

천식환자 허실변증과 객담 cytokine 및 특성 비교분석

도하윤, 유창환, 강성우, 김관일, 이범준, 정희재
경희대학교대학원 임상한의학과 폐계내과학교실

A Comparative Analysis of Deficiency-Excess Pattern Identification with Sputum Cytokines and the Characteristics of Asthma Patients

Ha-yoon Do, Chang-hwan Yu, Sung-woo Kang, Kwan-il Kim, Beom-joon Lee, Hee-jae Jung
Division of Allergy, Immune & Respiratory System, Dept. of Internal Medicine, Graduate School, Kyung Hee University

ABSTRACT

Objective: The aims of this study were to analyze the deficiency-excess pattern identification (虛實辨證) and compare it to the sputum cytokines of asthma patients.

Method: 50 asthma patients who met the inclusion and exclusion criteria were included in this study. They were divided into two groups: deficiency and excess syndrome groups. Sputum examinations were performed including TNF- α , Interleukin (IL)-4, IL-5, IL-10, and IL-13. The Quality of Life Questionnaire for Adult Korean Asthmatics (QLQAKA), the Visual Analog Scale(VAS), and heart rate variability (HRV) were also measured. We also conducted laboratory tests, including the hematological indexes.

Results: Based on the pattern identification, 50 asthma patients can be divided into two categories of groups: the deficiency syndrome group (N=24) and the excess syndrome group (N=26). In the analysis of sputum cytokines, although the TNF- α , IL-4 and IL-13 were at a higher level in the deficient pattern group than in the excess pattern group, it was insignificantly different. There was a negative correlation in the analysis of QLQAKA and VAS. In the analysis of HRV, although the mean value of VLF, LF, and HF in the deficiency syndrome group was higher than in the excess syndrome group, it was insignificantly different. There was no significant difference in the hematological tests between the deficiency and the excess syndrome group. The mean value of the IgE in the blood tests was five times greater than the reference value.

Conclusion: The cytokines of sputum including TNF- α , IL-4, IL-5, IL-10, and IL-13 were indifferent statistically. Reinforcing the healthy and eliminating the pathogenic factors should be considered.

Key words: asthma, pattern identification, deficiency-excess syndrome, sputum, cytokine, QLQAKA, heart rate variability (HRV), IgE

1. 서 론

기관지천식은 발작적인 호흡곤란, 천명, 기침 등

의 호흡기 증상과 기관지 과민반응, 가역적인 기류 제한을 특징으로하는 기도의 만성 염증성 질환이다¹. Global Initiative for Asthma(GINA)에 따르면 천식은 2004년도 전 세계적으로 3억 명 정도 이환되어 있을 것으로 추정되고, 2025년에는 그 수가 점차 증가하여 4억 명에 도달할 것으로 추정하였다². 각 나라별로 천식 유병률은 1-18%로 다양하고, 2015년 한 해에 38만 여명이 천식으로 인해 사

· 투고일: 2019.08.09, 심사일: 2019.09.26, 게재확정일: 2019.09.26
· 교신저자: 정희재 서울시 동대문구 경희대로 23
경희대학교한방병원 한방폐장호흡내과
TEL: +82-2-958-9147 FAX: +82-2-958-8113
E-mail: hanfish@khmc.or.kr

망할 정도로 천식은 전 세계적으로 문제가 되고 있다³.

韓醫學에서는 질병이나 병증 치료를 위해 다양한 방법을 이용하여 치료하고 예방한다. 그 중 증상의 특징을 분류하여 치료하는 辨證은 韓醫學의 특징적인 치료방법이다. 이러한 辨證治療는 사람에 따라, 질병에 따라, 질병의 경과에 따라 등 각각이 차이가 있어 약에 대한 반응과 轉變과정이 다르다는 것을 전제로 하고 있다. 국내에서도 천식의 관리에 있어서 환자의 증상 양상에 따라 辨證을 하고 寒熱과 虛實을 구분하여 치료하고 있다⁴.

서양의학의 맞춤형요가 개발됨에 따라 辨證유형에 따른 생화학적 차이를 찾기 위한 노력도 지속되고 있는데, Gan⁵과 LI 등⁶은 천식환자의 寒證과 熱證에 따라 Immunoglobulin E(IgE), antinuclear factor(ANF), Cortisol 등의 물질이 다르게 분비됨을 확인하였고, Cao 등⁷은 천식환자의 寒熱辨證에 따라 Endogenous Opioid System(EOS), Interleukin(IL)-8, IL-4 등의 분비가 다르다는 것을 보고하여 辨證에 따라 생화학적 차이가 있음을 보였고, 방 등⁸은 한국인 천식환자를 대상으로 虛實寒熱辨證하여 천식환자의 삶의 질 평가, 혈액학적 지표, 체성분검사, 手陽明經경락기능검사 등 특성을 비교분석하였다. 한국인 천식 환자를 대상으로 虛實 辨證으로 환자를 분류하여 객담 내 cytokine과의 상관성이 있는지를 분석하여 辨證을 근거로 천식과 객담 내 cytokine과의 연관성이 있다면 앞으로 韓醫學의 맞춤형학으로서 발전 가능성과 근거를 제시할 수 있으리라 사료된다. 아직까지 천식환자의 虛實辨證과 객담 내 cytokine 수치간의 비교분석을 한 연구는 전무한 실정이다.

이에 저자는 한국인 천식환자를 대상으로 虛實 辨證을 이용하여 집단을 분류하여, 한국인 천식환자의 객담검사를 통해 객담 내 cytokine 수치를 비교하고 추가로 삶의 질 평가, 혈액검사, 체성분검사, 한방검사 등으로 천식환자의 虛實에 따른 차이 특성을 확인하고자 하였고, 그 특성 간의 상관성을

비교분석하여 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

II. 방 법

1. 연구 대상

1) 대상자 선정

2017년 6월 1일부터 2018년 6월 30일까지 경희대학교 한방병원 폐장호흡내과 외래에 방문한 환자 중 기존에 천식 진단을 받았으며 본 연구에서 제시한 선정 및 제외 기준(Table 1)에 부합하며 스스로 연구에 동의한 후, 객담검사, 혈액검사, 체성분검사, 한방검사를 시행하고, 虛實 및 삶의 질 평가 설문지를 작성한 환자 50명을 대상으로 연구하였다.

Table 1. Inclusion and Exclusion Criteria of the Patients

연구 대상자 선정 기준
1. 폐기능 검사 상 천식으로 진단된 환자. 단, 진단 기준은 The Global Initiative for Asthma(GINA)를 따름.
2. 만 20세-75세 사이의 환자
3. 임상연구 동의서에 서면으로 동의한 자
연구 대상자 제외 기준
1. 흉부 X-ray 검사 상 이상소견이 있는 자
2. 폐결핵을 앓고 있는 환자
3. 중등도 이상 만성폐쇄성 폐질환 환자; FEV1.0/FVC가 70% 미만이면서 기관지 확장제를 사용한 후 FEV1.0이 50% 미만인 자
* 위의 조건 중 하나라도 해당되는 자는 본 연구 대상자로 선정될 수 없다.

2) 윤리적 고려

본 연구는 경희대학교 한방병원 임상시험 심사위원회의 승인(KOMCIRB-150720-HRBR-025)을 받았으며, 임상시험의 연구대상자는 연구의 내용에 대해 충분히 설명을 들은 뒤 서면으로 동의하였다.

2. 연구 방법

1) 虛實辨證 설문지 작성

천식환자의 虛實辨證의 도구는 식품의약품안전처에서 제시한 한약제제의 임상연구 지침-항천식제제-에 수록되어 있는 虛實辨證설문지를 이용하였다(별첨 1). 본 설문지는 기존 연구에서 이용된 虛實辨證문항을 수정한 것으로, 환자의 천식辨證 모델은 크게 虛實로 분류된다.

實證은 外感風寒, 痰濕內盛(濕痰, 寒痰, 熱痰)으로, 虛證은 肺虛, 心腎虛損, 上實下虛로 분류하여 총 7가지 辨證으로 천식을 구분하였다. 각 辨證별 총점은 實證 10점, 虛證 11점으로 각 辨證은 5점 이상인 것만 인정되며 가장 점수가 높은 것을 辨證으로 선택하였다. 동점인 경우 가중치가 높은 문항이 많은 辨證을 선택하였다.

2) 객담검사

천식 환자의 객담 내 biomarker를 확인하기 위하여 환자의 객담 3-5 mL를 채취하여 TNF- α , Interleukin(IL)-4, IL-5, IL-10, IL-13 5가지 객담 cytokine 지표를 분석하였다.

3) 천식환자의 삶의 질 평가

천식환자의 삶의 질을 평가하기 위해 박 등⁹이 개발한 설문지(Quality of Life Questionnaire for Adult Korean Asthmatics, QLQAKA)(별첨 2)와 VAS(별첨 3)를 측정하였다. VAS 측정은 환자에게 천식으로 인한 고통이 어느 정도인지 물은 뒤 고통의 정도에 따라 얼굴 표정이 다르게 그려진 그림을 0-10까지 칸을 나누는 일직선에 표시하도록 하였다.

4) 혈액학적 지표

천식 환자의 혈액학적 지표를 보기 위하여 천식 환자의 정맥혈을 10 mL 채취하여 CBC, Eosinophil count, CRP IgE와 같은 지표를 분석하였다.

5) 체성분검사

생체전기저항법(Inbody 3.0, Biospace, Korea)을 이용하였으며 BMI는 체중(kg)/신장으로 측정하였다.

6) 手陽明經경락기능검사

手陽明經경락기능검사는 측정 시 외부환경에 의

해 영향을 받지 않도록 검사 대상자에게 센서를 붙인 후 약 5분간 안정을 취한 뒤 시행한다. ECG 센서를 부착시킨 후, 맥파의 파형이 안정된 후, 심박수가 일정하게 변화하는 것을 확인한다. 측정 버튼을 누른 후 측정되는 동안 자세를 변화 없이 유지한다. 측정이 완료되면 주파수별 지표를 확인하여 산출하였다.

3. 통계 분석

객담검사, 천식환자 삶의 질 평가, 혈액검사, 체성분검사, 한방검사 결과는 Mean \pm Standard Deviation으로 표시하였으며, 각 辨證군의 분포도는 빈도분석을 시행하였다. 각 군 간의 평균 비교분석은 자료의 특성에 따라 Independent T test, one-way ANOVA를 시행하였고, 상관분석은 자료의 특성에 따라 Pearson correlation analysis를 시행하였다. 통계처리는 PASW(Predictive Analytics Soft Ware) Statistics 18(SPSS Inc.)을 사용하였으며, p-value가 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III. 결 과

1. 연구 대상 분석

천식 임상 시험 대상자는 총 50명으로 평균 연령은 32.1 \pm 12.8세였고, 남성 27명, 여성 23명이었다. 천식 환자군은 허증군과 실증군 두 그룹으로 나누었으며, 허증군의 평균 연령은 30.7 \pm 12.9세였고, 실증군의 평균 연령은 33.9 \pm 12.5세였다. 허증군의 BMI 평균은 25.2 \pm 7.3이었고, 실증군의 BMI 평균은 27.1 \pm 10.9이었다.

2. 虛實 辨證 결과

1) 虛實辨證 분포

총 50명의 천식환자 중 虛證 18명, 實證 22명의 분포를 보였다. 虛證환자 24명 중에서 肺虛 8명, 心腎虛損 12명, 上實下虛 4명이었고, 實證환자 26명

중에서는 外感風寒 1명, 痰濕內盛 25명(濕痰 11명, 寒痰 5명, 熱痰 9명)의 분포를 확인하였다(Table 2).

Table 2. Deficiency-Excess Pattern Identification Distribution in Patients with Asthma

Pattern identification		Patient
Deficiency (n=24)	폐허	8
	심신허손	12
	상실하허	4
외감풍한		1
Excess (n=26)	습담	11
	담습내성	5
	열담	9
Total		50

3. 객담검사 결과

1) 虛實辨證別 객담검사 지표 평균 비교분석
천식환자의 객담을 채취하여 객담 내 cytokine을 분석한 결과 다음과 같은 수치를 보였다. 천식환자 중 虛證환자와 實證환자 사이에 객담검사 수치의 평균 차이가 있는지 확인하였다. 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Sputum Examination in Asthma Patients

Sputum examination	Total	Deficiency (n=24)	Excess (n=26)	P-value
TNF-α (pg/ml)	33.44 ±39.37	36.53 ±49.85	30.58 ±27.07	0.599
IL-4 (pg/ml)	370.16 ±163.78	380.66 ±210.63	360.46 ±107.47	0.668
IL-5 (pg/ml)	19.14 ±9.91	19.05 ±10.01	19.22 ±10.01	0.952
IL-10 (pg/ml)	12.94 ±5.89	12.57 ±5.03	13.27 ±6.67	0.680
IL-13 (pg/ml)	4153.92 ±1895.19	4298.96 ±2057.25	4020.04 ±1762.75	0.608

4. 삶의 질 평가 결과

1) 虛實辨證別 QLQAKA 총점 평균 비교분석
천식환자 중 虛證환자와 實證환자 사이에 삶의 질 평가점수 총점의 평균에 차이가 있는지 확인하였다. 虛證환자의 삶의 질 평가점수 총점의 평균이 實證환자보다는 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 4).

Table 4. Comparison of QLQAKA between Deficiency and Excess Pattern in Asthma Patients

	Total	Deficiency (n=24)	Excess (n=26)	P-value
QLQAKA	14.16 ±2.86	14.22 ±2.88	14.11 ±2.80	0.896

5. 혈액검사 결과

1) 혈액학적 지표 평균 분석
천식환자의 혈액을 채취하여 혈액학적 지표를 분석하였다. 다른 수치들의 평균값은 모두 참고치 내의 범위에 있었고, IgE의 평균값은 참고치인 100 IU/mL 이하 보다 5배 이상 높은 수치를 보였고, CRP의 평균값도 참고치인 0.5 mg/dL 보다 높은 수치를 보였다. 천식환자 중 虛證환자와 實證환자 사이에 혈액검사 수치의 평균 차이가 있는지 확인하였다. WBC, Platelet, IgE, Eosinophil count, CRP는 虛證환자의 평균이 實證환자의 평균보다 높게 나왔고, Neutrophil, Eosinophil은 實證환자의 평균이 虛證환자의 평균보다 높게 나왔으나 虛實辨證간의 혈액학적 지표 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Table 5. Hematological and Biochemical Examination in Asthma Patients

Examination	Reference value	Total	Deficiency (n=24)	Excess (n=26)	P-value
WBC	4.0-10.0×10 ³ /μL	6.20±1.77	6.46±1.93	5.70±1.33	0.114
RBC	4.0-5.4×10 ⁶ /μL	4.73±0.49	4.79±0.48	4.73±0.48	0.698
Platelet	150-350×10 ³ /μL	267.95±54.56	274.13±66.83	260.65±43.94	0.400
Hematocrit	37-47%	42.58±4.20	43.05±4.27	42.87±4.37	0.886
Hemoglobin	12-16 g/dL	14.33±1.51	14.44±1.55	14.45±1.60	0.978
Neutrophil	40-74%	60.89±47.98	58.51±11.53	74.36±98.33	0.437
Eosinophil	0-7%	4.90±4.03	4.40±4.11	4.88±3.43	0.660
CRP	~0.5 mg/dL	0.57±0.29	0.57±0.19	0.52±0.10	0.272
Eosinophil count	~450/mm ³	300.55±271.72	313.75±255.90	269.62±183.31	0.484
IgE	~100 IU/mL	533.51±920.25	713.75±1322.62	538.38±770.24	0.566

6. 虛實辨證別 手陽明經경락기능검사 평균 비교분석
 천식환자 중 虛證환자와 實證환자 사이에 手陽明經경락기능검사 상 평균 차이가 있는지 확인하였다. 주파수별로 手陽明經경락기능검사를 고주파(High Frequency, HF), 저주파(Low Frequency, LF), 초저주파(Very Low Frequency, VLF)로 나누어 분석하였다. VLF, LF, HF 모두 虛證환자의 手陽明經경락기능검사 점수의 평균이 實證환자보다는 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

Table 6. Comparison of HRV between Deficiency and Excess Pattern in Asthma Patients

	Total	Deficiency (n=24)	Excess (n=26)	P-value
VLF	6.07±1.10	6.30±0.71	5.85±1.34	0.142
LF	5.47±1.13	5.70±0.79	5.25±1.35	0.145
HF	5.07±1.25	5.31±0.82	4.84±1.52	0.178

7. 천식환자의 특성 간 상관관계 비교분석

1) QLQAKA와 VAS의 상관관계

천식환자의 삶의 질 평가점수와 VAS 점수 사이의 상관관계는 통계적으로 유의한(p<0.01) 높은 음의 상관관계를 보였다(Fig. 1).

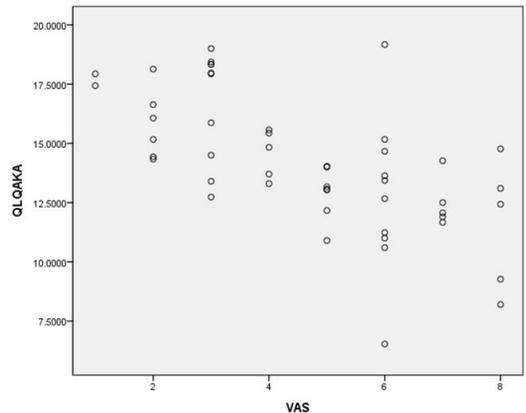


Fig. 1. Scatter diagram of VAS and QLQAKA total score.

VAS : visual analogue scale, QLQAKA : quality of life questionnaire for adult korean asthmatics

2) QLQAKA와 Eosinophil count와의 상관성

천식환자의 삶의 질 평가점수와 Eosinophil count 사이의 상관관계는 통계적으로 유의한(p<0.01) 높은 음의 상관관계를 보였다(Fig. 2).

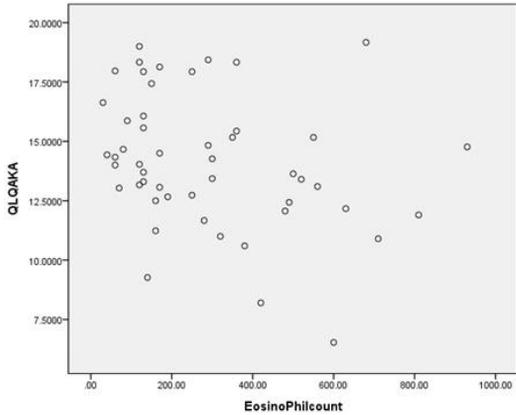


Fig. 2. Scatter diagram of eosinophil count and QLQAKA total score.

QLQAKA : quality of life questionnaire for adult Korean asthmatics

3) VAS와 Eosinophil count와의 상관성

천식환자의 VAS 점수와 Eosinophil count 사이의 상관관계는 통계적으로 유의한($p < 0.01$) 높은 음의 상관관계가 있었다(Fig. 3).

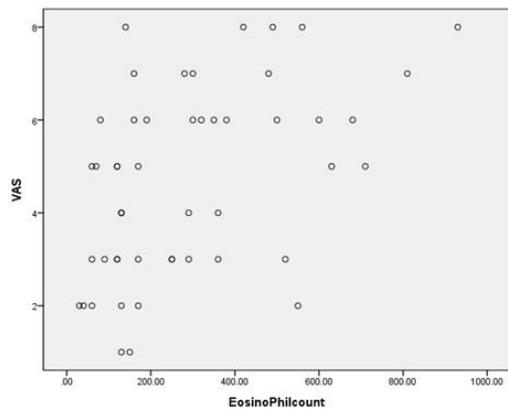


Fig. 3. Scatter diagram of eosinophil count and VAS.

VAS : visual analogue scale

IV. 고 찰

천식은 기도 과민성 및 기도의 염증으로 인한 가역적인 기류 제한을 특징으로 하는 만성 염증질환으로,

적절히 치료를 시행하지 않고 오래 방치하면 폐기능이 저하되고, 심하면 비가역적인 기도폐쇄까지 이를 수 있다¹⁰. 각 나라별로 천식 유병률은 1-18%로 다양하고, 2015년 한 해에 38만 여명이 천식으로 인해 사망할 정도로 천식은 전 세계적으로 문제가 되고 있다³. 2015년도 우리나라 천식의 유병률은 소아기 약 5-9%이고, 젊은 성인 연령에서 약 3%로 감소하지만, 65세 이상에서는 7-12%에 이르게 된다¹¹. 고령화 사회로 진입하고 있는 한국에서 노년층의 비율이 올라가는 것은 앞으로 천식에 대한 사회적 부담이 증가할 가능성과 천식관리의 중요성을 시사한다.

韓醫學에서 질병이나 병증을 치료하기 위해 다양한 방법으로 치료하고 있다. 그 중 증상을 통해 특징지어 분류하여 치료하는 辨證이라는 방법이 있다. 같은 질환이더라도 환자의 증상과 병의 성질이 다르면 寒熱, 虛實, 陰陽, 表裏 등의 분류를 통해 처방을 달리하는 것으로, 한방 치료의 기본적인 방법이다¹².

韓醫學에서 천식을 치료하고자 할 때 虛實로 辨證하고, 實證은 風寒, 痰濁(寒痰, 熱痰, 濕痰) 등의 病邪가 爲主이고, 虛證은 肺虛, 心腎虛損, 上實下虛 등의 正虛가 爲主로 하여 치료를 한다¹³. 같은 천식 환자도 각 환자들에게 나타나는 증상과 특징을 확인하고 그에 따라 치법과 처방을 달리하여 치료하는 韓醫學적 특징을 보여준다. 최근 전세계적으로도 활발하게 연구되고 있는 맞춤 의학이 이와 비슷한 맥락이라고 볼 수 있다.

천식에서의 기도 염증에는 여러 세포와 다양한 염증 매개체들이 관여하며, 호산구가 가장 중심적인 역할을 한다. 객담 내 호산구 수는 일 초간 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV1) 및 기도과민성과 유의한 상관관계에 있어서 천식이 심할수록 높다¹⁴.

그런데 한 연구에 의하면 천식 환자의 72%에서만 객담 내 호산구 증가가 있고¹⁵, 스테로이드 치료에 대한 반응이 좋지 않은 일부 중증 천식 환자에

서는 객담 내에 호중구가 증가되어 있음을 발견할 수 있었다¹⁶. 따라서 천식을 전형적 호산구성 천식, 이외에 객담 내 호중구가 61% 이상인 호중구성 천식, 호산구와 호중구 모두 적은 저과립구성 천식, 그리고 두 가지 세포가 다 많은 혼합 과립구성 천식으로 천식의 형태를 분류하기도 한다¹⁷. 이러한 기도 염증을 확인하기 위한 객담 검사는 비교적 용이하고 비침습적인 검사이다. 심 등¹⁸은 천식 의심 환자에서 IFN- γ /IL-5 비율변화, cytokine농도 변화 및 호중구, 호산구의 양에 따라 치료효과를 예측하는 등 유용하게 사용될 수 있을 것이라고 보고하였다.

Tumor Necrosis Factor(TNF)- α 는 염증반응의 유도인자이며 면역반응의 조절인자로서 알려져 있으며, 염증반응을 일으키는 역할 뿐만 아니라 기도 과민성도 증가시키는 역할을 한다¹⁹. 동물실험에서 TNF- α 에 노출되면 기도과민성과 염증반응이 일어나고 사람에게 Th2 α 를 투여한 결과 기관지폐포추출액 내에 호중구가 유입되면서 기도 과민성이 증가되었다²⁰.

IL-4는 Th2 세포, 비만세포 등에서 분비되며 IL-13과 같이 B 세포로부터 IgE 생산을 유도하는 주요 cytokine이다. 더욱이 IL-4는 Th0 세포에 작용하여 Th2 표현형으로 유도하고, 더 많은 IL-4와 다른 Th2 유래 cytokine의 생산을 유도하여 알레르기 염증반응을 지속하게 한다²¹.

IL-5는 Th2, 비만세포, 호산구 등이 생산하는 cytokine으로, B세포나 호산구에 작용하여 그 증식이나 분화를 촉진한다²². 특히 알레르기질환에서 호과세포로서 주목받고 있는 호산구의 분화 활성화, 유주, 생존연장 등을 IL-5가 일으킨다는 점에서 IL-5의 생산 이상과 알레르기 질환의 병태 형성과의 관련을 고려하게 되었다.

천식 발생 주요 기전으로 인식되고 있는 위생가설에 따르면 감염질환의 감소에 따라 TH1 세포의 IFN- γ 와 조절 T 세포의 IL-10 생산이 줄게 되면서 IFN- γ 에 의한 TH1으로의 면역편향과 IL-10에

의한 면역억제가 잘 안되어 TH2 세포반응에 의해 IL-5를 분비하고 호산구성 기도염증을 일으켜 천식 발생이 증가한다²³.

IL-10은 Th 2 세포 반응을 유발하여 Th1 세포 반응을 억제하고 천식을 유발하는 인자로 알려져 왔다²⁴. 그러나 최근 연구에 의하면 Th2 세포반응을 억제하는데 IL-10이 중요한 역할을 하며 그 결과 기관염증과 천식의 반응이 감소한다는 보고가 있다²⁵. IL-10의 경우 다기능 cytokine으로서 항염증반응과 면역억제 기능을 수행하며 면역반응의 항상성을 유지하는데 주요한 역할을 수행한다고 알려져 있다¹.

IL-13은 Th2 cytokine 중 IgE 생산과 유지, 알레르기성 기도염증반응에 중요한 역할을 한다². 또한 IL-13은 기도에 존재하는 평활근이나 상피같은 기도 내 세포를 통해 직접적으로 기도과민성을 유발할 가능성이 있다는 연구결과가 있었다³.

본 연구에서는 경희대학교 한방병원 폐장호흡내과에 내원한 임상시험에 동의한 천식환자를 대상으로 虛實辨證으로 분류하여 환자 분포도를 분석하였다. 그 결과 虛實辨證에서 총 50명의 환자 중 虛證 24명, 實證 26명으로 虛實 분포가 고르게 나타난 것을 관찰하였다. 이 중에서도 虛證에서는 肺虛 8명, 心腎虛損 12명, 上實下虛 4명, 實證에서는 外感風寒 1명, 痰濕 11명, 寒痰 5명, 痰熱 9명의 분포를 나타내었다.

전체 천식 환자의 객담검사 지표를 虛實辨證별로 평균 차이가 있는지 확인한 결과, TNF- α 은 虛證환자군에서 36.53 \pm 49.85 pg/ml, 實證환자군에서 30.58 \pm 27.07 pg/ml로 측정되어 虛證환자군이 높게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다. IL-4에서도 虛證환자군에서 380.66 \pm 210.63 pg/ml, 實證환자군에서도 360.46 \pm 107.47 pg/ml로 측정되어 虛證환자군이 높게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다. 또한 IL-13에서도 虛證환자군 4298.96 \pm 2057.25 pg/ml, 實證환자군에서 4020.04 \pm 1762.75 pg/ml로 虛證환자군이 높게 나왔으나 통계적으로 유의하지 않았다.

아쉽게도 5가지 cytokine 모두 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

통상적으로 實證 환자가 虛證 환자보다 천식으로 인한 증상이 심하게 호소하여 객담 내 cytokine 수치도 비교적 높을 것으로 예상하였으나, 본 연구를 통해 살펴본 결과, 虛證 환자의 객담 내 cytokine 수치가 더 높게 나온 것을 확인하였다. 이는 虛證 환자가 비교적 만성적이고, 몸이 허약한 상태여서 기도 내에 cytokine이 많이 축적되어 있는 상태여도 크게 증상이 발생하지 않았을 것으로 생각된다. 따라서 虛證 환자여도 오직 補法만을 사용하면 오히려 증상이 악화될 수 있으므로, 補法과 瀉法을 함께 하는 扶正祛邪法을 고려해볼 필요가 있다.

한국인 성인 천식환자 삶의 질 평가를 위해 사용한 설문지인 QLQAKA(Quality of Life Questionnaire for Adult Korean Asthmatics)는 대한 천식 및 알레르기 학회에서 인증한 설문지로, 박 등⁹이 한국인 성인 기관지천식 환자의 삶의 질 평가를 위한 설문 유용성을 평가한 도구이다. 이 도구를 통해 虛實그림별로 삶의 질을 평가해본 결과 삶의 질 평가 점수 총점의 평균은 虛證환자군에서 14.22±2.88로 나왔고, 實證환자군에서는 14.11±2.8로 나와 虛證환자군이 높았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

韓醫學에서 辨證의 객관성 확보를 위해 자율신경계 검사가 활용되기도 한다. 자율신경계는 교감신경과 부교감신경으로 이루어져 있으며 인체의 항상성을 유지하기 위하여 끊임없이 활동한다. 자율신경기능을 측정하기 위한 검사 중 심박변이도는 비침습적이며 연속한 심박의 변이를 보아 자율신경계를 파악하는 검사이다⁴. 교감신경과 부교감신경이 동방결절 세포막에 작용하여 심박수를 조절하는데 심박변이도는 그것을 시간에 따라 정량적으로 나타낸다. 이를 통해 교감신경과 부교감신경의 균형상태 및 자율신경계 활성도를 정량적으로 평가할 수 있다.

주파수 영역분석법은 저주파(0.04 Hz<LF<0.15 Hz),

초저주파(VLF<0.04 Hz), 고주파(0.04 Hz<HF)로 분류하여 분석하는 방법이다. LF는 상대적인 저주파 성분으로 교감신경과 부교감신경의 활동을 동시에 반영하지만 대부분 교감신경의 활동지표로 활용되어 주로 정신적 스트레스와 연관이 깊다. VLF는 교감신경의 부가적인 정보를 제공해주는 것으로 알려져 있으며 주로 부교감신경 및 교감신경과 함께 체온조절, 혈류조절에 따른 말초혈관 긴장도 변화와 관련이 있다. HF는 고주파수 영역으로 부교감신경의 활동에 대한 지표이며, 호흡활동, 심장의 전기적인 안정도와 관련이 있다.

기존 연구 중, 방 등⁸은 한국인 천식환자를 대상으로 虛實辨證간의 심박변이도 주파수별 평균 차이가 있는지 상관성을 비교해본 결과, HF 평균이 虛證 환자군에서 實證환자군보다 통계적으로 유의하게 나온 결과가 있다. 본 연구에서도 HF 평균이 虛證환자군에서 實證환자군보다 높게 나왔으나 통계적으로는 유의하게 나오지 않았다.

전체 천식 환자의 혈액학적 지표를 분석한 결과로는 평균값이 참고치를 벗어난 지표는 IgE가 있었으며, 평균 533.51±920.25 IU/mL로 참고치인 100 IU/mL 이하보다 약 5배 이상 높은 수치를 나타냈다. IgE는 기관지 천식 유발에 주요 작용하는 면역글로불린으로서, 기관지 과민성이 높을수록 IgE 수치가 높게 나타난다고 알려져 있다⁵. 虛實辨證간의 혈액학적 지표 평균을 비교 분석한 결과 IgE, Eosinophil count, CRP, 일반혈액학 중에서는 WBC, Platelet는 虛證환자의 평균이 實證환자의 평균보다 높게 나왔고, Neutrophil, Eosinophil 비율은 實證환자의 평균이 虛證환자의 평균보다 높게 나왔으나 통계적으로 유의한 차이를 보이는 지표는 없었다.

천식환자의 삶의 질을 평가하기 위하여 QLQAKA와 천식 VAS를 동시에 측정하였는데 그 결과 천식으로 인한 고통이 심할수록, 즉 천식 VAS 점수가 높을수록 QLQAKA 점수는 낮아지는 것으로 나타났다. 천식으로 인한 고통이 심할수록 삶의 질이 감소하는 경향을 의미하며, 천식환자들의 삶의 질

향상을 위하여 질병의 관리와 조절이 중요하다고 볼 수 있다.

또한 천식환자의 삶의 질과 Eosinophil count의 상관성을 분석한 결과 Eosinophil count가 높을수록 QLQAKA 총 점수는 낮아지는 것으로 나타났다. 객담 Eosinophil count의 조절을 관리 알고리즘에 포함시키는 것은 전반적인 악화를 현저히 감소시키거나 천식 조절을 개선시키지는 못한다⁶. 임상적으로 유용한 효과를 위해 보다 자주 측정이 필요하고 염증을 조절하는 것이 천식환자의 삶의 질을 향상시키는 데에 있어서 중요한 역할을 할 수 있음을 시사한다.

이와 마찬가지로 천식환자의 VAS와 Eosinophil count의 상관성을 분석한 결과 천식의 정도가 심할수록 Eosinophil count가 높게 나타났다. Eosinophil count가 높을수록 천식의 정도가 심하고 그에 따라 삶의 질이 떨어지는 통계적으로 유의한 상관관계를 확인할 수 있었다.

연구 과정에 참여 환자 수가 적다는 점에서 한계가 있었으나 한국인 천식환자를 虛實辨證으로 분류하여 虛證환자군, 實證환자군 각각 객담 cytokine을 비교분석해보고자 한 연구로서 향후 천식 및 타 질환의 韓醫學적 辨證과 객담 cytokine 연구에 그 틀을 제시하였다는 점에 있어서 큰 의미가 있다고 생각한다. 객담검사는 비교적 비침습적이며 검사가 용이하기 때문에 고려되었고 본 연구에서 알아보았던 cytokine 외에도 다른 객담검사 지표들을 이용하여 虛實辨證으로 상관성을 알아보는 연구가 필요할 것으로 사료된다. 환자 수가 적어서 각각 세부 辨證별로 분석하기에 어려움이 있었으며, 1회 방문으로 검사 및 辨證하여 결과가 일시적인지 지속적인지 비교 관찰하기가 어려워 보다 광범위한 조사가 필요할 것으로 판단된다. 또한 흡입 스테로이드를 지속 사용하는지 등에 대해 조사하지 못하여 그로 인한 변수의 가능성 등을 고찰해볼 필요가 있다고 사료된다.

천식환자의 虛證환자와 實證환자에서 유의한 결

과는 없었지만, 虛證환자에서 객담 내 cytokine 수치 평균이 實證환자에서의 객담 내 cytokine 수치 평균보다 높았다는 것을 통해 虛證 환자의 치료방향을 신체의 虛弱을 보하는 것 뿐만 아니라 질병 치료를 동시에 시행하여야 하는 扶正祛邪法을 고려해보아야 한다는 것을 시사한다. 추가적인 연구와 검사들을 통해 천식 환자를 정확하게 辨證할 수 있는 도구를 개발한다면 서양의학의 유전자 맞춤 치료에 대한 연구 추세에 발맞추어 韓醫學에서도 辨證 맞춤 치료 및 예방의 의의가 있으리라 사료된다.

V. 결 론

천식환자 50명을 虛實 辨證으로 나누고 일반적인 특징과 QLQAKA, VAS, 手陽明經경락기능검사, 체성분검사, 혈액검사, 객담검사를 시행하여 비교 분석하였다. 이에 辨證별 특성을 비교분석하고 검사 결과간의 상관관계를 연구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 虛實辨證결과 虛證 24명, 實證 26명으로 虛實의 비율은 비슷하였다.
2. 虛實辨證별 객담 내 cytokine 수치 평균을 비교한 결과 虛證환자의 TNF- α , IL-4, IL-13의 평균이 實證환자보다 높았으며 實證환자의 IL-5, IL-10의 평균이 虛證환자보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
3. 虛實辨證별 삶의 질 총점수 평균을 비교한 결과 虛證환자의 삶의 질 평가점수의 평균이 實證환자보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
4. 虛實辨證별 手陽明經경락기능검사 수치 평균을 비교한 결과 虛證환자의 VLF, LF, HF의 평균이 實證환자보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.
5. 虛實辨證별 혈액검사 수치 평균을 비교한 결과

虛證환자의 WBC, Platelet, IgE, CRP, Eosinophil count의 평균이 實證환자보다 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

6. 혈액검사 결과 IgE를 제외한 모든 수치는 정상 이었고, IgE의 평균은 참고치의 5배 이상 높은 값으로 측정되었다.
7. 삶의 질과 VAS의 상관관계를 통해 천식으로 인한 고통이 심할수록 삶의 질은 낮아졌다는 것을 확인하였고, Eosinophil count가 높을수록 천식으로 인한 고통이 심하고, 삶의 질은 낮아졌다는 것을 확인하였다.

참고문헌

1. Sugita M, Kuribayashi K, Nakagomi T, Miyata S, Matsuyama T, Kitada O. Allergic bronchial asthma: airway inflammation and hyperresponsiveness. *Intern Med* 2003;42(8):636-43.
2. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59(5):469-78.
3. WHO. Asthma fact sheet Updated April 2017.
4. Hwang WS, Lee JS, Joo CY, Jung HJ, Lee HG, Jung SK. The Clinical Study on 1 Case of Hyperthyroid patient Treated with Yukmijihwangtang. *The J of Oriental Chronic Diseases* 2002;8(1):53-63.
5. Gan HJ. Studies on Relationship Between Cold-heat Asthma at Stage of Attack of Bronchial Asthma and ET-1 and ANF. *J of Shaanxi College of Traditional Chinese Medicine* 2003;26(5):64-6.
6. LI ZY, LIU WW. Clinical Study on Immunity, Adrenocortical Function and Platelet Activation in Cold Heat Type of Attack Stage of Child Asthma. *J of Fujian College of Traditional Chinese Medicine* 2001-01.
7. Cao YX, Dong JC, Du YJ. Biomarkers and inflammatory characteristics for microcosmic syndrome differentiation of cold-phlegm syndrome and heat-phlegm syndrome in patients with bronchial asthma. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2010;30(8):828-32.
8. Bhang YH, Kim JH, Do HY, Kim MA, Kim KI, Jung HJ. Deficiency-excess and Cold-heat Pattern Identification and Analysis of the Characteristics of Asthma Patients. *J Int Korean Med* 2017;38(6):955-70.
9. Park JW, Cho YS, Lee SY, Nahm DH, Kim YK, Kim DK, et al. Multi - center study for the utilization of quality of life questionnaire for adult Korean asthmatics (QLQAKA). *J of asthma, allergy and clinical immunol* 2000;20(23):467-79.
10. Korean Society for Tuberculosis and Respiratory Diseases. Asthma medical guidelines 2014 revise. 2014:3.
11. Ministry of Health and Welfare Centers for Disease Control and Prevention. 2015 National Health Statistics National Nutrition Survey 6th (2015). 2016:316-7.
12. Kim BK. Korean Diagnostics. Seoul: Sungbosa: 1986, p. 25, 42.
13. The National University of Dept. of Internal Medicine Pulmonary System. Internal Medicine Pulmonary System. Seoul: Nado: 2011, p. 273-81.
14. Chlumsky J, Striz I, Terl M, Vondracek J. Strategy aimed at reduction of sputum eosinophils decreases exacerbation rate in patients with asthma. *J Int Med Res* 2006;34(2):129-39.
15. Gibson PG, Fujimura M, Niimi A. Eosinophilic bronchitis: clinical manifestations and implications for treatment. *Thorax* 2002;57(2):178-82.
16. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in

- severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(5 Pt 1):1532-9.
17. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(5):1043-52.
 18. Sim MK, Choi IS, Kim WJ. Change of Inflammatory Markers in Induced Sputum in Suspected Asthmatics by Asthma Treatment. *The Korean Academy of Asthma, Allergy, Clinical Immunology* 2012;32(3):159-68.
 19. Cazzola M, Polosa R. Anti-TNF- α and Th1 cytokine-directed therapies for the treatment of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(1):43-50.
 20. Thomas PS, Heywood G. Effects of inhaled tumor necrosis factor alpha in subjects with mild asthma. *Thorax* 2002;57(9):774-8.
 21. Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5 and interferon- γ in airway CD4⁺ and CD8⁺ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171(3):224-30.
 22. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2 Suppl 2):S53-72.
 23. Ownby DR, Johnson CC. Factors underlying the increasing incidence and prevalence of allergic diseases. In: Adkinson NF Jr, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, Lemanske RF Jr. *Middleton's allergy: principles and practice*. 7th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier: 2009, p. 769-78.
 24. Fiorentino DF, Bond MW, Mosmann TR. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170(6):2081-95.
 25. Borish L. IL-10: evolving concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101(3):293-7.

【별첨 1】

實證(實證)	虛證(虛證)
<p>1. 외감풍한(外感風寒)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 묽다. 3) 가래가 백색이다. 4) 오한이 있다.* 5) 두통이 있다.* 6) 몸이 여기저기 아프다.* 7) 입이 마르거나 갈증이 없다. <p>2. 담습내성(痰濕內盛)</p> <p>(1) 담습(痰濕)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 많다.* 3) 가래가 끈적끈적하다. 4) 가래를 뱉어도 상쾌하지가 않다* 5) 가슴이 답답하다. 6) 속이 미식미식(매속매속)하다.* 7) 입맛이 없다. <p>(2) 한담(寒痰)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 추운날씨나 찬바람을 쐬면 기침이 심해진다. 2) 가래가 묽다. 3) 가래가 백색이다.* 4) 가래에 거품이 많이 있다. 5) 가슴이 답답하다. 6) 얼굴빛이 어둡고 푸른빛이 돈다.* 7) 몸이 차며 따뜻한 물을 마시는 것을 좋아한다.* <p>(3) 담열(痰熱)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 호흡이 빠르고 급하다.* 2) 기침소리가 높고 거칠다. 3) 가래가 끈적끈적하다. 4) 가래가 황색이다.* 5) 가슴이 답답하다. 6) 얼굴이 붉고 땀이 많이 난다. 7) 갈증이 있으며 물을 많이 마시고자 한다.* 	<p>1. 폐허(肺虛)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 숨이 빠르고 급하다. 3) 말하는 것이 힘이 없다.* 4) 기침소리가 적으면서 낮은 소리가 난다.* 5) 낮에 땀을 많이 흘린다.* 6) 입이 마르다. 7) 얼굴이 약간 붉은색을 띤다. 8) 얼굴이 창백하고 기력이 없다. <p>2. 심신허손(心腎虛損)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 천식증상이 5년 이상 되었다. 2) 숨들이 쉬는 것이 짧고 어렵다.* 3) 움직이면 숨이 차는 증상이 심해진다.* 4) 평소 피곤함을 많이 느낀다. 5) 몸이 붓거나 소변이 자주 나온다. 6) 자고 난 후 식은땀을 흘린다.* 7) 손발이 차다. 8) 손바닥·발바닥 가슴부위가 화끈거리며 열이 난다. <p>3. 상실하허(上實下虛)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 기침이 발작적으로 일어난다. 2) 가래가 많다.* 3) 움직이면 숨이 차는 증상이 심해진다.* 4) 허리가 아프거나 시리다.* 5) 손발이 차다. 6) 몸이 붓거나 소변이 자주 나온다. 7) 가슴이 두근두근하는 증상이 있다. 8) 오후에 광대뼈가 붉어지거나 또는 얼굴이 달아오른다.
	<p>*2점에 해당 그 외는 1점</p>

【별첨 2】 Quality of Life Questionnaire for Adult Korean Asthmatics (QLQAKA)

1. 지난 2주간 가슴이 답답한 느낌이 어느 정도였습니까? ()

- ① 매우 심하게 답답하였다. ② 심한 편이었다. ③ 약간 답답했다.
④ 거의 답답하지 않았다. ⑤ 전혀 답답하지 않았다.

2. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 발작이 있을까봐 자주 근심하십니까? ()

- ① 항상 근심스러웠다. ② 자주 근심스러웠다. ③ 가끔 근심스러웠다.
④ 드물게 근심스러웠다. ⑤ 전혀 근심스럽지 않았다.

3. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 숨찬 증상이 자주 있었습니까? ()

- ① 항상 숨이 찼다. ② 자주 숨이 찼다. ③ 가끔 숨이 찼다.
④ 드물게 숨이 찼다. ⑤ 전혀 숨이 차지 않았다.

4. 지난 2주간 담배연기, 자극적인 냄새 때문에 천식 및 만성기관지염 증상이 유발되거나 자리를 피했던 적이 있었습니까? ()

- ① 항상 그랬다. ② 자주 그랬다. ③ 가끔 그랬다.
④ 드물게 그랬다. ⑤ 전혀 없었다.

5. 지난 2주간 숨 쉴 때 가슴에서 쉼쉼 소리가 나는 경우가 있었습니까? ()

- ① 항상 쉼쉼거렸다. ② 자주 쉼쉼거렸다. ③ 가끔 쉼쉼거렸다.
④ 드물게 쉼쉼거렸다. ⑤ 전혀 없었다.

6. 지난 2주간 기침이 얼마나 심했습니까? ()

- ① 매우 심했다. ② 심했다. ③ 약간 기침을 했다.
④ 기침은 별로 없었다. ⑤ 기침은 전혀 없었다.

7. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 정신적 스트레스를 느낀 경우가 있었습니까? ()

- ① 항상 그랬다. ② 자주 그랬다. ③ 가끔 그랬다.
④ 드물게 그랬다. ⑤ 전혀 없었다.

8. 지난 2주간 기침이 나거나 숨이 차서 밤에 잠을 못자거나 새벽에 잠을 깬 적이 자주 있었습니까? ()

- ① 매일 잠을 제대로 못 잤다. ② 자주 잠을 못 잤다. ③ 가끔 잠을 못 잤다.
④ 잠을 못잔 일은 별로 없었다. ⑤ 전혀 그런 적이 없었다.

9. 지난 2주간 날씨, 공해 때문에 천식 및 만성기관지염 증상이 악화되었거나 외출을 못했던 적이 있었습니까? ()

- ① 항상 그랬다. ② 자주 그랬다. ③ 가끔 그랬다.
④ 드물게 그랬다. ⑤ 전혀 없었다.

10. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염약이 잘 안 들을까봐 자주 걱정했습니까? ()
- ① 항상 두려웠다. ② 자주 두려웠다. ③ 가끔 두려웠다.
 ④ 별로 두렵지 않았다. ⑤ 전혀 두렵지 않았다.
11. 지난 2주간 가래를 뱉어내거나, 목구멍에 가래가 끼어있는 느낌을 가졌던 적이 자주 있었습니까? ()
- ① 항상 그랬다. ② 자주 그랬다. ③ 가끔 그랬다.
 ④ 드물게 그랬다. ⑤ 전혀 그렇지 않았다.
12. 지난 2주간 실내의 먼지, 탁한 공기 때문에 천식 및 만성기관지염 증상이 악화되었던 적이 자주 있었습니까? ()
- ① 항상 그랬다. ② 자주 그랬다. ③ 가끔 그랬다.
 ④ 드물게 그랬다. ⑤ 전혀 그렇지 않았다.
13. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 힘든 일상 활동(운동, 달리기, 등산하기, 빨리 걷기, 급하게 일하기 등)에 제한이 있었습니까? ()
- ① 전혀 할 수 없었다. ② 거의 할 수 없었다. ③ 어느 정도 할 수 있었다.
 ④ 대부분 할 수 있었다. ⑤ 전혀 제약이 없었다.
14. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 가벼운 일상 활동(산책하기, 계단/언덕 오르기, 집안청소, 빨래, 식사준비, 시장보기 등)에 제한이 있었습니까? ()
- ① 전혀 할 수 없었다. ② 거의 할 수 없었다. ③ 어느 정도 할 수 있었다.
 ④ 대부분 할 수 있었다. ⑤ 전혀 제약이 없었다.
15. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 사교활동(가족 또는 친구와 웃고 떠들기, 노래방에서 노래하기, 회식 등)에 제한이 있었습니까? ()
- ① 전혀 할 수 없었다. ② 거의 할 수 없었다. ③ 어느 정도 할 수 있었다.
 ④ 대부분 할 수 있었다. ⑤ 전혀 제약이 없었다.
16. 지난 2주간 천식 및 만성기관지염 때문에 직장활동(가내작업장, 농사짓기 포함) 이나 학교생활에 제한이 있었습니까? ()
- ① 전혀 할 수 없었다. ② 거의 할 수 없었다. ③ 어느 정도 할 수 있었다.
 ④ 대부분 할 수 있었다. ⑤ 전혀 제약이 없었다.
17. 지난 2주간 여러분의 생활을 생각해 보십시오. 천식 및 만성기관지염 때문에 모든 일상생활이 전체적으로 얼마나 제약받았다고 생각합니까? ()
- ① 전혀 할 수 없었다. ② 거의 할 수 없었다. ③ 어느 정도 할 수 있었다.
 ④ 대부분 할 수 있었다. ⑤ 전혀 제약이 없었다.

【별첨 3】VAS

천식으로 인한 고통이 어느 정도 입니까? (아래 선에 표시해 주세요)

