

기관지 과민성을 가진 장기간 천식 관해 상태의 청소년에서 혈액 내 호산구와 혈청 호산구 양이온 단백에 대한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

강 희 · 유 영 · 유진호 · 박 양 · 고영률

Peripheral Blood Eosinophil Counts and Serum ECP in Adolescents with Long-term Asthma Remission and Persistent Bronchial Hyperresponsiveness : Comparison with Adolescents with Symptomatic Asthma

Hee Kang, M.D., Young Yoo, M.D., Jinho Yu, M.D.
Yang Park, M.D. and Young Yull Koh, M.D.

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

Purpose : Bronchial hyperresponsiveness(BHR) in asthma is thought to be a consequence of underlying airway inflammation. But the mechanism responsible for persistent BHR in adolescents with long-term asthma remission is poorly understood. The aim of this study was to examine whether BHR in adolescents with asthma remission is associated with peripheral blood eosinophilia and/or increased serum levels of eosinophil cationic protein(ECP).

Methods : We studied 35 adolescents with long-term asthma remission(neither symptoms nor medication during the previous two years) who have persistent BHR(remission group) and 35 adolescents with symptomatic asthma(symptomatic group) who were matched for methacholine provocative concentration producing a 20% fall in FEV₁(PC₂₀) with subjects in the remission group. The peripheral blood eosinophil counts and serum ECP concentrations were compared between these two groups. Correlations between PC₂₀ and peripheral blood eosinophil counts or serum ECP concentrations were assessed in these two groups.

Results : Peripheral blood eosinophil counts and serum ECP concentrations were significantly lower in the remission group than in the symptomatic group(273 ± 108 vs. $365 \pm 178/\mu\text{L}$; 16.3 ± 9.4 vs. $26.5 \pm 15.1 \mu\text{g/L}$, both, $P < 0.05$). PC₂₀ was correlated with peripheral blood eosinophil counts and serum ECP concentrations in the symptomatic group($r = -0.385$, $P = 0.022$; $r = -0.439$, $P = 0.008$), but not in the remission group($r = -0.292$, $P = 0.089$; $r = -0.243$, $P = 0.159$).

Conclusion : BHR in adolescents with long-term asthma remission is not associated with peripheral blood eosinophilia or an increase in serum ECP concentration, which suggests that BHR in this clinical setting may not be attributed to airway eosinophilic inflammation. Further studies including direct assessment of airway inflammation are needed to confirm this conclusion. (*J Korean Pediatr Soc 2003;46:1013-1018*)

Key Words : Adolescents, Asthma, Long-term remission, Bronchial hyperresponsiveness, Eosinophil, Eosinophil cationic protein

서 론

접수 : 2003년 5월 30일, 승인 : 2003년 8월 13일
책임저자 : 고영률, 서울대학교병원 소아과
Tel : 02)760-3631 Fax : 02)747-5130
E-mail : kohyy@plaza.snu.ac.kr

기관지 천식은 가역적 또는 비가역적일 수도 있는 기도 폐쇄, 내인적 또는 외인적 자극에 대한 기관지 과민성(bronchial hyperresponsiveness, BHR)을 특징으로 하는 만성 염증성 질환이

며¹⁾ 기도 폐쇄와 BHR을 설명하는 기전 중 하나로 호산구성 기도 염증 반응이 중요시 여겨지고 있다²⁾. 천식에서 말초 혈액의 총 호산구 수와 혈청의 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein, ECP) 농도가 증가되어 있음을 잘 알려져 있다³⁾. 또한 천식에서 기관지 폐포 세척술(bronchoalveolar lavage, BAL)이나 조직 검사를 이용한 호산구의 역할에 대한 연구들에서 호산구 침윤 뿐 아니라 ECP와 같은 호산구가 분비하는 단백 물질도 증가되어 있음을 보여 주었다^{4, 5)}. 호산구와 호산구에서 분비하는 세포 독성 물질로 인해 기관지 상피가 탈락되고 손상되어 기관지 수축과 BHR이 유발된다고 밝혀지면서²⁾, 천식의 병태 생리에서 호산구는 가장 중요한 세포이고 천식이 호산구성 박리성 기관지염이라고 제시되고 있다.

천식 환아에서 60~70% 정도는 청소년시기에 임상적으로 관해가 된다고 알려져 있다^{6, 7)}. BHR은 천식에서 중요한 특징으로 천식 발생의 중요한 위험 인자이고⁸⁾ 천식의 심한 정도를 반영한다고 밝혀져 있는데⁹⁾, 장기간 천식 관해된 청소년의 상당 수에서 BHR이 지속된다고 보고되고 있다^{10, 11)}. 이와 같이 임상적으로 관해가 됨에도 불구하고 BHR이 지속되는 경우 이에 대한 기전에 대해서 아직 명확하지 않은 설정이다. 현증을 보이는 천식에서 존재하는 BHR은 여러 측면에서 기도 염증과의 상관성이 밝혀져^{12, 13)} 기도 염증의 결과로 설명되나 장기간 천식 관해된 청소년에서 잔존하는 BHR은 기도 염증이 계속 지속되어 나타나는 결과인지, 혹은 다른 기전과 연관되어 지속되는 것인지 알려져 있지 않다.

말초 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 천식의 급성 악화 상태 시에 안정이 된 천식 상태 시 보다 더 증가되어 있음이 이미 알려져 있고^{14, 15)} 기도 내 호산구 염증을 잘 반영하고¹⁶⁾ 질병의 경과를 예측하는 지표로 사용될 수 있음을 시사하는 연구 결과들이 보고되고 있다¹⁷⁾. 또한 천식의 치료로 항염증 치료를 한 후에 혈청 ECP 농도가 치료 전보다 낮아졌다는 보고들도 있다^{3, 18)}. 따라서 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 천식에서 기관지 염증의 정도를 간접적으로 평가할 수 있는 지표라 할 수 있다¹⁹⁾. 이에 본 연구는 장기간 천식 관해된 청소년에서 잔존하는 BHR이 기도내 호산구성 염증반응과 연관성이 있는지 알아보기로 장기간 천식 관해 상태에서 BHR이 잔존하는 청소년 군과 이들과 서로 대응하는 BHR을 가지고 있으면서 현증을 보이는 천식 청소년 군 사이에 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도를 비교하였다. 또한 각 군에서 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 BHR 정도 사이의 상관관계를 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

서울대학교 어린이병원 소아과 외래에서 아토피성 천식으로 진단되었던 청소년 중 임상적으로 장기간 관해 되었으나 BHR이 잔존하는 35명과 현증을 보이는 아토피 천식 청소년 35명을

대상으로 하였다. 기관지 천식의 진단은 기침, 천명, 호흡 곤란 등을 주소로 내원한 환아 중에서 메타콜린 기관지 유발 검사 상 1초간 최대호기량(FEV₁)이 20% 감소되는 농도(provocative concentration producing a 20% fall in FEV₁: PC₂₀)가 18 mg/mL 이하로 BHR이 증명된 경우로 하고 아토피는 피부 단자 검사에서 12개의 혼한 흡입 항원 중에 1개 이상 양성일 때로 규정하였으며 양성 및 음성 대조 검사를 시행하였다. 현증은 최근 12개월 이내에 기침, 천명, 호흡 곤란의 천식 증상을 보이는 경우로 하였고, 치료는 필요시 기관지 확장제 투여와 일부는 흡입성 스테로이드와 병합 투여 중이었다. 전신적 스테로이드가 필요할 정도로 심한 악화가 있었던 경우는 제외하였다. 장기간 관해는 적어도 2년 이상 천명, 호흡 곤란의 천식에 합당한 증상이 없고 천식 증상 조절을 위해 약제가 전혀 필요하지 않은 경우로 정의하였다. 현증을 보이는 아토피성 천식 대상 군은 장기간 관해 된 35명의 메타콜린 PC₂₀과 각각 대응하는 35명을 연구 대상에 포함 시켰다. 대상 모두 연구 시행 전 4주 내에 상기도나 하기도 바이러스 감염은 없었고 연구 시행 전 적어도 7일 이상 약을 금지 시켰다.

2. 방법

대상 환아들에서 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁이 정상 예측치²⁰⁾의 70% 이상인 것을 확인하였고, 메타콜린 기관지 유발 검사를 시행하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사는 Chai 등²¹⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 기술하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter를 사용하여 0.6초 동안 DeVilbiss 646 nebulizer로부터 aerosol을 발생시켰고 압력은 20 psi이었다. 각 환아는 완충 생리 식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁은 각 농도 흡입 후 60~90초 후에 측정하였고 이 수치가 완충 생리 식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소 할 때까지 농도를 증가시켜 용량 반응 곡선에서 2개 전후 시점을 연결하여(interpolation) PC₂₀을 구하였다.

1) 폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 유발 검사

폐기능 검사는 microspirometer(Microspiro HI-298, Chest, Japan)로 측정하였고 각 시점에서 3회 시행한 FEV₁의 최대치를 사용하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사는 Chai 등²¹⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 기술하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter를 사용하여 0.6초 동안 DeVilbiss 646 nebulizer로부터 aerosol을 발생시켰고 압력은 20 psi이었다. 각 환아는 완충 생리 식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁은 각 농도 흡입 후 60~90초 후에 측정하였고 이 수치가 완충 생리 식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소 할 때까지 농도를 증가시켜 용량 반응 곡선에서 2개 전후 시점을 연결하여(interpolation) PC₂₀을 구하였다.

2) 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도

혈액 채취는 전완전부(antecubital)의 정맥에서 21-gauge 나비 바늘을 주사기와 연결하여 채취하였다. 혈액 내 호산구 수를 측정하기 위하여 검체를 항응고제인 K₂ EDTA가 들어있는 용기에 실은으로 보관하여 검체 채취 4시간 이내에 검사하였다. 호산구 수는 자동 혈액 분석기(automated hematology analyzer, Sysmex NE-8000, Toa Medical Electronics Co., Kobe,

Table 1. Clinical Characteristics of the Two Adolescent Groups

Characteristics	Symptomatic asthma(n=35)	Asthma remission(n=35)
Age, yr*	14.8±1.0	14.9±1.2
Male/Female	22/13	25/10
Serum IgE, IU/mL†	309.0(123.0-776.2)	275.4(131.8-575.4)
Pattern of positive skin response‡	34/17/8/6/11	33/16/7/5/13
Methacholine inhalation test		
FEV ₁ , % predicted*	95.6±10.5	97.2±9.4
PC ₂₀ , mg/mL†	5.50(2.75-10.96)	5.50(2.69-11.22)

*Mean±SD, †Geometric mean(range of 1 SD), ‡No. of cases positive to house dust mite(*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), animal dander(cat and dog), mold(*Aspergillus* and *Alternaria* species), pollen(oak, alder, rye grass, ragweed, and mugwort), or cockroach

Japan)로 측정하였고 수/ μL 로 표현되었다. 호산구증가증은 400/ μL 이상인 경우로 정의하였다²²⁾. 혈청 ECP 농도의 측정은 Venge²³⁾의 방법을 참조하였다. 4 mL 혈액을 Vacutainer SST 튜브에 채취 후 실온에서 60분간 응고시키고 3,500 rpm에서 10분간 원침 시킨 후 혈청만을 분리수거 하여 혈청 ECP 농도를 측정하기 전까지 -70°C에서 보관하였다. 혈청 ECP 농도는 형광 효소면역 측정법(UniCAP ECP Fluoroenzymeimmunoassay (FEIA), Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 측정 범위는 2-200 $\mu\text{g/L}$ 이었다. 혈청 ECP 농도의 증가는 20 $\mu\text{g/L}$ 이상인 경우로 정의하였다²²⁾.

3) 피부 단자 검사

피부 단자 검사는 Allergo Pharma사의 12종 주요 흡입 항원을 사용하였고 히스타민과 생리 식염액을 각기 양성과 음성 대조로 사용하였으며 전반부 내측에 항원 용액을 점적 한 후 26번 주사침을 사용하여 단자를 시행하였다. 단자 시행 후 15분 후에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기 (mm)를 결과로 사용하였고²⁴⁾ 각 항원에 대한 양성 여부는 팽진이 3 mm 이상이면서 양성 대조군보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다²⁵⁾.

4) 통계 분석

결과는 일반적으로 mean±SD으로 제시하였으나 IgE와 PC₂₀은 geometric mean(range of 1SD)로 제시하였다. PC₂₀은 분석 시 대수(log)화 하였다. 통계 분석은 SPSS program(version 10.0)을 사용하였으며 두 군간에 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 평균값 비교는 Student t-test, 증가 빈도의 비교는 χ^2 test를 이용하였다. 상관관계는 Pearson correlation을 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

대상 환자는 총 70명의 청소년으로, 아토피성 천식이 장기간 관해 되었으나 BHR이 잔존하는 군(관해군)과 현증을 보이는 아토피성 천식 군(현증군) 사이의 임상적 특성을 비교하였다(Ta-

Table 2. Comparisons of Blood Eosinophil Total Counts, Serum Eosinophil Cationic Protein(ECP), and Prevalences of Eosinophilia and Increased ECP between the Two Adolescent Groups

	Symptomatic asthma (n=35)	Asthma remission (n=35)	P value
Eosinophil total count(/ μL)*	365±178	273±108	0.012
ECP($\mu\text{g/L}$)*	26.5±15.1	16.3±9.4	0.001
Eosinophilia†, n(%)	13(37.1%)	3(8.6%)	0.004
Increased ECP‡, n(%)	19(54.2%)	8(22.9%)	0.007

*Mean±SD, †≥400/ μL , ‡≥20 $\mu\text{g/L}$

ble 1). 평균 나이, 남녀 비, 혈청 IgE, 피부 반응 양성 형, FEV₁ (% predicted), PC₂₀은 두 군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다.

혈액 내 호산구 수의 평균값은 관해군, 현증군 각각에서 273±108, 365±178/ μL 로 관해군의 혈액 내 호산구 수의 평균값이 현증군의 혈액내 호산구 수의 평균값보다 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.012$)(Table 2). 혈청 ECP 농도의 평균값은 관해군, 현증군 각각에서 16.3±9.4, 26.5±15.1 $\mu\text{g/L}$ 로 관해 군의 혈청 ECP 농도 평균값이 현증군의 혈청 ECP 농도 평균값보다 통계적으로 유의하게 낮았다($P=0.001$)(Table 2). 그리고 호산구 증가증($\geq 400/\mu\text{L}$)의 빈도를 두 군 사이에 비교한 결과 관해군에서 35명 중 3명(8.6%), 현증군에서 35명 중 13명(37.1%)으로 관해군이 현증군보다 호산구 증가증의 빈도가 유의하게 낮았고($P=0.004$), 혈청 ECP 농도가 증가된 경우($\geq 20 \mu\text{g/L}$)의 빈도를 두 군 사이에 비교한 결과 관해군에서 35명 중 8명(22.9%), 현증군에서 35명 중 19명(54.2%)으로 혈청 ECP 농도 증가의 빈도도 관해군이 현증군보다 유의하게 낮았다($P=0.007$)(Table 2).

메타콜린 PC₂₀에 따른 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도의 상관관계를 분석한 결과 현증군에서는 메타콜린 PC₂₀에 따라 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도가 각각 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나($r=-0.385$, $P=0.022$; $r=-0.439$, $P=0.008$)(Fig. 1), 관해군에서는 유의한 상관관계가 없었다($r=-0.292$, $P=0.089$; $r=-0.243$, $P=0.159$)(Fig. 2).

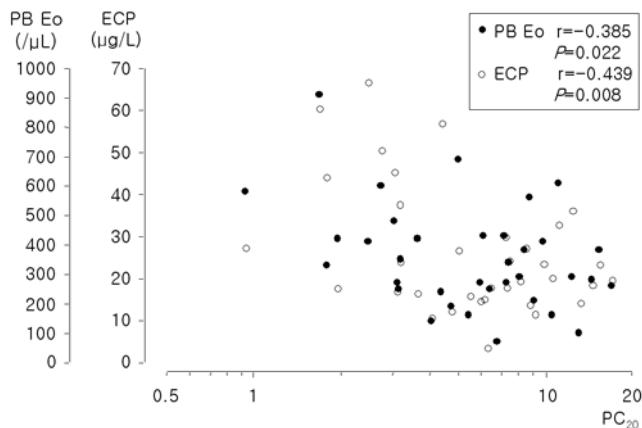


Fig. 1. Correlations between PC₂₀ and peripheral blood eosinophil total counts(PB Eo), serum concentrations of eosinophil cationic protein(ECP) in subjects with symptomatic asthma.

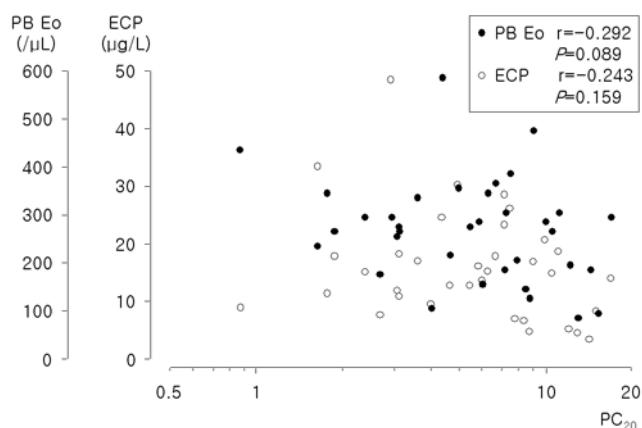


Fig. 2. Correlations between PC₂₀ and peripheral blood eosinophil total counts(PB Eo), serum concentrations of eosinophil cationic protein(ECP) in subjects with clinical remission.

고 찰

본 연구 결과에 따르면 임상적으로 장기간 천식 관해 되었으나 BHR이 잔존하는 청소년에서의 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 현증을 보이는 천식 군보다 낮았다. 그리고 현증을 보이는 천식 청소년에서 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 메타콜린 PC₂₀ 사이에 음의 상관성이 있었으나 장기간 관해 된 군에서는 상관성을 보이고 있지 않았다.

많은 연구들에서 천식 환자에서 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 증가되어 있으며³⁾ BAL이나 유도 객담을 이용한 연구에서도 마찬가지로 호산구 수와 ECP 농도가 증가되어 있음이 증명되었다^{4, 26)}. 본 연구에서도 마찬가지로 현증군에서 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 증가되어 있었다. 또한 관해군의 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 각각 273±108/μL, 16.3±9.4 μg/L이었다. 이는 Gruber 등²⁷⁾이 보고한 1년간 증상이 없으면

서 히스타민에 대한 기관지 과민성이 있는 군에서의 혈청 ECP 농도 평균값인 17.8±12.4 μg/L와, Zimmerman 등³⁾이 보고한 무증상 천식 군에서의 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도 평균값인 260/μL, 18.5 μg/L와 비슷한 수치이다. 본 연구에서는 대조군으로 BHR이 없는 정상군을 포함시키지 않아서, 장기간 천식 관해되었으나 BHR은 잔존하는 군의 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도를 정상군과 비교하지 못 하였으나 박 등²⁸⁾의 연구에서 PC₂₀ 이 18 mg/mL 이상인 BHR이 없는 군에서 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 평균값은 각각 271.7±213.2/μL, 17.2±12.5 μg/L인 것으로 보아 차이가 없는 것으로 여겨진다. 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 일내 변동이 있다고 알려져 있기 때문에²⁹⁾ 본 연구에서는 이러한 영향을 가능한 배제하기 위하여 대상의 혈액을 같은 시간에 채취하였다.

만성 소아 천식환자에서 혈청 ECP 농도가 흡입성 스테로이드나 크로몰린 소다음 치료 후 유의하게 감소하였다는 보고가 있는데³⁰⁾, 본 연구의 현증 천식 환자의 일부에서 이러한 치료 중임을 감안할 때 관해군과 현증군 사이에 차이가 더 적어질 가능성이 있음에도 차이를 보였으므로 관해군에서 잔존하는 BHR의 기전이 호산구 증가증이나 혈청 ECP 농도의 증가와 관련이 없음을 시사한다. 다시 말하면, 관해군에서 잔존하는 BHR은 호산구 구성 염증으로 설명할 수 없음을 암시한다.

많은 연구들에서 천식 환자에서 기도내 염증을 증명하였고 호산구성 염증과 BHR과의 연관성을 밝혀 왔다^{12, 13)}. Jansen 등³¹⁾은 일반 성인 대상으로 천식 증상이 있고 BHR이 있는 군과 천식 증상 없이 BHR만 있는 군으로 나누어 조사한 결과 혈액 호산구 증가증은 두 군에서 모두 BHR의 독립적인 위험 인자라는 것을 밝혔고 증상 유무에 상관없이 호산구성 염증이 BHR의 기전에 중요한 역할을 할 것이라고 주장하였다. BHR이 있으면서 무증상인 군에서도 호산구 증가증이 BHR의 위험 인자였다는 소견은 대상군이 본 연구의 관해군과 완전히 일치하지는 않지만 본 연구 결과와 상반되는 점이 있다.

한편, 어떤 연구들에서는 BHR과 염증성 세포의 침윤이 반드시 연관되어 있지 않음을 제시하였다³²⁾. 즉 기도 벽이 두꺼워지고 기도 평활근의 비대 등으로 특징지어지는 만성 염증의 결과로 BHR이 발생한다고 하였고³³⁾ BHR의 가족적인 소인과 자손으로의 전달 등을 밝히면서 BHR의 유전적인 성질을 증명하였다^{34, 35)}. Koh 등³⁶⁾의 연구에서 현증 천식에서의 BHR은 흡입성 스테로이드 치료 후 호전을 보인 반면 장기간 천식 관해 된 청소년에서 잔존하는 BHR은 흡입성 스테로이드 치료로 호전을 보이지 않음을 증명하면서 기도 염증이 천식 관해 된 청소년에서 잔존하는 BHR의 기전에 중요한 역할을 하고 있지 않음을 제시하였다. 본 연구 결과와 종합하여 보면 장기간 천식 관해 된 청소년에서 잔존하는 BHR은 호산구성이 아닌 다른 세포의 활성화나 만성 염증으로 인한 기도의 구조적 변화나 유전적인 배경의 차이 등의 급성 염증 반응이 아닌 다른 기전이 복합적으로 관여 할 것으로 추정된다.

이전 연구들에서 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 FEV₁, 최대 호기속도 및 기관지 과민도로 측정한 천식의 심한 정도와 상관성이 있다는 것을 밝혔다^{22, 28)}. 또한 급성 발작의 심한 정도와도 유의하게 연관되어 있다고 알려져 있다³⁾. 특히 천식 의심 환자의 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 BHR 사이에 상관 관계가 있음이 여러 연구들에서 밝혀졌다^{28, 37, 38)}. 본 연구에서도 마찬가지로 현증군에서는 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 PC₂₀ 사이에 상관 관계가 있었다. 혈액 뿐 아니라 유도 객담을 이용한 정 등³⁹⁾의 연구에서도 천식 환자에서 유도 객담내 호산구 수와 BHR 사이에 상관 관계가 존재함을 밝혔다. 한편, 과거 천식 진단은 받았으나 최근 1년간 증상이 없고 투약도 하지 않은 소아와 청소년을 대상으로 시행한 Gruber 등²⁷⁾의 연구에 의하면 혈청 ECP 농도와 BHR 사이에 유의한 상관 관계를 발견하지 못하였다. 본 연구에서 관해군에서 혈액 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 PC₂₀ 사이에 유의한 상관 관계가 없다는 소견은 Gruber 등²⁷⁾의 연구 결과와 부합하는 결과이다. 혈액 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 BHR 사이의 상관성이 현증군에서만 있었고 관해군에서는 없었던 본 연구의 결과는 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 증상이 있을 시기에만 기관지 과민성을 반영 할 수 있음을 암시한다고 할 수 있다.

결론적으로 아토피 천식이 장기간 관해 되었으나 BHR이 잔존하는 청소년에서의 혈액 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도는 현증 천식에 비하여 낮은 수치를 나타내었고 BHR과도 상관 관계가 없었다. 이와 같은 소견은 장기간 관해시의 BHR은 호산구 성 염증과 연관성이 적고 현증 천식에서의 BHR과는 다른 기전임을 암시한다. 본 연구에서 혈액 호산구 수와 혈청 ECP 농도가 직접적으로 기관지 염증을 반영하지 못하는 제한점이 있기 때문에 장기간 천식 관해 된 청소년에서 BHR이 잔존하는 기전에 대하여 정확히 밝히기 위해서 향후 BAL, 조직 검사, 유도 객담 등을 이용한 연구를 시행 할 필요가 있다.

요 약

목 적 : 천식 환자에서 특징적으로 존재하는 BHR의 기전으로 호산구성 기도 염증 반응이 중요시 생각되고 있다. 그러나 장기간 천식 관해 상태인 청소년에서 BHR이 지속되는 기전에 대해서는 아직 명확하지 않은 실정이다. 본 연구는 장기간 천식 관해 된 청소년에서의 BHR이 호산구성 기도 혈액내 총 호산구 증가와 혈청 ECP 농도의 증가와 연관되어 있는지 알아보고자 시행하였다.

방 법 : 서울대학교 어린이병원 소아과 외래에서 아토피성 천식으로 진단되었던 청소년 중 임상적으로 장기간 관해(최근 2년간 천식 증상이 없고 치료가 필요 없었던 경우)되었으나 BHR이 잔존하는 35명과 이들과 서로 대응하는 BHR을 갖고 있으면서 현증을 보이는 아토피 천식 청소년 35명을 대상으로 하였다. 이

두 군간의 총 호산구 수와 혈청 ECP 농도를 비교하고 각 군에서 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 PC₂₀ 사이에 상관 관계가 있는지 분석하였다.

결과 : 장기간 관해 된 군의 혈액 내 호산구 수와 혈청 ECP 농도의 평균값이 현증을 보이는 군보다 통계적으로 유의하게 낮았다(273 ± 108 vs. $365 \pm 178/\mu\text{L}$; 16.3 ± 9.4 vs. $26.5 \pm 15.1 \mu\text{g}/\text{L}$, both, $P < 0.05$). 현증을 보이는 군에서는 메타콜린 PC₂₀에 따라 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도가 각각 통계적으로 유의한 음의 상관관계를 보였으나($r = -0.385$, $P = 0.022$; $r = -0.439$, $P = 0.008$) 장기간 관해 된 군에서는 유의한 상관관계를 보이지 않았다($r = -0.292$, $P = 0.089$; $r = -0.243$, $P = 0.159$).

결론 : 이와 같은 소견은 장기간 관해시의 BHR은 호산구성 염증과 연관성이 없으며 현증 천식에서의 BHR과는 다른 기전으로 설명될 수 있을 것으로 추정된다. 장기간 천식 관해 된 청소년에서 BHR이 잔존하는 기전에 대하여 정확히 밝히기 위해서 향후 BAL, 조직 검사, 유도 객담 등을 이용한 연구를 시행 할 필요가 있다.

참 고 문 헌

- Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. I. Definition and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:427-38.
- Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:527-37.
- 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.
- 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.
- Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-57.
- Sears MR. Evolution of asthma through childhood. *Clin Exp Allergy* 1998;28(5 Suppl):82S-89S.
- Von Mutius E. Progression of allergy and asthma through childhood to adolescence. *Thorax* 1996;51(1 Suppl):3S-6S.
- Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:2-8.
- Murray AB, Ferguson AC, Morrison B. Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:119-24.
- Boulet LP, Turcotte H, Brochu A. Persistence of airway obstruction and hyperresponsiveness in subjects with asthma remission. *Chest* 1994;105:1024-31.
- Gruber W, Eber E, Steinbrugger B, Modl M, Weinhandl E, Zach MS. Atopy, lung function and bronchial responsiveness in symptom-free paediatric asthma patients. *Eur Respir J* 1997;10:1041-5.

- 12) Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM. Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:379-83.
- 13) Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-53.
- 14) Kunkel G, Ryden AC. Serum eosinophil cationic protein (ECP) as a mediator of inflammation in acute asthma, during resolution and during the monitoring of asthmatic patients treated with inhaled steroids according to a dose reduction schedule. *Inflamm Res* 1999;48:94-100.
- 15) Tang RB, Chen SJ. Serum levels of eosinophil cationic protein and eosinophils in asthmatic children during a course of prednisolone therapy. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:121-5.
- 16) Shields MD, Brown V, Stevenson EC, Fitch PS, Schock BC, Turner G, et al. Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1382-9.
- 17) Fujisawa T, Tereda A, Atsuta J, Iguchi K, Kamiya H, Sakura M. Clinical utility of serum levels of eosinophil cationic protein(ECP) for monitoring and predicting and clinical course in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:19-25.
- 18) Niggemann B, Ertel M, Lanner A, Wahn U. Relevance of serum ECP measurements for monitoring acute asthma in children. *J Asthma* 1996;33:327-30.
- 19) Venge P. Monitoring of asthma inflammation by serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP): A new clinical approach to asthma management. *Respir Med* 1995;89:1-2.
- 20) 윤경애, 임형석, 김현, 고영률. 우리나라 학동기 아동의 폐기능 검사 추정 정상치. *소아과* 1993;36:25-37.
- 21) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- 22) Wever AM, Wever-Hess J, Hengsens HE, Hermans J. Serum eosinophil cationic protein(ECP) in chronic asthma. Relationship to spirometry, flow-volume curves, PC₂₀, and exacerbations. *Respir Med* 1994;88:613-21.
- 23) Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23(2 Suppl):3S-7S.
- 24) Backman A. Skin tests for epidemiologic studies. *Allergy* 1994;49:493-4.
- 25) Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum Ig E in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:328-35.
- 26) Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophil cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:539-44.
- 27) Gruber W, Eber E, Pfleger A, Modl M, Meister I, Weinhandl E, et al. Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest* 1999;116:301-5.
- 28) 박 양, 강 희, 강은경, 고영률. 천식 증상 환아에서 기관지과민성의 지표로서 혈액 내 호산구와 혈청 호산구 양이온 단백(ECP). *소아과* 2002;45:1577-84.
- 29) Wempe JB, Tammerling EP, Koeter GH, Hakansson L, Venge P, Postma DS. Blood eosinophil numbers and activity during 24 hours: effects of treatment with budesonide and bambuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:757-65.
- 30) Juntunen-Backman K, Jarvinen P, Sorva R. Serum eosinophil cationic protein during treatment of asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:34-8.
- 31) Jansen DF, Rijcken B, Schouten JP, Kraan J, Weiss ST, Timens W, et al. The relationship of skin test positivity, high serum total IgE levels, and peripheral blood eosinophilia to symptomatic and asymptomatic airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:924-31.
- 32) Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
- 33) Fish JE, Peters SP. Airway remodeling and persistent airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:509-14.
- 34) Longo G, Strinati R, Poli F, Fumi F. Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study. *Am J Dis Child* 1987;141:331-4.
- 35) Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Factors associated with bronchial hyperresponsiveness in Australian adults and children. *Eur Respir J* 1992;5:921-9.
- 36) Koh YY, Sun YH, Lim HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Chest* 2001;120:1140-6.
- 37) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28:233-40.
- 38) Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:789-93.
- 39) 정승희, 송도영, 강임주. 소아 천식 환아에서 유도 객담내 호산구수와 Eosinophil Cationic Protein의 진단적 의의에 관한 연구. *소아알레르기 및 호흡기 학회지* 1999;9:167-77.