Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 39, No. 5, October, 1992

□ 원 저 □

기관지 천식 환자에서 히스타민 기관지유발검사후 말초혈액 호산구수의 변화*

가톨대학교 의과대학 내과학교실

김치홍 · 김영균 · 권순석 · 김관형
한기돈 · 문화식 · 송정섭 · 박성학

= **Abstract** =

The Change of Peripheral Eosinophil Count after Bronchial Provocation with Inhaled Histamine in Bronchial Asthmatics

Chi Hong Kim, M.D., Young Kyoon Kim, M.D., Soon Seog Kwon, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D. Ki Don Han, M.D., Hwa Sik Moon, M.D., Jeong Sup Song, M.D. and Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Background: Recently, bronchial provocation of the airway of atopic asthmatic subjects with inhaled allergen has been shown to produce an initial peripheral blood eosinopenia followed by an eosinophilia occurring approximately 12 to 18 hrs after the challenge. However there are few studies about the change of peripheral eosinophil count (PEC) after bronchial provocation with nonspecific stimuli such as histamine or methacholine. Interestingly our preliminary study demonstrated a notable change of PEC during bronhial provocation with inhaled histamine in some asthmatic subjects. This study was designed to reevaluate our preliminary data and to further investigate the change of PEC during as well as after bronchial provocation with inhaled histamine in bronchial asthmatics.

Methods: Sixteen asthmatic subjects participated in this study. Bronchial provocation with inhaled histamine was done between 9 AM and 12 MD. Blood samplings for PEC were done with 5 minutes intervals during the procedure, and repeated at 1 hour, 2 hours, 4 hours, 8 hours, 24 hours, and 48 hours after the procedure.

Results: The results were as follows;

1) The patients were divided into two groups characterized by each pattern in the change of PEC during the procedure. A group (11 of sixten, group I) showed an increasing pattern of PEC and another group (5 of sixteen, group II) showed a decreasing pattern of PEC during the procedure.

2) Group I demonstrated a tendency to maintain continuously higher level of PEC than the baseline value until 48 hours after the procedure.

3) Group II demonstrated a tendency to maintain continuously lower level of PEC than the baseline value until 48 hours after the procedure.

4) There were no significant differences in their clinical parameters including baseline eosinophil count, baseline FEV_1, PC_{20} of histamine, and serum IgE level between group I and group II.

Conclusion: Our results suggest that the change of PEC produced by inhaled histamine in asthmatic subjects is much different from that produced by inhaled allergen, and that each patient may have

*본 논문은 1992년도 가톨릭 중앙의료원 학술연구 조성비로 이루어 졌음.

their individual characteristics in the change of PEC in response to bronchial provocation with inhaled histamine. Alternatively these findings suggest that eosinophils may be partially involved in the early asthmatic reaction.

Key Words: Histamine, Bronchial provocation, Peripheral eosinophil count

서 론

기관지천식의 병인에는 기관지 염증 및 부종이 관련되어 있으며[1,2], 이에는 염증 세포들이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[3~6]. 히스타민이나 메타콜린에 대한 비특이적 기도과민반응은 기관지 천식의 특징으로서[7~10] 이는 주로 비만세포로 부터 유리되는 전구 매개물질에 의해 일어나는 것으로 추측되고 있다[11]. 한편 알레르기성 기관지천식 환자에서는 알레르겐을 이용한 기관지유발검사시 조기 및 후기 천식반응의 이중반응이 나타나고[12], 이들중 후기 천식 반응은 주로 염증세포들의 작용에 의한 것이며[13~17], 특히 말초혈액과 기도 조직내의 호산구 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다[6,18~26]. 최근 알레르기성 기관지천식 환자에서 알레르겐 기관지유발검사시 초기에는 말초혈액 호산구수의 감소가 있으나 나중에는 오히려 증가된다는 보고가 있어[27], 기도 조직 및 말초혈액내의 호산구수의 변화가 기관지 천식의 병태생리와 관련이 있음을 시사해주고 있다. 그러나 히스타민이나 메타콜린 흡입등의 비특이적 자극에 의한 기관지유발시에 나타나는 말초혈액 호산구수 변화에 대해서는 아직 연구가 불충분하다. 이에 대해 저자들은 예비적으로 몇몇 천식 환자들을 대상으로 히스타민 기관지유발검사후 기도수축이 일어날때까지 말초혈액 호산구를 단계적으로 측정해본 결과, 호산구수가 증가하는 환자군과 감소하는 환자군이 있음을 초록으로 이미 발표한바 있다. 따라서 본연구에서는 저자들의 이러한 예비연구 결과를 재검토하고, 히스타민 기관지유발검사중에 나타난 말초혈액 호산구수의 변화가 검사후에는 어떤 경과를 밟게 되는지를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

노력성 1초 호기량이 예측치의 70% 이상이고 임상적으로 안정상태에 있는 16명(여자 : 7명, 남자 : 9명, 평균연령 : 46.8세)의 기관지 천식 환자들을 대상으로 하였고, 말초혈액 호산구수나 히스타민 기관지유발검사에 영향을 줄수 있는 스테로이드제제나 disodium cromoglycate를 사용하고 있는 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

히스타민 기관지유발검사는 Devilbiss nebulizer와 Dosimeter를 이용하여 Chai 등에 의한 방법[28]으로 하였으며, 검사시간은 호산구의 일중변동을 고려하여 오전 9시에서 정오 사이로 하였다. 사용중인 모든 약제는 검사하기 최소 24시간 전에 미리 중단하였다. 호산구수 측정을 위한 말초정맥혈 채취는 히스타민 기관지유발검사전 및 검사후 노력성 1초 호기량(FEV_1)이 기저치의 20% 이상 감소할때(이하 "기도수축"으로 약함)까지는 5분간격으로 시행하고, 그다음에는 1시간, 2시간, 4시간, 8시간, 24시간 및 48시간후에 각각 시행하였다.

3. 비교 및 관찰

말초혈액 호산구수의 변화는 각 측정치와 기저치와의 차이를 기저치에 대한 백분율로 환산하여 %증가 혹은 %감소로 표시하였다. 비교 및 관찰은 우선 히스타민 기관지 유발후 기도수축이 일어나기 직전의 호산구수를 기저치와 비교하여 그 증감을 기준으로 환자군을 분류한 후, 각 환자군간의 임상자료들(말초혈액 호산구수 기저치, FEV_1 기저치, 히스타민 유발농도(PC_{20} of histamine), 혈청 IgE 양)을 비교분석하고, 각 환자군에서 기도수축전의 호산구수 변화가 기도수축후에는 어떤 경과를 나타내는지를 관찰하였다.

결 과

1) 히스타민 기관지유발검사중의 말초혈액 호산구수 변화를 기준으로 관찰하였을때, 11명(group I)은 기도수축 직전에 기저치보다 증가하는 양상을 보였고, 나머지 5명(group II)은 기도수축 직전에 기저치보다 감소

하는 양상을 보임으로써, 저자들의 예비연구 결과를 다시 확인할 수 있었다(Fig. 1).

2) Group I에 속한 환자들은 모두 기도수축 후에도 계속 호산구수가 기저치보다 증가된 상태로 유지되는 양상을 보였다(Fig. 1).

3) Group II에 속한 환자들은 대부분 기도수축 후에도 계속 호산수구가 기저치보다 감소된 상태로 유지되는 양상을 보였다(Fig. 1).

4) Group I과 group II 간의 말초혈액 호산구수 기저치, FEV_1 기저치, 히스타민 유발농도 및 혈청 IgE 양에는 의미있는 차이가 없었다(Table 1).

고 안

알레르기성 기관지천식 환자에서 알레르겐 흡입후 시간별로 시행한 기관지폐포 세척액 연구에서 보면, 후기 천식반응시에 일차적으로 호중구가 기관지내로 유입된 후, 곧 이어 호산구가 현저히 증가됨을 관찰할수 있는데, 이는 기도내 호산구의 증가가 후기 천식반응시에 나타나는 폐기능 장애와 밀접한 관련이 있음을 시사한다[13,24,29]. 또한 Pelikan은 알레르겐으로 비점막유발검사(nasal provocation)를 시행하면 30분내에 비점막분비물내에 호산구가 증가됨을 보고하였고[30], Wihl과 Mygind 등은 알레르겐 자극후 30분내에 혈관주위에 호산구가 증가됨을 보고하였는데[31], 이는 호산구의 이동에 관여하는 어떤 화학주성 인자가 존재함을 시사하는 소견으로 생각된다. 따라서 이러한 호산구의 조직내로의 이동은 결국 말초혈액 호산구수에 어떤 영향을 미칠 것이라는 추측을 자연히 할수 있다. 이에 대해서는 알레르겐 흡입에 의한 기관지유발검사시 초기에는 말초혈액 호산구수의 감소가 있으나 12~18시간 후에는 말초혈액 호산구수가 다시 증가한다는 보고가 있는데[32], 이러한 현상은 알레르겐 흡입에 의한 조기 천식반응시에 활성화된 비만세포등으로부터 어떤 호산구 화학주성 인자가 유리되어 말초혈액 호산구를 기관지내로 유입시키기 때문에[11] 초기에는 말초혈액 호산구수가 감소하며, 이에 대한 보상반응으로 골수로부터의 호산구 생성이 서서히 증가되어 후기에는 말초혈액 호산구수가 다시 증가하는 것으로 추측되고 있다. 그러나 단순히 말초혈액 호산구수의 감소 자체가 골수로부터의 호산구 생성을 증가시키는 요인으로 작용하는지, 아니면 어떤 다른 요인이 작용하는지에 대해서는 아직 불확실하다.

이상과 같이 알레르겐 흡입에 의한 기관지유발검사시 말초혈액 호산구수의 변화에 대해서는 어느정도 연구가 진행되어 있으나, 히스타민이나 메타콜린등의 비특이적 자극에 의한 기관지유발검사시 말초혈액 호산구수의 변화에 관한 연구는 별로 없다. 이는 히스타민이나 메타콜린 기관지유발검사의 주목적이 이들 비특이적 자극에 대한 직접적인 기관지과민반응을 관찰하는 것이며, 히스타민이나 메타콜린이 다른 세포들의 화학주성에 미치는

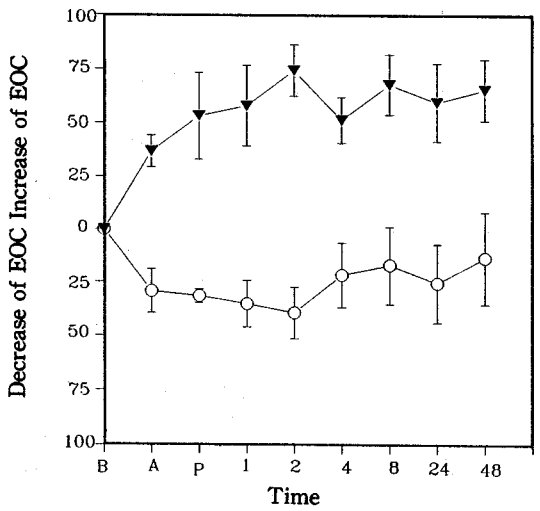

Fig. 1. The Change of Eosinophil during and after Histamine Bronchoprovocation
*B: Baseline
*A: Time at previous concentration of PC20FEV1 Histamine
*P: Time at PC20FEV1 Histamine
*EOC: Eosinophil count

Table 1. Comparison Between Group I and Group II

	Basal PEC	Basal FEV_1	PC_{20} histamine	IgE
Group I	424.7 ± 337.1	85.0 ± 10.8	2.52 ± 2.09	503.8 ± 416.4
Group II	425.4 ± 350.8	82.6 ± 10.7	2.04 ± 1.27	482.0 ± 230.8

영향에 대해서는 잘 알려져 있지 않기 때문으로 생각된다. 하지만 비특이적 자극인 면화포 추출물(Cotton Bract Extract, CBE) 흡입에 의한 기관지유발시에 4분내에 기관지폐포 세척액내의 히스타민 농도가 증가되고 8분내에 호산구와 비만세포가 증가 된다는 보고[33]등이 있는 것으로 미루어보아, 히스타민 자체가 다른세포들에 대한 화학주성 인자로도 작용할 가능성을 추측할 수 있다. 이에 대해 저자들은 예비적으로 몇몇 기관지천식 환자들을 대상으로 히스타민 기관지유발검사를 실시한 후 기도수축이 일어날때까지 말초혈액 호산구수를 단계별로 측정해본 결과, 호산구수가 점차로 증가하는 환자군와 오히려 감소하는 환자군이 있다는 흥미로운 결과를 얻은 바 있다. 이러한 결과는 본 연구에서 재확인되었으며, 본 연구에서 나타난 보다 흥미로운 결과는 히스타민 기관지유발검사중에 말초혈액 호산구수가 증가되는 경향을 보였던 환자들은 검사가 끝난 이후 48시간까지 호산구수가 증가된 상태로 계속 유지되며, 히스타민 기관지유발검사중에 말초혈액 호산구수가 감소되는 경향을 보였던 환자들은 검사가 끝난 이후 48시간까지 호산구수가 감소된 상태로 계속 유지되는 현상이다. 이러한 현상에 대해서는 흡입된 히스타민이 직접적으로 말초혈액내의 호산구 분포 및 골수에서의 호산구 생성을 조절하는 인자로 작용하였을 가능성과, 흡입된 히스타민이 기도내의 다른 기존세포들에 영향을 미쳐서 그세포들로부터 유리된 어떤 인자가 간접적으로 이를 조절하였을 가능성 모두를 생각할 수 있다. 이에대한 지금까지의 보고들을 살펴보면 히스타민이 호산구에 대한 직접적인 화학주성 인자로 작용한다는 주장[34]과 히스타민이 비만세포의 탈과립을 유도하여 이로부터 유리되는 호산구 화학주성 물질(eosinophil chemotaxin)이 기도내 호산구 유입에 많은 영향을 미친다는 주장[35]이 있다. 그러나 히스타민이 직접 골수에 어떤 영향을 미친다는 보고는 아직 없으며, 이에 대해서는 향후 연구해 볼만한 과제로 생각된다. 한편 히스타민 흡입에 의해 다른세포들로부터 유리되는 물질들중 호산구의 화학주성이나 골수로부터의 호산구 생성에 관여할 가능성이 있는 매개물질로는 최근 관심이 집중되고 있는 cytokine 들을 생각할 수 있겠으나, 정말 이들이 관여하는지, 관여한다면 구체적으로 어떤 종류의 cytokine이 작용하는지에 대해서는 향후 규명되어야 할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 가장 관심을 불러 일으키는 점은, 같은 히스타민 흡입 자극에 대해서 말초혈액 호산구수의 반응이 서로 반대되는 두 환자군이 있다는 사실이다. 이는 환자에 따라 히스타민 흡입에 대한 생체환경의 반응이 처음부터 서로 다를뿐 아니라, 히스타민 흡입에 의해 한번 영향을 받은 생체환경은 장시간 그대로 지속될 수 있음을 의미하지만, 보다 확실한 규명이 필요할 것으로 생각된다. 이를 규명하기 위해 저자들은 히스타민 기관지유발검사후 말초혈액중의 호산구수뿐만 아니라, 호산구의 활성도를 추측할수 있는 ECP(eosinophilic cationic protein), MBP (major basic protein)등과 비만세포의 활성도를 추측할수 있는 histamine, tryptase 및 호산구의 화학주성 및 생성에 관여하는 것으로 알려진 여러가지 cytokine 들에 대해서 연구해볼 계획이다. 또한 저자들은 본 연구를 통해, 지금까지 주로 후기 천식반응에 관련하는 것으로 알려진 호산구가, 조기 천식반응에도 어느정도 관련할 것이라는 것을 추측할 수 있었다.

요 약

연구배경 : 최근 알레르겐 흡입을 이용한 기관지유발검사시 말초혈액 호산구수의 변화가 있음이 알려져 있고, 이는 기도 조직내로의 호산구 유입과 관련이 있음이 밝혀졌다. 그러나 히스타민이나 메타콜린 흡입과 같은 비특이적 자극에 의한 기관지유발시 말초혈액 호산구수의 변화에 대한 연구는 아직 불충분하다. 이에 대해 저자들은 예비적으로 몇몇 천식 환자들을 대상으로 히스타민 기관지유발검사후 기도수축이 일어날때까지 말초혈액 호산구수를 단계적으로 측정해본 결과, 호산구수가 점차로 증가하는 환자군과 반대로 감소하는 환자군이 있음을 관찰하였다. 따라서 본연구에서는 저자들의 이러한 예비연구 결과를 재검토하고, 히스타민 기관지유발검사중에 나타난 말초혈액 호산구수의 변화가 검사후에는 어떤 경과를 밟게 되는지를 관찰하고자 하였다.

방법 : 16명의 천식 환자를 대상으로 히스타민 기관지유발검사를 시행함과 동시에, 검사전 및 검사후 노력성 1초 호기량(FEV_1)이 기저치의 20% 이상 감소할때까지는 5분간격으로, 그다음에는 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 48시간후에 각각 말초혈액 호산구수를 측정하여 그 변화 경과를 관찰하였다.

결과 :

1) 히스타민 기관지유발검사중의 말초혈액 호산구수

변화를 기준으로 관찰하였을때, 11명(group I)은 기도수축 직전에 기저치보다 증가하는 양상을 보였고, 나머지 5명(group II)은 기도수축 직전에 기저치보다 감소하는 양상을 보였다.

2) Group I에 속한 환자들은 모두 기도수축 후에도 계속 호산구수가 기저치보다 증가된 상태로 유지되는 양상을 보였다.

3) Group II에 속한 환자들은 대부분 기도수축 후에도 계속 호산구수가 기저치보다 감소된 상태로 유지되는 양상을 보였다.

4) Group I과 group II 간의 말초혈액 호산구수 기저치, FEV_1 기저치, 히스타민 유발농도 및 혈청 IgE 양에는 의미 있는 차이가 없었다.

결론 : 히스타민 기관지유발검사후 나타나는 말초혈액 호산구수의 변화는 알레르겐 기관지유발검사시와는 다른 양상을 나타내며, 환자에 따라 계속 증가 혹은 감소되는 나름대로의 특징적인 양상을 보이는 것으로 나타났다. 아울러 조기 천식반응에도 호산구가 어느정도 관여할 것으로 추측된다.

REFERENCES

1) Cutz E, Levison H, Cooper DM: Ultrastructure of airways in children with asthma. Histopathology **2**: 407 1978
2) Frigas E, Gleich GJ: The eosinophil and the pathophysiology of asthma. J Allergy Clin Immunol **77**: 527, 1986
3) Kay Ab, Wardlaw AJ, Collins JV, Dunnette S, Gleich GJ: Eosinophil and major basic protein in bronchoalveolar lavage in asthma: Relationship to nonspecific hyperreactivity. J Allergy Clin Immunol **77**:236, 1986
4) Flint KC, Leung KBP, Hudspith BN, Brostoff J, Pearce FL, Johnson NM: Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma: A mechanism for the initiation of antigen specific bronchoconstriction. Br Med J **291**:923, 1985
5) Kirdy JG, Hargreave FE, Gleich GJ, O'Byrne PM: Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis **136**:379, 1987
6) Wardlaw AJ, Dunnetts S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB: Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. Am Rev Respir Dis **137**:62, 1988
7) Cockorft DW, Killian DN, Mellon JJA, Hargreave FE: Bronchial reactivity to inhaled histamine: A method and clinical survey. Clin Allergy **7**:235, 1987
8) Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. J Allergy Clin Immunol **68**: 347, 1981
9) Murray AB, Ferguson AC, Morrison B: Airway responsiveness to histamine as a test for overall severity of asthma in children. J Allergy Clin Immunol **68**:119, 1981
10) Townley RJ, Hopp RJ: Inhalation methods for the study of airway responsiveness. J Allergy Clin Immunol **80**:111, 1988
11) Holgate St, Benyon RC, Howarth PH: Relationship between mediator release from human lung mast cells *in vitro* and *in vivo*. Int Arch Allergy Appl Immunol **77**:47, 1985
12) Pepys J, Hutchcroft BJ: Bronchial provocatin tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Respir Dis **112**:829, 1975
13) De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, Koeter GH, Jansen HM, Sluiter J: Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced asthmatic reactions. Am Rev Respir Dis **131**:373, 1985
14) Lam S, Leriche JC, Kijek K, Phillips D: Effect of bronchial lavage volume on cellular and protein recovery. Chest 88:856, 1985
15) Boschetto P, Zocca E, Milani GF, Licata B, Pivirotto F, Mapp CE: Bronchoalveolar neutrophilia during late, but not early, asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. J Allergy Clin Immunol **77**:244, 1986
16) Metzger WJ, Zavola D, Richerson HB, Moseley P, Iwamota P, Monick Ml: Local allergen challenge and bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic lungs. Am Rev Respir Dis **135**:433, 1987
17) Conzalez MC, Diaz P, Galleguillos FR, Ancic P, Cromwell O, Kay AB: Allergen-induced recruitment of bronchoalveolar helper (OKT_4) and suppressor (OKT_8) T-cells in asthma. Am Rev Respir Dis **136**: 600, 1987
18) Adelroth E, Rosenhall L, Johansson S, Linden M, Venge P: Inflammatory cells and eosinophilic activity in asthmatics investigated by bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis **142**:91, 1990

19) Godard P, Chantreuil J, Damon M: Functional assessment of alveolar macrophages: Comparison of cells from asthmatics and normal subjects. J Allergy Clin Immunol **70**:88, 1982
20) Tomioka M, Ida S, Shindo Y, Isihara T, Takishima T: Mast cells in bronchoalveolar lumen of patients with bronchial asthma. Am Rev Respir Dis **129**:1000, 1984
21) deMonchy JGR, Kauffman HK, Venge P: Bronchoalveolar eosinophilia following allergen induced delayed asthmatic reactions. Am Rev Respir Dis **131**:373, 1985
22) Flint KC, Leung KBP, Hudspith BN, Brostoff J, Pearce FL, Johnson NM: Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma: A mechanism for the initiation of antigen specific bronchoconstriction. Br Med J **291**:932, 1985
23) Diaz P, Gonzalez C, Gallegulios F, Ancic P, Kay AB: Eosiniphils and macrophages in bronchial mucus and bronchoalveolar lavage during allergen induced late-phase reactions. J Alergy Clin Immunol77 (Suppl: 244), 1986
24) Metzger WJ, Richerson HB, Worden K, Monick M, Hunninghake GW: Bronchoalveolar lavage of allergic asthmatic patients following allergen provocation. Chest **86**:477, 1986
25) Cascale TB, Wood D, Richerson HB, et al.: Elevated bronchoalveolar lavage fluid histamine levels in allergic asthmatics are associated with methacholine hyperresponsiveness. J Clin Invest **79**:1197, 1987
26) Kirby JG, Hargreave FE, Gleigh GJ, O'Byrne PM: Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. Am Rev Respir Dis **136**:379, 1987
27) Holgate ST, Roche WR, Church MK. The role of the eosinophil in asthma. Am Rev Respir Dis **143**: S66, 1991
28) Chai H, Farr RS, Froehlich LA: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol **56**:323, 1975
29) Key AB: Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders. Clin Exp Immunol **62**:1, 1985
30) Pelikan Z: The changes in the nasal secretions of eosinophils during the immediate nasal response to allergen challenge. J Allergy Clin Immunol **72**:657, 1983
31) Wihl JA, Mygind N: Studies on the allergen-challenged human nasal mucosa. Acta Otolaryngol (Stockh) **84**:281, 1977
32) Cookson WOCM, Craddock CF, Bensen NK, Durham SR, Falls in blood eosinophils parallel the late asthmativ response. Am Rev Respir Dis (In Press)
33) Cooper JAD, Merrill WW, Buck MG: Kinetics of cellular influx and histamine release in normal human bronchi. Am J Physiol **257**:L277, 1989
34) Clark RA, Gallin JI, Kaplan AP: The selective eosinophil chemotactic activity of histamine. J Exp Med **142**:1462, 1975
35) Lewis RA, Austen KF: Nonrespiratory function of pulmonary cells: The mast cells. Federation Proc **36**:2676, 1987