

반복성 천명을 가진 소아에서 천식 발생 예측 지표의 적용

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아과, 한림대학교 의과대학 한강성심병원 소아과*

장주영 · 김호빈 · 이소연* · 김자형 · 김봉성 · 서희정 · 홍수중

Asthma predictive index in children with recurrent wheezing

Joo Young Jang, M.D., Hyo Bin Kim, M.D., So Yeon Lee, M.D.*, Ja Hyung Kim, M.D.
Bong Seong Kim, M.D., Hee Jung Seo and Soo-Jong Hong, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine, Ulsan University,
Hallym Medical Center*, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Purpose: We compared the asthma predictive index(API) and the modified asthma predictive index (mAPI) of the Tuscon Children's Respiratory Study Group in Korean children with recurrent wheezing. We investigated the atopic profiles and presence of allergen sensitization of each risk group, and ascertained the significant clinical risk factors.

Methods: Two hundred and sixty two children, who visited for recurrent wheezing from 1998 to 2005, were enrolled and divided into groups by API and mAPI. We investigated the history of the patients and their families, atopic profiles, and sensitization to aeroallergen and food allergens. Twenty nine children were followed up to 6 years of age and we evaluated the sensitivity, specificity and positive and negative predictive value of both indices.

Results: The high risk group of API were of older age, were more likely to be sensitized to aeroallergen($P=0.001$) and food allergen($P=0.034$) and had higher levels of total eosinophil count, eosinophil percent, serum ECP, total IgE, and *D.p*-, *D.f*-specific IgE. High risk group of mAPI showed higher levels of atopic markers such as egg-, milk-, *D.p*- and *D.f*-specific IgE. Even though API did not include allergen sensitization, the high risk group was more significantly sensitized to common allergens than the low risk group. Twenty nine children were followed up until 6 years of age; therefore 15 children were diagnosed as asthma, clinically. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of mAPI were higher than API.

Conclusion: Both high risk groups of API and mAPI had higher levels of atopic markers and were more sensitized to common allergens. These findings suggest that sensitization to aeroallergens and food allergens are more objective markers as asthma predictive indices. In addition, mAPI is a more reliable index in predicting asthma in Korean children with recurrent wheezing than is API. But only 29 patients were followed until the age of 6, so we need to include more children with long term follow up for future study. (**Korean J Pediatr** 2006;49:298-304)

Key Words: Recurrent wheezing, Asthma, Risk factors, Asthma predictive index, Aeroallergen, Food allergen, Eosinophil cationic protein

서 론

최근 천식의 유병률이 증가함에 따라¹⁾ 완전 모유수유를 시행하고 간접 흡연의 노출을 피하며 수유모에게 알레르기를 잘 유

발하는 음식을 제한하는 등 1차 예방의 방법들이 알려져 있다²⁻⁴⁾. 대부분 천식 환자의 증상이 출생 후 수년 안에 시작되며⁵⁾ 소아 천식 환자의 경우 성인기에 폐기능이 저하될 뿐만 아니라 기도과민성을 가진다고 알려져 있다⁶⁾. 최근에는 천식이 악화된 후에 치료하는 3차 예방 이전에 천식으로 발현할 가능성이 높은 환아들을 선별하여 보다 적극적인 치료를 일찍 시작하여 영구적인 폐손상을 예방하고 폐기능을 보존하고자 하는 2차 예방에 대한 관심이 높아지고 있다.

실제로 천식으로 발현할 위험이 높을 것으로 생각되는 2세

접수 : 2005년 9월 15일, 승인 : 2005년 10월 25일
책임저자 : 홍수중, 울산의대 서울아산병원 소아과
Correspondence : Soo-Jong Hong, M.D.
Tel : 02)3010-3379 Fax : 02)3010-6978
E-mail : sjhong@amc.seoul.kr

미만의 천명 환아들에게 스테로이드 흡입요법을 일찍 시작하여 큰 부작용 없이 폐기능의 호전을 보인 보고들도 있다^{7,8)}.

그러나 영유아 천명 환아들이 모두 천식으로 진행되는 것은 아니며 다양한 표현형을 가지므로^{9,10)} 고위험군을 선별하기 위한 예측 지표들이 제시되었다. Tucson Children's Respiratory Study에서는 대규모 코호트 연구를 통해서 3회 이상의 천명을 가진 환아에서 주항목인 부모의 천식과 본인의 아토피피부염 중 한가지 또는 부항목인 본인의 알레르기 비염, 감기 없는 천명, 호산구 비율이 4% 이상인 경우 중 2가지를 가질 때 고위험군으로 분류하는 천식 예측 지표(asthma predictive index, API)를 제안하였다¹¹⁾. 이후 흡입항원에의 감작을 주항목에 추가하고 알레르기 비염 대신 식품항원에의 감작을 부항목으로 포함하는 변형한 천식 예측 지표(modified asthma predictive index, mAPI)가 제시되었다¹²⁾. 그러나 이러한 지표들을 적용하여 미국인이 아닌 다른 인구에서 실제로 환아들을 분류하여 분석한 보고는 아직 없는 실정므로, 저자들은 단일 병원이기는 하지만 한국의 영유아 천명 환아들에게 이를 적용하여 이러한 천식 예측 지표의 의미를 규명하고자 한다.

대상 및 방법

1998년부터 2005년 5월까지 3회 이상의 반복성 천명(recurrent wheezing)을 주소로 서울아산병원 소아과 외래를 방문한 262명의 영유아를 대상으로 하였다. 환아들의 평균 연령은 25.3 ± 18.9개월이었으며 남아가 186명, 여아가 76명이었다. 2000년 Tucson respiratory study에서 제시한 API¹¹⁾와 2004년 제시된 modified API¹²⁾를 적용하여 환아들을 고위험군과 저위험군으로 구분하였다. API는 3회 이상의 천명을 가진 환아에서 주항목인 부모의 천식과 본인의 아토피피부염 중 한가지 또는 부항목인 본인의 알레르기 비염, 감기 없는 천명, 호산구 비율이 4% 이상인 경우 중 2가지를 가질 때 고위험군으로 분류하였고, mAPI에서는 흡입항원에의 감작을 주항목에 추가하였으며, 부항목에서는 본인의 알레르기 비염을 제외하고 우유, 계란, 땅콩에 대한 감작이 있는 경우를 추가하였다.

각 위험군에서 본인과 가족의 알레르기 질환 병력, 가족의 흡연 여부, 천명의 시작시기와 빈도, 기관지확장제에 대한 반응, 지난 1년간의 천명 유무를 조사하였다. 특히 기관지확장제에 대한 반응 유무는 벤토린(Salbutamol, GSK, Seoul, Korea)을 흡입시킨 후 천명이 감소되거나 빈호흡 등 호흡 증상이 호전되거나 산소포화도가 증가되는 경우를 반응이 있다고 정의하였다. 혈액검사를 통하여 총백혈구수, 총호산구수, 호산구 비율, 총 IgE, 혈청내 eosinophil cationic protein(ECP), 흡입항원과 식품항원에 대한 특이 IgE 농도를 측정하였다. 특이 IgE 농도는 Pharmacia CAP system(Pharmacia, Uppsala, Sweden)을 사용하여 House dust mite(*Dermatophagoides pteronyssinus*, D.p, *Dermatophagoides farinae*, D.f), Cockroach, Dog, Cat, Al-

ternaria 등 6종의 흡입항원과 Egg, Milk, Peanut, Soybean, Wheat, Fish 등 6종의 식품항원에 대하여 검사하였으며, 특이 IgE가 0.35 ku/mL 이상 즉 1 class 이상인 경우를 감작되었다고 정의하였다.

262명의 환아들 중 관찰 기간 중에 6세 이상이 된 환아는 모두 43명이었으며 이 29명이 만 6세 이상 추적 관찰되었다. 그 중 15명의 환아들은 3회 이상의 천명과 최근 12개월 동안에 천명이 확인되어 임상적으로 천식이라고 진단하였다. 이들을 대상으로 각 지표의 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률을 측정하였다.

통계처리는 SPSS version 12(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였고 모든 측정치들은 평균±표준편차로 표시하였다. 두 위험군 사이의 동일 항목에 대한 비교는 독립표본 T 검정(independent samples t tests)과 카이제곱 검정(Chi-square(χ^2) test)을 이용하여 분석하였고, 교란변수의 영향은 로지스틱 회귀분석을 사용하여 제거하였다. 각 군들간의 통계학적인 유의수준은 $P < 0.05$ 로 하였다. 분리점(cutoff value)은 ROC 곡선(receiver operating characteristic curve)을 이용하여 결정하였다.

결 과

1. 천식 예측 지표(asthma predictive index, API)¹¹⁾를 적용한 위험군별 비교

API 고위험군(131명)은 저위험군(131명)에 비해서 평균 연령이 높았으나(28.0 ± 22.4 vs 22.8 ± 14.1개월, $P = 0.026$) 성별의 차이는 없었으며, 천명의 시작 시기가 늦었다(18.2 ± 19.1 vs 14.0 ± 9.9개월, $P = 0.029$). 총호산구수(462.6 ± 326.9 vs 277.3 ± 220.0/ μ L, $P = 0.001$), 호산구 비율(5.1 ± 3.7 vs 2.7 ± 1.9%, $P = 0.001$), 혈중 ECP(27.9 ± 34.9 vs 17.4 ± 27.2 μ g/L, $P = 0.001$), 총 IgE(147.3 ± 208.8 vs 68.2 ± 98.1 ku/L, $P = 0.001$), D.p-특이 IgE(6.15 ± 18.16 vs 0.56 ± 2.82 ku/L, $P = 0.001$), D.f-특이 IgE(8.78 ± 24.38 vs 1.13 ± 5.95 ku/L, $P = 0.001$)는 고위험군에서 의미있게 높게 나타났으며, egg-, milk-특이 IgE는 두 군간에 차이가 없었다(Table 1).

연령을 보정하여 단변량 분석을 시행하였고 흡입항원에 대한 감작률이 고위험군에서 31.5%, 저위험군에서 7.6%로 의미있게 차이가 있었으며(OR 5.574, 95% CI 2.650-11.724, $P = 0.001$), 식품항원에 대한 감작률도 고위험군에서 41.6%, 저위험군에서 29.6%로 고위험군에서 높게 나타났다(OR 1.772, 95% CI 1.044-3.008, $P = 0.034$)(Table 1). 그러나 부모의 알레르기 비염과 아토피피부염, 형제자매의 알레르기 비염, 아토피피부염, 천식, 가족의 흡연 여부, 본인의 기관지확장제에 대한 반응 등은 두 위험군간에 의미있는 차이가 없었다.

Table 1. Characteristics of Children with Recurrent Wheezing by Asthma Predictive Index Risk Group(Castro-Rodriguez¹¹⁾)

1) Independent sample's test					
Mean ± SD	High risk(n=131)	Low risk(n=131)	P value		
Age(month)	28.0±22.4	22.8±14.1	0.026*		
Sex(male : female)	100 : 31	87 : 44	0.076		
Wheezing onset(month)	18.2±19.1	14.0±9.9	0.029*		
TEC(/μL)	462.6±326.9	277.3±220.0	0.001*		
Eosinophil(%)	5.1±3.7	2.7±1.9	0.001*		
Serum ECP(μg/L)	27.9±34.9	17.4±27.2	0.001*		
IgE(ku/L)	147.3±208.8	68.2±98.1	0.001*		
Egg specific IgE(ku/L)	0.57±2.29	0.21±0.53	0.081		
Milk specific IgE(ku/L)	0.44±1.35	0.26±0.70	0.196		
<i>D.p</i> specific IgE(ku/L)	6.15±18.16	0.56±2.82	0.001*		
<i>D.f</i> specific IgE(ku/L)	8.78±24.38	1.13±5.95	0.001*		
2) Chi square test and logistic regression test					
%(n/total n)	High risk(n=131)	Low risk(n=131)	OR	95% CI	P value
AD	43.5%(57/131)	0.0%(0/131)			
Parental asthma	27.5%(36/131)	0.0%(0/131)			
AR	49.6%(65/131)	16.0%(21/131)	5.159	2.891-9.204	0.001*
Wheezing without URI	22.9%(30/131)	5.3%(7/131)	5.262	2.218-12.479	0.001*
Parental AR	39.7%(52/131)	29.8%(39/131)	1.553	0.930-2.592	0.092
Parental AD	8.4%(11/131)	3.1%(4/131)	2.910	0.902-9.389	0.063
Sibling AR	4.0%(3/131)	1.5%(1/131)	0.328	0.034-3.197	0.314
Sibling AD	8.4%(11/131)	5.3%(7/131)	1.624	0.609-4.328	0.329
Sibling asthma	5.3%(7/131)	1.5%(2/131)	3.641	0.742-17.867	0.090
Smoking of caregiver	27.5%(36/131)	26.7%(35/131)	1.039	0.603-1.792	0.889
Bronchodilator response	89.5%(22/24)	92.0%(17/19)	1.876	0.381-9.242	0.653
Wheezing past 1 year	74.0%(97/131)	80.2%(105/131)	0.952	0.826-1.097	0.342
Aeroallergen sensitization	31.5%(41/130)	7.6%(10/131)	5.574	2.650-11.724	0.001*
Food allergen sensitization	41.6%(52/125)	29.6%(37/125)	1.772	1.044-3.008	0.034*

Abbreviations : TEC, total eosinophil count; ECP, eosinophil cationic protein; AR, allergic rhinitis; URI, upper respiratory tract infection; AD, atopic dermatitis; *D.p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D.f*, *Dermatophagoides farinae*
*significant P value(<0.05)

2. 변형한 천식 예측 지표(asthma predictive index, mAPI)¹²⁾를 적용한 위험군별 비교

mAPI를 적용하여 구분한 고위험군(141명)은 저위험군(121명)과 비교하여, 나이와 성별, 천명의 시작시기는 의미있는 차이가 없었으나 총호산구수(459.8±324.1 vs 265.2±209.5/μL, P=0.001), 호산구 비율(4.9±2.8 vs 2.8±2.2%, P=0.001), 혈중 ECP(29.5±37.1 vs 17.9±18.5 μg/L, P=0.001), 총 IgE(138.9±198.6 vs 71.8±113.1 ku/L, P=0.001), egg-특이 IgE(0.61±18.33 vs 0.04±0.08 ku/L, P=0.012), milk-특이 IgE(10.04±24.86 vs 0.03±0.10 ku/L, P=0.014), *D.p*-특이 IgE(6.76±18.33 vs 0.04±0.08 ku/L, P=0.001), *D.f*-특이 IgE(10.04±24.86 vs 0.03±0.10 ku/L, P=0.001)가 의미있게 높았다(Table 2). 그러나 부모의 알레르기 비염과 아토피피부염, 형제자매의 알레르기 비염, 아토피피부염, 천식, 가족의 흡연 여부, 기관지확장제에 대한 반응 등은 두 위험군간에 의미있는 차이가 없었다.

3. 다변량 분석

다변량 분석에서 통계적으로 의미있는 인자들에 대해서 시행한 위험군별 다변량 분석에서 API군에서 알레르기 비염(OR 5.022, 95% CI 2.523-9.994, P=0.001), 감기 없는 천명(OR 5.733, 95% CI 1.906-14.910, P=0.001), 호산구 비율이 4% 이상인 경우(OR 3.219, 95% CI 1.368-6.214, P=0.001) 등 부항목 이외에 흡입항원에 대한 감작 여부(OR 3.822, 95% CI 1.368-6.214, P=0.001)가 고위험군을 결정하는 유의한 지표로 나타났으며, mAPI군에서는 알레르기 비염(OR 5.991, 95% CI 2.049-17.513, P=0.001), 감기 없는 천명(OR 5.991, 95% CI 2.049-17.513, P=0.001), 식품항원에 대한 감작(OR 3.517, 95% CI 1.843-6.711, P=0.001) 등 부항목 이외에 혈중 ECP(OR 1.015, 95% CI 1.002-1.029, P=0.001)가 유의한 지표로 나타났다(Table 3). ROC 곡선을 이용하여 혈중 ECP의 분리점(cut off value)을 알아보았으며 API군에서는 11.7 μg/L 이상일 때가 민감도 62.7%, 특이도 59.8%를 가지는 분리점으로 나타났고, mAPI

Table 2. Characteristics of Children with Recurrent Wheezing by Modified Asthma Predictive Index Risk Group(Theresa W. Guilbert¹²⁾)

1) Independent sample's T test					
Mean±SD	High risk(n=141)	Low risk(n=121)	P value		
Age(month)	27.1±19.2	23.4±18.4	0.113		
Sex(male : female)	105 : 36	82 : 39	0.232		
Wheezing onset(month)	17.6±14.8	14.3±15.9	0.085		
TEC(/μL)	459.8±324.1	265.2±209.5	0.001*		
Eosinophil(%)	4.9±2.8	2.8±2.2	0.001*		
Serum ECP(μg/L)	29.5±37.1	17.9±18.5	0.001*		
IgE(ku/L)	138.9±198.6	71.8±113.1	0.001*		
Egg specific IgE(ku/L)	0.61±2.21	0.12±0.34	0.012*		
Milk specific IgE(ku/L)	0.49±1.37	0.18±0.52	0.014*		
<i>D.p</i> specific IgE(ku/L)	6.76±18.33	0.04±0.08	0.001*		
<i>D.f</i> specific IgE(ku/L)	10.04±24.86	0.03±0.10	0.001*		

2) Chi square test and logistic regression test					
%(n/total n)	High risk(n=141)	Low risk(n=121)	OR	95% CI	P value
AD	52.5%(74/141)	0.0%(0/121)			
Parental asthma	25.5%(36/141)	0.0%(0/121)			
Aeroallergen sensitization	36.4%(51/140)	0.0%(0/121)			
AR	42.6%(60/141)	21.5%(26/121)	2.707	1.566-4.679	0.001*
Wheezing without URI	21.3%(30/141)	5.8%(7/121)	4.402	1.857-10.435	0.001*
Parental AR	39.0%(55/141)	29.8%(36/121)	1.165	0.949-2.652	0.117
Parental AD	7.8%(11/141)	3.3%(4/121)	2.475	0.767-7.985	0.129
Sibling AR	1.4%(2/141)	1.7%(2/121)	0.856	0.119-6.171	0.877
Sibling AD	7.8%(11/141)	5.8%(7/121)	1.571	0.590-4.188	0.363
Sibling asthma	5.7%(8/141)	0.8%(1/121)	7.218	0.890-58.559	0.064
Smoking of caregiver	27.0%(38/141)	27.3%(33/121)	0.984	0.570-1.699	0.953
Bronchodilator response	87.0%(20/23)	95%(19/20)	0.351	0.034-3.674	0.382
Wheezing past 1 year	78.0%(110/141)	76.9%(93/121)	1.068	0.598-1.910	0.823
Food allergen sensitization	46.0%(63/137)	23.0%(26/113)	2.849	1.640-4.948	0.001*

Abbreviations : TEC, total eosinophil count; ECP, eosinophil cationic protein; AR, allergic rhinitis; URI, upper respiratory tract infection; AD, atopic dermatitis; *D.p*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *D.f*, *Dermatophagoides farinae*
 *Significant P value(<0.05)

군에서는 11 μg/L 이상일 때가 민감도 63.5%, 특이도 61.3%를 가지는 분리점으로 나타났다(data not shown).

4. 최종 진단군에서의 비교

만 6세 이상 추적 관찰이 된 환아는 모두 29명이었으며 이들 중 천식이라고 진단받은 환아는 15명이었다. 두 군간에 평균 연령, 성별, 천명의 시작 시기, 총호산구수, 호산구 비율, 총 IgE, egg-, milk-특이 IgE, 알레르기 질환의 병력과 가족력, 흡입항원과 식품항원에의 감작여부 등은 의미있는 차이가 없었으나 (P>0.05, data not shown), 천식군에서 *D.p*-특이 IgE(18.93±29.01 vs 4.21±13.92 ku/L, P=0.093), *D.f*-특이 IgE(27.60±40.09 vs 4.31±13.90 ku/L, P=0.049), 혈중 ECP(33.3±32.3 vs 12.2±20.5 μg/L, P=0.052)가 높게 나타났다(data not shown). 호산구 비율이 4% 이상인 경우(OR 4.950, 95% CI 1.017-24.095, P=0.048)와 혈중 ECP가 11 μg/L 이상인 경우(OR 6.000, 1.106-32.552, P=0.038)가 천식군을 결정하는 의미있는

예측 인자로 나타났다(Table 4).

각 지표별 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률은 API를 적용한 경우 각각 66.7%, 50.0%, 58.8%, 58.3%였고, mAPI를 적용한 경우 각각 93.3%, 57.1%, 70.0%, 88.9%였다. mAPI를 적용한 경우가 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률 모두 높게 나타났으며 로지스틱 회귀분석에서도 mAPI 고위험군이 OR 18.667(95% CI 1.894-184.017, P=0.012)로 천식에 대한 의미있는 예측 지표임이 확인되었다(Table 5). 그러나 API 고위험군의 경우는 저위험군과 비교하여 OR 2.000(95% CI 0.446-8.963, P=0.365)로 나타났으나 통계학적 유의성은 없었다.

고 찰

천식 예측 지표(asthma predictive index, API)와 변형한 천식 예측 지표(modified asthma predictive index, mAPI)를 단일병원이기는 하지만 한국의 영유아 천명 환아들에게 적용하여

분석해 본 결과 항원에의 감작 여부가 포함되지 않은 API 고위험군에서도 저위험군보다 *D.p*-, *D.f*-특이 IgE가 높게 나타났고, 흡입항원에 대한 감작률과 식품항원에 대한 감작률이 의미있게 높게 나타났다(Table 1). 특히 흡입항원에의 감작 유무는 다변량 분석에서도 고위험군을 결정짓는 지표로 의미있게 나타나 혼한 항원에 대한 감작률이 고위험군을 예측하는 객관적이고 의미 있는 지표임을 시사하였다. 이미 혼한 흡입항원과 식품항원에 대한 감작이 천식의 발현과 연관이 있음을 밝히는 다양한 연구가 보고되었다¹³⁻¹⁶. 집먼지진드기와 고양이털 등의 실내 흡입항원에

감작되는 것이 기도과민성과 관련이 있다는 것이 알려져 있고^{13, 14}, 영아기 동안의 계란과 우유에 대한 감작 유무와 성인기의 천식과의 관련성도 밝혀져 있다^{15, 16}. 어린 나이에 이러한 항원, 특히 흡입항원에 감작됨으로써 IgE 반응과 알레르기 염증이 일어나고 면역 체계의 조기 활성화가 이루어진다는 것이다¹². 천명을 가진 영아에서도 실내 흡입항원에의 감작률이 높고¹⁸, 밀(wheat), 계란 흰자(egg white), 고양이와 개 등 실내 흡입항원에 대한 감작이 있는 경우 소아기 천식을 예견할 수 있다는 보고도 있다¹⁹. 천식으로 진단받은 환아들에서 흡입항원과 식품항원에의 감작률이 높고, 식품항원에의 감작이 천식의 중증도와 관련이 있다는 주장도 있어^{20, 21}, 이러한 항원에 대한 감작은 천식 발현의 중요한 위험인자라고 할 수 있다. 본 연구에서도 고위험군에서 혼한 흡입항원과 식품항원에 대한 감작률이 저위험군보다 높은 것이 확인되어(Table 1, 2), 영유아 천명 환아에서 이러한 항원에의 감작 여부를 천식 발생의 고위험군을 결정하는 지표로 고려해야 할 것으로 생각한다.

API와 mAPI를 적용하여 구분한 고위험군은 모두 저위험군보다 총호산구수, 호산구 비율, 혈중 ECP 농도, 총 IgE 농도가 높게 나타나 흔히 알려진 아토피 지표들 또한 고위험군을 예측하는 데 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 특히 호산구의 침윤으로 인한 기도 염증을 대변하는 지표이며 기도과민성과 상관 관계를 가지는 것으로 알려진^{21, 22} 혈중 ECP 농도는 mAPI 위험군에 대한 다변량 분석에서도 고위험군을 결정짓는 의미 있는 지표로 확인되었다.

본 연구에서는 ROC 곡선을 이용하여 대상 환아에서 고위험군을 결정짓는 분리점(cut off value)을 알아보았으며 API군에서는 혈중 ECP 농도가 11.7 µg/L 이상일 때, mAPI군에서는 혈중 ECP 농도가 11 µg/L 이상일 때가 분리점으로 추정된다.

Table 3. Multivariate Analysis of Minor Risk Factors and Allergic Parameters for Asthma Predictive Index(API) and Modified Asthma Predictive Index(mAPI) Excluding Major Risk Factors

	Risk factor	OR	95% CI	P value
API	AR	5.022	2.523-9.994	0.001
	Wheezing without URI	5.733	1.906-14.910	0.001
	Aeroallergen sensitization	3.822	1.560-9.362	0.001
	Eosinophil ≥4%	3.219	1.368-6.214	0.001
mAPI	Wheezing without URI	5.991	2.049-17.513	0.001
	Food allergen sensitization	3.517	1.843-6.711	0.001
	Eosinophil ≥4%	3.127	1.591-6.147	0.001
	AR	3.007	1.543-5.863	0.001
	Serum ECP	1.015	1.002-1.029	0.025

Abbreviations : AR, allergic rhinitis; URI, upper respiratory infection; ECP, eosinophil cationic protein
Multiple regression test of API include age, onset age of wheezing, total IgE, eosinophil ≥4%, AR, wheezing without URI, aeroallergen sensitization, food allergen sensitization
Multiple regression test of mAPI include wheezing onset age, total IgE, eosinophil ≥4%, AR, wheezing without URI, food allergen sensitization

Table 4. Comparison of Asthma Predictive Parameters in Children with or without Asthma at Age of 6

	Asthma(n=15)	No asthma(n=14)	OR	95% CI	P value
AD	20.0%(3/15)	35.7%(5/14)	0.450	0.085-2.395	0.349
Parental asthma	13.3%(2/15)	7.1%(1/14)	2.000	0.161-24.871	0.590
AR	53.3%(8/15)	57.1%(8/14)	0.857	0.198-3.713	0.837
Eosinophil ≥4%	73.3%(11/15)	35.7%(5/14)	4.950	1.017-24.095	0.048*
Serum ECP ≥11 µg/L	76.9%(10/13)	35.7%(5/14)	6.000	1.106-32.552	0.038*
Aeroallergen sensitization	66.7%(10/15)	35.7%(5/14)	3.600	0.778-16.662	0.101
Food allergen sensitization	20.0%(3/15)	7.1%(1/14)	3.250	0.296-35.658	0.335

Abbreviations : AD, atopic dermatitis; AR, allergic rhinitis; ECP, eosinophil cationic protein
*Indicates significant P value(<0.05) in logistic regression test

Table 5. Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value of the Asthma Predictive Index and Modified Asthma Predictive Index for the Prediction of Asthma at Age of 6

	OR(95% CI, P value)	Sensitivity %	Specificity %	Positive P value %	Negative P value %
API	2.000(0.446-8.963, 0.365)	66.7(10/15)	50.0(7/14)	58.8(10/17)	58.3(7/12)
mAPI	18.667(1.894-184.017, 0.012)	93.3(14/15)	57.1(8/14)	70.0(14/20)	88.9(8/9)

Abbreviations : API, asthma predictive index; mAPI, modified asthma predictive index

현재 한국 소아에 있어 혈중 ECP의 정상치가 확립되어 있지 않은 실정으로, 이러한 결과는 반복성 천명을 가진 소아에서 유용하게 적용할 수 있을 것으로 생각된다. 29명의 환아가 6세 이상 추적 관찰되었고 이 중 15명이 임상적으로 소아 천식으로 진단받았으며 mAPI의 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률이 모두 API보다 높았다. 본 연구에서 API 고위험군 중 58.8%가 6세 때 천식으로 진단되었고 저위험군 중 58.3%는 6세 때 천식은 아닌 것으로 진단이 되었고, mAPI 고위험군 중 70.0%가 6세 때 천식으로 진단되었고, 저위험군 중 88.9%는 천식이 아닌 것으로 진단되었다. 미국 소아에서 API의 양성예측률은 76.6%, 음성예측률이 68.6%로 알려져 있으나¹¹⁾, 본 연구에서는 이보다 낮은 예측률을 나타낸 반면, 흡입항원에의 감각이 포함된 mAPI를 적용한 경우는 더 높은 예측률을 보였는데 이는 한국에서 집먼지진드기 감각률이 더 높은 것에 기인할 것으로 생각된다. 따라서 한국 소아에게는 mAPI를 적용하는 것이 더욱 바람직할 것이다.

최종진단에 따라 천식군과 비천식군을 나누어 시행한 분석에서는 천식군에서 비천식군보다 *D.p*-특이 IgE 농도, *D.f*-특이 IgE 농도, 혈중 ECP 농도가 높게 나타났고, *D.f*-특이 IgE 농도와 혈중 ECP 농도가 통계학적으로 의미있는 차이를 보였다. 이미 알려진 천식 예측 지표와 혈중 ECP에 대한 분석에서는 mAPI 이외에 호산구 비율이 4% 이상인 경우, 혈중 ECP가 11 $\mu\text{g}/\text{L}$ 이상인 경우가 의미있는 예측 지표임이 확인되어, 개인의 아토피 요소가 천식의 발생에 중요한 인자임을 다시 확인할 수 있었다. 천식으로 진단된 15명의 환아들 중 5명은 메타콜린 자극검사를 시행한 결과 PC₂₀가 4 mg/mL 미만으로(1 mg/mL 이하 2명, 2 mg/mL 이하 1명, 3 mg/mL 이하 2명) 중등도 이상의 기도과민성이 증명되었다. 그러나 전체 262명의 환아들 중 29명의 환아만이 6세 이상 추적 관찰이 되어 최종진단이 되었으므로 선택오류(selection bias)가 있을 수 있어 각 지표의 정확성을 판단하는데 한계가 있으며, 향후 본 연구 대상군을 6세 이상까지 추적 관찰하여 많은 대상군으로 연구가 이루어진다면 보다 객관적이고 정확한 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

또한 본 연구는 주로 외래를 방문한 환아를 대상으로 이루어졌으며 첫 천명이 있을 때 호흡기 감염에 대한 검사가 시행되지는 않았다. 32명의 환아는 호흡기 바이러스 검사를 시행하였으며 7명에서 RSV, 2명에서 Parainfluenza virus가 검출되었다. 반복성 천명을 보이는 영유아 중에서 일부는 아토피 특성을 나타내지 않고 나이가 들며 따라 증상이 호전되는데 이러한 아형의 특징적인 영유아 천명의 자연경과에는 호흡기 감염이 중요하게 영향을 미칠 것으로 생각된다²⁷⁾. 하지만 본 연구에서는 초기 진단시 바이러스 검사가 모두 시행되지 않아 호흡기 감염에 의한 일시적인 천명이나 환아의 증상이 악화되는 경우에 대한 고려가 이루어지지 않은 문제점이 있다.

결론적으로 저자들은 API와 mAPI를 적용한 고위험군 환아에서 흔한 흡입항원과 식품항원에 대한 감각률이 높고 혈중

ECP 농도가 11 $\mu\text{g}/\text{L}$ 이상으로 증가되어 있는 것을 확인하였고, 이를 고위험군을 결정하는 지표로 사용할 것을 제시하는 바이다. 영유아 천명 환아에서 주관적인 증상에 의한 진단보다는 흡입항원과 식품항원에 대한 감각 여부와 이미 알려진 천식 예측 지표를 적용하여 객관적인 진단을 하여야 할 것이다. 또한 한국 영유아 천명 환아에서는 mAPI가 천식의 발생을 예측하는데 더 도움이 될 것으로 생각한다. 그러나 본 연구는 29명의 소수의 환아들만 추적 관찰된 결과이므로 이후로 보다 더 많은 환아들을 추적 관찰하는 것이 필요할 것이다.

요 약

목적 : 소아 천식이 급격히 증가하고 있다. 영유아 시기의 천명을 보이는 환아들에서 천식 발생을 예측할 수 있는 고위험군을 선별하는 지표들이 알려져 있다. 저자들은 Tucson Children's Respiratory Study Group에서 제시한 천식 예측 지표 API¹¹⁾와 변형한 천식 예측 지표 mAPI¹²⁾를 한국 영유아 천명 환아들에게 적용하여 의미있는 예측 지표를 규명하고자 하였다.

방법 : 반복성 천명을 주소로 서울아산병원 소아과를 방문한 262명의 환아들을 대상으로 API와 mAPI를 적용하여 고위험군과 저위험군으로 나누었다. 각 군에서 알레르기 지표 뿐만 아니라 환아와 가족들의 알레르기 질환의 병력을 조사하였다.

결과 : API 고위험군 환아(n=131)는 저위험군 환아(n=131)보다 성별은 차이가 없었고 연령, 총호산구수, 호산구 비율, 혈중 ECP, 총 IgE가 높았으며, 흔한 항원에 대한 감각 여부가 포함되지 않았지만 흡입항원과 식품항원에 대한 감각률이 더 높게 나타났다. mAPI 고위험군 환아(n=141)는 저위험군 환아(n=121)보다 총호산구수, 호산구 비율, 혈중 ECP, 총 IgE, egg, milk, *D.p*-, *D.f*-특이 IgE 농도가 높았으며 성별과 연령의 차이는 없었다. 위험군별 다변량 분석에서는 API군에서는 흡입항원에 대한 감각 여부가 고위험군을 결정하는 유의한 지표로 나타났으며 mAPI군에서는 혈중 ECP 농도가 유의한 지표로 나타났다. 대상군 중 6세 이상 추적 관찰된 환아는 모두 29명이었으며 최근 1년간 천명의 병력이 확인되고 임상적으로 천식으로 진단된 환아는 15명이었다. API의 민감도, 특이도, 양성예측률, 음성예측률은 66.7%, 50.0%, 58.8%, 58.3%이었으며, mAPI는 93.3%, 57.1%, 70.0%, 88.9%로서 mAPI가 더 높았다.

결론 : API와 mAPI를 적용한 고위험군 환아에서 흔한 흡입항원과 식품항원에 대한 감각률이 높아서, 영유아 천명 환아에서 주관적인 증상에 의한 진단보다는 객관적인 흡입항원과 식품항원에 대한 감각 여부를 지표로 사용하는 것이 더 의미 있을 것으로 생각한다. 또한 한국 영유아 천명 환아에서는 mAPI가 소아 천식의 발생을 예측하는데 더 도움이 될 것으로 생각한다. 그러나 본 연구는 29명의 소수의 환아들만 추적 관찰된 결과이므로 이후로 보다 더 많은 환아들을 추적 관찰하는 것이 필요할 것이다.

References

- 1) Hong SJ, Lee MS, Sohn MH, Shim JY, Han YS, Park KS, et al. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1556-62.
- 2) Nelson HS. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:3-14.
- 3) Kull I, Almqvist C, Lilja G, Pershagen G, Wickman M. Breast-feeding reduces the risk of asthma during the first 4 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:755-60.
- 4) Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:9-32.
- 5) Martinez FD. Recognizing early asthma. *Allergy* 54:49:24-8.
- 6) Oswald H, Phelan PD, Lanigan A, Hibbert M, Carlin JB, Olinsky A, et al. Childhood asthma and lung function in mid-adult life. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:14-20.
- 7) Teper AM, Kofman CD, Szulmann GA, Vidaurreta SM, Maffey AF. Fluticasone improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:587-90.
- 8) Qaqudah PY, Blake K, Santana JR, Irani AM, Xu J, Goldman M. Safety of budesonide inhalation suspension in infants aged six to twelve months with mild to moderate persistent asthma or recurrent wheeze. *J Pediatr* 2005;146:91-5.
- 9) Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
- 10) Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Martinez FM, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
- 11) Jose A, Rodriguez C, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;164:1403-6.
- 12) Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Martinez FD, et al. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1282-7.
- 13) Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, Mutius EV, Wahn U, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1394-7.
- 14) Gajewska BU, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Ellis R, Inman MD, Jordana M. Continuous exposure to house dust mite elicit chronic airway inflammation and structural remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:378-85.
- 15) Arshad SH, Tariq SM, Matthews A, Hakim E. Sensitization to common allergen and its association with allergic disorders at age 4 years: a whole population birth cohort study. *Pediatrics* 2001;108:33-41.
- 16) Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
- 17) Emin O, Nermin G, Ulker O, Gokcay G. Skin sensitization to common allergens in Turkish wheezy children less than 3 years of age. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2004;22:97-101.
- 18) Syrjanen AK, Reijonen TM, Romppanen J, Korhonen K, Savolainen K, Korppi M. Allergen-specific immunoglobulin E antibodies in wheezing Infants: the risk for asthma in later childhood. *Pediatrics* 2003;111:255-61.
- 19) Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Tang NL. Sensitization to common food allergens is a risk factor for asthma in young chinese children in Hong Kong. *J Asthma* 2002;39:523-9.
- 20) Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1076-80.
- 21) Yu JH, Yoo Y, Kim DK, Kang H, Koh YY. Bronchial responsiveness and serum eosinophil cationic protein levels in preschool children with recurrent wheezing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:686-92.
- 22) Meer GD, Postma DS, Janssen NA, Jongste JC, Brunekreef B. Bronchial hyperresponsiveness to hypertonic saline and blood eosinophilic markers in 8-13-year-old schoolchildren. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1226-31.
- 23) Arahad SH, Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S. Early life risk factors for current wheeze, asthma, and bronchial hyperresponsiveness at 10 years of age. *Chest* 2005;127:502-8.
- 24) Johnson CC, Ownby DR, Havstad SL, Peterson EL. Family history, dust mite exposure in early childhood and risk for pediatric atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:105-10.
- 25) Alford SH, Zoratti E, Peterson EL, Maliarik M, Ownby WR, Johnson CC. Parental history of atopic disease: disease pattern and risk of pediatric atopy in offspring. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1046-50.
- 26) Steen KV, Celedon JC, Litonjua AA, Lange C, Weiss ST. Paternal history of asthma and airway responsiveness in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:552-8.
- 27) Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterisation of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004;59:563-8.