

소아 호산구성 기관지염의 임상 경과

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

김윤희 · 김종덕 · 박현빈 · 백지영 · 김경원 · 손명현 · 김규언

=Abstract=

Clinical Course of Eosinophilic Bronchitis in Children

Yoon Hee Kim, MD, Jong Deok Kim, MD, Hyun Bin Park, MD, Jiyoung Baek, MD,
Kyung Won Kim, MD, PhD, Myung Hyun Sohn, MD, PhD, Kyu-Earn Kim, MD, PhD

*Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Severance Biomedical Science Institute,
Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Purpose : It has been identified that eosinophilic bronchitis (EB) in adults can progress to asthma or fixed airway obstruction. In the present study, we evaluated the clinical course and prognosis of EB in children and their relationship with accompanying rhinosinusitis.

Methods : A total of 55 children with EB followed up for over than a year after the diagnosis were enrolled for the present study. We classified the subjects into two groups according to the prognosis and the presence of rhinosinusitis, respectively, and compared them with respect to clinical characteristics, eosinophil percentage in induced sputum, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and pulmonary function test. The poor prognostic group was defined as the children with asthma or asthma-like symptoms, or persistent or recurrent chronic cough in the long-term follow-up.

Results : The poor prognosis was achieved in 12 children (22%), and 3 children (5%) amongst them were diagnosed with asthma. There were no significant differences in clinical characteristics, eosinophil percentages in induced sputum, FeNO, spirometry and IOS according to the prognosis and the presence of rhinosinusitis. Additionally, the children with rhinosinusitis did not show any poorer outcome than those without rhinosinusitis.

Conclusion : There were some limitations of this study for which the relationship between EB and rhinosinusitis in children was evaluated. However, in case of either poor short-term response to inhaled corticosteroids or elevated eosinophilic inflammation in airways or abnormal airway reversibility in impulse oscillometry, the long-term prognosis of EB in children needs to be considered, regardless of the presence of rhinosinusitis. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22: 273-281]

Key Words : Asthma, Child, Chronic cough, Eosinophilic bronchitis, Prognosis, Rhinosinusitis

서 론

본 연구는 한국보건산업진흥원의 지원에 의하여 이루어진 것임 (A110379).

접수: 2012년 4월 30일, 수정: 2012년 6월 20일

승인: 2012년 7월 14일

책임저자: 백지영, 서울시 용산구 청파로 383 (서계동 224-32)

소화아동병원

Tel: 02) 705-9005 Fax: 02) 703-2976

E-mail: jy10078@naver.com

호산구성 기관지염은 객담, 기관지 폐포세척액, 혹은 기관지 내시경 조직 검사에서 천식과 비슷한 수준의 호산구성 염증을 보이며, 천식의 대표적인 특징인 기저막 비후와 같은 기도 개형 소견을 보인다.¹⁾ 이런 점에서 호산구성 기관지염은 천식과 매우 유사한 면역 병리학적 특징을 공유한다. 하

지만, 천식의 가장 중요한 특징인 기도 과민성과 기도 가역성을 보이지 않는다는 점에서 호산구성 기관지염은 천식과 뚜렷이 구분된다.²⁾ 호산구성 기관지염에 대한 임상 경과를 보고한 몇몇 연구들에서 천식으로의 발전 가능성과 고정된 기도 폐쇄로 진행할 수 있음이 알려졌다.^{3,4)} 하지만, 천식과 호산구성 기관지염의 관계에 대한 기전은 아직 명확히 밝혀진 바가 없고, 호산구성 기관지염의 특징적인 임상 증상인 만성 기침과 기도 개형에 대한 인과 관계에 대하여도 계속 연구 중이다.^{5,6)}

천식의 위험 인자이며 만성 기침의 주요한 원인이 되는 대표적인 상기도 질환에는 비부비동염이 있다.^{7,8)} 최근 상기도와 하기도 질환을 하나의 통합된 기도 질환으로 접근하려는 시도들이 있으며, 비부비동염과 천식에 대한 연구들도 발표되었다.⁹⁾ 비부비동염은 천식의 임상 증상을 악화시키는 요인이 되며, 천식은 비부비동염의 수술 경과에 좋지 않은 영향을 미친다고 알려져 있다.^{10,11)} 하지만, 비부비동염과 천식이 단순히 공존하는 관계인지, 밀접한 영향을 미치는지에 대하여도 아직 명확히 정립된 바는 없다.¹²⁾

호산구성 기관지염과 비부비동염은 만성 기침을 주 증상으로 하는, 천식과 밀접한 관계를 보이는 대표적인 하기도와 상기도 질환으로 두 질병간에는 서로 영향을 주고 받을 것으로 생각된다. 최근 상기도 기침 증후군과 동반된 호산구성 기관지염에서 흡입성 스테로이드 사용 없이 항히스타민제 단독 치료로 증상이 호전된 경우에 대하여 불필요한 스테로이드 사용을 줄일 수 있음을 보여준 연구가 있었다.¹³⁾ 하지만 이 연구는 성인을 대상으로 한 연구이며 단기간의 증상 호전을 평가한 연구였다. 현재까지 소아를 대상으로 한 1년 이상의 임상 경과를 파악한 연구는 없었다.

본 연구를 통하여 소아 호산구성 기관지염의 임상 경과를 파악하고, 천식으로 발전하거나 지속적인 만성 기침 증상을 보이게 되는 예후 인자를 살펴보고자 한다. 또한 소아 호산구성 기관지염과 비부비동염과의 관계를 분석하고, 비부비동염이 호산구성 기관지염의 예후에 어떤 영향을 미치는지 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대 상

1) 대상 선정

2006년 1월부터 2011년 1월까지 세브란스 어린이병원 소아청소년과에 내원하여 호산구성 기관지염을 진단받고 1

년 이상 추적 관찰이 가능하였던 어린이 55명을 대상으로 하였다. 모든 환아는 처음 방문 당시에 혈액 검사 및 유도객담 검사를 시행하였고 두번째 방문 시 spirometry와 impulse oscillometry (IOS) 검사를 하고 마지막 방문에서 호기산화질소 측정과 메타콜린 기관지 유발 시험을 시행하였다. 모든 검사는 처음 방문을 기준으로 한달 이내에 시행하였다. 이후 추적 관찰과 마지막 재평가에서는 임상 증상을 평가하였다.

호산구성 기관지염은 미국흉부학회에서 제시한 기준에 따라 만성 기침을 주소로 하면서 유도 객담 내 호산구분율이 3%보다 많고, 정상 흉부 방사선 소견과 정상 폐 기능 소견을 보이며, 메타콜린 기관지 유발검사에서 기도 과민성이 없는 경우($PC_{20} > 16 \text{ mg/mL}$)와 기도 과민성의 임상 증상이 없는 경우로 정의하였다.¹⁴⁾ 또한 기관지 확장제에 대한 반응이 양성이거나(an increased forced expiratory volume in 1 sec [FEV_1] $\geq 12\%$), 기도 가역성에 대한 임상 증상이 있는 경우는 제외하였다. 소아에서 만성 기침을 정의하는 기간의 기준은 4주로 하였다.¹⁵⁾

반복적인 호흡 곤란이나 천명음의 기도 가역성에 합당한 임상 증상을 보이는 경우는 대상군에서 제외하였고, 내원 당시 최근 한달 이내에 흡입 및 전신 스테로이드, 또는 류코트리엔 길항제를 사용한 환자도 대상군에서 제외하였다.

2) 대상 분류

대상군 55명에 대하여 처음 내원 당시의 비부비동염 진단과 치료는 대한 소아알레르기 호흡기학회에서 제시한 지침에 따랐고,¹⁶⁾ 호산구성 기관지염과 소아 만성 기침의 치료는 미국흉부학회 지침을 따랐다.^{14,15)} 진단은 코증상, 안면 증상, 비인두증상과 같은 전형적인 임상 증상과 비점막 발적, 후비루 등과 같은 진찰 소견, 단순 부비동 영상에서 점막 비후나 완전 혼탁, 혹은 공기-액체층 소견을 근거로 하였다. 55명 중에 비부비동염을 동반한 경우는 41명(75%)이었고 동반하지 않은 경우는 14명(25%)이었다.

비부비동염이 진단된 경우는 경구 항히스타민제 복용이나 비강 내 스테로이드 치료를 하고 세균성이나 만성 비부비동염 소견이 있는 경우는 항생제 치료를 하였다. 치료 2주 후에 증상을 재평가하여 만성 기침이 전혀 호전되지 않는 경우는 흡입성 스테로이드 치료를 시작을 병행하였다. 비부비동염이 없는 경우는 미국흉부학회의 소아 만성 기침의 진료 지침에 따라 치료 없이 2주 후에 증상을 재평가하여 역시 증상 호전이 전혀 없는 경우는 흡입성 스테로이드 치료를 시작하였다.¹⁵⁾

흡입성 스테로이드를 사용한 경우는 8주 후에 증상을 재

평가하였고, 증상이 호전되면 흡입성 스테로이드 사용을 중단하였다. 증상이 지속되는 경우는 흡입성 스테로이드 치료를 계속하고 8주마다 증상을 재평가하여 역시 증상이 호전되는 경우는 흡입성 스테로이드 사용을 중단하였다.

호산구성 기관지염을 진단받고 1년 이상이 지난 시점에 만성 기침 재발과 천식 발생 여부에 대하여 재평가를 시행하였다. 천식 발생 여부에 대하여는 변형된 International Study of Asthma and Allergies in Childhood 설문지를 이용하였다.¹⁷⁾ 마지막 재평가에서 의사에게 천식이나 천식의 증을 진단받은 경우, 혹은 1년 동안 호흡 곤란이나 천명음의 기도 가역성에 합당한 임상 증상을 3회 이상 보인 경우, 혹은 만성 기침이 마지막 재평가 시기까지 지속되거나 만성 기침이 재발하여 마지막 재평가 시기까지 지속되는 경우를 예후 불량군으로 정의하였다. 반대로, 예후 불량군에 합당한 증상이 없으면서 새로운 호흡기 증상이 4주 이상 지속되지 않은 경우는 예후 양호군으로 정의하였다.

본 연구는 대상자들의 보호자들에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 세브란스 병원 임상 시험 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

2. 방 법

1) Spirometry와 IOS

Jaeger MasterScreen IOS (Jaeger, Wurzburg, Germany)를 사용하여 검사하였다. 미국흉부학회에 따라 측정하였으며 각 시점에서 3회 시행한 FEV₁의 최대치를 사용하였다.¹⁸⁾ IOS를 이용하여 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz에서 저항(resistance R5, R10, R20)을 측정하고 5 Hz에서 유도 저항(reactance X5)을 측정하여 reactance area (AX)를 계산하였다.¹⁹⁾ 5 Hz와 10 Hz 간의 저항의 차이 값(R5-R20)도 계산하였다. 기도가역성을 평가하기 위하여 salbutamol 200 µg을 흡입하고 15분 후에 spirometry와 IOS를 다시 시행하였다.

2) 메타콜린 기관지 유발 시험

메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, Mo, USA)을 완충 생리 식염수에 녹여 각각의 농도(0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL)로 희석하고 dosimeter를 사용하여 5회 흡입을 하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 시 보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시키며 시행하였고 용량 반응 곡선상에서 PC₂₀를 구하였다.²⁰⁾

3) 호기산화질소 측정

호기산화질소 측정은 CLD 88(Ecomedics, Durnten, Switzerland)를 이용하여 측정하였으며, 일반적인 측정 방법은 미국흉부학회와 유럽 호흡기 학회의 기준에 따라 3회 이상 검사를 실시하여 호기산화질소의 고원(plateau) 값을 측정하여 평균값을 측정치로 하였다.²¹⁾

4) 유도객담 내 호산구 수의 측정

이전 Yoshikawa 등²²⁾이 기술한 방법에 따라 유도객담을 준비하였다. 모든 대상자들은 깨끗한 물로 입안을 행구고 ultrasonic nebulizer (NE-U12, Omron Co., Tokyo, Japan)를 통해 상온에서 최고 방출 속도로 분무된 3% 생리 식염수 3 mL를 10분 내지 20분간 흡입하였다. 이후 3분 간격을 두고 깊은 기침을 유도하여 객담을 추출하였다. 객담 추출물은 곧바로 4°C에 냉장 보관을 하였고 2시간 이내에 다음 단계를 진행하였다. 표본은 10 mmol/L의 dithiothreitol (WAKO Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan)을 포함한 PBS로 5배 희석하고 상온에서 20분 동안 교반기로 가볍게 회전시켰다. 10분 동안 400 g로 원심 분리를 한 뒤 세포 침전물을 재부유시켰고, cytopsin (Cytopsin3, Shandon, Tokyo, Japan)을 이용하여 슬라이드에 도말하였다. May-Grunwald-Giemsa 염색 하에 편평상피 세포를 제외한 400개의 세포 수를 세어 감별세포계산을 하였다.

5) 혈액 총 호산구 수와

혈청 총 immunoglobulin E (IgE) 측정

모든 대상자에서 처음 내원 시 혈액 검사를 시행하였으며, 혈액 내 호산구 수는 말초 혈액을 채취하여 NE-8000 system (Sysmex, Kobe, Japan)을 이용하여 계수하였다. 혈청 총 IgE, 항원 특이 IgE는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP, Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 항원 특이 IgE는 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, egg whites, cow milk, German cockroach and *Alternaria alternata*의 6가지 항원에 대하여 검사하였다. 혈청 총 IgE가 150 IU/mL 이상이거나 항원 특이 IgE가 0.7 KU/L보다 큰 것이 하나 이상일 때 아토피로 정의하였다.

6) 통계 분석

통계분석은 PASW ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였고, Shapiro-Wilk test로 측정치들 분포의 정규성을 확인하였다. 정규 분포를 보이는 측정치는 평균과 표준편차(mean±SD)로 표시하였으며, 비정규

분포를 보이는 측정치는 중앙값과 사분위간 범위 (median [interquartile range])로 표시하였다. 군간 분석에서는 Student's *t*-test 또는 chi-square test 를 사용하였고, 비 정규 분포를 보이는 측정치에 대하여는 Mann-Whitney test를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자의 분류와 임상적 특징

대상 환자 55명 중 남자는 37명(67%)이었고, 진단 당시의 평균 연령은 9.6세였다. 진단 당시의 평균 기침 기간은 4.2달이었고, 진단을 받은 후 마지막 재평가까지의 평균 추적 관찰 기간은 4년이었으며, 전체 55명 중에 예후 불량군은 12명(22%)이었다.(Table 1)

55명의 환자 중에 처음 방문 당시 비부비동염을 진단받은 환자는 41명(75%)이었고, 그 중 2주간의 비부비동염 치료에 증상 호전을 보여 흡입성 스테로이드 치료를 하지 않은 경우는 19명(46%)이었고, 흡입성 스테로이드 치료를 한 경우는 22명(54%)이었다. 흡입성 스테로이드를 사용하지 않은 19명 중에 1년 이상의 추적 관찰에서 예후 불량군은 4명(21%)이었으며, 그 중 1명은 메타콜린 기관지 유발 검사와 폐 기능 검사에서 천식을 진단받았다. 흡입성 스테로이드를 사용한 22명중에서는 3명(14%)이 예후 불량군이였다.(Fig. 1)

비부비동염 소견이 없었던 환자는 14명(25%)으로, 2주

간 치료 없이 지낸 후 증상이 호전되어 흡입성 스테로이드 치료를 하지 않은 경우는 4명(29%)이었고, 흡입성 스테로이드 치료를 한 경우는 10명(71%)이었다. 흡입성 스테로이드를 사용하지 않은 4명은 1년 이상의 추적 관찰에서 모두 예후 양호군으로 분류되었고, 흡입성 스테로이드를 사용한 10명중에서는 5명(50%)이 예후 불량군이였다. 그 중에 2명이 메타콜린 기관지 유발 검사와 폐 기능 검사에서 천식을 진단받았다.(Fig. 1)

2. 예후에 따른 대상군의 비교

1) 대상군의 임상적 특징 비교

대상군을 예후에 따라 예후 양호군과 예후 불량군으로 나누어 임상적 특징을 비교했을 때, 연령, 성별, 기침 기간, 추적 관찰 기간, 아토피 유무나 혈청 총 IgE, 비부비동염 여

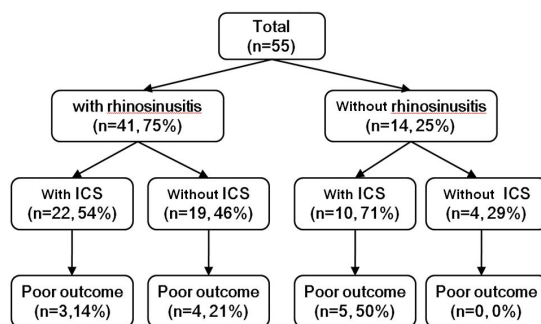


Fig. 1. Diagram of the study subjects. RS (+), with rhinosinusitis; RS (-), without rhinosinusitis; ICS (+), with inhaled corticosteroid; ICS (-), without inhaled corticosteroid.

Table 1. Clinical Characteristics between the Good and Poor Outcome Groups in Children with Eosinophilic Bronchitis

Characteristic	Good outcome group (n=43)	Poor outcome group (n=12)	Total (n=55)
Age (yr)	9.7±2.4	9.0±2.2	9.6±2.4
Male sex	27 (63)	10 (83)	37 (67)
Cough duration (mo)	4.6 (2.0-13.2)	2.1 (1.0-18.4)	4.2 (1.8-13.2)
Follow-up duration (yr)	4.0±1.3	3.9±1.3	4.0±1.3
Sputum eosinophil (%)	12.0 (6.0/28.0)	22.5 (7.8/50.0)	13.0 (6.0/30.0)
Atopy	32 (74)	9 (75)	41 (75)
Total IgE (IU/mL)	217.0 (87.5-558.0)	213.0 (53.7-733.0)	215.0 (84.6-560.8)
Rhinosinusitis	34 (79)	7 (58)	41 (75)
ICS treatment	24 (56)	8 (67)	32 (58)
ICS duration (wk)	13.3 (5.5-22.6)	23.2 (13.4-35.9)	14.9 (8.8-26.1)

Values are presented as mean±SD, number (%) or median (interquartile range). IgE, immunoglobulin E; ICS, inhaled corticosteroid.

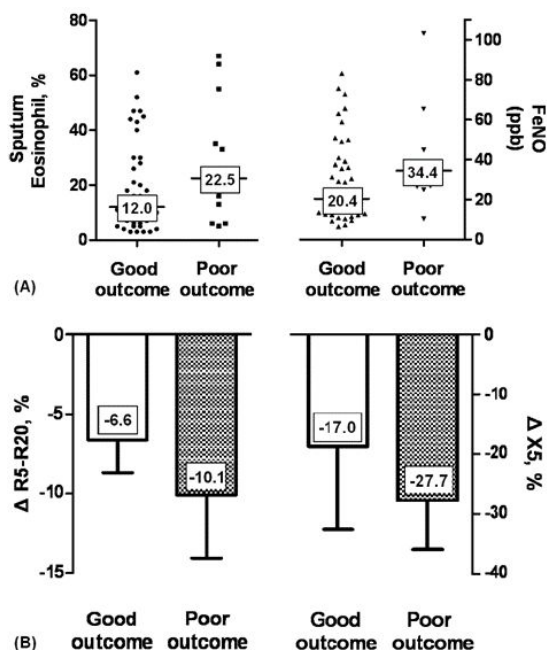


Fig. 2. Comparison between the good and poor outcome groups in children with eosinophilic bronchitis. (A) Sputum eosinophil percentage ($P=0.116$) and FeNO ($P=0.089$). (B) Δ R5-R20 ($P=0.430$) and Δ X5 ($P=0.696$). The values were shown with the medians in sputum eosinophil percentage, FeNO and Δ X5. The values of Δ R5-R20 was shown with the mean. FeNO, fractional exhaled nitric oxide; Δ R5-R20, percentage change in difference in resistance between 5 Hz and 20 Hz; Δ X5, percentage change in reactance at 5 Hz.

부, 흡입성 스테로이드 치료 유무와 치료 기간에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1, Fig. 2A)

2) 대상군의 폐 기능과 호기 산화 질소 비교

대상군을 예후에 따라 나누어 폐 기능 소견을 비교했을 때, spirometry, IOS와 호기 산화 질소 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이는 측정치는 없었다. (Table 2, Fig. 2)

3. 비부비동염 유무에 따른 대상군의 비교

1) 대상군의 임상적 특징 비교

대상군을 비부비동염 유무에 따라 나누어 임상적 특징을 비교했을 때, 연령, 성별, 기침 기간, 추적 관찰 기간, 객담 내 호산구분율, 아토피 유무나 혈청 총 IgE, 예후, 흡입성 스테로이드 치료 유무와 치료 기간에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 3)

2) 대상군의 폐 기능과 호기 산화 질소 비교

비부비동염 유무에 따라 대상군을 나누어 폐 기능 측정치를 비교했을 때, spirometry와 IOS에서 폐 기능 소견에 유의한 차이를 보이지 않았다. 호기산화질소도 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 4)

고 찰

소아 호산구성 기관지염 55명의 환자를 1년 이상 추적 관찰하였을 때, 메타콜린 기관지 유발 검사나 폐 기능 검사상 천식이 확진된 경우는 3명(5%)이었고, 천식의증 소견을 보이거나 만성 기침이 지속되거나 호전 후 재발하여 지속되는 경우는 9명(17%)이었다. 본 연구를 통하여 소아에서도 성인과 마찬가지로 호산구성 기관지염이 천식으로 진행할 수 있는 가능성을 확인하였다. 특히 처음 진단 시 유도 객담

Table 2. Pulmonary Function Test between the Good and Poor Outcome Groups in Children with Eosinophilic Bronchitis

	Good outcome group (n=43)	Poor outcome group (n=12)
Spirometry		
FEV ₁ , % predicted	100.8±12.8	99.3±12.3
FVC, % predicted	93.3±13.4	91.8±14.7
FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted	100.1±29.6	94.7±20.8
Maximal BD response		
% change in FEV ₁	3.4±4.2	3.8±3.7
% change in FEF ₂₅₋₇₅	13.9 (5.8-23.5)	13.1 (3.1-19.9)

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

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow between 25 and 75%; BD, bronchodilator response.

Table 3. Clinical characteristics between the Rhinosinusitis and Non-Rhinosinusitis Groups in Children with Eosinophilic Bronchitis

	Rhinosinusitis group (n=41)	Non-rhinosinusitis group (n=14)
Age (yr)	9.4±2.2	10.1±2.9
Male sex	26 (63.4)	11 (78.6)
Cough duration (mo)	4.6 (2.0/18.4)	2.1 (1.0/12.4)
Follow-up duration (yr)	4.2 (3.1/4.9)	4.0 (2.8/5.2)
Sputum eosinophil (%)	15.0 (6.0/36.5)	12.5 (6.8/29.3)
Atopy	32 (78.0)	9 (64.3)
Total IgE (IU · mL ⁻¹)	213.0 (87.5/589.5)	217.0 (87.5/589.5)
Poor outcome	7 (17.1)	5 (35.7)
ICS treatment	22 (53.7)	10 (71.4)
ICS duration (wk)	15.9 (8.7/27.5)	14.1 (9.7/25.2)

Values are presented as mean±SD, number (%) or median (interquartile range).
IgE, immunoglobulin E; ICS, inhaled corticosteroid.

Table 4. Pulmonary Function Test between the Rhinosinusitis and Non-Rhinosinusitis Groups in Children with Eosinophilic Bronchitis

	Rhinosinusitis group (n=41)	Non-rhinosinusitis group (n=14)
Spirometry		
FEV ₁ , % predicted	100.3±13.4	101.2±10.1
FVC, % predicted	92.9±14.7	93.3±10.3
FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted	99.8±30.7	96.7±18.7
Maximal BD response		
% change in FEV ₁	3.9±4.2	2.0±3.5
% change in FEF ₂₅₋₇₅	15.6 (7.2-24.3)	8.2 (2.8-15.7)
Impulse Oscillometry		
Maximal BD response		
% change in R5-R20	-6.7±13.7	-9.7±11.3
% change in X5	-20.0 (-32.8/0.7)	-27.8 (-44.7/-9.1)
% change in AX	-22.4±30.0	-32.9±29.7
FeNO	25.5 (13.9/37.8)	27.8 (15.1/54.5)

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

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow between 25 and 75%; BD, bronchodilator response; R5, resistance at 5 Hz; X5, reactance at 5 Hz; AX, reactance area; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

내 호산구분율이나 호기산화질소가 증가되어 호산구성 염증이 현재까지 증가되었거나, IOS와 같은 예민한 폐 기능 측정 도구에서 비정상적인 기도 가역성을 보이는 경우는 천식으로 진행하거나 만성 기침이 지속되는 경우가 많은 경향을 보였다. 또한 비부비동염은 소아 호산구성 기관지염의 치료 방향을 결정하는데 영향을 미치는 인자가 될 수 있으나, 본 연구를 통하여 두 질환간의 확정적인 관계를 밝힐 수 없었다.

본 연구에서 55명의 환자 중에 천식이나 천식의증 소견을 보이거나 만성 기침이 지속된 경우는 12명(22%)이며

실제 천식을 확진 받은 경우가 3명(5%)으로 소아 호산구성 기관지염도 성인에서와 같이 비교적 예후가 양호한 것을 알 수 있다.^{23,24)} 하지만, 본 연구를 통하여 소아 호산구성 기관지염의 치료와 임상 경과에서 성인과 다른 다음 두 가지 측면을 관찰할 수 있었다.

성인의 연구에서는 흡입성 스테로이드 치료로 4개월 이내에 증상 호전을 보인 경우가 대부분이었으나, 본 연구에서는 흡입성 스테로이드를 사용한 32명 중에 6개월 이상 사용하여도 증상이 지속되는 경우가 8명(25%)으로 소아에서 흡입성 스테로이드에 대한 단기 치료 효과가 비교적 양호하

지 않은 경향을 보였다.²⁴⁾

또한, 성인의 호산구성 기관지염은 건강한 성인에서와 비슷한 비율의 아토피 경향을 갖는다고 알려져있다.²⁵⁾ 하지만 본 연구에서 55명의 환자 중에 41명(75%)에서 아토피 경향을 보여 비교적 높은 아토피 비율을 보였고, 아토피가 천식 발생의 주요 위험 인자임을 고려했을 때, 이처럼 소아 호산구성 기관지염은 성인에 비하여 천식 발생 가능성이 더 높을 수 있다.²⁶⁾

소아 호산구성 기관지염은 성인에 비하여 흡입성 스테로이드에 대한 단기 치료 효과가 불량하고, 더 많은 비율의 아토피 경향을 보이는 것을 고려했을 때, 천식으로 진행하거나 만성 기침이 지속되는 나쁜 예후를 보일 가능성이 더 높은 것을 알 수 있었다.

예후에 따라 대상군을 분석하였을 때, 예후 양호군과 예후 불량군 간에 임상 양상, 유도 객담 내 호산구분율, 혹은 호기산화질소에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 하지만, 예후 불량군에서 유도 객담 내 호산구분율이 증가되고 호기산화질소가 증가된 경향을 보였고, 이것은 천식의 중증도를 구분하는데 있어 호산구성 염증이 하나의 기준이 될 수 있는 것과 일맥 상통한다.²⁷⁾ 흡입성 스테로이드에 적절한 치료 효과를 보이지 않는 경우를 종종 천식이라 정의하는 것을 고려했을 때, 흡입성 스테로이드에 단기 치료 효과가 좋지 않아 스테로이드 치료 기간이 길어지는 경향을 보이는 것도 납득할 만한 결과이다.²⁷⁾

예후 양호군과 예후 불량군에서 폐 기능 검사를 비교했을 때, spirometry, IOS에 의한 측정치는 두 군 간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 하지만 IOS에서 말초 기도 폐쇄를 예민하게 반영하는 요소인 R5-R20과 X5의 기관지 확장제에 대한 변화가 예후 불량군에서 증가된 경향을 보였다.²⁸⁾ 이전에 본원에서 시행한 소아 호산구성 기관지염의 IOS를 통한 폐 기능 평가 연구에서 기도 가역성을 예민하게 반영하는 인자는 AX와 X5의 기관지 확장제에 대한 변화였다. 같은 환자에서 임상 경과를 파악한 본 연구에서도 X5의 기관지 확장제에 대한 변화가 예후 불량군에서 증가된 경향을 보였다. 따라서 IOS는 천식 환자 뿐만 아니라 호산구성 기관지염 환자에서도 폐 기능을 더 예민하게 반영하는 도구임을 확인하였다.²⁹⁾

천식과 알레르기 비염에 대한 이전 연구에서는 비염과 같은 상기도 질환이 있을 때 천식과 같은 하기도 질환의 임상 증상이나 기도 염증 소견이 더 악화되는 것으로 보고하였다.^{30,31)} 하지만 본 연구에서는 비부비동염을 동반하는 경우와 그렇지 않은 경우를 비교했을 때 spirometry, IOS와

호기산화질소의 측정치 간의 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 즉, 비부비동염이 호산구성 기관지염에서 하기도 염증을 일으키는 것으로 보이지는 않는다.

천식과 비부비동염의 여러 연구에서 비부비동염을 효과적으로 치료하였을 때, 천식 증상 또한 호전된다고 하였다.^{11,30)} 본 연구에서 대상군에 대한 모식도를 보면 비부비동염을 동반한 환자들이 그렇지 않은 환아들에 비하여 더 불량한 예후를 보이지는 않았다. 하지만, 본 연구에서 비부비동염이 호산구성 기관지염에 어떤 영향을 미칠지에 대하여 평가하는 것은 한계가 있다. 우선 대상군의 수가 충분하지 않으며, 호산구성 기관지염의 중증도를 구분하여 각각 따로 비교하지 않는 한 비부비동염이 하기도 염증에 미칠 영향에 대하여 논의하는 것은 무리가 있기 때문이다. 또한 추적 관찰이나 재평가 시점에서 폐 기능 검사나 호기산화질소, 혹은 유도객담 검사나 부비동 영상을 확인하지 못하고 임상 증상만을 평가하였기 때문에 만성 기침이 지속되거나 재발된 경우에 있어 그 원인을 정확하게 판단하는데 무리가 있다. 앞으로, 소아 호산구성 기관지염에 있어 장기간의 임상 경과와 평가뿐만 아니라 여러 가지 객관적인 검사들을 통한 평가에 대한 연구가 진행될 필요가 있다.

결론적으로, 본 연구의 한계점 때문에 비부비동염 자체가 호산구성 기관지염의 장기적 예후에 어떤 영향을 미칠지 밝히지 못했다. 하지만 비부비동염 유무와 관계없이 소아 호산구성 기관지염에서 흡입성 스테로이드 치료에 대한 단기 반응이 불량하거나, 유도 객담과 호기산화질소에서 기도의 호산구성 염증 소견이 현저히 증가되어 있거나, IOS상 비이상적인 기도 가역성을 보일 경우 세심한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

목 적: 성인에서 호산구성 기관지염은 천식이나 고정된 기도 폐쇄로 진행될 수 있음이 알려져 있다. 본 저자들은 소아 호산구성 기관지염의 임상 경과를 파악하고 예후 인자에 대하여 분석하고자 한다. 특히 비부비동염과의 관계를 고찰하고 예후에 어떤 영향을 미칠지 알아보고자 한다.

방 법: 호산구성 기관지염을 진단받고 1년 이상 추적 관찰이 가능하였던 소아 55명을 대상으로 하였다. 마지막 추적 관찰 시 천식을 진단받거나 천식 의증 소견을 보이거나 만성 기침이 지속된 경우를 예후 불량군으로 정의하였다. 예후에 따라 예후 불량군과 예후 양호군으로 나누고, 비부비동염 유무에 따라 대상군을 다시 두 군으로 나누어 각각에서

임상 양상, 유도 객담 내 호산구분율, 호기산화질소와 폐 기능 검사를 비교하였다.

결 과: 예후 불량군은 12명(22%)이었고 그 중 천식을 진단받은 환아는 3명(5%)이었다. 임상 양상, 유도 객담 내 호산구분율, 호기산화질소와 폐 기능 검사는 예후 양호군과 예후 불량군간에 또한 비부비동염을 동반한 군과 그렇지 않은 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한, 비부비동염을 동반한 환아에서 더 불량한 예후를 보이지는 않았다.

결 론: 본 연구는 소아 호산구성 기관지염과 비부비동염과의 관계를 규명하는데 많은 한계점을 가지고 있었다. 하지만, 소아 호산구성 기관지염에서 비부비동염 유무와 관계없이 흡입성 스테로이드 치료에 대한 단기 반응이 불량하거나, 기도의 호산구성 염증 소견이 현저히 증가되어 있거나, IOS에서 비이상적인 기도 가역성을 보일 경우 세심한 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-32.
- Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord ID. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10.
- Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, Brightling CE, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601.
- Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30.
- Niimi A. Structural changes in the airways: cause or effect of chronic cough? *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:328-33.
- Desai D, Brightling C. Cough due to asthma, cough-variant asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2010;43:123-30, x.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
- Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest* 2008;134:1122-8.
- Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6:413-23.
- ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruine FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
- Dhong HJ, Ha BS, Jung YS, Chung SK, Chang BC. Clinical characteristics of chronic sinusitis with asthma. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2000;43:514-9.
- Borish L. Sinusitis and asthma: entering the realm of evidence-based medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:606-8.
- Yu L, Wei W, Wang L, Huang Y, Shi C, Lu H, et al. Upper-airway cough syndrome with latent eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010;188:71-6.
- Brightling CE. Chronic cough due to nonasthmatic eosinophilic bronchitis: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):116S-121S.
- Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006;129(1 Suppl):260S-283S.
- The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease (KAPARD). Clinical practice guideline of rhinosinusitis. Seoul: KAPARD, 2007.
- Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Goldman MD. Clinical application of forced oscillation. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:341-50.
- 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.
21. 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.
22. Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata K, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:879-84.
23. Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, Hargreave FE. Eosinophilic bronchitis. *Lancet* 2001;358:1104.
24. Park JK, Park SW, Lee JH, Park JS, Seo KH, Lee YM, et al. Evaluation of clinical course in patients with eosinophilic bronchitis: A prospective follow up study. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:740-8.
25. Brightling CE. Cough due to asthma and non-asthmatic eosinophilic bronchitis. *Lung* 2010; 188 Suppl 1:S13-7.
26. Guilbert TW. Identifying and managing the infant and toddler at risk for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:417-22.
27. Chung KF. Inflammatory biomarkers in severe asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18:35-41.
28. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-9.
29. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:763-8.
30. Kim HH. Allergic rhinitis, sinusitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *Korean J Pediatr* 2007;50:335-9.
31. Han JE, Lee MH, Song DY, Kang IJ. Effect of coexistence of allergic rhinitis in mild persistent asthma on lower airway eosinophilic inflammation. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2004;14:150-9.