

울산지역 초등학생의 알레르기비염 유병과 면역반응과의 상관성: 환자-대조군 연구

이지호*[†] · 오인보** · 김아라** · 김민호** · 심창선* · 김양호*

*울산대학교 의과대학 직업환경의학교실

**울산대학교 의과대학 환경보건센터

Correlation between Allergic Rhinitis Prevalence and Immune Responses of Children in Ulsan: A Case-control Study

Jiho Lee*[†], Inbo Oh**, Ahra Kim**, Minho Kim**, Chang sun Sim*, and Yangho Kim*

*Department of Occupational & Environmental Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Korea

**Environmental Health Center, University of Ulsan College of Medicine, Korea

ABSTRACT

Objectives: This study aims to investigate the correlations between the prevalence of allergic rhinitis (AR) and cytokines among elementary school children in an industrial city, Ulsan, South Korea, and to identify major environmental risk factors associated with AR prevalence.

Methods: We conducted a case-control study in June 2009 and February 2010 in order to evaluate the relationship between AR and related cytokines. Data on physician-treated prevalence over the past 12 months and potential risk factors for AR were compiled through a questionnaire from a survey of 339 schoolchildren living in different urban environments. Logistic regression analysis was carried out with propensity score matched data (n=180) to assess the influences of cytokines (IL-13, IL-33, IL-4 and IL-5) on AR prevalence and to determine which environmental factors affected AR.

Results: In univariate analysis, the AR prevalence was influenced by family history of AR (mother and siblings), environmental factors (odor condition and irritated symptoms of air pollution), and indoor allergens (*D. farinae* and *D. pteronyssinus*). The t-test demonstrated that eosinophils, Immunoglobulin E (IgE), and interleukins (IL-13 and IL-5) were statistically significantly different according to treatment of allergic rhinitis over the preceding 12 months. The results of the multiple logistic regression analysis showed that a statistically significant association between several factors (such as irritated symptoms of air pollution (OR 4.075, CI 1.735-9.568), IL-13 (OR 0.825, CI 0.734-0.928), odor condition (OR 2.409, CI 0.908-6.389), and AR history of siblings (OR 2.217, CI 0.999-4.921)) and the prevalence of AR was found after adjusting for confounders.

Conclusion: These results suggest that AR prevalence is significantly associated with cytokine level, genetic background, and outdoor environmental factors. Although living in a polluted area and genetic background can contribute to an increased risk of childhood AR, cytokine level should be considered as an important factor in the treatment of AR in the last 12 months.

Keywords: Allergic rhinitis, case-control study, cytokine, environmental risk factors, propensity score matching

[†]Corresponding author: Department of Occupational and Environmental Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Korea, Tell: +82-52-250-7288, Fax: +82-52-250-7289, E-mail: oemdoc@naver.com

Received: 6 July 2015, Revised: 16 August 2015, Accepted: 17 August 2015

I. 서 론

알레르기 질환은 해를 거듭할수록 증가하는 경향을 보이며, 그 경제적 부담은 지속적으로 증가하고 있다. 따라서 알레르기 질환의 발생기전의 규명과 과학적 관리방안에 대한 관심과 기대는 점차 높아지고 있는 실정이다. 최근에 발표된 자료에 따르면 손상을 제외한 개별 질환에 대해 질병부담을 평가하였을 때 천식은 당뇨병, 뇌혈관질환에 이어 세 번째로 높은 질병부담을 나타내었다.¹⁾

알레르기비염(allergic rhinitis)은 최근 소아청소년기 유병률이 뚜렷이 증가하고 있는 질환으로, 환경요인중 하나인 대기오염과의 관련성에 대한 사회적 관심이 크다. 그러나 여전히 대기오염 노출이 알레르기비염을 유발하는 기전이 명확히 규명되지 못했고, 지금까지의 여러 역학연구 중 대기오염과 알레르기비염의 상관관계에 관한 연구 결과는 여전히 논란이 많다.²⁻⁴⁾

알레르기 질환의 원인을 크게 대별하자면 유전적 요인과 환경적 요인으로 나누어 볼 수 있으나, 조절이 어느 정도 가능한 환경적 요인에 그 해결방안의 초점이 맞추어지고 있다. 그러나 환경적 유해요인이 어떻게 면역반응을 유도하고 알레르기 질환을 악화시키는지 실제 그 기전적 연구 결과는 아직 만족할 만한 결과를 제시하지 못하고 있는 실정이다. 현재까지 알레르기 질환이 있는 경우 호산구(eosinophil)와 면역글로블린(immunoglobulin E, IgE)이 증가하고 증상과의 관련성이 존재한다는 사실은 공통적인 소견이지만 그 이전의 단계와 증상발현 단계에서는 다양한 결과들이 제시되고 있으며 연구가 지속되고 있는 상태이다.⁵⁻⁷⁾

최근 사이토카인(cytokine)에 대한 연구에서 새로운 실마리를 찾고자하는 노력들이 지속되고 있는데, 그 중 하나가 인터류킨(interleukin, IL)-33이며, 면역기전에 중요한 역할을 할 것이라는 결과들을 제시하고 있다. IL-33은 IL-1 superfamily에 속하는 사이토카인이며, helper T cell, 비만세포(mast cell), 호산구, 호염구 등이 type 2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13 등)을 분비하도록 유도한다. 생체 내에서는 알레르겐 자극 및 손상에 의한 IL-33이 분비되고 후속적으로 type 2 사이토카인 분비가 점막 기관에서 병리적 변화를 야기하는 것으로 생각하고

있다.⁸⁻¹⁰⁾

또한 역학적 연구의 자료를 수집하기 위해 설문이나 측정, 모델링에 의한 추정 등을 통하여 다양한 환경적 요인들을 조사하지만, 이들 변수들의 영향을 분석하고자 할 때 환자군과 비교성이 높은 적정 대조군을 찾아내기는 현실적으로 어려운 점이 존재한다. 최근 경향점수 매칭(Propensity score matching)을 이용하여 혼란변수를 최소화하고 실제 비교하고자 하는 요인의 비교성을 향상시키는 방법이 제시된 바 있다.¹¹⁾

지금까지 사람을 대상으로 환경적 요인이 면역에 관여하는 기전적 연구는 많이 이루어지지 않았으므로, 울산지역 초등학교들의 코호트 구축자료를 이용하여 알레르기비염에 대해 환자-대조군 연구를 수행함으로써 환경요인과 사이토카인과의 관련성을 조사하는 것이 원인규명에 중요한 부분으로 사료된다. 본 연구에서는 코호트 구축단계의 기초자료를 이용하여 경향점수로 짝지어진 환자-대조군 연구를 통해 알레르기비염 유병에 영향을 미치는 환경적 요인 및 인터류킨을 중심으로 한 생체지표와의 관련성을 분석하였다.

II. 연구방법

1. 연구대상

울산지역 초등학교들의 알레르기 질환 유병현황과 관련 정보를 얻기 위해 지역 내 3개 초등학교의 전 학년을 대상으로 설문조사를 수행하였다. 3개 초등학교는 지역 환경특성과 대기질 측정망 위치를 고려하여 선정되었고, 각각 교외 주거지역(A), 산단 인근 주거지역(B), 연안 주거지역(C)으로 구분된다. 연구대상 초등학교의 위치정보는 울산지역 환경특성과 함께 오인보 등(2012)¹²⁾의 논문에 제시되어 있다. 본 연구의 설문조사는 2009년 7월에 수행되었으며 설문지는 학교를 통해 학부모에게 전달되어 1주일 이내로 회수되었고, 총 3,041명의 초등학교생들에 대한 정보를 얻었다(3개 학교 평균 응답률: 91.5% (A: 97.4%, B: 85.1%, C: 92.4%). 본 연구에서는 환자군과 대조군의 분류를 국제적으로 공인된 ISAAC(International society of asthma and allergy of children) 설문 중 최근 1년의 알레르기비염 치료 경험여부 즉, “지난 12개월간 의사로부터 알레르기

비염을 치료 받은 경험이 있습니까?” 라는 설문내용의 응답에 근거하였다. 설문항목에서 “예”로 대답한 대상은 환자군으로 분류하였으며, “아니오”로 대답한 대상은 대조군으로 분류하였다.

건강검진과 설문지 그리고 사이토카인의 분석이 완료된 대상자는 알레르기비염 환자군이 167명, 대조군이 172명이었다. 경향점수 매칭을 실시하여 경향점수가 높은 90쌍을 선택하여 최종분석 대상으로 하였다.

설문조사와 혈액검사에 관한 내용은 학생 부모들의 사전 동의하에 진행되었으며, 연구진행전에 기관 윤리위원회의 승인을 득하였다(UUH2009-09-061).

2. 설문조사

조사에 사용된 설문지는 ISAAC의 핵심 문항과 함께 개인의 기초정보(나이, 성별 등), 알레르기 가족력, 사회경제적 지표(부모 교육수준, 가정소득 등), 실내·외 환경 관련정보(흡연, 도로까지의 거리, 곰팡이, 악취, 대기오염, 환기 등) 등 다양한 질문을 포함하고 있다. 본 연구에서 사용된 알레르기 질환 유병지표는 최근의 유병상태를 반영하는 1년 치료 경험여부 즉, “지난 12개월간 의사로부터 알레르기비염을 치료 받은 경험이 있습니까?” 라는 설문내용의 답에 근거하였다. 이는 알레르기 질환에 대한 주관적인 관점의 개입을 차단하기 위한 방법이며 병원 치료력을 근거로 한 지표를 이용한 것으로 알레르기 질환의 유병상태가 일정기간 지속되었음을 의미하므로 의사의 판단에 근거한 적절한 유병지표로 볼 수 있다.

3. 생체지표 측정

설문조사에 참여한 대상자중 853명(설문조사 참여자의 26%)에 대한 건강검진이 2009년 7월(371명)과 2010년 2월(482명) 2회에 걸쳐 수행되었고 이를 통해 환자군과 대조군(총 339명)에서 얻은 혈액을 분리하여 효소결합 면역흡착 분석법(ELISA)을 통해 사이토카인 농도를 측정하였다. 96 well plate에 10 µg/ml의 농도로 IL-13, IL-33, IL-4 그리고 IL-5(BioLegend) 100 µl을 넣고 4°C에서 하루 동안 코팅하였다. 그리고 2% BSA(Sigma)로 반응중단 시킨 후, 혈장 샘플을 각 100 µl씩 넣고 1시간동안 37°C 배양기에서 배양시켰다. 0.1% Tween 20(Sigma)

reagent가 함유된 PBS(washing buffer)로 세척하고 avidin-HRP(1000x)를 각 well에 넣고 1시간 동안 37°C 배양기에서 배양 시킨 후에, 한 번 더 세척한 후 100 µl의 TMB(Pierce)를 넣고 10-15분 동안 반응시킨 후 0.2M H₂SO₄ 100 µl(3,5,3',5'-tetramethylbenzene substrate)을 넣고 나서 반응을 종결시켰다. 흡광도(OD) 420 nm파장으로 Wallac Vector 1420 Multilabel Counter(EG&G Wallac)을 이용하여 측정하였다. OD 값은 각 사이토카인의 표준곡선을 이용하여 µg/ml로 나타내었다.

4. 통계분석

본 연구는 환자-대조군 연구이며 알레르기 질환의 다요인적인 특성이 있으므로 비교성을 높이기 위해 이러한 알레르기비염 유무에 대해 공변량(covariate)을 근거로 산출된 경향점수로 1대1 매칭을 실시하고 양군 간에 결과를 비교하였다.

경향점수 매칭을 위해 사용한 공변량은 학교, 학년, 성별, 연령, 부모의 교육수준, 가구수입, 태어난 곳, 거주 년 수, 도로로부터의 거리 등이었으며, 매칭 방법은 최근접 이웃방법(k-nearest neighbor)을 이용하였다.

경향점수 매칭을 통해 얻었던 환자군 및 대조군 양군간의 비교에서 사용한 통계적 분석 방법은 연속 변수에 대해서는 t-test를 이용하였고, 명목변수에 대해서는 카이제곱검정을 이용하여 실시하였다. 설정한 유의수준은 0.05이며, 이보다 작은 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

알레르기비염 유무에 영향을 미치는 환경요인 및 생체지표의 영향을 파악하기 위해 단변량분석에서 유의한 차이가 있는 변수를 선택하고 이들 변수에 대해 다중 로지스틱회귀분석을 실시하였다.

III. 연구결과

알레르기비염 유무에 대해 설문조사 항목 중 잠재적 영향력이 있을 수 있는 변수에 대해 기초분석을 실시하고, 경향점수로 매칭을 실시한 자료에 대한 분석결과 Table 1과 같다. 설문조사에서 다양한 변수가 수집되면, 영향력이 있는 모든 변수를 포함하여 분석하는 것이 좋으나, 일반적으로 1개의 변수당 10개 전후의 자료가 수집 되었을 때 분석

Table 1. Matched variable among surveyed parameters for propensity score matching analysis.

Variable	Unmatched data			Propensity score matched data			
	No (n=172)	Yes (n=167)	p	No (n=90)	Yes (n=90)	p	
School	1	76(44.19)	61(36.53)	0.001	36(40.00)	28(31.11)	0.018
	2	64(37.21)	92(55.09)		54(60.00)	55(61.11)	
	3	32(18.60)	14(8.38)		0(0.00)	7(7.78)	
School grade	≤ 3	92(53.49)	85(50.90)	0.633	63(70.00)	59(65.56)	0.523
	> 3	80(46.51)	82(49.10)		27(30.00)	31(34.44)	
Gender	Male	87(50.58)	87(52.10)	0.780	46(51.11)	39(43.33)	0.296
	Female	85(49.42)	80(47.9)		44(48.89)	51(56.67)	
Highest level of paternal education	High school or below	113(65.70)	105(62.87)	0.587	63(70.00)	61(67.78)	0.747
	College or above	59(34.30)	62(37.13)		27(30.00)	29(32.22)	
Highest level of maternal education	High school or below	127(73.84)	121(72.46)	0.774	67(74.44)	65(72.22)	0.736
	College or above	45(26.16)	46(27.54)		23(25.56)	25(27.78)	
Household monthly income*	≤ 3	103(60.23)	82(49.10)	0.040	48(53.93)	45(50.00)	0.599
	> 3	68(39.77)	85(50.90)		41(46.07)	45(50.00)	
Birth place	Ulsan	137(79.65)	131(78.44)	0.785	78(86.67)	75(83.33)	0.531
	Not Ulsan	35(20.35)	36(21.56)		12(13.33)	15(16.67)	
Distance to main road	≤ 50 m	58(33.72)	61(36.53)	0.588	28(31.11)	34(37.78)	0.347
	> 50 m	114(66.28)	106(63.47)		62(68.89)	56(62.22)	
Residential years		5.14±1.24	5.21±1.20	0.598	3.54±3.41	4.11±3.50	0.271

*: Unit of income is million Korean won.

결과가 타당성을 지닐 수 있다는 분석적 전제가 제시된 바 있다. 따라서 본 연구에서는 환경적 요인의 기초가 되는 학교위치를 비롯하여, 학년, 성별, 부모의 학력, 수입, 출생지, 인접도로로부터의 거리, 거주년수 등과 같은 기본적인 변수에 대해 통제하고 실제 요인이 되는 것으로 생각되는 변수의 종류에 따라 분석하고자 하였다. 경향점수로 매칭한 후에도 학교위치는 여전히 알레르기비염에 대해 관련성이 있는 것으로 나타났다. 그러나 다른 변수들은 그 분포가 크게 달라지지도 않았고 통계적 유의성의 변화도 없었다.

설문조사 내용 중 기본적인 변수를 통제한 상태에서, 개인의 유전적 특징과 알레르기비염의 관련성에서는 어머니 및 형제의 알레르기비염이 아이의 유병에 영향이 있는 것으로 나타났다($p<0.05$). 실내 환경요인의 경우에는 아메리카진드기와 유럽진드기가 알레르기비염과 통계적으로 관련성이 있는 변수였으며, 실내 환경요인의 경우 위의 표에서 기록된 내용 이외에도 난방연료 및 요리 연료, 1일 환기 시간,

습기, 곰팡이 등에 대해 분석하였으나 관련성이 있는 요인은 발견되지 않았다(일부 내용 표기하지 않음). 외부 환경요인 중에서는 ‘주변 환경으로부터 악취를 경험한 경우’와 ‘대기오염으로 인한 자극증상이 있는 경우’에는 알레르기비염의 유병과 관련성이 있었다($p<0.05$). 그러나 인접도로의 통행량, 소음상태, 주변의 혐오시설(쓰레기 소각장, 하수처리장 등) 등과는 통계적으로 유의한 관련성을 보이지 않았다 (Table 2).

알레르기비염의 치료유무에 따른 생체 지표 및 사이토카인의 비교결과는 Table 3과 같다. 생체지표의 분포가 우측으로 치우친 결과를 나타내어 로그 변환하여 분석하였다. 호산구와 IgE의 경우는 알레르기비염 치료력이 있었던 경우가 없는 경우에 비해 통계적으로 유의하게 높았다. 사이토카인의 경우는 알레르기비염이 있는 경우에 비해 없는 경우가 높게 나타났으며, IL-13과 IL-5의 경우에는 통계적으로 유의하게 높았다.

면역반응에 관여하는 생체지표들의 상관관계를 분

Table 2. Risk factors of allergic rhinitis treatment for last 12 months by questionnaire after propensity score matching

AR1 treatment*	No (n=90)	Yes (n=90)	p-value**
Individual genetic characteristics			
Allergic rhinitis_Father	No 67(74.44)	Yes 57(64.04)	0.131
	Yes 23(25.56)	32(35.96)	
Allergic rhinitis_Mother	No 67(74.44)	Yes 49(54.44)	0.005
	Yes 23(25.56)	41(45.56)	
Allergic rhinitis_Children	No 62(70.45)	Yes 47(52.22)	0.012
	Yes 26(29.55)	43(47.78)	
Indoor environment			
Paternal Smoking	No	46(51.11)	0.536
	Past Smoking	25(27.78)	
	Current Smoking	19(21.11)	
Passive smoking	No	69(78.41)	1.000
	Yes	19(21.59)	
Using air freshener	No	77(85.56)	0.166
	Yes	13(14.44)	
Using insecticide	No	60(66.67)	0.915
	Yes	30(33.33)	
Using hairspray	No	81(90)	0.980
	Yes	9(10)	
Re-modeling	No	29(32.95)	0.384
	Yes	59(67.05)	
Pet	No	68(75.56)	0.523
	Yes	22(24.44)	
Interior wall paint	No	87(96.67)	0.174
	Yes	3(3.33)	
Wallpaper, flooring	No	71(78.89)	0.795
	Yes	19(21.11)	
<i>Dermatophagoides farinae</i>	No	60(66.67)	0.001
	Yes	30(33.33)	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	No	60(66.67)	0.007
	Yes	30(33.33)	
Outdoor environment			
Experience of outdoor odor	No	50(55.56)	0.008
	Yes	40(44.44)	
Irritation symptom by air pollution	No	68(77.27)	0.001
	Yes	20(22.73)	

*: AR1 treatment: Allergic rhinitis treatment for last 12 months (1 year).

** : P-value calculated by chi-square test.

Table 3. Comparisons of biologic parameters according to treatment of allergic rhinitis for last 12 months

Biologic parameter	AR1 treatment				p
	No(n=90)		Yes(n=90)		
	Mean	S.D.	Mean	S.D.	
Ln_eos	0.96	0.80	1.31	0.89	0.007
Ln_IgE	4.56	1.57	5.27	1.35	0.001
Ln_IL13	5.53	3.26	3.98	3.45	0.002
Ln_IL33	4.31	2.96	4.41	2.78	0.830
Ln_IL4	0.83	2.42	0.80	2.12	0.943
Ln_IL5	3.23	2.86	2.08	3.18	0.012

Abbreviations: Ln: natural log transformation; eos: eosinophil, IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin; S. D.: standard deviation

석한 결과에서 통계적으로 유의한 관계를 살펴보면, 호산구의 경우 IgE와 양의 상관, IL-33과는 음의 상관이 통계적으로 유의하였다. IgE는 IL-13과 음의 상관이 있었다. IL-13은 IL-33, IL-4, IL-5와 양의 상관이 있었고, IL-5는 IL-13, IL-33, IL-4와 양의 상관이 있었다(Table 4).

초기분석에서 알레르기비염에 유의한 영향이 있었던 변수들에 대해 단변량 및 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하여 얻은 결과는 Table 5와 같다. 단변량 분석에서는 학교변수를 제외하고 모두 유의한 관련성이 있는 것으로 나타났으나 다변량 분석에서는 변수들 간의 보정에 의해 일부 결과 값에 변화가 있었다.

다변량 분석에서 지난 12개월간의 알레르기비염 치료경험에 대해 ‘대기오염에 대한 자극 증상이 있는 경우’에는 알레르기비염에 대한 위험도가 4배정도 증가하는 것으로 나타났으며, IL-13의 경우 로그 값으로 그 농도가 1단위 증가하는 경우 위험도가 0.825로 감소하는 것으로 나타났으며 통계적으로 유의하였다. 또한 통계적으로 경계역에 있는 변수를 살펴보면, ‘알레르기비염의 형제자매가 있는 경우’, 및 ‘환경 중에 악취를 경험한 경우’ 알레르기비염의 치료 위험도가 각각 2.2배 및 2.4배 증가하는 것으로 나타났다.

IV. 고 찰

우리나라뿐만 아니라 세계 여러 나라에서 높은

Table 4. Correlation matrix between biologic parameters

Variables	Ln_Eos	Ln_IgE	Ln_IL-13	Ln_IL-33	Ln_IL-4	Ln_IL-5
Ln_Eos	1.000	-	-	-	-	-
Ln_IgE	0.655 (<0.0001)	1.000	-	-	-	-
Ln_IL-13	-0.076 (0.312)	-0.195 (0.009)	1.000	-	-	-
Ln_IL-33	-0.148 (0.048)	-0.129 (0.084)	0.165 (0.027)	1.000	-	-
Ln_IL-4	0.036 (0.633)	0.029 (0.697)	0.203 (0.006)	0.030 (0.691)	1.000	-
Ln_IL-5	-0.055 (0.465)	-0.078 (0.296)	0.535 (<0.0001)	0.228 (0.002)	0.270 (<0.0001)	1.000

Abbreviations: Ln: natural log transformation; eos: eosinophil, IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin

Table 5. Results of logistic regression as a function of allergic rhinitis treatment for last 12 months

Variables	Univariate logistic analysis			Multiple logistic analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Allergic rhinitis_Mother	2.437	1.299-4.575	0.006	1.550	0.693-3.464	0.286
Allergic rhinitis_Children	2.182	1.177-4.044	0.013	2.217	0.999-4.921	0.050
Experience of outdoor odor	2.227	1.221-4.058	0.009	2.409	0.908-6.389	0.077
Irritation symptom by air pollution	3.341	1.755-6.359	0.000	4.075	1.735-9.568	0.001
<i>Dermatophagoides farinae</i>	1.201	1.070-1.347	0.002	1.199	0.866-1.659	0.275
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	1.143	1.031-1.266	0.010	0.939	0.700-1.259	0.673
Ln_Eos	1.637	1.137-2.358	0.008	0.979	0.389-2.464	0.964
Ln_IgE	1.393	1.128-1.720	0.002	1.024	0.696-1.505	0.905
Ln_IL13	0.873	0.799-0.954	0.003	0.825	0.734-0.928	0.001
Ln_IL5	0.882	0.799-0.974	0.013	1.027	0.864-1.221	0.763

Abbreviations: Ln: natural log transformation; eos: eosinophil, IgE: immunoglobulin E; IL: interleukin

유병률로 인한 사회적 부담을 파악하고, 국제간 비교를 할 목적으로 ‘국제 소아천식 및 알레르기질환의 역학조사(ISAAC)’ 프로그램이 1991년에 시작되었다. ISAAC연구는 크게 세 단계로 계획되었는데 첫 번째 단계(Phase I)에서는 유병률을 조사하여 비교하는 것을 목표로 하였고 두 번째 단계(Phase II)에서는 알레르기질환의 위험요인을 조사하고 세 번째 단계(Phase III)에서는 첫 번째 단계 조사를 반복해서 유병률의 변화를 보는 것을 목표로 하고 있다.¹³⁾

ISAAC 설문지를 이용한 연구는 전 세계적으로 통용되고 있는 유용한 역학조사방법이지만, Strachan et al.(1997)¹⁴⁾은 알레르기비염 및 결막염에 대한 실제 조사에서 국가 간 유병률의 변이가 큰 것을 제

시하면서 특히 증상에 관한 질문의 내용을 서로 다르게 이해하는 것에 따라 유병정도가 달라질 수 있을 가능성을 언급하였다. 이는 문화, 언어, 의료 등의 다양성뿐만 아니라 다양한 환경적 요인들의 차이와 코호트 효과 등에 기인한 것일 가능성이 있으므로 지역적 변이에 대한 원인적 연구 및 결과를 제시할 때 이에 대한 고려가 있어야 할 것을 제안하였다.

연구에서 선택바이어스를 줄이고 비교성을 높이는 방법에는 무작위 표본 추출(random sampling), 유사 실험연구(quasi-experimental design), 경향점수 매칭(propensity score matching) 등의 방법을 이용한다. 실험적 연구에서는 확률적 이론에 근거하여 교란변수의 영향을 최소화 할 수 있지만, 관찰 연구에서는

결과에 영향을 줄 수 있는 요인을 통제하기 어려운 면이 있다. 관찰연구에서 교란변수의 영향을 최소화하고 인과적 추론에 가까운 결론을 내리기 위한 방법이 경향점수 매칭 방법이다.

본 연구는 서로 다른 지역의 초등학교를 대상으로 코호트를 구축하기 위한 초기단계에서 시행할 수 있는 연구의 일환으로, 환자-대조군 연구결과를 보다 비교성이 있게 나타내기 위하여 일부 혼란인자(지역, 학년, 성별, 부모의 학력, 수입, 출생지, 도로로부터의 거리, 거주기간)에 대해 경향점수 매칭의 방법을 이용하였다. 이와 같은 방법을 이용한 것은 설문지 분석에서 포함해야 할 변수의 수가 너무 많아지는 것을 피하고, 다양한 환경적인 요인들의 영향을 통제할 수 있는 이점이 있다. 실제 이전 연구에서 학교들 간의 환경적 차이는 주요변수로 작용하였으나 본 연구에서는 경향점수 매칭을 이용하여 이러한 차이를 부분적으로 통제할 수 있었다.

설문지를 이용한 알레르기 질환의 유병결과와 사회경제적 요인, 환경요인, 생체지표 등과의 관련성을 분석하고 결과를 해석할 때, 평생유병률, 증상유병률, 치료경험에 관한 유병률 등 그 결과가 다양하고 또한 그 관련성이 서로 상이할 경우 어떠한 것이 적절한 것인지 혼란이 초래되는 경우가 많다. 결과의 다양성이 연구자의 판단을 어렵게 하지만 경우에 따라서는 상황에 맞는 대안들을 제시할 수 있다는 점에서 연구자의 신중한 선택이 필요한 것으로 보인다.

외국의 연구에 의하면 유소아의 알레르기 질환 유병률은 나이에 따라 다른 양상을 나타내는 것으로 보고하고 있다. 5세 이하의 경우는 아토피 피부염, 2-9세의 경우는 천식, 6-11세의 경우는 알레르기비염이 가장 높은 유병률을 나타내었다.¹⁵⁾ 국내에서 알레르기 질환에 대한 31,201명에 대한 대규모 ISAAC 설문지를 이용한 유병률 조사에서 지난 12개월 동안의 증상 및 치료경험 사이의 차이는 아토피피부염은 3.3%, 천식은 4.3%, 알레르기비염은 14.1% 등으로 나타났다. 또한 치료경험은 성별로도 달랐는데 남자아이들이 여자아이들에 비해 치료를 덜 받는 것으로 보고하였다.¹⁶⁾

본 연구에서는 알레르기비염의 지난 12개월간 치료경험이 유무에 따라 대상을 선별함으로써 대상자 수는 적어지지만 설문에서 진단을 잘 모르거나 불명확한 경우를 제거하고자 하였고, 실제 증상이 지속

되었거나 심하여져서 치료를 받아야만 하는 경우를 환자군으로 삼고자 하였다. 이전 연구에서와 같이 증상진단자의 일부는 실제 치료가 필요하지 않은 경우도 포함되어 변수간의 관련성 연구에서 의미있는 결과를 찾아내기 어려운 경우가 있어 환자군의 정의에 따라 다양한 결과를 보일 수도 있다고 판단되었다. 본 연구에서 학교별로 ISAAC 설문지를 이용한 지난 1년간 치료 유병률은 21.7%(659/3041)이었으며 학교별로는 A학교 19.8%(191/961), B학교 25.1%(376/1497), C학교 15.8%(92/583)로 나타나 기존 연구와 비슷한 양상이었다.

알레르기비염 치료유병에 관련성이 있는 변수는 개인특성으로는 모계의 알레르기비염 질환력과 형제자매의 알레르기비염 질환력이 관련성이 있는 변수였다. 실내 환경적 요인으로는 다양한 변수에 대해 분석하여 보았으나 아메리카 진드기와 유럽 진드기의 피부감작반응에 양성인 경우에 관련성이 있는 것으로 나타났으며 그 외 변수는 통계적으로 유의하지 않았다. 외부환경과 관련이 있는 변수는 '주변 환경으로부터 악취를 경험한 경우'와 '대기오염으로 인한 자극증상이 있는 경우'였는데, 이전에 울산지역 대기오염수준과 알레르기비염에 관한 연구에서 대기오염지표 중 PM10과 SO₂가 관련이 있는 것으로 보고한 바 있어 이를 뒷받침하는 근거로 볼 수 있다.

1970~80년대 천식환자에서 기관지경을 통한 생검(bronchoscopic biopsy)을 통한 조직병리소견이 알려지면서 천식은 만성염증성질환이라는 사실을 알게 되었고, 1990년대에는 천식의 정의도 기도과민성을 동반한 만성기도염증을 특징으로 하는 질환으로 바뀌게 되었다. 천식의 면역학적 병인에 아토피가 중요하고, 호산구성 염증에는 IL-5가 중요하다는 연구결과를 통해 천식환자의 만성 기도염증은 TH2 사이토카인(IL-4, IL-5, IL-13)에 의해 매개된다고 최근까지 많은 연구자들이 생각하고 있다(TH2 가설). 그러나 일부 천식환자에서는 오히려 TH1 사이토카인인 IFN- γ 가 증가되어 있고, 천식환자의 치료로 사용하고 있는 부신피질호르몬(glucocorticoid), 기관지 확장제(theophylline) 등의 약물이 TH2 면역반응보다는 TH1 면역반응을 오히려 억제한다는 임상연구결과가 발표되면서 일부 연구자들은 TH2가설을 지지하는 동물실험 결과를 천식환자에 그대로 적용하는 것은 무리가 있음을 동의하고 있다¹⁷⁾.

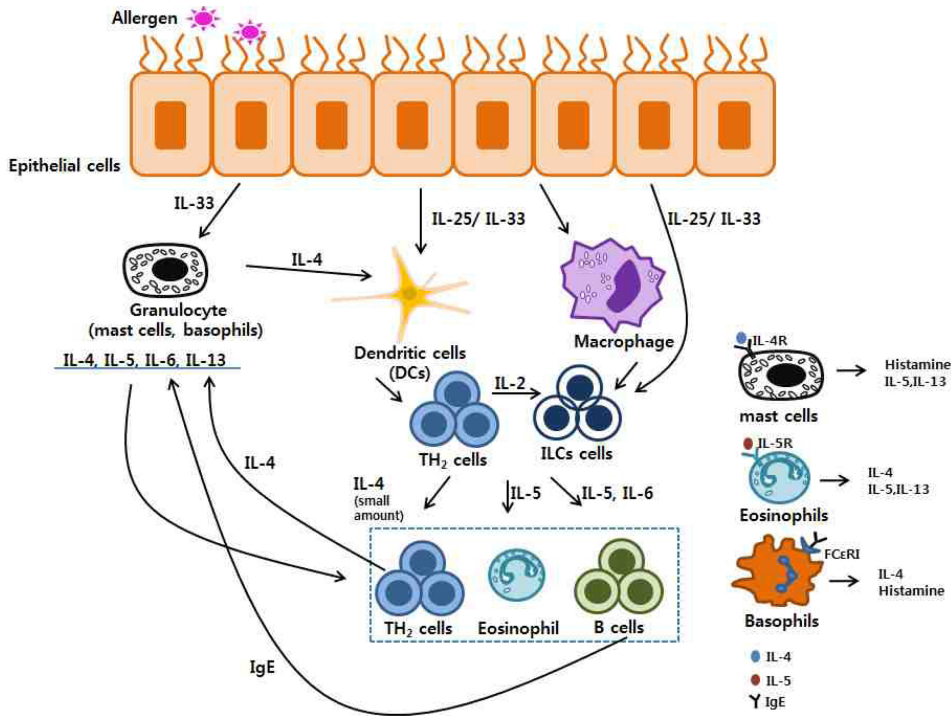


Fig. 1. Schematic representation of the potential allergic inflammatory responses.

초등학생을 대상으로 알레르기비염과 사이토카인과의 관련성을 연구한 보고는 거의 없으므로 생체내에서 그 진행과정이 명확하지는 않지만 인터류킨이 관련된 알레르기반응의 면역체계 작용기전은 복잡한 단계를 거쳐 이루어지는 것으로 알려져 있다. 우선 알레르겐(allergen)에 의해 먼저 표피세포에서 IL-25와 IL-33이 분비되며, 분비된 사이토카인 IL-25와 IL-33과 표피에 존재하는 수지상세포(dendritic cells, DCs)가 allergen과 반응하여 TH₂ cells과 ILC2s (group 2 innate lymphoid cells)을 활성화 시킨다.¹⁸⁻²⁰ 활성화 된 TH₂ cells과 ILC2 cells에서 사이토카인 IL-4,5,6,13이 분비된다. 여기에서 IL-4 같은 경우는 적은 양이 분비될 뿐만 아니라 IL-33과 독립적인 기전이 작용하지만, IL-5와 IL-13은 의존적으로 작용한다고 보고하고 있다²¹). 적은 양의 IL-4와 IL-13은 항특이적 IgE를 생산하는 B cells을 활성화시키며, IL-5, IL-6같은 경우는 B cells의 증식에 영향을 준다.²² IL-5는 또한 호산구에 대한 화학적 유도인자(chemoattractant)로써 IL-5가 활성화 되면 호산구에 의해 염증이 야기된다.^{23,24}

IL-33은 과립구(granulocyte: mast cells, basophils)에 또한 영향을 미친다고 보고하고 있다.²⁵ IL-33에 의해 활성화된 과립구는 사이토카인 IL-4,5,6,13을 분비한다고 알려져 있다. 또한 과립구에서 분비된 사이토카인이 TH₂, 호산구, B세포에 영향을 미쳐 계속적으로 알레르기 반응에 영향을 미치게 된다.

호산구에는 IL-5R가 존재하고, 비만세포에는 IL-4R가 존재한다. 따라서 호산구는 IL-5 항원과 반응하게 되면 IL-4와 IL-5 그리고 IL-13이 분비되며, 여기서 분비된 IL-4 항원은 비만세포에 존재하는 IL-4R와 반응하게 된다. 활성화된 비만세포는 히스타민과 IL-5 그리고 IL-13을 분비하게 된다. 호산구와 비만세포에서 분비되는 IL-5와 IL-13에 의해 B세포가 활성화되면 IgE 또한 양이 증가하면서 호염구(basophils)에 존재하는 FCεRI과 반응하여 활성화된 호염구는 IL-4와 히스타민을 분비한다(Fig. 1).

본 연구에서 호산구와 IgE의 경우는 알레르기비염 치료력이 있었던 경우가 없는 경우에 비해 통계적으로 유의하게 높았지만, 사이토카인의 경우는 알레르기비염이 있는 경우에 비해 없는 경우가 높게 나타

났으며, IL-13과 IL-5의 경우에는 통계적으로 유의하게 높았다. 이는 알레르기반응에서 매개인자로 작용하는 세포수준의 지표들은 높은 수준으로 유지되고, 치료과정에서 스테로이드 및 항히스타민제제를 사용하거나 또는 치료 후 알레르겐에 대한 노출을 줄여주려는 노력이 사이토카인과 관련된 인자들을 억제하는 방향으로 작용하였을 가능성이 있을 것으로 추정된다²⁶⁾.

여러 가지 요인을 고려한 다변량 분석에서도 유전적 소인 즉, 형제자매의 알레르기비염 질환력과 환경적 요인 중 '환경중에 악취를 경험한 경우' 알레르기비염의 치료 위험도가 각각 2.2배 및 2.4배 증가하는 것으로 나타나 다른 연구결과들과 일치하는 결과를 나타내었다. 그러나 IL-13의 경우에는 알레르기비염의 유형의 위험을 줄이는 것으로 나타났다. 이는 생체지표간의 상관분석에서 인터류킨 상호간에는 양의 상관성이 있었으나, 호산구 및 IgE는 IL-13 및 IL-33과 음의 상관성이 유의한 것으로 하계 나타나 치료과정을 거치면서 사용한 약제에 의한 영향이 있을 가능성과 치료 후 질환의 경과과정에서 알레르겐의 자극을 회피한 결과일 가능성이 있었을 것으로 추정된다. 향후 연구에서는 이와 같이 환경적 요인을 통제된 상태에서 치료제제의 사용경과에 따른 면역체계의 변화와의 관련성에 관한 검토가 필요한 것으로 보인다.

연구 제한점은 본 연구가 ISAAC 설문에서 지난 1년간의 치료유병률을 근거로 분석하였기에 질환의 증상 발현 및 변화와 관련된 생체지표의 변화를 반영할 수 없었다는 점인데, 이는 설문조사 자체가 가지는 구조적 한계점으로 조사시점에 질환의 심도를 반영하기에는 어려움이 있다. 향후, 환자 증상일지나 코호트 연구 등과 같은 전향적 관찰을 통한 보완적 연구가 요구된다.

V. 결 론

본 연구를 통하여 알레르기 비염의 유형과 환경적 요인, 유전적 요인 및 면역학적인 요인들과의 관련성을 분석하고 얻은 결론은 다음과 같다.

1. 알레르기 비염과 관련성 있는 요인은 매우 다양하므로 비뚤림(bias)을 줄임과 동시에 비교성을 높일 수 있는 방법론적 모색이 필요하다.

2. 비염의 가족력(부모의 유병 상태, 형제의 유병 상태) 즉, 유전적 요인이 있는 경우 학동기 아동의 알레르기 비염 유형 위험도는 증가하였다.

3. 환경적 요인(대기오염 자극증상, 환경 중 악취 경험)의 영향이 클수록 알레르기 비염의 위험이 증가하였다.

4. 면역학적 지표 중 호산구와 면역글로블린-E는 알레르기 비염의 위험을 증가시켰고, IL-13과 같은 사이토카인의 경우는 알레르기 유병이 있는 경우에 유의하게 낮았다.

결론적으로, 유전적, 환경적 요인의 관련성 연구는 기존의 결과와 비슷하였으며, 면역학적 지표는 많은 변수의 통제 하에서 결과가 다양하게 나타났다. 향후 질환의 심도와 경과에 따른 면역지표의 변화를 관찰하는 연구가 뒤따라야 할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 연구는 환경부 환경보건센터 재원에 의해 이루어졌습니다.

References

1. Oh IH, Yoon SJ, Kim EJ. The burden of disease in Korea. *J Korean Med Assoc.* 2001; 54: 646-652.
2. Kwon SE, Lim DH, Kim JH, Son BK, Park YS, Jang HJ, et al. Prevalence and allergens of allergic rhinitis in children and adolescents in Gwangju. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2015; 3(1): 54-61.
3. Kim JS, Kang HS, Jang HJ, Kim JH, Lim DH, Son BK. Clinical features of allergic rhinitis in Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2015; 3(2): 116-123.
4. Oh I-B, Lee JH, Sim CS, Kim Y, Yoo C-I. An association between air pollution and the prevalence of allergic rhinitis in the ulsan metropolitan region. *J. Env. Hlth. Sci.* 2010; 36(6): 465-471.
5. Koh HS, Lee KS, Han DH, Rha YH, Choi SH. Relationship between serum total IgE, specific IgE, and peripheral blood eosinophil count according to specific allergic diseases. *Allergy Asthma Respir Dis.* 2013; 1(2): 123-128.
6. Stone KD, Prussin C, Metcalfe DD. IgE, Mast Cells, Basophils, and Eosinophils. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 125(Suppl2): S73-80.
7. Cheng LE, Sullivan BM, Retana LE, Allen C,

- Liang H-E and Locksley RM. IgE-activated basophils regulate eosinophil tissue entry by modulating endothelial function. *JEM*. 2015; 212(4): 513-524.
8. Ohno T, Morita H, Arae K, Matsumoto K, Nakae S. Interleukin-33 in allergy. *Allergy*. 2012; 67(10): 1203-14.
 9. Kurowska-Stolarska M, Kewin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5⁺ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol*. 2008; 181(7): 4780-90.
 10. Bischoff SC. Role of mast cells in allergic and non-allergic immune responses: comparison of human and murine data. *Nature Reviews Immunology*. 2007; 7: 93-104.
 11. Kim MO. Transfusion-related Acute Lung Injury. *Korean J Crit Care Med*. 2012; 27(1):1-4.
 12. Oh I-B, Lee JH, Sim CS, Kim Y. Prevalence of children's allergic diseases in ulsan : Local differences and environmental risk factors. *J. Env. Hlth. Sci*. 2012; 38(6): 472-481.
 13. MI Asher, U Keil, HR Anderson, R Beasley, J Crane, F Martinez, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir*. 1995; 8(3): 483-491.
 14. David S, Bonnie S, Stephan W, Nadia Ait-K, Gabriel A, H. Ross Anderson, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol*. 1997; 8(4): 161-76.
 15. Zhao J, Bai J, Shen K, Xiang L, Huang S, Chen A, et al. Selfreported prevalence of childhood allergic diseases in three cities of China: A multicenter study. *BMC Public Health*. 2010; 10: 551.
 16. Hong S, Son DK, Lim WR, Kim SH, Kim H, Yum HY, et al. The prevalence of atopic dermatitis, asthma, and allergic rhinitis and the comorbidity of allergic diseases in children. *Environmental Health and Toxicology*. 2012; 27: e2012006.
 17. Kim YS, Kim YG. Prejudice for allergic disease. *Asthma and Allergy*, 2010; 30(1).
 18. Li BW, Hendriks RW. Group 2 innate lymphoid cells in lung inflammation. *Immunology*. 2013; 140(3): 281-7.
 19. Jennifer A. Walker, Jillian L. B, Andrew N. J. MK. Innate lymphoid cells - how did we miss them?. *Nature Reviews Immunology*. 2013; 13: 75-87.
 20. Yang Z, Grinchuk V, Urban JF Jr, Bohl J, Sun R, Notari L, et al. Macrophages as IL-25/IL-33-responsive cells play an important role in the induction of type 2 immunity. *PLoS One*. 2013; 8(3): e59441.
 21. M Kurowska-Stolarska, P Kewin, G Murphy, R C. Russo, B Stolarski, CC Garcia, et al. IL-33 Induces Antigen-Specific IL-5⁺TCells and Promotes Allergic-Induced Airway Inflammation Independent of IL-4. *The Journal of Immunology*. 2008; 181: 4780-4790.
 22. Roel G. J. Klein Wolterink. Type 2 innate lymphocytes in allergic airway inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2013; 13: 271-280.
 23. Fulkerson PC, Rothenberg ME. Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov*. 2013; 12(2): 117-29.
 24. Ghosh S, Hoselton SA, Dorsam GP, Schuh JM. Eosinophils in fungus -associated allergic pulmonary disease. *Front. Pharmacol*. 2013; 4: 8.
 25. Saluja R, Ketelaar ME, Hawro T, Church MK, Maurer M, Nawijn MC. The role of the IL-33/IL-1RL1 axis in mast cell and basophil activation in allergic disorders. *Mol Immunol*. 2015; 63(1): 80-85.
 26. Barnes, P. J., Chung, K. F. & Page, C. P. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol. Rev*. 1998; 50: 515-596.