

아토피성 천식 환아와 비아토피성 천식 환아에서 메타콜린과 아데노신 기관지 유발 검사의 비교 및 혈중 호산구 염증 지표와의 관련성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이선희 · 김도균 · 최선희 · 고영률

Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenge tests in children with atopic asthma and with nonatopic asthma, and their relationships to blood eosinophil markers.

Sun Hee Lee, M.D., Do Kyun Kim, M.D., Sun Hee Choi, M.D. and Young Yull Koh, M.D.

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

Purpose : Though atopic and nonatopic asthma have different clinical manifestations, bronchial hyperresponsiveness (BHR) and airway inflammations are common characteristics of them. We investigated BHR to both methacholine and adenosine 5'-monophosphate (AMP), and their relationships with blood eosinophil markers in nonatopic asthma as well as atopic asthma.

Methods : We studied 116 children (82 atopics; 34 nonatopics) with mild to moderate asthma. Methacholine and AMP challenge tests were performed and bronchial responsiveness was expressed as PC₂₀ (provocative concentration causing a 20 percent fall in FEV₁); blood eosinophil counts (ETCs) and serum eosinophil cationic protein (ECP) levels were gauged.

Results : In atopics, 95.1 percent and 90.2 percent showed hyperreactivity to methacholine (PC₂₀<16 mg/mL) and AMP (PC₂₀<200 mg/mL), respectively. Meanwhile, in nonatopics, 94.1 percent and 52.9 percent displayed hyperreactivity to methacholine and AMP, respectively. The geometric mean of AMP PC₂₀ was lower in atopics (31.6 mg/mL) than in nonatopics (125.9 mg/mL); that of methacholine PC₂₀ was similar in the two groups. AMP PC₂₀ correlated with blood ETCs in both atopics (r=-0.30, P<0.01) and nonatopics (r=-0.57, P<0.01), and correlated with serum ECP levels (r=-0.23, P<0.01) in atopics, but not in nonatopics. Apart from AMP, methacholine PC₂₀ was not associated with blood eosinophil markers in either group.

Conclusion : Atopics more frequently displayed BHR to AMP than nonatopics. Furthermore, BHR to AMP was associated with not only blood ETCs, but serum ECP levels in atopics but was correlated with only blood ETCs in nonatopics. Those results suggest that BHR to AMP reflects airway inflammation in asthma and is more related to atopy. (*Korean J Pediatr* 2006;49:1226-1232)

Key Words : Atopic asthma, Nonatopic asthma, Methacholine bronchial hyperresponsiveness, AMP bronchial hyperresponsiveness, Eosinophil, ECP

서 론

천식은 하부기도의 만성 염증성 질환으로 가역적인 기도 폐쇄와 기도 과민성을 임상적 특징으로 하는 질환으로 기도 내 염증 반응은 기도 과민성을 결정하는 중요한 요인 중 하나이며¹⁾ 기도

과민성은 천식의 진단과 치료에 대한 반응을 관찰하는데 사용되고 있다²⁾.

기도 과민성을 측정하는 방법에는 메타콜린이나 히스타민처럼 기도 평활근수용체에 직접 작용하여 기도 수축을 일으키는 직접 기관지 유발 검사와 아데노신(adenosine 5'-monophosphate, AMP), 고장성 식염수, 운동처럼 기도의 염증 세포로부터 이미 생성되어 있는 염증 매개 물질을 유리시키거나 신경을 자극하여 간접적으로 기도 평활근세포에 작용하여 기도 수축을 일으키는 간접 기관지 유발 검사가 있다³⁾. 실제 천식은 특이적인 자극들에 반응하여 신경 반사나 염증 세포의 활성화 등 여러가지 복합

접수 : 2006년 8월 23일, 승인 : 2006년 9월 13일
책임저자 : 고영률, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Yull Koh, M.D.
Tel : 02)2072-3631 Fax : 02)747-5130
E-mail : kohyy@plaza.sun.ac.kr

적인 기전들에 의해 기도 평활근 세포의 수축이 일어나고 천식 증상이 유발되는데⁴⁾ 간접 기관지 유발 검사의 기도 수축 유발 기전이 실제 천식 유발 과정과 유사하여 최근 이에 대한 관심이 높아지고 있다⁵⁾.

천식의 기도 염증 과정에는 비만 세포, 호산구, T 림프구, 호중구, 호염기구 등의 여러 가지 세포들과 이들에서 분비되는 염증 매개 물질들이 관여한다¹⁾. 그 중에서도 활성화된 호산구는 호산구 양이온 단백질(eosinophil cationic protein, ECP) 등 세포 독성 단백질과 화학 매개 물질들을 분비하여 기도 점막 상피 세포의 탈락과 점막 섬모기관의 파괴를 가져오며 이러한 호산구 성 염증 반응이 천식의 병인에 중요한 역할을 한다는 것은 잘 알려진 사실이다⁶⁾. 그러나 기도 내 호산구 염증 상태를 측정하는 방법은 침습적이거나 측정 방법이 복잡하여 소아에서 시행하기에 어려움이 있어 좀 더 비침습적인 방법으로 이를 측정하기 위해 혈중 호산구 염증 지표들과 기도 내 호산구 염증과의 관련성에 대한 연구가 시행되었다. 그 결과 혈중 호산구 염증 지표들은 기관지 조직 내, 기관지 폐포 세척액 내, 그리고 객담 내 호산구 염증 지표들과 유의한 상관관계를 보여⁷⁻¹⁰⁾ 기도 염증 상태를 반영하는 지표로 혈중 호산구 수, 혈청 ECP 농도 등이 사용되고 있다.

천식은 아토피성 유무에 따라 공기 중 혼한 알레르겐에 대한 특이 면역글로불린 E(Immunoglobuline E, IgE)가 검출되는 아토피성 천식과 알레르겐에 대한 특이 IgE가 검출되지 않는 비아토피성 천식으로 나누어진다¹¹⁾. 아토피성 천식과 비아토피성 천식에서 기도 과민성의 차이에 대해 비교한 연구는 소수가 있는데^{12, 13)} 직접 기도 수축제인 메타콜린에 대한 기도 과민성은 두 군에서 차이가 없다는 결과들을 보이지만 간접 기도 수축제인 아테노신에 대한 기도 과민성의 차이에 대해서는 논란이 있는 상태이다. 또한, 메타콜린 기도 과민성보다 기도 염증을 더 잘 반영한다고 알려진 아테노신 기도 과민성^{14, 15)}과 혈중 호산구 염증 지표들 사이의 관련성에 대해 각각 아토피성 천식 소아와 성인을 대상으로 시행한 연구가 있었고^{16, 17)} 이러한 관계에 대해 아토피성 천식과 비아토피성 천식을 구분하여 시행한 국외 연구는 있으나¹²⁾ 국내에서의 연구는 없었다. 이에 저자들은 천식 환아들을 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군으로 나누어 두 군에서 메타콜린 기도 과민성과 아테노신 기도 과민성의 차이가 있는지를 살펴보고 각 군에서 혈중 호산구 염증 지표들과 메타콜린 기도 과민성, 그리고 아테노신 기도 과민성 사이의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2004년 8월부터 2006년 2월까지 서울대학교 병원 소아과 알레르기 클리닉을 방문한 환아들 중 기침, 호흡 곤란 등의 병력이 있고 과거력상 세 번 이상의 천명이 있어 임상적으로 천식이

의심되며 메타콜린 기관지 유발 검사상 FEV₁이 20% 감소되는 농도(provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/mL이하 또는, 기관지 확장제 투여 후 FEV₁이 투여전보다 12%이상 증가하여 천식으로 진단된 경증 및 중등증 천식 환자 116명을 대상으로 하였다. 이들에게 피부 단자 검사를 시행하여 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군으로 구분하였으며 모든 대상 환아들은 외래 추적 관찰 중 최근 1개월간 급성 천식 발작이 없었다.

2. 연구 방법

1) 폐기능 검사와 메타콜린 기관지 유발 검사

폐기능 검사는 미국 흉부 학회의 지침¹⁸⁾에 따라 시행하였다. 흡입 스테로이드제를 포함한 모든 약물은 폐기능 검사와 기관지 유발 검사 1주일 전에 중단하도록 하였다. 폐기능 검사는 microspirometer(Microspiro HI 298, Chest, Japan)를 이용하여 측정하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사는 Chai 등¹⁹⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 설명하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-France dosimeter(Laboratory for Applied Immunology, Baltimore, MD, USA)를 사용하여 20 psi 압력 하에 0.6초 동안 DeVilbiss 646 nebulizer에서 에어로졸을 발생시켰다. 각 환아는 메타콜린을 완충시킨 식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰으며 각 농도 흡입 후 60-90초 후 1초간 최대 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)을 측정하였다. 이 수치가 FEV₁에 비해 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켰고 용량-반응 곡선에서 2개 전후 시점을 연결하여(interpolation) FEV₁이 20% 감소되는 농도(PC₂₀)를 구하였다. 메타콜린 기관지 과민성의 기준은 PC₂₀이 16 mg/mL미만인 경우로 하였다.

2) 아테노신 기관지 유발 검사

메타콜린 기관지 유발 검사 후 1주일 뒤 아테노신 기관지 유발 검사를 실시하였다. 아테노신 기관지 유발 검사는 유럽 호흡기 학회에서 제시한 방법²⁰⁾을 이용하여 시행하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사와 마찬가지로 FEV₁이 예측치의 70%이상인 경우에 검사를 시행하였으며 검사 방법은 다음과 같았다. Adenosine 5'-monophosphate(Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA)를 0.9% 생리 식염수로 희석하여 각 농도(3.125, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400 mg/mL)의 용액을 준비하였다. 메타콜린 기관지 유발 검사와 동일한 방법으로 각 농도의 용액을 5회 흡입하였고 흡입 후 1분 30초에 FEV₁을 측정하였다. 검사는 FEV₁이 기저치에 비해 20% 이상 감소하거나 FEV₁이 20% 이상 감소하지 않는 경우 400 mg/mL 농도까지 시행하였고 아테노신 기관지 유발 검사의 양성 기준은 200 mg/mL 미만으로 하였다. 아테노신 농도 400 mg/mL에서도 FEV₁이 20% 이상 감소하지 않는 경우에 아테노신 PC₂₀을 800 mg/mL로 처리하였다.

3) 혈중 호산구 수 및 혈청 ECP 농도 측정

혈액은 전완전부(antecubital) 정맥에 21번 나비 바늘을 이용하여 채취하였다. 혈중 호산구 수를 측정하기 위하여 검체를 항응고제인 K2 EDTA가 들어있는 용기에 실온으로 보관하여 검체 채취 4시간 이내에 검사하였다. 호산구 수는 자동 혈액 분석기(automated hematology analyzer Sysmex NE-8000, Toa Medical Electronics Co., Kobe, Japan)로 측정하였고 수/ μ L로 표현하였다.

혈청 ECP 농도측정은 Venge 등²¹⁾이 제시한 방법에 따라 시행하였다. 즉, 4 mL의 혈액을 SSP 진공 채혈관에 채취하여 60분간 실온에 방치 후 10분간 1300 \times g 속도로 원심 분리하였고 ECP 농도측정 전까지 -70 $^{\circ}$ C에서 보관하였다. 혈청 ECP 농도측정을 위해 ECP 방사면역측정 Kit(Pharmacia & Upjohn Diagnostics, Uppsala, Sweden)를 사용하였다. 모든 측정은 두 번 반복하여 그 평균값을 분석치로 사용하였다.

4) 피부 단자 검사 및 혈청 총 IgE 농도측정

피부 단자 검사는 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 개털 및 고양이 털, 곰팡이 2종(*Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*), 떡갈나무(oak), 오리나무(alder), 개암나무(hazel), 호밀(rye), 돼지풀(ragweed), 쑥(mugwort), 바퀴벌레 등 13종 주요 흡입 항원(Allergo Pharma, Reinbeck, Germany)을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염수를 각각 양성 대조, 음성 대조로 사용하였다. 전박부 내측에 항원 용액 점적 후 26번 주사침을 사용하여 단자를 시행한 후 15분 뒤에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기를 결과로 사용하였다. 각 항원에 대해 팽진이 3 mm 이상이면 양성으로 판정하였다. 한 개 이상의 항원에 양성 반응을 보이는 경우를 아토피라 정의하였다. 혈청 총 IgE 농도는 Coat-A-Count[®]Total IgE IRMA(Diagnostic Products Co., Los Angeles, CA, USA)로 측정하였다.

5) 통계 분석

메타콜린 PC₂₀와 아데노신 PC₂₀, 혈중 호산구 수와 혈청 ECP 농도, 혈청 총 IgE 농도의 분포는 정규 분포를 따르지 않아 상

용로그를 취한 값을 구하여 비교하였으며 그 결과는 일반적으로 기하 평균값(1 표준편차의 범위)으로 제시하였다. 평균 비교를 위해서는 Student's t test를 사용하였고 상관관계의 검증은 Pearson's correlation test, 빈도 검증은 χ^2 test를 사용하여 시행하였다. 통계 분석은 SPSS program for computer (version 12.0)를 사용하여 P value가 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상 환아들의 특성

총 116명의 환아가 포함되었으며 아토피성 천식 환아가 82명, 비아토피성 천식 환아가 34명이었다. 대상 환아들의 특성 및 혈중 호산구 수, 혈청 ECP 농도, 혈청 총 IgE 농도, FEV₁ % 예측치는 Table 1에 제시하였다. 아토피성 환자 중 남아는 61명, 여아는 21명이었고 스테로이드사용 환아는 49명이었으며 스테로이드를 사용하지 않은 환아는 33명이었다. 비아토피성 환자 중에서는 남아가 18명, 여아가 16명이었으며 이중 스테로이드사용 환아는 20명이었고 스테로이드를 사용하지 않은 환아는 14명이었다. 아토피성 천식군의 평균나이는 11.6세, 비아토피성 천식군의 평균나이는 10.3세였다. 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 남아의 수가 더 많았고 혈중 호산구 수나 혈청 ECP 농도의 기하 평균이 더 높게 나타났으나 두 군에서 스테로이드 사용 환아수나 FEV₁ % 예측치의 차이는 없었다.

2. 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서 메타콜린과 아데노신 기관지 유발 검사에 대한 양성 반응 및 메타콜린 PC₂₀와 아데노신 PC₂₀의 기하 평균 비교

전체 대상 환아 116명중 109명(94%)에서 메타콜린 PC₂₀ 16 mg/mL 미만에서 양성 반응을 보였고 92명(79.3%)이 아데노신 PC₂₀ 200 mg/mL 미만에서 양성 반응을 보였다. 각 군 별로 메타콜린과 아데노신에 대한 양성 반응을 살펴보면 아토피성 천식군에서는 총 82명중 78명(95.1%)이 메타콜린 기관지 유발 검사에 양성 반응을 보였으며 82명중 74명(90.2%)이 아데노신 기관지 유발 검사에 양성 반응을 보였다. 비아토피성 천식군에서는 총 34명중 32명(94.1%)이 메타콜린 기관지 유발 검사에 양성 반응을 보였고 34명중 18명(52.9%)이 아데노신 기관지 유발 검사에 양성 반응을 보였다. 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서 메타콜린 기관지 유발 검사에 대한 양성 반응의 차이는 없었으나(P=1.0) 아데노신 기관지 유발 검사에 대한 양성 반응은 P<0.001로 차이가 있었다.

아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서 메타콜린 PC₂₀의 기하 평균은 각각 3.0 mg/mL와 4.2 mg/mL로 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 그러나 아데노신 PC₂₀의 기하평균은 아토피성 천식군의 경우 31.6 mg/mL이었고 비아토피성 천식군의 경우 125.9 mg/mL로 P<0.01으로 유의하게 아토피성 천식군에서

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects

	Atopic Group	Nonatopic group
Sex(M:F)	61:21	18:16
Age(year)*	11.6 \pm 2.8	10.3 \pm 2.5
Steroid user : non-user	49:33	20:14
Baseline FEV1 (% predicted)*	91.6 \pm 14.2	95.4 \pm 15.6
Total IgE [†]	341.9(120.0-1,053.2)	88.7(28.9-272.4)
Eosinophil total count (ETC) [†]	380.2(211.4-694.4)	229.1(106.2-503.5)
Eosinophil cationic protien(ECP) [†]	19.1(8.3-43.2)	9.6(3.9-22.9)

* mean \pm SD

[†] Geometric mean(range of 1SD)

낮은 값을 보였다(Fig. 1).

3. 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서 기관지 유발 검사들 사이의 연관성

각 군에서 메타콜린 PC₂₀와 아데노신 PC₂₀의 상관관계를 살펴보면 아토피성 천식군의 경우 $r=0.59$, $P<0.01$ 로 유의한 상관관계를 보였으나 비아토피성 천식군의 경우 $r=0.20$, $P=0.265$ 로 연관성이 없었다(Fig. 2).

4. 혈중 호산구 염증 지표와 아토피성 천식군 및 비아토피성 천식군에서의 기관지 과민성사이의 연관성

아토피성 천식군에서 메타콜린 PC₂₀와 혈중 호산구 수($r=-0.06$, $P=0.618$)나 혈청 ECP 농도($r=-0.13$, $P=0.237$) 사이에는 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 아데노신 PC₂₀와 혈중 호산구 수($r=-0.30$, $P<0.01$), 혈청 ECP 농도($r=-0.23$, $P<0.05$)는 모두 유의한 음의 상관관계를 보였다(Fig. 3, 4). 비아토피성 천식군의 경우 메타콜린 PC₂₀와 혈중 호산구 수($r=-0.12$, $P=0.505$)

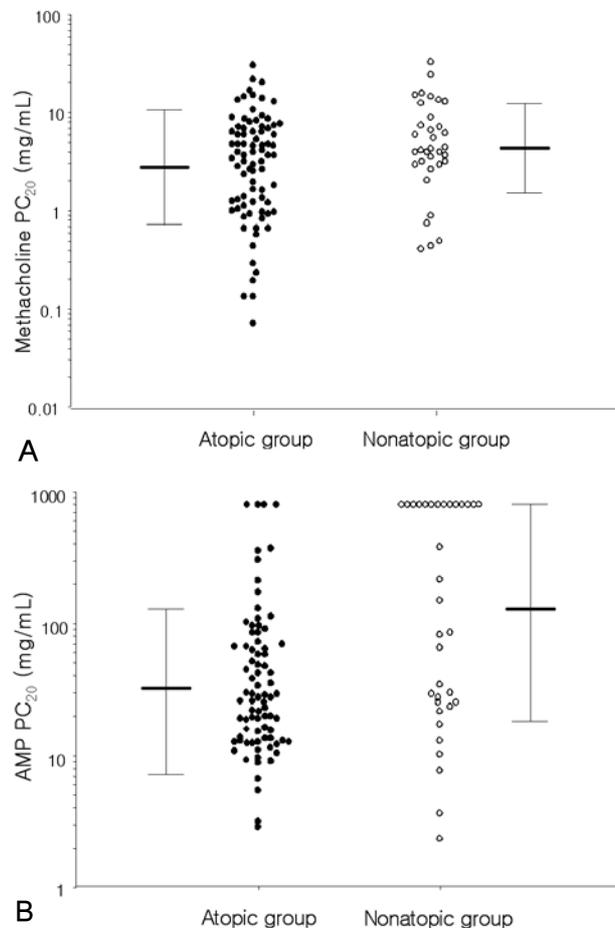


Fig. 1. Geometric mean of PC₂₀ for methacholine and adenosine 5'-monophosphate(AMP) in atopic group and nonatopic group.

나 혈청 ECP 농도($r=-0.19$, $P=0.288$) 사이에는 연관성이 없었다. 그러나 아데노신 PC₂₀의 경우 혈청 ECP 농도($r=-0.20$, $P=0.268$)와는 연관성이 없었으나 혈중 호산구 수($r=-0.57$, $P<0.01$)와는 음의 상관관계를 보였다(Fig. 3, 4). 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서의 아데노신 PC₂₀와 혈중 호산구 수 사이의 상관계수를 Fisher's Z test로 비교해 보았을 때 $P=0.112$ 로 통계적으로 두 군에서 상관계수의 차이는 없으므로 나타났다.

고 찰

기존 연구에 의하면 실험적으로 사람의 비만세포가 IgE에 면역학적으로 감작된 경우 아데노신에 의해 염증 매개체가 분비되고²²⁾ 아토피 환아에서 아데노신을 코에 분무한 경우 비아토피성 환아에 비해 비염 증상이 심해지고 비 세척액에서 히스타민 농도가 더 즉각적으로 증가하는 등²³⁾ 아토피가 아데노신 반응을 결정하는 중요 인자로 생각되어 왔다. 본 연구에서도 아토피성 천식군의 95.1%가 메타콜린 PC₂₀<16 mg/mL로 메타콜린 기관지 유발 검사에 양성되었고 이중 92.3%가 PC₂₀<200 mg/mL로 아데노신에도 양성을 보이는 데 반해 비아토피성 천식군의 경우 94.1%가 메타콜린 기관지 유발 검사에 양성이었으나 이중 53.1%만이 아데노신 기관지 유발 검사에 양성을 보였다. 두 군에서 메타콜린에 대한 양성율의 차이는 없었으나 아데노신에 대한 양성율은 아토피성 천식군에서 통계학적으로 의미 있게 높았다. 이러한 결과는 Ludviksdottir 등¹²⁾의 연구와 같은 것으로 이 연구에서는 메타콜린 기관지 유발 검사와 아데노신 기관지 유발 검사에 대한 양성 기준을 메타콜린 PC₂₀<32 mg/mL, 아데노신 PC₂₀<400 mg/mL으로 본 연구와 다르게 정하였으나 아토피성 천식군에서 메타콜린 기관지 유발검사에 양성이면서 아데노신

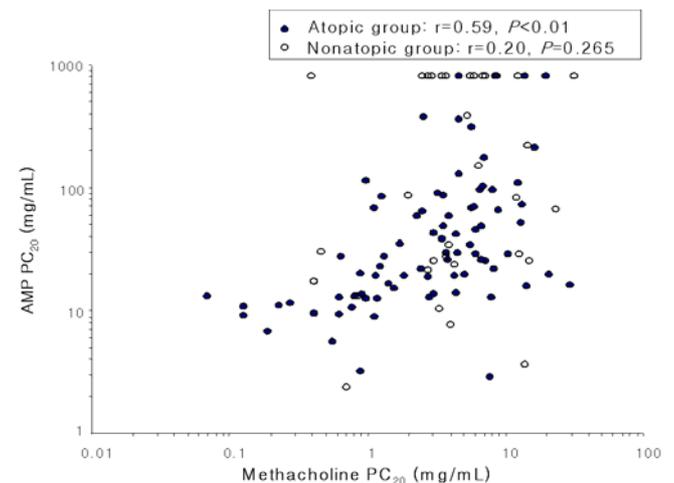


Fig. 2. Scatter plots of the of the adenosine 5'-monophosphate(AMP) PC₂₀ against methacholine PC₂₀ in atopic group and nonatopic group

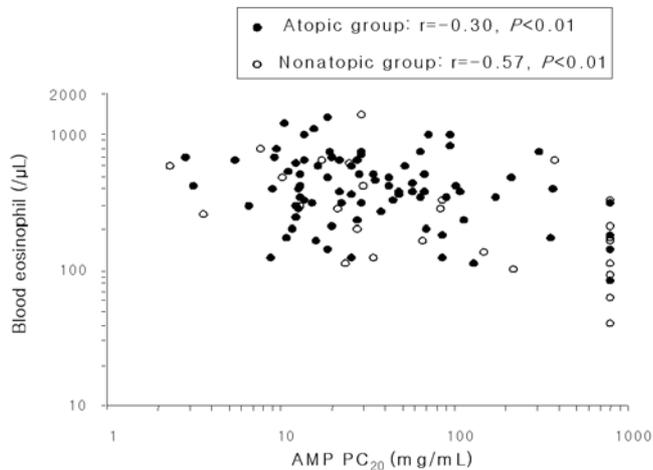


Fig. 3. Correlation between the blood eosinophil counts and adenosine 5'-monophosphate(AMP) PC₂₀ in atopic group and nonatopic group

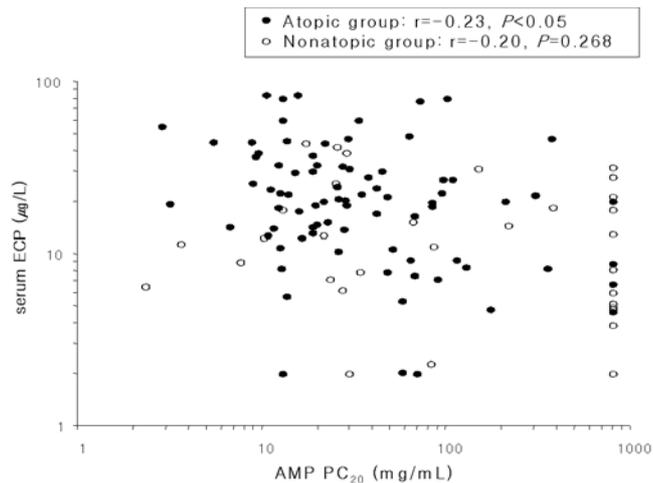


Fig. 4. Correlation between serum eosinophil cationic protein (ECP) and adenosine 5'-monophosphate(AMP) PC₂₀ in atopic group and nonatopic group

기관지 유발검사에도 양성인 경우가 80%, 비아토피성 천식군에서는 두 검사 모두에 양성인 경우가 30%였으며 통계적으로 유의하게 아테노신 기관지 유발검사에 대한 양성을 차이를 보였다. 또한, 이 연구에서는 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군의 메타콜린 PC₂₀와 아테노신 PC₂₀의 기하 평균을 비교하였는데 그 결과 본 연구에서와 같이 메타콜린 PC₂₀은 두 군간에 통계적으로 유의한 차이가 없었으나 아테노신 PC₂₀는 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군에 비해 유의하게 낮았다. 그러나 또다른 연구에서는¹³⁾ 각각 6명씩의 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군을 대상으로 히스타민 기관지 유발 검사와 아테노신 기관지 유발 검사를 시행하였고 연구 대상의 수가 적어서 각 기관지 유발 검사에 대한 양성률을 비교하지는 않았으나 두 군간에 히스타민 PC₂₀와 아테노신 PC₂₀의 기하 평균을 비교하였을 때 히스

타민 PC₂₀ 뿐만 아니라 아테노신 PC₂₀도 차이가 없다고 하였다. 비아토피성 천식군과 아토피성 천식군에서 메타콜린 기도 과민성과 아테노신 기도 과민성 사이의 연관성을 살펴 보았을 때 비아토피성 천식군의 경우 메타콜린 PC₂₀와 아테노신 PC₂₀의 상관관계가 통계적으로 유의하지 않았으나 아토피성 천식군의 경우 $r=0.59, P<0.01$ 로 뚜렷한 상관관계를 보였다. 이는 Kim 등¹⁶⁾의 상관 계수 $r=0.51$ 과 유사한 값이며 Ludviksdottir 등¹²⁾의 상관 계수 $r=0.91$ 에 비해서는 낮은 값이다. Ludviksdottir 등¹²⁾은 최근 증상이 있는 천식 환자만을 대상으로 하였으나 본 연구에서는 안정 상태의 천식 환자를 대상으로 연구를 시행하였으므로 메타콜린 PC₂₀와 아테노신 PC₂₀의 상관관계가 더 낮게 측정된 것으로 생각된다.

기도 내 호산구 염증과 천식의 특징 중 하나인 기도 과민성이 밀접한 관련성이 있음은 널리 알려져 있는 사실이다. 그러나 메타콜린 기도 과민성과 기도 내 호산구 염증 지표와의 관련성이 약하다는 보고가 있고^{24, 25)} 기도내 호산구성 염증을 간접적으로 나타내는 혈중 호산구 지표들과도 유의한 상관관계를 보이지 않거나²⁶⁾ 매우 약한 상관관계를 보인다는 연구도 있다²⁷⁾. 이에 반해 아테노신 기도 과민성은 기도 내 호산구 염증 지표인 객담 내 호산구 수나 객담 내 ECP와 메타콜린 기도 과민성보다 더 높은 연관성을 보일 뿐만 아니라^{17, 27-29)} 혈중 호산구 염증 지표들과도 메타콜린 기도 과민성보다 유의한 상관관계를 보인다^{16, 17)}. 기존의 연구들에서는 각각 아토피성 천식 소아¹⁶⁾와 아토피성 천식 성인¹⁷⁾을 대상으로 메타콜린과 아테노신 기관지 유발 검사를 시행하여 혈중 호산구 염증 지표들과의 상관관계를 조사하였고 메타콜린 기도 과민성과 달리 아테노신 기도 과민성은 혈중 호산구 수, 혈청 ECP 농도와 유의한 역 상관관계를 보인다고 하였다. 본 연구에서는 아토피성 천식 환자뿐 아니라 비아토피성 천식 환자에서의 메타콜린 그리고 아테노신 기도 과민성과 혈중 호산구 염증 지표인 혈중 호산구 수, 혈청 ECP 농도와와의 연관성에 대해 알아보고자 하였다. 그 결과 메타콜린 기도 과민성의 경우 아토피성 천식군, 비아토피성 천식군 모두에서 혈중 호산구 수, 혈청 ECP 농도와 통계적으로 유의한 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 그러나 아테노신 기도 과민성은 아토피성 천식군에서는 혈청 ECP 농도뿐 아니라 혈중 호산구 수와도 통계적으로 유의한 관련성이 있었으나 비아토피성 천식군에서는 혈청 ECP 농도와는 상관관계가 없지만 혈중 호산구 수와는 통계적으로 유의한 상관관계를 보였다. 두 군에서 아테노신 기도 과민성과 혈중 호산구 수 사이의 상관계수를 비교해 보았을 때 통계적으로 차이는 없었다. 혈청 ECP 농도가 혈중 호산구 수보다 기도 내 호산구성 염증 및 천식의 중증도를 잘 반영한다고 알려져 있으나³⁰⁾ 천식 환자의 기관지 과민성 연구에서 혈청 ECP 농도를 다루는 데 있어서 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 즉, 측정시 분석전 시간과 온도 등에 대한 검체의 표준화된 처리가 필요하므로 검체 처리 과정이 까다로와 처리 과정에 따라 높거나 낮은 값이 측정될 가능성이 있다. 또한, 혈청 ECP 농도는 호산구로부

터 분비되는 여러 염증 매개체 중 하나로 전반적인 호산구 염증 상태를 대표하지는 못하며, 혈중 호산구 수에 비해 스테로이드 등의 항염증 치료에 좀 더 민감하게 반응한다는 것이다¹⁶⁾. 이러한 점들을 고려해 보았을 때 본 연구에서 혈청 ECP 농도가 부정확하게 측정되었을 수 있다. 혈청 ECP 농도가 부정확하게 측정되었다고 하여도 아토피성 천식군에서는 아데노신 기도 과민성과 혈청 ECP 농도가 연관성을 보이고 비아토피성 천식군에서는 관련성이 없는데 그 원인은 비아토피성 천식군의 표본 수가 아토피성 천식군보다 적고 비아토피성 천식군의 혈청 ECP 농도 범위가 아토피성 천식군의 범위에 비해 좁기 때문이라고 추측된다. 따라서, 비아토피성 천식군의 표본수를 더 늘리고 기도내 호산구 염증 지표까지 함께 측정하여 혈중 호산구 염증 지표들과 메타콜린 및 아데노신 기도 과민성 사이의 연관성을 살펴 보는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

아데노신은 메타콜린과 달리 면역학적으로 활성화된 비만 세포에 작용하여 염증 매개 물질 분비를 유도하여 기도 과민성을 유발한다. 따라서 아데노신 기도 과민성은 비특이적인 기도 과민성뿐만 아니라 활성화된 염증세포와 기도의 상호 작용을 반영하여³⁾ 또한 혈중 호산구 염증 지표들과도 높은 관련성을 보여 기도 내 호산구의 활성화와도 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{16, 17)}. 그리고 본 연구에서 아데노신 기도 과민성이 비아토피성 천식보다 아토피성 천식에서 심하게 나타나고 혈중 호산구 수 뿐만 아니라 혈청 ECP 농도와도 연관성을 갖는 결과를 보여 아데노신 기도 과민성은 비아토피성 천식의 기도 염증 과정보다는 아토피성 기도 염증 과정과 더 연관성을 갖는 것으로 추정된다.

요 약

목적 : 아토피성 천식과 비아토피성 천식은 서로 다른 임상 양상을 나타내지만 기도 과민성과 기도 염증은 이들 천식의 특징적 소견이다. 본 연구에서는 아토피성 천식과 비아토피성 천식에서 직접 기관지 유발 검사인 메타콜린에 대한 반응과 간접 기관지 유발 검사인 아데노신에 대한 반응의 차이가 있는지, 그리고 이들 기관지 유발 검사와 혈중 호산구 염증 지표들의 연관성에 대해 알아보고자 하였다.

방법 : 본 연구는 경증 천식 및 중등도 천식으로 진단받은 환자 116명을 대상으로 하였으며 이중 아토피성 천식군이 82명, 비아토피성 천식군이 34명이었다. 환아들은 혈중 호산구 수와 혈청 eosinophil cationic protein(ECP) 농도를 측정하였고 메타콜린과 아데노신 기관지 유발 검사를 시행하였다. 기관지 유발 검사에 대한 반응은 메타콜린 PC₂₀와 아데노신 PC₂₀로 나타내었고 기도 과민성의 판정 기준은 각각 메타콜린 PC₂₀이 16 mg/mL 미만인 경우와 아데노신 PC₂₀이 200 mg/mL 미만인 경우로 하였다.

결과 : 아토피성 천식군에서 각각 95.1%와 90.2%가 메타콜린 기관지 유발 검사와 아데노신 기관지 유발 검사에 양성을 보

였고 비아토피성 천식군에서는 각각 94.1%와 52.9%가 메타콜린과 아데노신 기관지 유발 검사에 양성을 나타내었다. 아토피성 천식군과 비아토피성 천식군에서 아데노신 PC₂₀의 기하평균은 31.6 mg/mL과 125.6 mg/mL로 아토피성 천식군에서 더 낮은 값을 보였고 메타콜린 PC₂₀의 기하평균은 차이가 없었다. 기도 과민성과 혈중 호산구 염증 지표들과의 관련성은 아데노신 기도 과민성의 경우 아토피성 천식군에서는 혈청 ECP 농도와 r=-0.23, P<0.01, 혈중 호산구 수와는 r=-0.30, P<0.01로 연관성이 있었고 비아토피성 천식군에서는 혈청 ECP 농도와는 연관성이 없었으나 혈중 호산구 수와는 r=-0.57, P<0.01로 유의한 상관관계를 보였다. 그러나 메타콜린 기도 과민성의 경우 두 군 모두에서 혈중 호산구 염증 지표들과 연관성이 없었다.

결론 : 아토피성 천식 환아들은 비아토피성 천식 환아들에 비해 더 심한 아데노신 기도 과민성을 보였다. 또한, 아토피성 천식 환아들에서 아데노신 기도 과민성은 혈중 호산구 수 뿐만 아니라 혈청 ECP 농도와도 연관성을 보였다. 그러나 비아토피성 천식 환아들은 혈중 호산구 수와만 상관관계를 보였다. 따라서 아데노신 기도 과민성은 천식의 기도 염증을 반영하나 비아토피성 천식의 기도 염증보다는 아토피성 천식에서의 기도 염증을 더 잘 반영하는 것으로 생각된다.

References

- 1) Lemanske RF Jr, Busse WW. 6. Asthma. J Allergy Clin Immunol 2003;111(2 Suppl):502S-19S.
- 2) Sun YH, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness. Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2000;10:89-103.
- 3) Polosa R, Holgate ST. Adenosine bronchoprovocation: a promising marker of allergic inflammation in asthma? Thorax 1997;52:919-23.
- 4) Cockcroft DW. How best to measure airway responsiveness. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1514-5.
- 5) van Schoor J, Pauwels R, Joos G. Indirect bronchial hyperresponsiveness: the coming of age of a specific group of bronchial challenges. Clin Exp Allergy 2005;35:250-61.
- 6) Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol 1986;77:527-37.
- 7) Adelroth E, Rosenhall L, Johansson SA, Linden M, Venge P. Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. The effects of anti-asthmatic treatment with budesonide or terbutaline. Am Rev Respir Dis 1990;142:91-9.
- 8) 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.
- 9) Claman DM, Boushey HA, Liu J, Wong H, Fahy JV. Analysis of induced sputum to examine the effects of prednisone on airway inflammation in asthmatic subjects. J Allergy Clin Immunol 1994;94:861-9.
- 10) Riise GC, Andersson B, Ahlstedt S, Enander I, Soderberg M, Lowhagen O, et al. Bronchial brush biopsies for studies of

- epithelial inflammation in stable asthma and nonobstructive chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1996;9:1665-71.
- 11) Corrigan C. Mechanisms of intrinsic asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:53-6.
 - 12) Ludviksdottir D, Janson C, Bjornsson E, Stalenheim G, Boman G, Hedenstrom H, et al. Different airway responsiveness profiles in atopic asthma, nonatopic asthma, and Sjogren's syndrome. BHR Study Group. *Bronchial hyperresponsiveness. Allergy* 2000;55:259-65.
 - 13) Phillips GD, Holgate ST. Absence of a late-phase response or increase in histamine responsiveness after bronchial provocation with adenosine 5'-monophosphate in atopic and non-atopic asthma. *Clin Sci (Lond)* 1988;75:429-36.
 - 14) van Velzen E, van den Bos JW, Benckhuijsen JA, van Essel T, de Bruijn R, Aalbers R. Effect of allergen avoidance at high altitude on direct and indirect bronchial hyperresponsiveness and markers of inflammation in children with allergic asthma. *Thorax* 1996;51:582-4.
 - 15) Oosterhoff Y, Koeter GH, De Monchy JG, Postma DS. Circadian variation in airway responsiveness to methacholine, propranolol, and AMP in atopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:512-7.
 - 16) Kim DK, Choi SH, Yu JH, Yoo Y, Koh YY. Methacholine and adenosine 5'-monophosphate challenge tests in children with asthma: relationship to eosinophil markers in blood. *J Asthma Allergy Clin Immunol(Korea)* 2006;26:52-8.
 - 17) van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC₂₀ adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.
 - 18) American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
 - 19) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
 - 20) Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlen B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
 - 21) Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23(2 Suppl):3S-7S.
 - 22) Peachell PT, Columbo M, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM, Marone G. Adenosine potentiates mediator release from human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1143-51.
 - 23) Polosa R, Pagano C, Prosperini G, Low JL, Dokic D, Church MK, et al. Histamine release upon adenosine 5'-monophosphate(AMP) nasal provocation in allergic subjects. *Thorax* 1999;54:230-3.
 - 24) Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, Rodriguez A, Tabar AI, Urbiola E. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000;55:355-62.
 - 25) 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.
 - 26) Gruber W, Eber E, Pflieger 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.
 - 27) Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Suzuki Y, Zerman L, Peterson CG, et al. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. *Eur Respir J* 2000;15:839-43.
 - 28) De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate(AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-31.
 - 29) Gibson PG, Saltos N, Borgas T. Airway mast cells and eosinophils correlate with clinical severity and airway hyperresponsiveness in corticosteroid-treated asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:752-9.
 - 30) Niimi A, Matsumoto H. Serum measurement of eosinophil cationic protein in the management of asthma. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:111-7.