KJFP
https://doi.org/10.21215/kjfp.2018.8.1.52
eISSN 2233-9116
Korean J Fam Pract. 2018;8(1):52-58

Original Article

Korean Journal of Family Practice

대한민국 성인에서 백혈구 수치와 폐 기능 검사 결과의 관련성: 2007–2009년 한국 국민건강영양조사

이준혁[1], 유효선[1], 권유진[1,2], 이지원[1,2,*]

[1]강남세브란스병원 가정의학과, [2]연세대학교 의과대학 가정의학교실

Relationship between White Blood Cell Count and Pulmonary Function Test Results in Korean Adults: The 2007–2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey

Jun-Hyuk Lee[1], Hyo-Sun You[1], Yu-Jin Kwon[1,2], Ji-Won Lee[1,2,*]

[1]Department of Family Medicine, Gangnam Severance Hospital; [2]Department of Family Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Systemic inflammation is associated with impaired pulmonary function. In this study, we investigated the relationship between white blood cell (WBC) count and pulmonary function test (PFT) result.

Methods: We analyzed data from the 2007–2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. Finally, 8,464 patients with no history of asthma or chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with WBC counts ranging from 3,000 to 10,000 cells/μL, and ability to interpret lung function test results were finally selected. The WBC counts were divided into four groups according to quartiles. The PFT results were divided into three groups as follows: normal, obstructive, and restrictive patterns. A weighted multinomial logistic regression analysis was performed to calculate the odds ratio for abnormal PFT patterns.

Results: The odds ratios were Q2 vs. Q1 1.196 (0.877–1.630), Q3 vs. Q1 1.338 (0.968–1.848), and Q4 vs. Q1 1.670 (1.224–2.280) for the obstructive pattern, and Q2 vs. Q1 0.987 (0.737–1.312), Q3 vs. Q1 1.066 (0.803–1.413), and Q4 vs. Q1 1.329 (1.001–1.766) for the restrictive pattern after being adjusted for age, sex, body mass index, waist circumference, smoking status, high-risk drinking, regular exercise, mean blood pressure, serum fasting blood glucose, total cholesterol, triglyceride, and diabetes mellitus, hypertension, and hyperlipidemia medication.

Conclusion: The highest WBC quartile was associated with an increased odds ratio for obstructive and restrictive patterns in subjects without asthma and COPD. The odds ratio of the obstructive pattern was higher than that of the restrictive pattern.

Keywords: *Leukocytes; Pulmonary Function Test; Inflammation*

서 론

폐 기능 검사(pulmonary function test, PFT)는 폐 기능을 측정할 수 있는 검사 도구로 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD), 또는 간질성 폐질환 등의 폐 기능이 감소하는 폐 질환과 연관되어 있는 것으로 알려져 있다.[1]

PFT는 인종, 성별, 신장, 흡연 및 비만 등 생활 환경의 영향을 받고,[2,3] 따라서 나라별로 폐활량 예측식을 개발하여 달리 사용하므로 나라마다 폐활량 예측치가 달라질 수 있으며,[4] 폐질환의 유병률도 나라마다 다르기 때문에 한국인을 대상으로 한 PFT 패턴은 한국인 고유의 특성을 반영하는 자료라고 생각할 수 있다.[5]

폐 기능 감소의 원인으로는 흡연, 직업성 분진, 화학 물질 노출 등

Received March 10, 2017 **Revised** July 30, 2017
Accepted August 3, 2017
Corresponding author Ji-Won Lee
Tel: +82-2-2019-3481, Fax: +82-2-3462-8209
E-mail: INDI5645@yuhs.ac
ORCID: http://orcid.org/0000-0002-2666-4249

Copyright © 2018 The Korean Academy of Family Medicine
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이 알려져 있으며, 이러한 물질들에 노출될 때 야기되는 산화 스트레스, 염증 반응, 텔로미어 단축에 의해 제한성 폐질환 등 폐 기능 감소가 유발될 수 있고,[6] 염증 반응은 폐 기능 감소와 연관되어 있을 뿐 아니라,[7] 전신의 염증 반응을 일으키고,[8] 만성화된 염증 상태는 고혈압,[9] 인슐린 저항성,[10] 비만, 대사 증후군,[11,12] 심혈관 질환[13] 등의 위험 인자로 알려져 있다. 숙주 면역에 중요한 기능을 담당하는 사이토카인군으로 interleukin (IL)-1 family가 있고,[14,15] 그 중 IL-33은 IL-1 receptor ST2를 통해 nuclear factor kappa B와 mitogen-activated protein kinases를 활성화시키고, 제2형 헬퍼 T세포(Th2)로부터 Th2와 연관된 사이토카인의 생산을 추진하여 생체 효과를 중재하고, IL-4, IL-5와 IL-13의 발현을 유도하여 점막 기관에 병리적 변화를 가져오게 된다.[15] 즉, 폐의 국소 염증이 발생하며 전신 순환을 통해 전신 염증을 일으키고 이것이 다시 순환되어 폐의 염증을 증가시키고 장기적으로 폐 기능에도 영향을 미칠 수 있다는 spill over 이론에 따라 만성적인 저등급의 염증이 폐 기능과 연관성이 있을 것이라고 생각할 수 있다.[16] 만성적인 저등급의 염증이 있을 때 정상 범위 내에서 염증 수치가 증가할 수 있으며,[17] 염증 수치를 나타내는 염증 지표 중 혈액 백혈구 수치(white blood cell, WBC)는 경제적이면서도 간단하고 빠르게 전신 염증을 확인할 수 있는 염증 지표로 널리 사용되고 있다.

염증 지표와 PFT의 연관성에 대한 기존 연구로 C-반응성 단백 농도(C-reactive protein, CRP) 와 폐 기능 검사와의 역의 상관관계를 확인한 연구와,[18] WBC 수치가 높아질수록 1초간 불어낸 공기의 양인 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV1)과 기대치에 대한 비율(FEV1/forced vital capacity [FVC])의 감소가 있음을 확인한 연구가 있었고,[19] 국내 연구로 건강한 근로자를 대상으로 한 연구에서 흡연 여부에 따라 WBC와 폐 기능의 관련성을 확인한 연구가 있었다.[20] 하지만 PFT를 제한성 패턴과 폐쇄성 패턴으로 분류하여 WBC 수치와의 연관성을 확인한 연구는 없었고, 한국인과 외국인의 폐 기능의 특성과 폐질환의 유병률이 다르기 때문에 해외 연구 결과를 그대로 우리나라 인구집단에 적용시키기는 어려움이 있으며, 국내 연구 중 우리나라 인구집단을 대표할 수 있는 표본으로 염증 수치와 폐 기능의 관련성을 확인한 연구는 없다는 제한점이 있었다.

이에 본 연구에서는 2007년에서 2009년까지의 제4기 한국국민건강영양조사 자료를 이용하여 천식, COPD가 없는 한국 성인에서 WBC와 폐 기능의 관련성을 알아보고 정상 폐 기능, 폐쇄성과 제한성 패턴으로 폐 기능을 나눈 뒤 WBC와 폐 기능의 관련성을 알아보고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

국민건강영양조사는 우리나라 국민의 건강 및 식품섭취 현황 등을 종합적으로 파악하는 것을 목적으로 하며, 연중 조사체계를 통해 3개년도마다 독립적인 순환표본으로 이루어져 있으며, 각 표본은 우리나라 전체 인구를 대표하는 확률표본으로 구성된다. 본 연구는 제4기(2007–2009년) 국민건강영양조사의 자료를 이용하여 이 중 만 19세 이상의 성인을 대상으로 천식, COPD가 없으며, WBC 3,000–10,000 cells/μL, PFT 판독이 가능한 8,464명을 최종 연구 대상자로 선정하여 연구를 진행하였다(Figure 1).

2. 변수의 측정과 정의

제4기 국민건강영양조사는 건강 설문조사, 검진조사, 영양조사의 세 가지 항목으로 이루어져 있다. 연구 대상자들의 기본적인 특성을 파악하고 WBC와 비정상 PFT의 연관성을 알아보기 위하여 건강 설문조사의 성별, 연령, 흡연, 음주력, 운동, 고혈압약 복용 여부, 당뇨병 치료 여부(복약, 인슐린 치료), 고지혈증약 복용 여부를 조사하였다. 흡연력은 현재 흡연, 과거 흡연, 비흡연자의 세 군으로 구분하였다. 현재 흡연군은 흡연 설문조사에서 현재 흡연 중이며 평생 100개비 이상 흡연으로 답변한 군을, 과거 흡연군은 과거엔 피웠으나 현재 피우지 않는 군을, 비흡연군은 평생 피운 적 없거나 평생 100개비 미만 흡연한 군으로 분류하였다.[21] 음주력은 설문지 작성 전 한달 간의 음

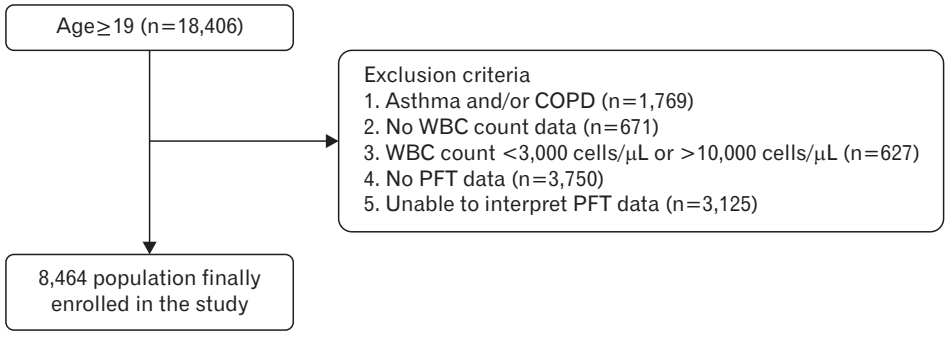

Figure 1. Flow diagram of the study population.
COPD, chronic obstructive pulmonary disease; WBC, white blood cell; PFT. pulmonary function test.

주활동에 대한 건강 설문 건강 행태를 설문조사 하였고, 하루 평균 섭취하는 알코올량이 30 g 이상인 군을 고위험 음주(high risk drinking)군으로 정의하였다. 정기적 운동 수행군은 조사된 신체활동의 강도와 횟수에서 격렬한 신체 활동 1회 20분 이상, 주 3일 이상 실천하거나 중등도 신체활동 1회 30분 이상, 주 5일 이상 실천하는 것으로 응답한 군으로 정의하였다.[21]

신체계측으로 키, 몸무게, 허리둘레, 수축기 혈압, 이완기 혈압을 조사하였다. 키는 0.1 cm 단위까지 계측하였고, 체중은 0.1 kg 단위까지 측정하였으며 허리둘레는 0.1 cm 단위까지 측정하였다. 체질량지수는 체중을 키의 제곱으로 나누어 계산하였다(kg/m^2). 수축기 및 이완기 혈압은 환자가 앉은 자세로, 표준화된 측정방법을 사용하여 측정하였으며, 5분의 간격으로 3회 혈압을 측정하여, 2번째와 3번째 혈압 측정값의 평균을 최종 혈압으로 사용하였고, 평균 혈압은 이완기 혈압에 맥압의 1/3을 더한 값으로 정의하였다.

혈액 검사는 WBC 수치, 혈청 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤 수치를 조사하였다. 최소 8시간 이상 금식을 한 후 아침에 채혈하였으며, 중성지방은 12시간 이상 금식을 한 후 채혈하였다. 공복 혈당 및 혈중 지질검사는 제4기 1차년도인 2007년부터 제2차년도인 2008년 2월 15일까지 ADVIA 1650 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)로, 제4기 2차년도인 2008년 2월 20일부터 제 3차년도인 2009년까지 Hitachi Automatic Analyzer 7600 (Hitachi, Tokyo, Japan)으로 분석하였다. 수치는 제4기 1차년도인 2007년부터 제2차년도인 2008년 2월 15일까지는 ADVIA 120 (Siemens, Tarrytown, NY, USA)로 분석하였고, 제4기 2차년도인 2008년 2월 20일부터 제3차년도인 2009년까지는 XE-2100D (Sysmex, Kobe, Japan)로 분석하였다. WBC 수치는 3,000–10,000 cells/μL를 정상 범위로 분류하였고,[22] WBC 정상 수치 범위 안에서 사분위값을 측정하여 Q1 3,000–4,970 cells/μL, Q2 4,980–5,880 cells/μL, Q3 5,890–6,920 cells/μL, Q4 6,930–10,000 cells/μL 네 그룹으로 나누었다.

PFT는 PFT 기계(1022 Digital Computed Spirometry; Sensor Medics, Anaheim, CA, USA)로 가능한 최대로 공기를 들이마신 후 최대한 빠르고 세게 불어 낸 공기의 양인 노력성 폐활량(FVC)의 기대치(predicted value)에 대한 비율, 공기를 불어 낼 때 1초간 불어낸 공기의 양인 노력성 호기량(FEV1) 기대치에 대한 비율(FEV1/FVC)을 측정하였고, 판독 불가한 PFT는 제외한 뒤 FEV1/FVC ≥0.7, FVC (%) ≥80 기대치일 때 정상, FEV1/FVC <0.7 기대치일 때 폐쇄성 폐 기능 패턴, FEV1/FVC ≥0.7, FVC (%) <80일 때 제한성 폐 기능 패턴의 세 그룹으로 나누어 정의했다.[23]

Table 1. Characteristics of study population

Variable	WBC quartiles (cells/μL)				
	Q1 (3,000–4,970)	Q2 (4,980–5,880)	Q3 (5,890–6,920)	Q4 (6,930–10,000)	P-value*
Unweighted number	2,141	2,102	2,106	2,115	
Sex, male	30.0 (1.3)	45.1 (1.5)	56.3 (1.4)	62.2 (1.3)	<0.001
Age (y)	46.7±0.5	44.5±0.5	44.3±0.5	42.0±0.5	<0.001
Body mass index (kg/m^2)	23.3±0.1	23.8±0.1	24.4±0.1	25.0±0.1	<0.001
Waist circumference (cm)	23.3±0.1	23.8±0.1	24.4±0.1	25.0±0.1	<0.001
Smoking status					<0.001
Current smoker	10.7 (0.8)	20.8 (1.3)	29.0 (1.4)	42.7 (1.5)	
Ex-smoker	20.6 (1.1)	20.8 (1.2)	24.6 (1.3)	18.4 (1.0)	
Non-smoker	68.7 (1.3)	58.4 (1.5)	46.4 (1.4)	38.9 (1.4)	
High risk drinking	6.1 (0.7)	9.6 (0.9)	10.0 (0.9)	14.0 (1.0)	<0.001
Regular exercise	27.7 (1.3)	28.0 (1.4)	24.7 (1.3)	26.2 (1.4)	0.253
MBP (mmHg)	88.2±0.4	89.7±0.4	91.0±0.4	91.4±0.3	<0.001
Total cholesterol (mmol/L)	182.7±1.0	186.0±1.0	189.8±1.0	191.0±1.1	<0.001
Triglyceride (mmol/L)	111.3±2.6	132.0±3.1	149.9±3.8	167.8±4.0	<0.001
HDL-cholesterol (mmol/L)	52.2±0.4	50.5±0.4	48.5±0.4	47.0±0.4	<0.001
HTN medication	12.6 (0.8)	13.3 (0.8)	14.3 (0.9)	13.6 (0.8)	0.536
DM treatment	3.0 (0.4)	4.0 (0.5)	5.9 (0.6)	6.2 (0.5)	<0.001
Dyslipidemia medication	2.2 (0.3)	2.9 (0.3)	2.6 (0.3)	2.9 (0.4)	0.543
Pulmonary function test					0.020
Obstructive pattern	5.8 (0.7)	7.4 (0.8)	7.4 (0.7)	8.3 (0.8)	
Restrictive pattern	10.6 (1.1)	8.3 (0.9)	10.9 (0.9)	12.3 (1.1)	
Normal pattern	83.6 (1.3)	84.3 (1.2)	82.5 (1.2)	79.4 (1.3)	

Data are presented as mean±standard error (range) or number (%).
WBC, white blood cell; MBP, mean blood pressure; HDL, high density lipoprotein; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus.
*P-values: calculated using a weighted two sample general linear regression analysis or chi-square test.

3. 통계 분석

제4기 국민건강영양조사 자료는 다단계 층화 집락 추출 방식을 적용한 자료로써 본 연구에서는 층화 변수와 조사구를 지정하고 PFT 가중치를 사용하여 표본이 대한민국 국민을 대표할 수 있도록 통계 분석하였다.

WBC 사분위에 따른 연구 대상 군의 기본 특성을 확인하기 위해 연속 변수는 가중치를 적용한 일반 선형 회귀 모델을 통해 분석하였고, 명목 변수는 가중치를 적용한 교차 분석을 통해 분석하였다. WBC와 FEV1 (%) 기대치, FEV1/FVC와의 상관관계를 분석하기 위해 성별, 나이, 체질량지수(body mass index, BMI)를 보정하여 가중치를 적용한 편상관분석을 시행하였다. WBC를 사분위로 나눈 군에 따른 비정상 PFT의 연관성을 알아보고자 성별, 연령, BMI, 허리둘레, 흡연 상태, 고위험 음주 상태, 정기적 운동 여부, 평균 혈압, 혈청 공복 혈당, 총 콜레스테롤 수치, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 고혈압약 복용 유무, 당뇨병 치료 유무, 이상지혈증약 복용 유무를 보정하여 가중치를 적용한 다항 로지스틱 회귀분석(multi-nominal logistic regression analysis)을 통해 오즈비(odds ratio, ORs)와 95% 신뢰구간(95% confidence intervals, CIs)를 구하였다. 모든 통계 분석은 복합 표본 분석을 사용하였다.

통계적 유의성은 P-value<0.05인 경우 유의한 것으로 정의하였고, 모든 통계 분석은 SPSS 소프트웨어(ver. 23.0 for windows; IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다.

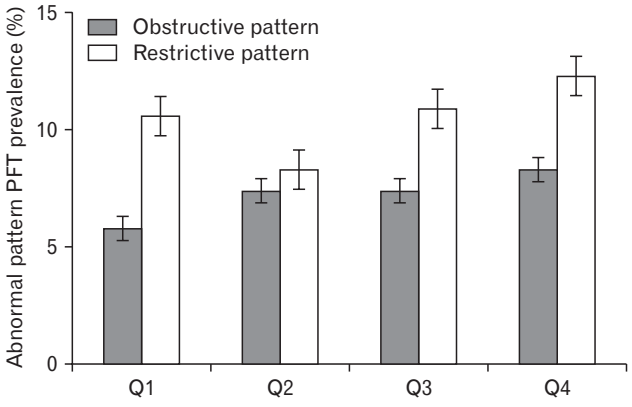

Figure 2. Abnormal PFT patterns prevalence (%) according to WBC count quartile. Q1: 3,000–4,970 cells/μL, Q2: 4,980–5,880 cells/μL, Q3: 5,890–6,920 cells/μL, Q4: 6,930–10,000 cells/μL.
PFT, pulmonary function test; WBC, white blood cell.

결 과

WBC 사분위가 증가할수록 남성 비율, 허리둘레, 체질량지수, 현재 흡연자군, 고위험 음주군, 평균 혈압, 총 콜레스테롤, 중성지방, 당

Table 2. FEV1 (%), FEV1/FVC according to WBC count quartiles

Variable	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
FEV1 (%)	93.5±0.4	92.9±0.3	92.5±0.3	91.1±0.4	<0.001
FEV1/FVC	0.81±0.00	0.81±0.00	0.81±0.00	0.80±0.00	0.070

Values are presented as mean±standard error (range).
FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; WBC, white blood cell.

Table 3. Odds ratio and 95% confidence intervals for abnormal PFT patterns according to WBC count quartiles by multi-nominal logistic regression analysis

Model	WBC count quartiles (cells/μL)				
	Q1	Q2	Q3	Q4	P-value
Model 1					
Normal	Reference				0.012
Restrictive pattern	1	0.996 (0.752–1.320)	1.111 (0.851–1.452)	1.324 (1.028–1.706)	
Obstructive pattern	1	1.228 (0.927–1.627)	1.314 (0.986–1.752)	1.583 (1.204–2.082)	
Model 2					
Normal	Reference				0.013
Restrictive pattern	1	0.983 (0.734–1.315)	1.069 (0.809–1.413)	1.332 (1.007–1.761)	
Obstructive pattern	1	1.202 (0.885–1.632)	1.310 (0.954–1.798)	1.630 (1.203–2.209)	
Model 3					
Normal	Reference				0.012
Restrictive pattern	1	0.987 (0.737–1.312)	1.066 (0.803–1.413)	1.329 (1.001–1.766)	
Obstructive pattern	1	1.196 (0.877–1.630)	1.338 (0.968–1.848)	1.670 (1.224–2.280)	

Values are presented as odds ratio (95% confidence interval).
Model 1: unadjusted, Model 2: adjusted for age, sex, BMI, WC, alcohol, smoking, regular exercise, HTN medication, DM medication, dyslipidemia medication, Model 3: adjusted for age, sex, BMI, WC, alcohol, smoking, regular exercise, HTN medication, DM medication, dyslipidemia medication, MBP, serum fasting glucose, total cholesterol, triglyceride, HDL-cholesterol.
PFT, pulmonary function test; WBC, white blood cell; BMI, body mass index; WC, waist circumference; HTN, hypertension; DM, diabetes mellitus; MBP, mean blood pressure; HDL, high density lipoprotein.

뇨병 약을 복용하는 경우가증가하였고, 나이, 고밀도지단백 콜레스테롤은 감소하였다(Table 1). 폐 기능에 따라 정상군, 폐쇄성 폐 기능 패턴 그룹, 제한성 폐 기능 패턴 그룹으로 나누고 WBC 사분위에 따라 카이제곱 검정을 하여 백분위 수를 구하였을 때, 폐쇄성 폐 기능 패턴 그룹은 Q1 5.8%±0.7%, Q2 7.4%±0.8%, Q3 7.4%±0.7%, Q4 8.3%±0.8%로 WBC 사분위 수에 따라 차이를 보였고, 제한성 폐 기능 패턴 그룹은 Q1 10.6%±1.1%, Q2 8.3%±0.9%, Q3 10.9%±0.9%, Q4 12.3%±1.1%을 보여 WBC 사분위수에 따라 각 군에 해당하는 백분위 수의 유의한 차이를 나타내었다(P-value=0.020, Figure 2). 또한, WBC와 FEV1(%)와 FEV1/FVC의 관련성을 알아보기 위해 성별, 나이와 BMI를 보정 후 편상관분석 했을 때 모두 음의 상관관계(FEV1 (%), r=-0.08, P-value<0.001, FEV1/FVC; r=-0.06, P-value<0.001)를 나타내었다. WBC 사분위 증가에 따른 FEV1 (%), FEV1/FVC 값을 일반 선형 회귀분석했을 때 WBC 개수가 증가함에 따라 FEV1 값이 유의하게 감소하였고 FEV1/FVC는 WBC의 가장 큰 사분위수에서 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다(Table 2). WBC 사분위에 증가에 따른 폐쇄성 폐 기능 패턴, 제한성 폐 기능 패턴이 생길 오즈비를 확인하기 위해 성별, 연령, BMI, 허리둘레, 흡연 여부, 고위험 음주 여부, 정기적 운동 여부, 평균 혈압, 혈청 공복 혈당, 총 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백 콜레스테롤, 고혈압약과 고지혈증약 복용 여부, 당뇨병 치료 여부를 보정한 후 다항 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다. 백혈구의 수가 가장 작은 Q1을 기준으로 하였을 때 Q4에서 폐쇄성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비는 1.670 (1.224–2.280)였고, 제한성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비는 1.329 (1.001–1.766)를 나타냈다(Table 3). 또한, Q1에 비해 Q4에서 폐쇄성 폐 기능 패턴의 오즈비가 제한성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비보다 유의하게 높았다(P-value=0.012).

고 찰

본 연구에서는 제4기 국민건강영양조사 자료를 분석하였을 때 WBC 사분위 수가 증가함에 따라 FEV1 (%)이 유의하게 감소하였고, 백혈구의 수가 가장 작은 Q1에 비해 Q4에서 폐쇄성 폐 기능 패턴, 제한성 폐 기능을 보일 오즈비가 모두 증가하였으며, 특히 폐쇄성 폐 기능 패턴의 오즈비가 제한성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비보다 유의하게 높음을 확인하였다.

기존 염증 지표와 폐 기능 검사와의 관계를 알아보기 위해 Aronson 등[24]은 C반응 단백과 폐 기능을 나타내는 FEV1 (%)의 음의 상관관계를 확인하였고,[25] Yang 등[19]은 미국 국민건강영양조사 자료를 활용하여 WBC와 FEV1 및 FEV1/FVC의 음의 관계를 확인한 연구가 있었다. 하지만 대표 인구집단을 대상으로 한 연구가 많지 않았고, 폐쇄성 폐 기능 패턴, 제한성 폐 기능 패턴을 나누어 염증과의 관련성을 본 연구는 거의 없었다.

본 연구에서도 백혈구 사분위 증가에 따라 FEV1 (%)가 감소하는 것을 확인할 수 있었고, 폐쇄성 폐 기능 패턴, 제한성 폐 기능 패턴이 증가하는 양상을 보였다. 또한, 폐쇄성 폐 기능 패턴의 오즈비가 제한성 폐 기능 패턴의 오즈비보다 높은 것을 확인할 수 있었다. 이에 대한 정확한 메커니즘을 본 연구를 통해 규명하기는 어렵지만 가능한 설명 기전은 다음과 같다. COPD의 원인 물질로 잘 알려져 있는 담배를 포함한 자극성 물질이 상피세포 활성화를 통해 IL-4, IL-5와 호산구를 순차적으로 활성화시키고 transforming growth factor-β 를 통해 섬유아세포를 활성화시켜 폐 섬유화를 일으키며, 대식세포를 자극하여 CXC-chemokine ligand (CXCL)-8과 CXCL-1을 통해 중성구와 단핵구를 끌어당겨 프로테아제를 통해 폐 실질을 파괴하고 점액을 과분비시키는 작용을 유도하여 폐쇄성 폐 질환의 발생을 증가시키고 과도한 사이토카인으로 전신 염증 반응이 발생하여 이는 다시 폐의 염증 반응을 증폭시킬 수 있다.[26] 이외에도 COPD 환자의 기관지 조직 검사에서 염증과 관련하여 증가된 림프구, 중성구, 대식세포가 발견되었고, COPD의 발생단계에서 선천성 면역의 활성화로 인한 수지상 세포와 사이토카인의 작용에 의해 중성구와 대식세포가 증가하고 후천성 면역의 활성화로 림프구 증가하는 것을 원인으로 들 수 있다. 기존의 연구들은 대부분 COPD 환자에서 IL-6, IL-18 등의 사이토카인들과 염증반응의 관련성을 보았다면,[26] 본 연구에서는 천식, COPD가 발생하지 않은 대상에서도 염증 지표인 WBC 증가에 따라 폐 기능 감소를 확인할 수 있었다.[15,27-30]

이 연구는 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째, 국민 건강 영양 조사는 단면적 연구 자료로써 WBC 사분위와 비정상 PFT 결과의 연관성을 확인할 수 있었지만, 원인-결과 관계를 알 수가 없었다. 두 번째, 국민건강 영양 조사의 WBC 항목은 세부 분류가 없어 과립구, 단핵구, 림프구, 호산구, 호중구 별로 폐 기능 검사 결과에 어떤 차이가 있는지 분석할 수 없어 향후 WBC 분류를 포함하여 다양한 염증 지표와 PFT와의 관련성에 대한 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 세 번째, C반응단백 자료가 없어 C반응 단백과 백혈구 중 어느 지표가 폐 기능 검사 결과와 더 연관되는지 비교가 불가하였다. 네 번째, 2007년부터 2008년 2월 15일까지 혈액 검사 분석 기계와 2008년 2월 20일부터 2009년까지 혈액 검사 분석 기계가 달라 측정 바이어스가 발생했을 수 있다.

이러한 여러 제한점에도 불구하고 본 연구는 저자들이 아는 한 국민건강영양조사 자료를 이용하여 첫 번째로 1차 의료 환경에서 쉽게 검사가 가능한 WBC 염증 수치와 폐 기능의 음의 상관관계를

보았으며, 천식이나 COPD가 없는 경우라도 염증의 증가에 따라 폐 기능이 감소하였으며, 특히 제한성 폐 기능에 비해 폐쇄성 폐 기능 패턴이 증가하는 오즈비가 더 큰 것을 알 수 있었다.

향후 WBC를 비롯한 염증 수치의 증가가 천식이나 COPD의 발생에 앞서 폐 기능 저하를 예측할 수 있는 생체 지표로서의 유용성이 있는지 알아보기 위해서는 대규모의 전향적 연구와 더불어 메커니즘 연구가 더 필요할 것으로 사료된다.

감사의 글

This study was supported by a 2013 Faculty Research Grant fom Yonsei University College of Medicine (6-2013-0021) and the Bio & Medical Technology Development Program, through the National Research Foundation of Korea funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (NRF-2013M3A9B6046416).

요 약

연구배경: 전신 염증은 폐 기능 손상과 관련이 있다고 알려져 있기에 염증 지표인 백혈구 수치와 폐 기능의 관련성을 알아보고 폐 기능을 정상, 폐쇄성 패턴, 제한성 패턴으로 나누어 백혈구와의 관련성에 차이가 있는지 알아보고자 한다.

방법: 2007–2009년 한국 국민건강영양조사 자료를 이용해 만성폐질환이 없고 정상 백혈구 수치 범위에 있으면서 폐 기능 검사를 확보할 수 있는 남녀 8,464명을 연구 대상으로 하였다. 백혈구 수치는 사분위에 따라 네 군으로 나누고, 폐 기능 검사는 정상, 폐쇄성 패턴, 제한성 패턴으로 나누었다. 혼란 변수를 보정한 후 가중치를 적용한 다항 로지스틱 회귀분석으로 오즈비를 구하여 백혈구 수 증가에 따라 폐쇄성/제한성 폐 기능 패턴이 증가하는지 알아보았다.

결과: 백혈구 수가 증가함에 따라 FEV1 값이 의미있게 감소하였고 백혈구의 수가 가장 작은 Q1에 비해 Q4에서 폐쇄성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비는 1.670 (1.224–2.280), 제한성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비는 1.329 (1.001–1.766)였다. Q1에 비해 Q4에서 폐쇄성 폐 기능 패턴의 오즈비가 제한성 폐 기능 패턴을 보일 오즈비 보다 유의하게 높았다(P-value=0.012).

결론: 천식, 만성 폐쇄성 폐질환이 없는 한국 성인에서 염증 지표인 백혈구가 증가할수록 폐 기능이 감소하였고, 폐쇄성 폐 기능 패턴/제한성 폐 기능 패턴이 모두 증가하였으나 특히 폐쇄성 폐 기능 패턴이 유의하게 증가하였다. 향후 백혈구가 폐 기능을 예측하는 지표로서의 가능성을 예측하기 위해 대규모의 전향적 연구와 메커니즘 연구가 필요할 것으로 보인다.

중심단어: 백혈구; 폐 기능 검사; 염증

REFERENCES

1. Kang KS, Na SO, Yu YB, Shin JH. The quality of life in COPD patients according to gender: based on the 4th Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Korean Acad Community Health Nurs 2015; 26: 61-8.
2. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. Eur Respir J 2012; 40: 1324-43.
3. Korotzer B, Ong S, Hansen JE. Ethnic differences in pulmonary function in healthy nonsmoking Asian-Americans and European-Americans. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1101-8.
4. Choi JK, Paek D, Lee JO. Normal predictive values of spirometry in Korean population. Tuberc Respir Dis 2005; 58: 230-42.
5. Ra SW, Oh JS, Hong SB, Shim TS, Lim CM, Koh YS, et al. Effect of the changing the lower limits of normal and the interpretative strategies for lung function tests. Tuberc Respir Dis 2006; 61: 129-36.
6. Johannson KA, Balmes JR, Collard HR. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? Chest 2015; 147: 1161-7.
7. Garshick E, Stolzmann KL, Gagnon DR, Morse LR, Brown R. Systemic inflammation and reduced pulmonary function in chronic spinal cord injury. PM R 2011; 3: 433-9.
8. Faner R, Gonzalez N, Cruz T, Kalko SG, Agustí A. Systemic inflammatory response to smoking in chronic obstructive pulmonary disease: evidence of a gender effect. PLoS One 2014; 9: e97491.
9. Shankar A, Klein BE, Klein R. Relationship between white blood cell count and incident hypertension. Am J Hypertens 2004; 17: 233-9.
10. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, Mori H, Mito K, Okubo M, et al. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2004; 27: 491-6.
11. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, Mykkänen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). Circulation 2000; 102: 42-7.
12. Veronelli A, Laneri M, Ranieri R, Koprivec D, Vardaro D, Paganelli M, et al. White blood cells in obesity and diabetes: effects of weight loss and normalization of glucose metabolism. Diabetes Care 2004; 27: 2501-2.
13. Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, Paik MC, Sacco RL. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness : the northern manhattan stroke study. Stroke 2001; 32: 842-9.
14. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax 2004; 59: 574-80.
15. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. Immunity 2005; 23: 479-90.

16. Wouters EF, Reynaert NL, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic and local inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease: is there a connection? Proc Am Thorac Soc 2009; 6: 638-47.
17. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. BMJ 2000; 321: 199-204.
18. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 626-32.
19. Yang HF, Kao TW, Wang CC, Peng TC, Chang YW, Chen WL. Serum white blood cell count and pulmonary function test are negatively associated. Acta Clin Belg 2015; 70: 419-24.
20. Fernández JA, Prats JM, Artero JV, Mora AC, Fariñas AV, Espinal A, et al. Systemic inflammation in 222.841 healthy employed smokers and nonsmokers: white blood cell count and relationship to spirometry. Tob Induc Dis 2012; 10: 7.
21. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations among oral hygiene behavior and hypertension prevalence and control: the 2008 to 2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. J Periodontol 2015; 86: 866-73.
22. Tatsukawa Y, Hsu WL, Yamada M, Cologne JB, Suzuki G, Yamamoto H, et al. White blood cell count, especially neutrophil count, as a predictor of hypertension in a Japanese population. Hypertens Res 2008; 31: 1391-7.
23. Eom SY, Kim H. Reference values for the pulmonary function of Korean adults using the data of Korea National Health and Nutrition Examination Survey IV (2007-2009). J Korean Med Sci 2013; 28: 424-30.
24. Aronson D, Roterman I, Yigla M, Kerner A, Avizohar O, Sella R, et al. Inverse association between pulmonary function and C-reactive protein in apparently healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 626-32.
25. Kalhan R, Tran BT, Colangelo LA, Rosenberg SR, Liu K, Thyagarajan B, et al. Systemic inflammation in young adults is associated with abnormal lung function in middle age. PLoS One 2010; 5: e11431.
26. Barnes PJ. The cytokine network in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Cell Mol Biol 2009; 41: 631-8.
27. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. J Biol Chem 2007; 282: 26369-80.
28. Préfontaine D, Lajoie-Kadoch S, Foley S, Audusseau S, Olivenstein R, Halayko AJ, et al. Increased expression of IL-33 in severe asthma: evidence of expression by airway smooth muscle cells. J Immunol 2009; 183: 5094-103.
29. McKeever T, Saha S, Fogarty AW. The association between systemic inflammatory cellular levels and lung function: a population-based study. PLoS One 2011; 6: e21593.
30. Kim SW, Rhee CK, Kim KU, Lee SH, Hwang HG, Kim YI, et al. Factors associated with plasma IL-33 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017; 12: 395-402.