

소아 천식 환자에서 전신 염증 유형에 따른 천식의 특성

설인숙, 김윤희, 이희선, 김민정, 한윤기, 박영아, 김경원, 손명현, 김규언

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern in children

In Suk Sol, Yoon Hee Kim, Hee Seon Lee, Min Jung Kim, Yoon Ki Han, Young A Park, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Kyu-Earn Kim

Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Severance Biomedical Science Institute, Brain Korea 21 Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Asthma is a chronic airway inflammation. We evaluated whether systemic inflammatory patterns could reflect the nature of airway inflammation. We assessed characteristics of asthma according to systemic inflammatory patterns.

Methods: A total of 413 children with asthma were enrolled in the study. Four systemic inflammatory patterns were classified according to eosinophil and neutrophil counts in peripheral blood. Children with neutrophil count $\geq 5,000/\mu\text{L}$ were defined as the NEU^{hi} group, those with neutrophil count $< 2,720/\mu\text{L}$ as the NEU^{lo} group. The intermediate group with neutrophil count between 2,720/ μL and 5,000/ μL was excluded from the study. Children with eosinophil $\geq 650/\mu\text{L}$ were defined as the EOS^{hi} group, those with eosinophil count $< 240/\mu\text{L}$ as the EOS^{lo} group. The remaining patients were excluded from the study. The characteristics of asthma include pulmonary function test results, bronchodilator response, airway hyperresponsiveness, and atopy.

Results: The EOS^{hi} group had a lower PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second [FEV₁]), a lower FEV₁, and a higher immunoglobulin E level rather than the EOS^{lo} groups, although there were no significant differences between the NEU^{hi} and NEU^{lo} groups. The eosinophil percentages of the induced sputum samples were higher in the EOS^{hi} group than the EOS^{lo} group and correlated with blood eosinophil counts.

Conclusion: Eosinophilic inflammation was related to characteristics of asthma and sputum eosinophils. However, neutrophilic inflammation reflected neither asthma features, sputum neutrophils, nor eosinophilic inflammation. Further studies on blood neutrophils involving asthma phenotypes in terms of more specific characteristics of asthma should be needed in children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:165-170)

Keywords: Asthma, Inflammation, Eosinophils, Neutrophils

서론

천식은 만성적인 기도의 염증질환이다.¹⁾ 염증 세포의 종류에 따라 호산구성과 호중구성 염증, 두 가지 세포가 모두 적은 저과립구성 염증, 그리고 호산구와 호중구가 둘 다 많은 혼합 과립구성 염증 등이 있다.²⁾ 이 중에서 기도의 호산구성 염증과 관련된 많은 연구들이 있으며 이에 따라 천식의 중증도를 판단하고 적절한 치료 방법들을 제시하였다.³⁻⁵⁾ 기도의 호산구성 염증을 측정하는 가장 정확한 방법은 기관지 생검 및 기관지 폐포 세척액 내 호산구 염증을

관찰하는 것이나 매우 침습적이어서 소아뿐 아니라 성인에서도 적용하기 어렵다.⁶⁾ 이를 대신하여 유도객담 내 호산구 수를 측정할 수 있는데 이는 기도 내 호산구성 염증을 잘 반영하며 천식 증상의 악화 횟수를 줄이기 위한 치료 방침을 결정하는 지표 중 하나로 사용할 수 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 그러나 어린 소아에서는 객담 배출에 있어 협조가 어렵기 때문에 유도객담 검사에 연령의 한계가 있다. 따라서 소아 천식에서 비침습적이면서 연령 제한 없이 기도의 염증을 반영하는 검사 방법이 필요하다.

호산구 증가가 천식의 주요한 특성으로 알려져 있으나 모든 환자

Correspondence to: Myung Hyun Sohn

Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea

Tel: +82-2-2228-2062, Fax: +82-2-393-9118, E-mail: mhsohn@yuhs.ac

Received: August 25, 2013 Revised: October 16, 2013 Accepted: October 16, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease

The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative

Commons Attribution Non-Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

들이 일관된 염증 형태를 가지고 있는 것은 아니다.⁷⁾ 특히 성인이나 비만 환자의 경우 호산구성 천식의 치료로 호산구 염증이 호전되었음에도 천식의 증상이 지속되는 경우가 있으며, 이런 양상의 천식을 비호산구성 천식으로 정의하여 따로 분류하였으며 호중구 염증을 천식의 또 다른 염증 형태로 인식하게 되었다.^{8,9)} 천식의 특징인 기도과민성이나 가역적인 기도 폐쇄를 일으키는 데에 천식 환자의 50% 정도만이 호산구성 기도 염증에 기인하며, 호산구 염증이 외 기도염의 호중구 염증이 많은 부분을 차지한다는 가설이 제시되어 왔다.¹⁰⁾

천식 환자에서 혈액 내 호산구 수 및 eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 등의 호산구 활성 마커가 증가되어 있고¹¹⁾ 이러한 혈액 내 호산구 및 호중구 수로 반영되는 전신 염증은 기도 내 염증과 관련이 있다고 보고되었다.¹²⁾ 이전에 호산구 염증을 줄이기 위해 개발된 anti-interleukin (IL) 5 monoclonal antibody 등의 약제가 효과가 미약하다고 알려졌으나¹³⁾ 최근 호산구 염증이 두드러진 일부 천식 환자에서는 효과가 있다고 알려져 재조명되고 있다.¹⁴⁾ 본 연구에서는 소아 천식 환자에서 혈액 내 호산구 및 호중구 염증의 정도에 따라 임상 양상을 분석하고자 하였다. 비교적 쉽게 채취할 수 있는 말초혈액 내 호산구가 기도 염증을 반영하는지 확인하고, 혈액 내 염증으로 분류된 천식 그룹에서 폐 기능, 알레르기 염증 및 중증도에 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2006년 1월부터 2013년 5월까지 기침, 호흡곤란의 증상으로 세브란스 어린이병원 소아청소년과에 내원하여 천식을 진단받은 4세에서 18세까지의 소아 413명을 대상으로 하였다. 모든 대상군은 혈액검사, spirometry 및 impulse oscillometry (IOS)를 시행하였으며, 일부는 메타콜린 기관지유발시험과 피부단자검사를 시행하였다. 천식은 기침이나 호흡곤란의 증상을 동반하며, 기관지 확장제 사용 후 forced expiratory volume in 1 second (FEV₁)이 12% 이상 증가한 경우나 메타콜린 기관지유발검사에서 기도과민성이 있는 경우(PC₂₀ < 16 mg/mL)로 정의하였다.¹⁵⁾ 일반혈액검사 시행 당시 폐렴이 있거나 인후염, 장염 등 발열성 질환을 앓고 있었던 경우, 급성 천식 발작으로 응급실이나 외래에 내원하였을 때와 스테로이드 투여 기간 중에 혈액검사를 시행한 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

1) Spirometry와 IOS

Jaeger MasterScreen pulmonary function test and IOS (Jaeger, Wurzburg, Germany)를 사용하여 검사하였고, 미국흉부학회

기준에 따라 측정하였다.¹⁶⁾ IOS를 이용하여 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz에서 저항(resistance R5, R10, R20)을 측정하고 5 Hz에서 유도 저항(reactance X5)을 측정하여 reactance area (AX)를 계산하였다.¹⁷⁾ 기도 가역성을 평가하기 위하여 salbutamol 200 µg을 흡입하고 15분 후에 spirometry와 IOS를 다시 시행하였다.

2) 메타콜린 기관지유발시험

메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, MO, USA)을 완충 생리식염수에 녹여 각각의 농도(0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL)로 희석하고 dosimeter를 사용하여 5회 흡입을 하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 시보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시키며 시행하였고 용량-반응 곡선상에서 PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁)을 구하였다.¹⁸⁾

3) 유도객담 내 호산구 수와 호중구 수의 측정

모든 대상자들은 깨끗한 물로 입안을 헹구고 ultrasonic nebulizer (NE-U12, Omron Co., Tokyo, Japan)를 통해 상온에서 최고 방출 속도로 분무된 3% 생리식염수 3 mL를 10분 내지 20분간 흡입하였다. 이후 3분 간격을 두고 깊은 기침을 유도하여 객담을 추출하였다. 객담추출물은 곧바로 4°C에 냉장 보관을 하였고 2시간 이내에 다음 단계를 진행하였다. 표본은 10 mmol/L의 dithiothreitol (WAKO Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan)을 포함한 phosphate buffered saline로 5배 희석하고 상온에서 20분 동안 교반기로 가볍게 회전시켰다. 10분 동안 400 g으로 원심분리를 한 뒤 세포침전물을 재부유시켰고, cytospin (Cytospin3, Shandon, Tokyo, Japan)을 이용하여 슬라이드에 도말하였다. May-Grunwald-Giemsa 염색하에 편평상피 세포를 제외한 400개의 세포 수를 세어 감별 세포 계산을 하였다.^{19,20)}

4) 혈액 총 호중구 및 호산구 수와 혈청 총 immunoglobulin E 측정

모든 대상자에서 혈액검사를 시행하였으며, 혈액 내 호중구 수와 호산구 수는 말초혈액을 채취하여 NE-8000 system (Sysmex, Kobe, Japan)을 이용하여 계수하였다.

혈청 총 immunoglobulin E (IgE), 항원 특이 IgE는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP, Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 항원 특이 IgE는 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, egg whites, cow milk, German cockroach, and *Alternaria alternata*의 6가지 항원에 대하여 검사하였다. 혈청 총 IgE가 150 IU/mL 이상이거나 항원 특이 IgE가 0.7 KU/L보다 큰 것이 하나 이상일 때, 또는 피부단자검사서 한가지 항목 이상 양성인 경우 아토피로 정의하였다.

5) 염증 유형의 분류

413명의 대상 환자의 호중구와 호산구에서 25백분위수와 75백분위수를 구하여²¹⁾ 이를 기준으로 EOS^{lo}는 호산구 수가 650/μL 이상인 경우로 호산구군으로, EOS^{hi}는 호산구 수가 240/μL 미만인 경우로 비호산구군으로 정의하였으며 호산구성과 비호산구성의 염증에 따른 차이를 명확히 구분하기 위하여 240/μL와 650/μL 사이의 경우는 중간군으로 분석 대상에서 제외하였다. 마찬가지로 호중구도 호중구 수 5,000/μL와 2,720/μL를 기준으로 하여 중간군을 제외하고 NEU^{hi}와 NEU^{lo}로 분류하였다. 일반적으로 천식이 호산구에 영향을 많이 받는 것으로 알려져 있어 본 연구의 대상군을 호산구 유형에 따라 나누고 그 안에서 호중구 수에 따라 군을 분류하여 분석하였다. 이러한 호산구와 호중구의 조합에 따라 천식의 염증 유형을 EOS^{hi}/NEU^{hi}, EOS^{hi}/NEU^{lo}, EOS^{lo}/NEU^{hi}, EOS^{lo}/NEU^{lo}의 4가지 군으로 분류하였다.

6) 통계 분석

통계분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 정규 분포를 보이는 측정치는 평균과 표준편차(mean ± standard deviation)로 표시하였으며, 비정규 분포를 보이는 측정치는 중앙값과 사분위 간 범위(median [interquartile range])로 표시하였다. 두 군 간 분석에서는 Student *t*-test 또는 chi-square test를 사용하였고, 비정규 분포를 보이는 측정치에 대하여는 Mann-Whitney test를 사용하였다. 4개의 군을 모두 독립적으로 비교한 경우 범주형 변수는 chi-square test를 이용하였고 비정규 분포를 보이는 경우는 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

전체 대상 환자에서 중간군을 제외하고 본 연구의 분석 대상에 포함된 환자는 113명이었다. 호산구가 높은 군으로 분류된 환자는 전체 413명 중 54명으로 13.1%를 차지하였다. NEU^{hi}/EOS^{lo}는 33명, 전체의 8.0%로 가장 많은 대상이 포함되었으며, NEU^{lo}/EOS^{lo}가 6.3%, NEU^{lo}/EOS^{hi}와 NEU^{hi}/EOS^{hi}는 각각 6.1%와 7.0%였다. 대상 환자 113명의 평균 연령은 7.3세였으며 남자는 전체의 61.9%를 차지하였다. 전체 대상 환자에서 호중구 수의 중앙값은 5,160 (interquartile range [IQR], 2,360–6,175)/μL, 호산구 수는 240 (IQR, 115–875)/μL이었다. 메타콜린 기관지유발시험검사서 기도과민성이 있는 경우는 검사를 시행한 환자 113명 중 106명(93.8%), 기관

Table 1. Characteristics of children with asthma (n = 113)

Parameter	Value
Age (yr)	7.3 (6.2–10.1)
Male sex	70 (61.9)
White blood cell counts (/μL)	
Neutrophil count	5,160 (2,360–6,175)
Eosinophil count	240 (115–875)
Methacholine challenge (n = 113)	
PC ₂₀ < 16 mg	106 (93.8)
PC ₂₀ (mg)	4.35 (2.23–8.31)
Maximal BD response (n = 109)	
% Change in FEV ₁ ≥ 12%	39 (35.8)
% Change in FEV ₁	7.30 (2.15–13.5)
Total IgE (IU/mL)	332.5 (128.3–843.8)
Atopy	92 (82.9)

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; BD, bronchodilator; IgE, immunoglobulin E.

Table 2. Characteristics of children with asthma according to systemic inflammatory pattern

Characteristic	Noneosinoiphilic pattern			Eosinoiphilic pattern			<i>P</i> -value*
	NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n = 26)	NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n = 33)	<i>P</i> -value	NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n = 25)	NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n = 29)	<i>P</i> -value	
Age (yr)	7.4 (5.9–10.1)	7.9 (6.3–9.7)	0.499	8.1 (6.3–10.6)	6.6 (6.1–10.1)	0.410	0.882
Male sex	15 (57.7)	19 (57.6)	0.993	16 (64.0)	20 (69.0)	0.700	0.323
SPT (n = 36)	3 (37.5)	12 (92.3)	0.007	7 (100)	7 (87.5)	0.333	0.102
Specific IgE	12 (50.0)	33 (79.3)	0.025	21 (100)	24 (96.0)	0.354	<0.001
Total IgE (IU/mL)	123 (44–215)	270 (93–507)	0.060	582 (330–1,033)	679 (312–1,127)	0.559	<0.001
PC ₂₀ (mg)	5.21 (3.36–9.58)	4.53 (2.62–9.72)	0.431	2.29 (1.53–4.39)	5.08 (2.17–8.36)	0.069	0.015
Induced sputum (n = 91)							
Neutrophil (%)	38.5 (23–76)	49.5 (31–75)	0.396	29.0 (11–43)	43.5 (27–58)	0.094	0.060
Eosinophil (%)	1 (0–5.8)	1 (0–9.5)	0.918	10.5 (3–27)	7.5 (1–24)	0.482	<0.001
ECP (μg/L)	9.01 (5.8–13.7)	13.5 (8.9–41.0)	0.465	55.5 (32.8–102.0)	65.5 (35.4–118.0)	0.684	<0.001

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

NEU^{lo}, low neutrophil count pattern; NEU^{hi}, high neutrophil count pattern; EOS^{lo}, low eosinophil count pattern; EOS^{hi}, high eosinophil count pattern; SPT, skin prick test; IgE, immunoglobulin E; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second; ECP, eosinoiphil cationic protein.

*Eosinoiphil pattern vs. noneosinoiphil pattern.

지 확장제 사용 후 FEV₁이 12% 이상 증가한 경우는 35.8%이었다. 전체 대상 환자의 총 IgE는 332.5 IU/mL였고, 아토피로 분류된 환자는 92명(82.9%)이었다(Table 1).

1. 전신 염증 분류에 따른 천식 환자의 특성

호산구와 호중구가 모두 높은 NEU^{hi}/EOS^{hi}군의 연령이 6.6세로 가장 낮았다. 메타콜린 기관지유발시험에서 PC₂₀은 호산구가 높은 군이 호산구가 낮은 군보다 더 낮았다($P=0.015$). 그러나 호중구에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

피부단자검사가 양성인 경우는 호산구군과 비호산구군 간의 차이를 보이지 않았으나 비호산구군에서 호중구가 높은 군이 호중구가 낮은 군에 비해 그 비율이 높았다($P=0.007$). 항원 특이 IgE가 0.7 kU/L보다 높은 경우는 비호산구군보다 호산구군에서 더 높은 비율을 보였다($P<0.001$). 호중구에 따라서는 호산구가 낮은 군 내

에서 호중구가 높은 경우가 항원 특이 IgE가 0.7 kU/L보다 높은 비율이 더 많았다.

혈청 총 IgE는 호산구가 높은 군에서 높게 나타났다($P<0.001$). 하지만 비호산구군과 호산구군 각각에서 호중구에 따라 혈청 총 IgE는 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 호산구 양이온 단백(ECP)도 호산구가 높은 군에서 통계학적으로 유의하게 높았다($P<0.001$). 그러나 호중구에 따라 ECP는 차이가 없었다(Table 2).

2. 전신 염증과 객담 염증과의 관련성

말초혈액의 호산구가 높은 군이 객담의 호산구의 비율이 높았고($P<0.001$) 객담의 호중구 비율의 차이는 없었다($P=0.060$) (Table 2). 또한 말초혈액의 호산구와 객담의 호산구는 상관관계가 높지는 않으나 통계학적으로 의미 있는 경향성을 보였다($P<0.001$, $r=0.434$). 말초혈액의 호중구와 객담의 호중구는 상관성이 미미하였

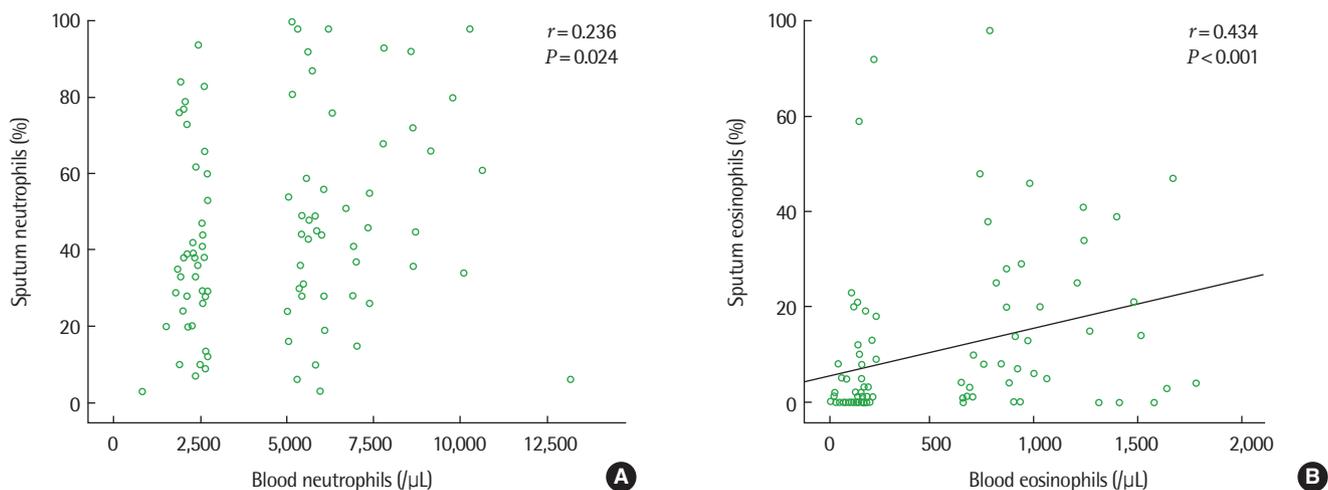


Fig. 1. The correlation of blood neutrophil counts and sputum neutrophil concentration (A), blood eosinophil counts and sputum eosinophil concentration (B) in children with asthma. Blood eosinophil counts show a tendency to be correlated with sputum eosinophil concentration, while blood neutrophil counts were not correlated with sputum neutrophil concentration. r = Spearman correlation coefficient.

Table 3. Spirometry in children with asthma according to their systemic inflammatory pattern

Characteristic	Noneosinoiphilic pattern			Eosinoiphilic pattern			P-value*
	NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n=26)	NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n=32)	P-value	NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n=25)	NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n=28)	P-value	
Spirometry							
FEV ₁ (% predicted)	100.4 ± 12.5	98.2 ± 20.4	0.627	93.7 ± 14.2	95.2 ± 15.7	0.711	0.127
FVC (% predicted)	90.5 ± 26.0	99.2 ± 18.7	0.526	96.0 ± 14.9	97.5 ± 12.9	0.683	0.693
FEF _{25%-75%} (% predicted)	90.5 ± 26.0	77.4 ± 26.4	0.065	69.8 ± 19.7	70.5 ± 25.3	0.907	0.007
FEV ₁ /FVC (%)	88.5 ± 8.6	85.1 ± 9.9	0.178	83.1 ± 8.4	82.9 ± 8.6	0.923	0.035
Maximal BD response							
% Change in FEV ₁	6.8 ± 7.1	6.0 ± 10.2	0.757	11.3 ± 8.2	11.4 ± 8.8	0.973	0.003
% Change in FEF _{25%-75%}	23.2 ± 25.4	20.8 ± 21.6	0.700	32.8 ± 28.8	30.8 ± 24.3	0.792	0.040

Values are presented as mean ± standard deviation.

NEU^{lo}, low neutrophil count pattern; NEU^{hi}, high neutrophil count pattern; EOS^{lo}, low eosinophil count pattern; EOS^{hi}, high eosinophil count pattern; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of vital capacity; BD, bronchodilator.

*Eosinoiphilic pattern vs. noneosinoiphilic pattern.

다($P=0.024, r=0.236$) (Fig. 1).

3. 염증 유형과 폐 기능과의 관련성

전신 염증에 따라 분류된 각 군의 폐 기능검사를 비교해 보았다 (Table 3). Forced expiratory flow 25%–75% (FEF_{25%-75%})와 FEV₁/forced vital capacity는 호산구가 증가된 군에서 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 가졌다. FEV₁과 FEF_{25%-75%}에서 기관지 확장제에 대한 반응도 호산구가 증가된 군에서는 더 높게 나타났다. 하지만 호중구에 따라 분류된 군 간에는 폐 기능검사 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다. IOS 검사 결과는 호산구와 호중구에 따라 분류된 군 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다(data not shown).

고 찰

소아 천식에서 전신 염증에 따라 천식의 특성과 기도 내 염증과의 관련성을 분석한 본 연구에서 말초혈액의 호산구 염증은 기도의 호산구 염증과 관련성을 보였다. 호산구가 증가된 군에서는 총 IgE와 specific IgE가 높아 말초혈액의 호산구가 아토피 경향을 잘 반영하였다. 또한 말초혈액의 호산구가 증가된 군에서는 메타콜린 검사에서 기관지가 더 예민하였으며 폐 기능이 더 낮고, 기관지 확장제 반응이 더 크게 나타나 말초혈액의 호산구가 소아 천식에서 기도과민성과 가역성, 폐 기능을 잘 반영하였다. 하지만 말초혈액의 호중구의 염증 정도는 기도의 호중구 염증 정도와 의미 있는 상관관계를 갖지 않았으며 호중구의 염증 정도에 따라서는 천식의 임상 증상, 기도과민성과 가역성, 그리고 폐기능검사상 유의한 차이가 없었으나 호산구가 낮은 경우에는 호중구에 따른 아토피 경향의 차이를 보였다.

천식은 단일 질병이 아닌 증후군의 개념으로 인식되고 있다.⁷⁾ 그렇기 때문에 다양한 천식의 특성을 파악하는 것은 적절한 치료 계획을 세우고 예후를 평가하는 데 중요하다. 천식을 발병 나이, 염증 유형, 질병의 중증도 등 다양한 특성에 따라 분류하려는 노력들이 있는데 기도의 염증 유형에 따른 천식의 표현형을 호산구성과 비호산구성으로 나눌 수 있었다.²²⁾ 호산구성 염증이 기관지 천식의 주된 특성이라는 것은 현재 널리 받아들여지고 있으며, 많은 연구들에서 기도 내 호산구와 호산구 매개물들이 기관지 수축, 상피 세포의 손상 및 기관지 과민성과 관련되어 있다는 것을 제시하고 있다.^{11,23)} 한 연구에서는 기도의 호산구와 호중구의 수가 기관지 확장제 흡입 전의 낮은 FEV₁ 수치와 관련이 있다고 하였다.²⁴⁾

만성적인 기도 염증을 특징으로 하는 천식에서 전신 염증의 지표가 어떻게 반영될 수 있는지에 대한 연구들도 있다. 성인 천식에서 전신 염증을 반영하는 척도인 고감도 C 반응성 단백질(high sensitivity C reactive protein)이 천식의 중증도와 관련이 있다는 연구 결과가 있었다.²⁵⁾ 말초혈액의 호산구에 대한 연구에서는 이것이 기

도의 염증을 반영할 수는 있으나 객담의 호산구가 더 정확한 지표가 된다고 하였다.¹²⁾

본 연구에서 혈액 내 호산구군과 비호산구군 간에는 천식의 특성에 뚜렷한 차이를 보였으며, 전신 호산구 염증은 기도의 호산구 염증과 관련성이 있었다. 총 IgE, specific IgE와 피부단자검사를 비교해 보았을 때, 본 연구 결과는 혈액 내 호산구가 아토피 경향을 반영한다는 이전의 연구 결과와 큰 차이는 없었다.^{26,27)}

기관지 과민성은 말초혈액의 호산구와 상관관계가 있다는²⁸⁾ 기존의 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 호산구 증가에 따라 기관지 과민성이 증가하였다. 호산구군에서 폐 기능이 더 낮고 기도 가역성이 더 크기에, 호산구의 증가가 천식의 중증도를 반영한다고 볼 수 있다. 이는 호산구로부터 분비되는 major basic protein, EDN, eosinophil Peroxidase, ECP 등의 과립단백이 강력한 세포독성단백으로서 muscarine M2 수용체 변화, 비만 세포와 호염구, 탈과립, 점액 분비 촉진 등을 일으켜 호흡기관의 상피 세포를 손상시켜 천식에서 기관지 과민성, 폐기능의 감소 및 중증도에 영향을 미치게 되기 때문으로 생각된다.^{11,23,28)}

호산구 매개의 알레르기성 천식과는 달리 대부분의 비호산구성 천식은 호중구 매개로 나타나는데 공기 오염, 바이러스 감염 등이 천식에서 호중구성 기도 염증을 일으키는 데 중요한 역할을 한다.¹⁰⁾ 한편 IL-8 매개 호중구 유입과 호중구의 활성화는 기도의 과민성을 증가시킨다.¹⁰⁾ 천식 발작 환자를 대상으로 말초혈액의 호산구와 호중구에 따른 임상 양상을 비교한 한 연구에서는 말초혈액 호중구 수는 혈청 총 IgE, 입원 당시 FEV₁과 유의한 역상관관계를 보였다.²⁹⁾

또한 성인 천식 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는 말초혈액 호중구 수는 만성 폐쇄성 폐질환 같은 양상을 보이거나 야간 증상과 호흡곤란이 잦은 경우와 관련이 있었다.²¹⁾ 그러나 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 말초혈액의 호중구에 따른 천식의 임상 특징이나 폐기능에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 피부단자검사, specific IgE에서 비호산구군 내에서 호중구에 따라 결과의 차이를 나타냈으며 총 IgE도 더 높은 경향을 보여 호산구가 작용하지 않을 때 호중구가 그 역할을 하는 것으로 생각된다.

천식과 호중구성 전신 염증과 관련성 있음을 보여준 성인의 연구와는 달리 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 호산구에 비해 관련성이 적었던 것은 성인과는 달리 소아는 천식의 유병 기간이 길지 않고 호흡기 증상과 동반되어 생기는 다른 장기의 질환에 의한 만성적인 전신의 염증 정도가 낮기 때문인 것으로 생각된다. 본 연구는 소아 천식의 특성을 혈액의 호산구와 호중구로 분류하여 비교한 첫 연구라는 점에서 의미가 있다. 그러나 후향성 연구로 폐기능, 기도과민성과 가역성 등의 지표만을 비교 분석하였고 천식 증상을 야기하는 원인 항원, 증상의 빈도와 중증도, 천식 조절 여부 같은 환자들의 임상적 특성의 아형을 구분하는 데는 한계가 있었

다. 또한 전신 염증의 지표로 삼은 호중구와 호산구가 환자의 상태에 따라 달라질 수 있고 객담의 염증 지표 역시 일중변동이 있다는^{30,31)} 점에서 공통된 조건에서 반복된 검사를 통한 평균치를 비교하는 것이 정확하나 단일 검사 결과를 사용했다는 점에 한계가 있다. 하지만 본 연구에서는 대상 환자의 호산구와 호중구를 25백분위수 이하와 75백분위수 이상으로 분류하여 분석함으로써 호산구와 호중구 수치 변화에 따른 오류를 극복하는 것이 가능할 것으로 생각한다. 본 연구를 통해 소아 천식에서 전신의 호산구 염증은 기도 호산구 염증과 아토피 경향, 기도과민성, 가역성을 반영하나, 전신의 호중구 염증은 이런 특징들을 잘 반영하지 못함을 알았다. 하지만 더 많은 소아를 대상으로 천식 증상에 대한 세분화된 접근을 통한 호산구와 호중구에 따른 전신 염증 유형과 천식의 아형을 비교하는 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
- Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043-52.
- Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:1152-5.
- Louis R, Sele J, Henket M, Cataldo D, Bettiol J, Seiden L, et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naïve asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;57:907-12.
- Wegmann M. Targeting eosinophil biology in asthma therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:667-74.
- Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma* 2009;46:105-12.
- Handoyo S, Rosenwasser LJ. Asthma phenotypes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:439-45.
- Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
- Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma - mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:186-92.
- Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
- Kim KW, Lee KE, Kim ES, Song TW, Sohn MH, Kim KE. Serum eosinophil-derived neurotoxin (EDN) in diagnosis and evaluation of severity and bronchial hyperresponsiveness in childhood asthma. *Lung* 2007;185: 97-103.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Measuring airway inflammation in asthma: eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:539-44.
- Simon D, Braathen LR, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005;72:287-92.
- Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013;22: 251-7.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-9.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
- Kim YH, Kim KW, Baek J, Park HB, Kim H, Song KJ, et al. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:221-8.
- Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata K, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:879-84.
- Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, et al. Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009;64:374-80.
- Butnariu A, Giurgiu D. Clinical pictures of bronchial asthma in children. *Pneumologia* 2005;54:104-7.
- Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(5 Pt 2): S33-8.
- Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:256-9.
- Kilic H, Karalezli A, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C. The relationship between hs-CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:362-7.
- Foster PS. Allergic networks regulating eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:451-4.
- Kabesch M, Depner M, Dahmen I, Weiland SK, Vogelberg C, Niggemann B, et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy. *Allergy* 2007;62:423-8.
- Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651-63.
- Lee WJ, Choi IS, Jeong JW, Lee SR. Clinical significance of blood eosinophilia and neutrophilia in patients with acute asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:184-91.
- Panzer SE, Dodge AM, Kelly EA, Jarjour NN. Circadian variation of sputum inflammatory cells in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:308-12.
- Davidson WJ, Wong LE, The S, Leigh R. The impact of diurnal variation on induced sputum cell counts in healthy adults. *Clin Transl Allergy* 2013;3:8.