

□ 원 저 □

중증 및 중등증 기관지천식 환자에서 기도과민성과 기관지확장제 반응성 및 혈청 Eosinophil Cationic Protein(ECP)와의 관계

중앙대학교 의과대학 내과학교실

박성진, 강순복, 권정혜, 이상훈, 정도영
유지훈, 김상훈, 김재열, 박인원, 최병휘

= Abstract =

The Relation Between Bronchodilator Response, Airway Hyperresponsiveness and Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) Level in Moderate to Severe Asthmatics

Sung Jin Park, M.D., Soon Bock Kang, M.D., Jung Hye Kwon, M.D.,
Sang Hoon Lee, M.D., Do Youg Jung, M.D., Sang Hoon Kim, M.D.,
Ji Hoon Yoo, M.D., Jae Yeol Kim, M.D., In Won Park, M.D.,
Byoung Whui Choi, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine
Chung Ang University, Seoul, Korea*

Background : Bronchial asthma is characterized by a reversible airway obstruction, airway hyperresponsiveness, and eosinophilic airway inflammation. The bronchodilator response(BDR) after short acting beta agonist inhalation and PC20 with methacholine inhalation are frequently used for diagnosing bronchial asthma. However, the relationship between the presence of a bronchodilator response and the degree of airway hyperresponsiveness is uncertain. Therefore, the availability of a eosinophil cationic protein (ECP) and a correlation ECP with a bronchodilator response and airway hyperresponsiveness was investigated.

Method : A total 71 patients with a moderate to severe degree of bronchial asthma were enrolled and divided

Address for correspondence :

Byoung Whui Choi, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine Chung Ang University

65-207, Hangangno 3-ka, Yongsan-ku, Seoul, 140-757, Korea

Phone : 02-748-9878 Fax : 02-790-6068 E-mail : bwchoimd@nownuri.net

into two groups. 31 patients with a positive bronchodilator response and 38 patients with a negative bronchodilator response were evaluated. In both groups, the serum ECP, peripheral blood eosinophil counts, and total IgE level were measured and the methacholine bronchial provocation test was examined.

Results : There were no differences observed in age, sex, atopy, and baseline spirometry in both groups. The peripheral eosinophil counts showed no difference in both groups, but the ECP level in group 1 (bronchodilator responder group) was higher than in group 2 (non-bronchodilator responder group) (22.4 ± 20.7 vs 14.2 ± 10.4 , mean \pm SD). The PC20 in group 1 was significantly lower than in group 2 (1.14 ± 1.68 vs 66 ± 2.98). There was a significant positive correlation between the BDR and ECP, and a negative correlation between the bronchial hyperresponsiveness and ECP.

Conclusion : The bronchodilator response significantly correlated with the bronchial hyperresponsiveness and serum ECP in the moderate to severe asthma patients. Hence, the positive bronchodilator response is probably related with active bronchial inflammation and may be used as a valuable index in treatment, course and prognosis of bronchial asthma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2001, 50 : 196-204)

Key words : Airway inflammation, Eosinophilic cationic protein(ECP), Bronchial hyperresponsiveness, Bronchodilator response.

서 론

기관지천식은 가역적인 기도수축과 기도과민성 및 기도 염증을 특징으로 하는 만성염증성 질환으로 알려져 있으며, 이러한 과정에서 호산구와 호염구, 비만세포와 대식구, 림프구들이 그 역할을 하며 이중 호산구가 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁵.

호산구는 기관지천식의 병태생리 기전 중에서 기관지 점막 상피세포의 손상을 초래하여 궁극적으로 기도과민성을 초래하는 것으로 알려져 있다.

호산구는 4가지 과립단백질 (major basic protein, eosinophil cationic protein(ECP), eosinophilic derived neurotoxin, eosinophilic peroxidase)을 가지며, 이중 ECP는 기관지 상피세포의 파괴, 신경독성, Ribonucleic acidase 기능, 히스타민 유리, 림프구 증식 등을 일으키며 궁극적으로 기관지 염증을 유발하고 이에 따라 기도과민성이 증가하는 것으로 생각되고 있다⁶. 또한 천식환자의 혈액, 기관지 폐쇄세척액 및 기관지 점막내의 호산구 증가는 기관지 폐쇄정도 및 기도과민성과 연관성이 있다고 보고되고 있으며^{2,3,7},

활성화된 호산구 수와 혈중 ECP는 유의한 상관관계를 보인다고 보고하고 있다^{8,9}.

혈청 ECP는 비교적 측정이 용이하고 호산구의 활성화를 간접적으로 대변하므로 기관지천식의 경과 판정에 유용한 지표로 제시되었고, 따라서 혈중 ECP가 기도염증정도 및 기도과민성의 지표로 제시되었으나 정확한 임상적 유용성이 확립된 바는 없다.

이에 저자들은 중등증 및 중증 천식환자를 대상으로 혈중 ECP 농도를 측정하여, 즉시형의 가역적인 기도 확장반응과 기도과민성(PC₂₀)과의 관계를 알아보고 말초혈액 호산구수와 비교하여 혈중 ECP의 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 1999년 1월까지 중앙대학교 부속 용산 병원을 방문하여 기관지천식으로 진단되었던 환자 중 일초간 호기량의 예측치(FEV₁%p)가 80%이

하 이었던 중등증 및 중증 천식환자 71명을 대상으로 하였다.

기관지천식의 진단은 합당한 병력을 가지고 있으며, 폐기능 검사상 200 μ g의 기관지확장제(salbutamol) 흡입에 의해 FEV₁이 15% 이상 증가하거나, 기관지 유발검사상 metacholine PC₂₀가 10mg/ml이하에서 양성반응을 보인 경우를 대상으로 하였다. 천식으로 진단받은 환자들은 ECP 측정 당시 부신피질스테로이드제 등 항염증제는 투여하지 않았다.

2. 방 법

대상 환자군 모두에게 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발시험을 시행하였으며, 말초혈액을 채취하여 호산구수와 총 IgE농도, ECP를 측정하였고, 기관지확장제에 대한 반응에 따라 반응군과 비반응군으로 분류하였다.

1) 메타콜린 기관지 유발검사(Methacholine provocation test)

Chai¹⁰의 방법을 변형하여 실시하였다. acetyl-methacholine chloride(Sigma, U.S.A)를 0.9% 생리식염수에 녹여 0.0775mg/ml에서 25mg/ml까지 증량하면서 일정농도에서 2분간 Pari Inhaler Boy(Paul Ritzu Pari-werk/GmbH, Germany)를 이용하여 흡입하게 한 다음 단순 폐기능 측정기 Micro-spiro(HI298, Japan)를 사용하여 FEV₁을 측정하였다.

메타콜린 PC₂₀는 0.9% 생리식염수 흡입 후 측정할 때까지 FEV₁치의 20%를 감소시키는 메타콜린 농도로 정의하였다.

2) 기관지확장제의 반응성(bronchodilator response)

기관지확장제(salbutamol 200 μ g) 사용전후로 폐기능을 15분, 30분, 45분에 측정하여 FEV₁이 15% 이상 증가한 경우 양성으로 판정하였다.

3) ECP와 Total IgE 측정

혈중 ECP 측정을 위해서 환자 혈액을 SST tube(micronized silica particles coated), (Ecton Dickinson Vacutainer systems Europe, Meylan, France)에 1시간동안 실온에서 방치한 후 혈청을 분리하여 검사에 이용하였다. ECP 측정은 Pharmacia사의 CAP시스템(Uppsala, Sweden)을 이용하여 FEIA (fluoroenzymatic immunoassay) method로 측정하였다.

혈청 IgE는 Abbott IgE Eia kit (Abbot laboratories, Chigago, U.S.A)로 측정하였다.

4) 통계 방법

통계처리는 SPSS(version 7.5)를 이용하여 두 군간의 임상인자 및 검사실 인자는 unpaired t-test와 Chai-square test로 비교하였다. 혈중 ECP, 총 IgE, 메타콜린 유발농도와 폐기능 사이의 관계는 Pearson의 상관계수를 이용하였다. 각각의 수치는 평균값 ± 표준편차로 표시하여, p-value가 0.05이하인 경우를 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상환자군의 일반적 특성

대상환자는 71명으로 기관지 확장제에 대한 반응군과 비반응군은 각각 33명과 38명이었으며, 아토피군은 23명으로 같았으며, 남자는 38명, 여자는 33명이었다. 반응군과 비반응군간에 나이, 성별에 통계적 차이는 없었으며, 총 IgE, FVC/FEV₁, FEV₁ (% predictive value)등에도 통계적 차이는 없었다(Table 1).

2. 말초 혈액내의 호산구수와 ECP농도의 비교

즉시형 기관지 확장제에 대한 반응군에서의 호산구수는 433 ± 360/mm³(Eos% : eosinophil/WBC 5.68 ± 4.55)였고, 비반응군에서는 426 ± 430(Eos % : 5.56 ± 5.85)로 양 군간의 유의한 차이를 보이지 않았

Table 1. Comparison of parameters between bronchodilator responder group and non-responder group

	Responder(n=33)	Non-responder(n=38)	p-value
Age (yrs)	44.4±17.4	43.5±16.4	NS
Sex (M/F)	18/15	20/18	NS
Atopy	23	23	NS
IgE (IU/mL)	584±664	572±667	NS
FEV ₁ % pred	58.6±18.3	58.5±15.5	NS
FVC % pred	73.8±19.1	72.4±15.3	NS
FVC/FEV ₁	67.7±20.1	66.4±18.2	NS
BDR (%)	24.3±6.5	9.1±6.0	<0.01

NS : no significant

Table 2. The comparison of serum ECP, eosinophil count and PC₂₀ between two groups

	Responder(n=33)	Non-responder(n=38)	p-value
BDR(%)	24.3±6.5	9.1±6.0	< 0.01
Eosinophil Count	433±360	426±430	NS
Eosinophil (%)	5.68±4.55	5.56±5.85	NS
serum ECP (mg/ml)	22.4±20.7	14.1±10.4	<0.05
PC ₂₀ (mg/ml)	1.14	2.66	<0.01

NS : no significant

다($p>0.05$)(Table 2). ECP농도는 반응군에서 22.4 ± 20.7 mg/ml였고 비반응군에서는 14.1 ± 10.4 mg/ml로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p<0.05$)(Table 2).

3. 기관도과민성의(PC₂₀) 비교

기관지확장제에 대한 반응군에서 PC₂₀은 1.14 ± 1.6 mg/ml였고 비반응군에서는 2.66 ± 2.98 mg/ml로 반응군에서 의미 있게 낮았다($p<0.05$)(Table 2).

4. 즉시형 기관지 확장제의 반응 정도와 혈중 ECP농도 및 기도과민성과의 관계

즉시형 기관지확장제의 반응정도와 혈중 ECP농도는

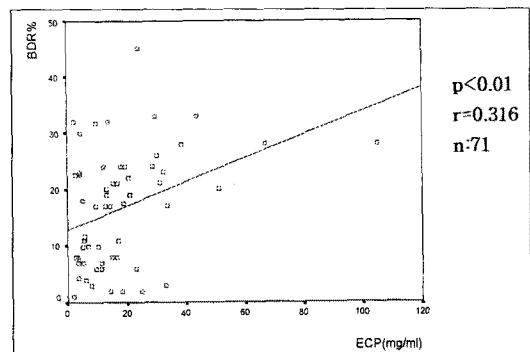


Fig. 1. Correlation between bronchodilator response and serum ECP level.

순 상관관계를 보였고($p<0.01$, $R=0.316$)(Fig. 1), 기도과민성(PC₂₀)과는 역 상관관계를 보였다($p<0.01$, $R=-0.423$)(Fig. 2).

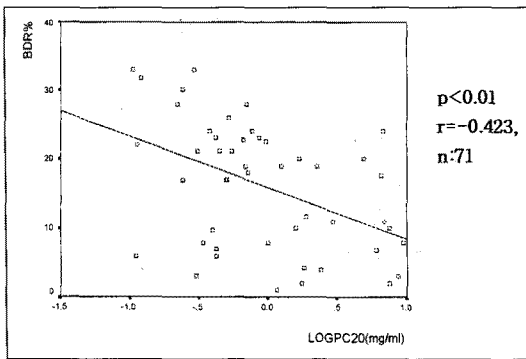


Fig. 2. Correlation between bronchodilator response(BDR %) and airway hyperresponsiveness(logPC₂₀).

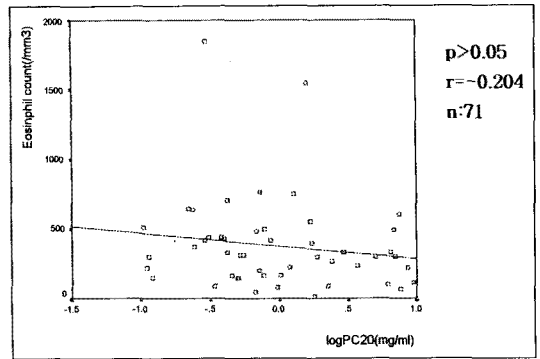


Fig. 4. Correlation between eosinophil count and airway hyperresponsiveness.

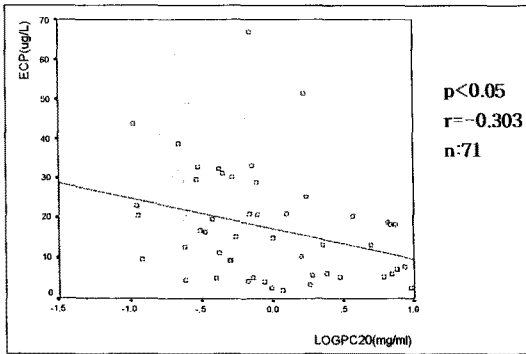


Fig. 3. Correlation between serum ECP level and airway hyperresponsiveness.

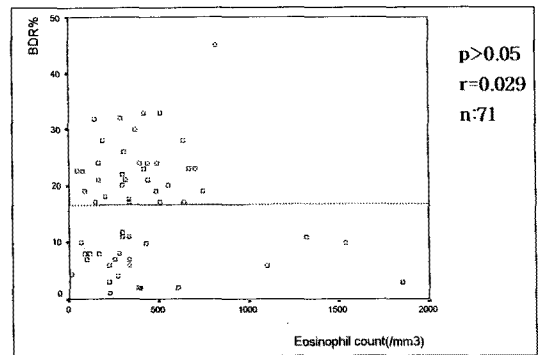


Fig. 5. Correlation between bronchodilator response(BDR %) and peripheral eosinophil count.

5. 혈중 ECP농도와 기도과민성과의 관계

혈중 ECP농도와 기도과민성과는 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보였다($p < 0.05$, $R = -0.303$)(Fig. 3).

6. 말초혈액호산구수와 기관지과민증 및 기관지확장제와의 관계

말초혈액 호산구 수에서는 기관지과민증과의 유의한 상관관계를 찾을 수 없었고($p > 0.05$, $R = -0.204$)(Fig. 4), 기관지확장제와도 의미있는 상관관계는 없었다($p > 0.05$, $R = 0.290$)(Fig. 5). 또한 ECP와도 상관관계는 없었다($p > 0.05$, $R = 0.115$)(Fig. 6).

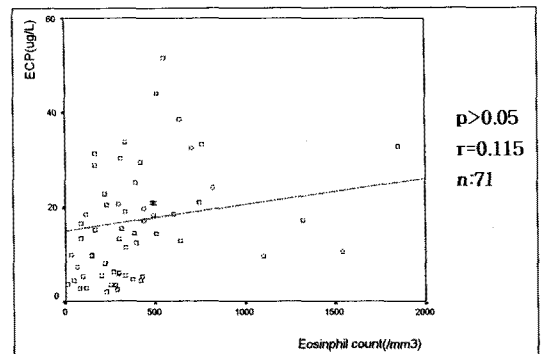


Fig. 6. Correlation between serum ECP level and peripheral eosinophil count.

고 찰

기관지천식은 병리학적으로 호산구, 비만세포 등의 염증세포 침윤을 특징으로 하는 기관지의 만성 염증성 질환이고, 병태생리학적으로는 기도과민성, 임상적으로는 가역적인 기도폐색을 특징으로 하는 질환이다^{1-5,11}. 최근 기관지내시경을 통한 기도점막의 조직검사와 기관지폐포세척액 검사를 통하여 기도의 만성 알레르기성 염증이 천식의 기본 병변으로 알려져 있으며, 이러한 기도 염증반응의 결과로 비특이적인 자극에 대한 기도과민성과 기도폐색이 발생된다고 이해되고 있다. 따라서 염증반응의 정도와 천식증상 및 기도과민성의 증가 사이에 관련성이 있다고 생각되고 있고, 이런 기도염증에 비만세포, 호산구, 림프구 등이 관계되어 있고 이들 중 비만세포는 항원에 의한 조기 기관지 수축 과정에는 중요하지만 천식의 만성 염증반응에는 호산구와 림프구가 더욱 중요한 것으로 알려져 있다¹²⁻¹³. 이중 호산구의 역할은 핵심적이며 말초 혈액내 총 호산구수와 급성 천식발작의 위험도, 그리고 폐기능과의 연관성이 있다는 보고가 있다¹⁴⁻¹⁷. 활성화된 Th2 림프구에서 분비되는 cytokine인 Interleukin-3, GM-CSF, IL-5등이 호산구를 자극하여 활성화되어 leukotriene같은 지질매체 및 호산구 과립 단백질을 분비하여 기관지 상피세포의 탈락, 부종, 기관지 평활근의 수축 같은 작용을 나타낸다¹⁷. 활성화된 호산구에서 분비되는 여러 과립구중 ECP에 대한 논의중, 일부 보고에서는 혈중 ECP농도가 기관지천식 환자에서 기도폐색, 기도과민성 등을 반영하여 치료 효과 판정에 도움이 된다고 보고하고 있으나¹⁸, Ferdousi¹⁹, Cockcroft²⁰, 등은 호산구에서 유리되는 매개체들이 알레르기 후기 염증반응 후에는 소실되는 반면 기도과민성은 계속 존재하기 때문에 혈중에 존재하는 호산구성 매개체와 천식의 증상 및 기도과민성 사이에는 연관성이 없다는 가설을 제시하였다²¹.

천식의 병태생리에 있어 중요한 기도과민성은 여러 가지 설명이 있으나, 기도 염증 반응의 직접적인 결과라는 설명이 더 합당하다²². 기관지폐포세척액내 호산

구나 비만세포의 수, 히스타민 농도, 그리고 호산구에서 분비하는 과립단백질의 일종인 MBP(major basic protein)등은 기도과민성과 직접적인 상관이 있다는 보고들이 있으나^{2,22}, ECP의 경우 아직 논란이 많다. 또한 ECP는 점도가 매우 높고 강한 전하를 띠는 단백질이기 때문에 혈액으로 도달되기 전에 조직에 결합되어 있는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈중 ECP농도는 기도나 폐에서 일어나는 국소반응과 관련된 세포가 아니라 혈중에 순환하고 있는 호산구의 활성화 정도를 반영하는 것으로 생각된다²³. 즉 항원에 노출되면 호산구가 폐내로 축적되고 활성화되며 폐에서 유리되는 cytokine을 매개로 골수와 말초 혈액에 있는 호산구가 뒤이어 증가되고 활성화되므로²⁴, 혈중 ECP의 측정은 기도의 염증반응으로 인한 말초혈액 호산구의 활성화 정도를 측정하는 것으로 생각된다. 최근 ECP와 천식의 활성화 및 증증도와와의 상호관계에 대한 연구가 행해지고 있으며, 그 중 Zimmerman²⁵과 Para⁹ 등은 천식의 증증도에 따라 혈중 ECP의 농도가 의미 있게 상승되어 ECP가 호산구의 활성 지표로서 유용하다고 보고하였고, Weber²⁶ 등은 천식 치료시 스테로이드를 감량한 군에서 혈중 ECP값이 증가하고 스테로이드를 증량한 군에서는 정상인 보다는 높으나 혈중 ECP 값이 감소한다고 보고하였다.

또한 Pizzichini²⁷ 등은 혈중 ECP나 호산구수 보다 객담내 호산구의 비율이 천식의 기도염증 반응을 더 잘 반영한다고 하였으며, 박²⁸ 유²⁹등도 천식의 증증도를 반영하는 지표로서 혈중 ECP가 혈중 호산구의 측정에 비해 더 많은 정보를 주지는 못한다고 보고하였다.

본 연구에서는 중등증 및 중증의 기관지천식환자에서 비교한 결과 즉시형 기관지확장제의 반응군에서 ECP는 의미 있게 높았으며, 기도과민성은 의미 있게 낮았다. 또한 즉시형 기관지확장제의 반응 정도와 혈청 ECP는 순 상관관계를 보이고 기도과민성과는 역 상관관계를 보였다. 즉 기관지확장제에 대한 반응이 클수록 기도과민성 및 혈청 ECP가 높았다. 이는 ECP의 작용(세포 독성과 기도내의 상피세포 박탈 등

의 염증 매개)를 보면 합당한 결과로 사료된다. 하지만 즉시형 기관지확장제의 반응군과 비반응군 사이에서 말초혈액 호산구수는 차이가 없었으며, 기도과민증과의 상관관계에서도 의미 있는 관계를 볼 수 없었다. 따라서 중등증 및 중증 천식 환자에서 혈청 ECP는 말초 혈액 호산구수 보다 급성 기도수축과 기관지 과민성을 더 잘 반영하는 것으로 생각된다.

이는 ECP가 활성화된 호산구의 활성화 정도를 나타내기 때문이다. 또한 혈중 호산구수 보다는 활성화된 호산구수 또는 객담내 호산구수와 더 의미 있는 상관관계를 보인다는 주장이 있으며, ECP와 혈중 호산구수의 채혈과정에 있어서 외래환자들을 대상으로 하여 당시의 임상상태 및 채혈시간에 따른 일중 변화가 있으며³⁰, 채혈온도 및 항응고제의 사용여부에 따라 차이를 보일 수 있는 것으로 보고되고 있다³¹.

요 약

기관지 천식은 가역적인 기도수축과 기도과민성 및 기도 염증을 특징으로 하는 만성염증성 질환으로 이중 호산구는 기관지천식의 병태생리 기전 중에서 기관지 점막 상피세포의 손상을 초래하여 궁극적으로 기도과민성을 초래하는 것으로 알려져 있다. 또한 천식환자의 혈액, 기관지 폐포세척액 및 기관지 점막내의 호산구 증가는 기관지 폐쇄정도 및 기도과민성과 연관성이 있다고 보고되고 있으며, 활성화된 호산구 수와 혈중 ECP는 유의한 상관관계를 보인다고 보고하고 있고, 기관지천식의 경과 판정에 유용한 지표로 제시되었으나, 정확한 임상적 유용성이 확립된 바는 없다. 이에 혈중 ECP 농도를 측정하여, 즉시형의 가역적인 기도 확장반응과 기도과민성(PC₂₀)과의 관계를 알아보고 말초혈액 호산구수와 비교하여 혈중 ECP의 유용성을 평가하고자 하였다. 기관지천식으로 진단되었던 환자 중 일주간 호기량의 예측치(FEV₁ % p)가 80% 이하이었던 중등증 및 중증 천식환자 71명을 대상으로 하여, 말초혈액을 채취하여 호산구수와 총 IgE농도, ECP를 측정하였고, 기관지확장제에 대한 반응과 메

타콜린 기관지 유발검사를 시행하였다. 기관지확장제에 대한 반응군과 비반응군간에 나이, 성별에 통계적 차이는 없었으며, 총 IgE, FEV₁/FVC(%), FEV₁(% to predictive value)등에도 통계적 차이는 없었으며 호산구수도 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다. 하지만 ECP농도는 통계적으로 반응군에서 유의하게 반응군에서 높았으며 PC₂₀은 반응군에서 의미 있게 낮았다. 그리고 기관지 확장제의 반응 정도와 혈중 ECP농도 및 기도과민성과의 관계에서 혈중 ECP농도는 순 상관관계를 보였고 기도과민성(PC₂₀)과는 역 상관관계를 보였다. 또한 혈중 ECP농도와 기도과민성과도 통계적으로 의미 있는 상관관계를 보였다. 이상의 결과로 혈중 ECP농도는 중등증 및 중증 기관지천식환자에서 급성 기도수축 정도와 기도과민성을 잘 반영하며, 천식의 치료와 임상경과 및 예후에 의미 있는 지표로 이용될 수 있을 것으로 생각되며, 기관지 확장제의 반응성은 기관지의 염증과 연관될 것으로 생각된다. 또한 추후로 환자의 임상상과 천식의 정도 및 약물치료에 따른 ECP의 변화에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Boushey HA : Bronchial hyperreactivity, state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121:389-91.
2. Beashey R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST : Cellular events in bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:806-17.
3. Bousquet J, chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. : Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990, 323:1033-9.
4. Delroth E, Rosenhall L, Johansson SA : Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. *Am Rev Resp Dis* 1990, 142:91-9.

5. Pilewski JM, Albelda SM : Cell adhesion molecules in asthma : homing activation and airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, 12: 1-3.
6. Gleich GJ, Hirohito K, Adolphson CR : Eosinophils. In Frank M.M, Austen K.F, Claman H.N, Unanue E.R. *Samter,s Immunologic disease*, 5th ed. p212-4, Little, Brown and Company, Boston, 1995.
7. Brodie DH, Paine MM, Firestein GS : Eosinophils express interleukin 5 and granulocyte macrophage-colony stimulating factor mRNA at sites of allergic inflammation in asthmatics. *J Clin Invest* 1992, 90:1414-24.
8. Bjornsson E, Janson C, H kasson L, Enander I, Venge P, Borman CT : Serum eosinophil cationic protein in relation to bronchial asthma in young Swedish population. *Allergy* 1994, 49:730-6.
9. Parra A, Prieto I, Sanz ML, Dieguez I, Resano A, Oehling AK : Serum ECP levels in asthmatic patients : comparison with other follow up parameters. *Allergy Asthma Proc* 1996, 17:191-7.
10. Chai H, Richard SF, Luz A, Sheldon LS, Robert GT : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975, 56:323-7.
11. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleigh GJ, Collins JV, Kay AB : Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma *Am Rev Respir Dis* 1988, 137:62-9.
12. Barnes PJ : New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989, 83:1013-26.
13. Holgate ST, Roche WR, Church MK : The role of the eosinophil in asthma. *Am Rev Respir Dis*, 1991, 143:S66-S70.
14. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A : Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma, *N Engl J Med*, 1975, 292:1152-5.
15. Durham SR, KA : Eosinophil, Bronchial hyperreactivity and late phase asthmatic reactions. *Clin Allergy* 1985, 15:411-8.
16. Taylor KJ, Luksza AR : Peripheral blood eosinophil counts and bronchial hyperresponsiveness. *Thorax* 1987, 42:452-6.
17. Griffin E, Kasson HL, Formgren H, Jorgensen H, Peterson C, Venge P : Blood sinophil number and activity in relation to lung function in patients with asthma and eosinophila. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87:548-57.
18. Venge P : Serum mearsurements of eosinophil cationic protein in bronchial asthma. *Clin exp Allergy* 1993, 23:3-7.
19. Ferdosi HA, Dreborg S : Asthma, bronchial hyperreactivity and mediator release in children with birch pollinosis. ECP and EPX levels are not related to bronchial hyperreactivity. *Clin Exp allergy* 1997, 27:530-9.
20. Cockcroft DW, Berscheid BA, Murdock KY : Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random population. *Chest* 1983, 83:751-4.
21. Ferguson AC, Vaughan R, Browan H, Curtis C : Evaluation of serum eosinophilic cationic proteins as a marker of disease activity in chronic asthma. *J Allergy /clin Immunol*, 1995, 95:23-8.
22. Sterk PJ, Bel EH : Bronchial hyperresponsiveness : The need for a distribution between hyperensitivty and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* 1989, 2:267-74.
22. Brodie DH, Lotz M, Cuomo AJ, coburn DA, federman EC : Cytokines in symptomatic asthma airways. *J Allergy Clin Immunol* 1992, 89:958-

- 67.
23. Koshino T, Morita Y, Ito K, Teshima S, Sano Y : Activation of bone marrow eosinophils in asthma. *Chest* 1993, 103:1931-2.
24. Ahlstedt S : Clinical application of eosinophilic cationic protein in asthma. *Allergy Proc* 1995, 16:59-62.
25. Zimmerman B, Lanner A, Enander I, Zimmerman RS, Peterson CG, Ahlstedt S : Total blood eosinophils, serum eosinophil, cationic protein and eosinophil protein X in childhood asthma ; relation to disease status and therapy. *Clin Exp Allergy* 1993, 23:564-70.
26. Wever AM, Wever-Hess J, Hermans J : The use of serum eosinophil cationic protein in the management of steroid therapy in chronic asthma. *Clin Exp Allergy* 1997, 27:519-29.
27. Pizichini E, Pizzini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE : Measuring airway inflammation in asthma : eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997, 99: 539-44
28. 박중원, 김철우, 홍천수 : 기관지천식 환자의 말초 혈액 총 호산구수 및 혈 중 eosinophil cationic protein 농도. *알레르기* 1997, 17:260-9.
29. 유지훈, 나문준, 김재열, 박인원, 최병휘, 허성호 : 기관지천식 환자의 혈중 eosinophil cationic protein치와 기관지과민성과의 관계. *천식 및 알레르기* 1998, 18:466-72.
30. EAACI : Circadian rhythms of circulating ECP, MPO, S-IL-2R and IL-5 in healthy subjects (abstract). 1996, June 2-5, Budapest, Hungary.
31. Rubia N, Rodrigo MJ, Pena M, Nogueiras C, Cruz MJ, Cadahia A : Blood sample processing effect on eosinophil cationic protein concentration. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997, 78: 394-8