 연관성도 활발히 보고되어 지금은 호기내 산화질소를 분석하는데 있어서 아토피의 평가를 필수적으로 고려하도록 권고되고 있다.³¹⁾

한편 기도과민성과 아토피와의 연관성을 간접적으로 시사한 연구로, 비아토피가 천식 환자에서 단독으로 비가역적 기도폐쇄(fixed airway obstruction)의 위험인자가 된다³¹⁾는 보고가 있다. 저자들은 이 연구에서 흉부전산화단층촬영에서 기도개형(airway remodeling)을 시사하는 소견이 아토피가 없는 천식 환자에서 더 광범위하게 발견됨을 관찰하여 기도개형이 기도과민성의 감소와 연관되어 있음을 추정하였다. 하지만, 이런 결과는 소아에게 그대로 적용하기 어렵다. 소아 천식의 경우 기관지확장제 반응의 감소가 기도개형의 증가³³⁾ 때문인지 아니면 기도염증의 감소에 기인한 천장효과(ceiling effect)³³⁾ 때문인지 단언하기 어렵기 때문이다. 다만, 아토피 이외에 비가역적 기도폐쇄의 위험인자로 강력히 제기되는 천식의 유병기간 등이 소아 환자가

성인 환자들에 비해 상대적으로 짧은 점을 고려해 본다면 기도개형으로 인한 기관지확장제 반응의 감소는 크지 않을 것으로 추정된다. 실제로 본 연구에서 안정상태에서 측정된 기저 FEV₁ 치는 88.1±12.6%로, 대부분(154/207, 74.4%)이 정상예측치의 80% 이상이였으며, 기관지확장제 흡입 후 측정된 FEV₁도 95.5±12.0%로, 다른 연구에서 언급된 수치에 비해³⁵⁾ 상대적으로 크다는 점이 이를 뒷받침한다.

후향적 연구로서, 천식 진단시 함께 시행한 기관지확장제 반응 검사 결과를 고찰한 본 연구는 대상 환자의 수, 특히 비아토피성 천식군 환자의 수가 많지 않아 결과를 전체 천식 환자를 대상으로 일반화 하기에는 주의를 요한다. 그밖에 같은 아토피성 천식 환자라 하더라도 특이항원의 종류와 항원예의 노출 정도에 따라 천식의 중증도가 달라질 수 있는 점³⁶⁾, 그리고 폐기능의 일중 변동에 따라 기관지확장제 반응도 일중 변동을 보일 가능성³⁷⁾에 대한 철저한 통제가 이루어지지 않았다는 점에서 한계를 가진다.

결론적으로 천식 소아는 진단 초기 안정상태에서 기도가역성 평가시 아토피 유무에 따라 기관지확장제 반응에 차이를 보였다. 따라서 진단 초기 천식 소아에서 천식 상태의 평가 및 대처방안 결정을 위해 기관지확장제 반응을 참고할 경우 아토피 여부에 대한 고려가 함께 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목 적: 천식 소아에서 진단 및 천식 상태 평가의 도구로 사용되는 기관지확장제 반응이 아토피 유무에 따라 서로 다른 값을 보이는 가를 확인하고자 하였다.

방 법: 서울대학교병원 소아청소년과에 내원하여 천식을 확진 받은 6-16세의 환자 207명의 자료를 후향적으로 분석하였다. 환자들은 천식 진단을 위해 자세한 병력청취와 혈액검사, 피부단자시험, 기관지 유발시험을 시행받았고, 이후 기관지확장제 반응을 측정받았다. 피부단자시험 결과로 판정한 아토피 유무에 따라 환자들을 두 군으로 나누어 천식 진단시 시행한 기관지확장제 반응의 값을 비교했으며, 전체 환자를 대상으로 기관지확장제 반응과 호산구 염증 지표 사이의 상관관계를 통계 검정하였다.

결 과: 기관지확장제 흡입 전 FEV₁은 두 군간 차이를 보이지 않았으나 아토피성 천식군에서 기관지확장제 반응이 비아토피성 천식군보다 더 크게 관찰되었다(9.12±5.69 % vs. 6.93±3.80%, $P=0.03$). 또한 천식 환자 전체에서 기관지확장제 반응은 혈청 총 IgE ($r=0.192$, $P=0.01$), 호

산구 수($r=0.192$, $P=0.01$) 및 호산구 양이온 단백($r=0.200$, $P<0.01$)과 약한 양의 상관관계를 나타내었다.

결 론: 천식 소아는 진단 초기 안정상태에서 기도가역성 평가시 아토피 유무에 따라 기관지확장제 반응에 차이를 보였다. 따라서 진단 초기 천식 소아에서 천식 상태의 평가 및 대처방안 결정에 있어 기관지확장제 반응을 참고할 경우 아토피 여부에 대한 고려가 함께 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of Asthma—Summary Report 2007. J Allergy Clin Immunol 2007;120 Suppl 1:94-138.
- 2) Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. Epidemiologic considerations. Am Rev Respir Dis 1988;138:317-20.
- 3) Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: Predictors of future lung function in childhood asthma. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1264-71.
- 4) Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. N Engl J Med 1990;323:1033-9.
- 5) Oosterhoff Y, Kauffman HF, Rutgers B, Zijlstra FJ, Koeter GH, Postma DS. Inflammatory cell number and mediators in bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood in subjects with asthma with increased nocturnal airways narrowing. J Allergy Clin Immunol 1995;96:219-29.
- 6) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, et al. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. Int Arch Allergy Immunol;152 Suppl 1:41-6.
- 7) Abba AA. Exhaled nitric oxide in diagnosis and management of respiratory diseases. Ann Thorac Med 2009;4:173-81.
- 8) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic pro-

- tein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:233-40.
- 9) Pumputiene I, Emuzyte R, Dubakiene R, Firantienė R, Tamosiunas V. T cell and eosinophil activation in mild and moderate atopic and nonatopic children's asthma in remission. *Allergy* 2006;61:43-8.
- 10) Demange V, Wild P, Zmirou-Navier D, Tossa P, Bohadana A, Barbaud A, et al. Associations of airway inflammation and responsiveness markers in non asthmatic subjects at start of apprenticeship. *BMC Pulm Med* 2010;37:1-10.
- 11) Mochizuki H, Shigeta M, Tokuyama K, Morikawa A. Difference in airway reactivity in children with atopic vs nonatopic asthma. *Chest* 1999;116:619-24.
- 12) Kelley CF, Mannino DM, Homa DM, Savage-Brown A, Holguin F. Asthma phenotypes, risk factors, and measures of severity in a national sample of US children. *Pediatrics* 2005;115:726-31.
- 13) Lee SH, Kim DK, Choi SH, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenge tests in children with atopic asthma and with nonatopic asthma, and their relationships to blood eosinophil markers. *Korean J Pediatr* 2006;49:1216-22.
- 14) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2009 update. [cited 2010 November 27]; Available from: <http://www.ginasthma.com>
- 15) Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- 16) Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- 17) Sub-Committee on skin tests of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Skin tests used in type I allergy testing. Position paper.. *Allergy* 1989;44 Suppl 10:1-59.
- 18) Yoon KA, Lim HS, Koh YY, Kim H. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:25-37.
- 19) Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
- 20) Galant SP, Morpew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naive asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457-62.
- 21) Suh DI, Lee JK, Lee JH, Koh YY. Bronchodilator Response and Its Relationship to Bronchial Hyperresponsiveness in Children with Allergic Rhinitis/Asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2010;20:59-67.
- 22) Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma. *Chest* 2002;121:1414-20.
- 23) Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP, Sorkness R, Gern JE. Virus-induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
- 24) Cheung D, Dick EC, Timmers MC, de Klerk EP, Spaan WJ, Sterk PJ. Rhinovirus inhalation causes long-lasting excessive airway narrowing in response to methacholine in asthmatic subjects in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1490-6.
- 25) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
- 26) Lindberg RE, Arroyave C. Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:614-8.
- 27) Allen ND, Davis BE, Hurst TS, Cockcroft DW. Difference between dosimeter and tidal breathing methacholine challenge: contributions of dose and deep inspiration bronchoprotection. *Chest* 2005;128:4018-23.
- 28) Chhabra SK, Vijayan VK, Gupta R, De S. Expression of bronchodilator response: comparison of four indices. *Respir Med* 2002;96:611-4.
- 29) Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469-75.
- 30) Belda J, Leigh R, Parameswaran K, O'Byrne PM, Sears MR, Hargreave FE. Induced sputum cell counts in healthy adults. *Am J Respir Crit*

- Care Med 2000;161:475–8.
- 31) Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:238–42.
- 32) Jang AS, Lee JH, Park SW, Park JS, Kim DJ, Park CS. Risk factors related to fixed airway obstruction in patients with asthma after antiasthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:408–12.
- 33) Apter AJ, Szeffler SJ. Advances in adult and pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:512–8.
- 34) Carroll WD, Jones PW, Boit P, Clayton S, Cliff I, Lenney W. Childhood evaluation of salmeterol tolerance—A double-blind randomized controlled trial. *Pediatric Allergy Immunol* 2010;21: 336–44.
- 35) Jang AS, Park JS, Lee JH, Park SW, Kim DJ, Uh ST, et al. Asthmatics without rhinitis have more fixed airway obstruction than those with concurrent rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2:108–13.
- 36) Zhong W, Levin L, Reponen T, Hershey GK, Adhikari A, Shukla R, et al. Analysis of short-term influences of ambient aeroallergens on pediatric asthma hospital visits. *Sci Total Environ* 2006;370:330–6.
- 37) Carpentiere G, Marino S, Castello F, Zarcone P, Cipolla G, Baldanza C. Oral sustained-release aminophylline and bronchodilator response to inhaled fenoterol in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1985;88:576–8.