

6-8세 천식 환아에서 Δ FVC(메타콜린 PC₂₀에서의 강제폐활량의 감소율)와 혈청 호산구 양이온 단백질의 관계

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 동국대학교 의과대학 소아과학교실*, 고려대학교 의과대학 소아과학교실†

서동인 · 유진호* · 유 영† · 김도균 · 강 희† · 고영률

Relationship between Δ FVC(% fall in FVC at the PC₂₀ Dose of Methacholine) and Serum Eosinophil Cationic Protein(ECP) in 6-8 Year Old Children with Asthma

Dong In Suh, M.D., Jinho Yu, M.D.*, Young Yoo, M.D.†, Do Kyun Kim, M.D.
Hee Kang, M.D.† and Young Yull Koh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul,
Department of Pediatrics*, College of Medicine, Dongguk University, Gyeongju,
Department of Pediatrics†, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Purpose : Bronchial hyperresponsiveness(BHR) is considered a hallmark of asthma. Increased levels of eosinophil cationic protein(ECP) have been identified in serum of asthma patients. Several studies have examined the relationship between serum ECP and bronchial responsiveness, expressed as methacholine PC₂₀ in asthmatic patients, with conflicting results. The aims of this study were to examine the relationship between serum ECP and Δ FVC, another index of bronchial responsiveness, which reflects increased maximal airway response.

Methods : Six to 8-year-old children with asthma(n=109) underwent methacholine bronchoprovocation testing. The PC₂₀ dose of methacholine and Δ FVC were calculated for each individual from the methacholine dose response curves. Serum ECP levels and blood total eosinophil counts were also measured.

Results : Serum ECP correlated with Δ FVC(r=0.217, P=0.023), as well as PC₂₀(r=-0.208, P=0.030). However, blood eosinophil counts failed to show any correlations with Δ FVC(r=0.085, P=0.378) or PC₂₀(r=-0.148, P=0.125). Δ FVC did not correlate with PC₂₀(r=-0.079, P=0.417).

Conclusion : Blood eosinophil activation is associated with both components of BHR including increased sensitivity and increased maximal response in 6-8 year old children with asthma.(**Korean J Pediatr 2005;48:1126-1131**)

Key Words : Bronchial hyperresponsiveness, Δ FVC, PC₂₀, Serum ECP, Asthma, Children

서 론

기관지 과반응성(bronchial hyperresponsiveness)은 천식의 주된 특징이다¹⁾. 히스타민이나 메타콜린 같은 기관지수축제의 흡입시, 천식 환자에서는 정상인에 비해 흡입 물질에 대한 양-반응 곡선의 좌측 이동과 최대 반응 고평부(maximal response plateau)의 증가 혹은 소실이 관찰된다²⁾. 이는 기관지 과반응성

이 과민성(sensitivity) 증가와 최대 반응(maximal response) 증가라는 적어도 두 가지 요소로 구성되어 있음을 제시하는 소견이다³⁾. 그동안 임상에서는 기관지 과반응성의 지표로 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 20% 감소를 일으키는 흡입성 작용물질의 농도, 즉 PC₂₀을 흔히 사용하여 왔으나⁴⁾, PC₂₀은 개별 환자에서 임상증상의 악화 혹은 완화를 잘 반영하지 못하였다⁵⁾. 한편 최대 반응 고평부와 천식의 임상증상과의 상관관계는 직접적으로 규명되지 않았는데, 이는 최대 반응 고평부를 직접 측정하는 방법이 FEV₁의 과다한 감소를 유발할 우려가 있어 실제적이지 않기 때문이다. 한편 Gibbons 등⁶⁾은 FEV₁이 20% 감소하는 시점에서의 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)의 감소율(Δ FVC)이 최대 기도

접수 : 2005년 5월 20일, 승인 : 2005년 8월 5일
책임저자 : 고영률, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Young Yull Koh, M.D.
Tel : 02)2072-3631 Fax : 02)747-5130
E-mail : kohyy@plaza.snu.ac.kr

반응을 반영하는 유용한 지표라고 제시하였다. 이 지표는 공기 포획에 대한 간접적인 정보를 제공하며, 천식의 중증도와 유의한 상관관계를 보였다⁷⁾.

호산구성 기도 염증은 천식의 주요한 병태생리적 특징이다⁸⁾. 임상증상을 보이는 천식환자의 말초혈액에서 호산구는 수적으로 증가하며⁹⁾ 염증이 일어난 기도에서 분비되는 사이토카인들로 인해 기능적으로 활성화된다¹⁰⁾. 따라서 호산구 활성화 지표의 하나인 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein, ECP)의 농도를 혈액에서 측정함으로써 천식 환자에서 기도염증의 정도를 간접적으로 평가할 수 있다¹¹⁾. 실제로 총 호산구 수와 ECP 농도는 혈액에서 측정된 경우¹²⁻¹⁴⁾나 유도 객담에서 측정된 경우¹⁴⁻¹⁶⁾ 모두에서 임상적으로 천식의 중증도와 상관관계가 있었다.

혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도와 PC₂₀과의 관계는 기존에 여러 연구에서 보고되었으나^{11, 17-20)}, 최대 기도 반응과의 관계에 대한 보고는 드물며²¹⁾, 연구 대상이 다양한 중증도의 천식환자를 포함하고 있지 않다²⁰⁻²²⁾. 이에 본 연구는 전체 천식 환자를 대상으로 최대 기도 반응의 간접 지표인 Δ FVC와 혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도의 관계에 대해 살펴보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2003년 7월까지 서울대학교병원 소아과 알레르기 클리닉을 방문하여 천식으로 진단 받은 6-8세 소아 109명을 연구 대상으로 하였다. 모든 대상은 천명과 호흡곤란의 병력을 가지고 있었으며 기관지 천식의 진단은 미국 흉부학회의 기준을 따라²³⁾ 기관지 과민성이 측정된 경우, 즉 메타콜린 PC₂₀이 16 mg/mL 이하인 경우로 하였다. 모든 연구 대상으로부터 혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도를 측정하였고, 메타콜린 흡입 유발 시험과 피부 단자 시험을 시행하였다. 이들에게서 연구 시행 전 4주 내에 상기도나 하기도 바이러스 감염은 없었고, 시험 시행 전 적어도 7일 이상 약물 사용을 금지시켰다.

2. 방법

1) 폐기능 검사 및 메타콜린 흡입 유발 시험

메타콜린 흡입 유발 시험 전에 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁이 정상 예측치²⁴⁾의 70% 이상인 것을 확인하였다. FEV₁과 FVC는 microspirometer(Microspiro HI-298, Chest Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 3회 이상 측정된 값 중 최대치를 사용하였다. 정확한 FVC 수치를 구하기 위해 강제호기 시간은 적어도 6초 동안 지속하였다. 메타콜린 흡입 유발 시험은 Chai 등²⁵⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 기술하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter를 사용하여 0.6초 동안 DeVilbiss 646 nebulizer로부

터 aerosol을 발생시켜 전달하였다. 압력은 20 psi였다. 각 환아는 완충 생리식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁과 FVC는 각 농도 흡입 후 60-90초 후에 측정하였고 FEV₁이 완충 생리 식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 용량 반응 곡선에서 로그-선형 보간법을 이용하여 PC₂₀을 구하였다. Δ FVC도 용량 반응 곡선에서 PC₂₀ 전후 2개 지점의 FVC 측정치로부터 로그-선형 보간법을 이용하여 PC₂₀에서의 FVC를 구한 뒤 완충 생리식염수 흡입 후의 FVC 수치를 기준으로 그 차를 백분율로 표시하였다.

2) 혈액 내 호산구 수 및 혈청 ECP 농도

혈액은 전완전부(antecubital)의 정맥에서 21-gauge 나비 바늘을 주사기와 연결하여 채취하였다. 혈액 내 호산구 수를 측정하기 위하여 검체를 항응고제인 K₂ EDTA가 들어있는 용기에 실온으로 보관하여 검체 채취 4시간 이내에 검사하였다. 호산구 수는 자동 혈액 분석기(automated hematology analyzer, Sysmex NE-8000, Toa Medical Electronics Co., Kobe, Japan)로 측정하였고 수/ μ L로 표현하였다. 혈청 ECP 농도는 Venge26)의 방법을 참조하여 측정하였다. 4 mL 혈액을 Vacutainer SST 튜브에 채취한 후 실온에서 60분간 응고시키고 3,500 rpm에서 10분간 원심 시킨 후 혈청만을 분리하여 ECP 농도를 측정하기 전까지 -70°C에서 보관하였다. 혈청 ECP 농도는 형광 효소면역 측정법(UniCAP ECP Fluoroenzymeimmunoassay(FEIA), Pharmacia & Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 혈청 ECP 농도가 2 μ g/L 미만으로 측정된 경우 통계처리를 위해 2 μ g/L를 사용하였다.

3) 피부 단자 시험

단자 시험은 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 개 털 및 고양이 털, 곰팡이 2종(*Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*), 떡갈나무(oak), 오리나무(alder), 개암나무(hazel), 호밀(rye), 돼지풀(ragweed), 쑥(mugwort), 바퀴벌레의 13종 주요 흡입항원(Allergopharma, Reinbek, Germany)을 사용하였으며 히스타민과 생리식염액을 각기 양성과 음성 대조로 사용하였다. 전박부 내측에 항원 용액을 점적한 후 26번 주사침을 사용하여 단자를 시행하였다. 단자 시행 15분 후에 관독하는데, 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기(mm)를 결과로 사용하고²⁷⁾, 각 항원에 대해 팽진이 3 mm 이상이면 양성 대조군보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다²⁸⁾.

4) 통계분석

결과는 일반적으로 평균값±표준편차로 제시하였으나, PC₂₀은 분석시 대수화(logarithmical transformation)하였고, 기하평균과 표준편차 범위로 제시하였다. 통계 분석은 SPSS program (version 12.0)을 사용하였으며, 상관관계는 Pearson correlation을 이용하여 비교 분석하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Subjects(n=109)

Characteristics	Result
Age, yr*	7.6±0.7
Male : Female	86 : 23
Height(cm*)	125.8±6.5
Positive skin test[%(n)]	81.7(89)
Blood eosinophil(/ μ L*)	464±294
Serum ECP(μ g/L*)	32.8±34.1

*Mean±SD

Table 2. Pulmonary Function Tests and Bronchial Hyper-responsiveness of the Subjects

Parameter	Data
FEV ₁ (L*)	1.43±0.24
FEV ₁ (%predicted*)	90.5±11.9
FVC(L*)	1.69±0.29
FVC(%predicted*)	101.7±14.9
FEV ₁ /FVC(%*)	85.2±5.3
Δ FVC(%*)	18.0±5.3
PC ₂₀ (mg/mL [†])	1.77(0.49-6.38)
Distribution of PC ₂₀ [%(n)]	
Borderline(PC ₂₀ =4 to 16 mg/mL)	25.7(28)
Mild(PC ₂₀ =1 to 4 mg/mL)	49.5(54)
Moderate to severe(PC ₂₀ ≤1 mg/mL)	24.7(27)

*Mean±SD, [†]geometric mean(range of 1SD)

결 과

1. 대상 환자의 인구통계학 및 임상적 특성

대상 환자는 총 109명으로, 연령은 7.6±0.7(평균±표준편차)년이었으며, 남아가 86명, 여아가 23명이었다. 신장은 125.8±6.5 cm이었다. 피부 단자 시험에서 하나 이상의 항원에 양성을 보인 환자는 89명으로 전체의 81.7%이었다. 혈액 내 총 호산구 수는 464±294/ μ L, 혈청 ECP 농도는 32.8±34.1 μ g/L이었다(Table 1).

2. 대상 환자의 폐기능 및 기관지 과반응성

메타콜린 유발 시험 전 폐기능 검사에서 FEV₁은 1.43±0.24 L로 정상예측치에 대한 비율은 90.5±11.9%이었으며, FVC는 1.69±0.29 L로 정상예측치에 대한 비율은 101.7±14.9%이었다. FEV₁/FVC는 85.2±5.3%이었다. 유발 검사 결과 Δ FVC는 18.0±5.3%이었으며, 미국 흉부학회 분류에 의한 기관지 과반응성의 분포²³⁾는, 경계성(PC₂₀=4 to 16 mg/mL)이 28명(25.7%), 경도(PC₂₀=1 to 4 mg/mL)가 54명(49.5%), 중증(PC₂₀≤1 mg/mL)이 27명(24.7%)이었다(Table 2).

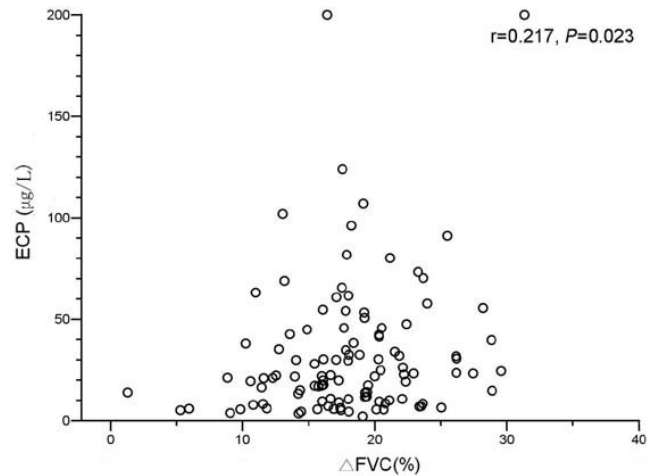


Fig. 1. The relationship between ECP and Δ FVC.

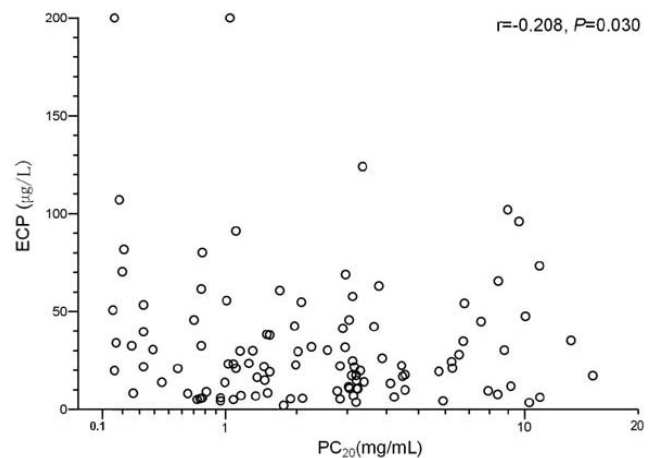


Fig. 2. The relationship between ECP and PC₂₀.

3. 혈청 ECP와 기관지 과반응성의 관계

메타콜린 PC₂₀ 및 Δ FVC와 혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도의 상관관계를 살펴본 결과, 혈청 ECP는 Δ FVC와 약한 양의 상관관계를($r=0.217, P=0.023$)(Fig. 1), PC₂₀과 약한 음의 상관관계를($r=-0.208, P=0.030$)(Fig. 2) 나타내었다. 반면 혈액 내 총 호산구 수는 Δ FVC($r=0.085, P=0.378$) 및 PC₂₀($r=-0.148, P=0.125$)과 상관관계를 보이지 않았다. 또한 Δ FVC는 PC₂₀과 상관관계를 보이지 않았다($r=-0.079, P=0.417$)(Fig. 3).

고 찰

혈청 ECP 농도와 기관지 과반응성의 두 지표 사이의 관계를 살펴본 본 연구에서, 혈청 ECP 농도는 Δ FVC 및 메타콜린 PC₂₀ 모두와 상관관계가 있었다. 그러나 혈액 내 총 호산구 수는 이들 두 지표와 상관관계를 보이지 않았으며, Δ FVC와 메타

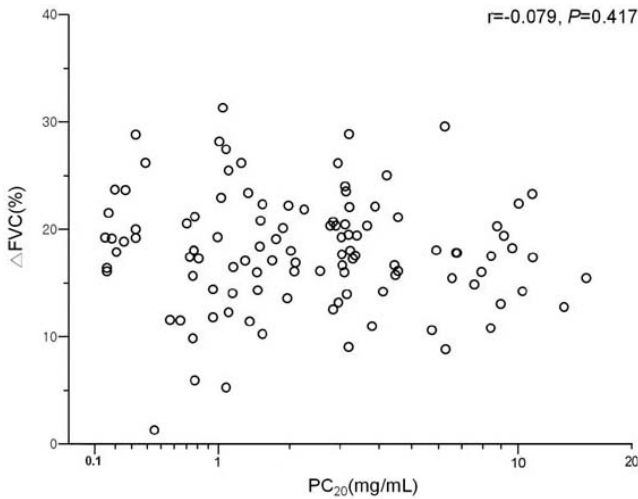


Fig. 3. The relationship between ΔFVC and PC_{20} .

콜린 PC_{20} 사이에서도 상관관계를 찾을 수 없었다.

본 연구의 대상인 6-8세는 혈청 ECP 농도와 강제호기법에 의한 기관지 과반응성의 관계를 확인할 수 있는 가장 이른 시기이다. 검사 방법에 대한 순응도의 문제로 인해 통상적인 강제호기법에 의한 기관지 과반응성의 측정은 6세 미만의 소아에 대해 임상에서 흔히 시행되지 않고 있다. 한편 기존의 연구들에서는 기관지 과반응성이 특정 범주로 한정되어 있는데, Alvarez 등²¹⁾은 31명의 경증 천식 환자 및 15명의 알러지성 비염 환자를 대상으로 객담내 ECP 값이 PC_{20} 및 최대 반응 고평부 값과 상관관계가 없다고 보고하였고, Yoo 등²²⁾은 41명의 기침 이행 천식 환자와 PC_{20} 을 짝지은 경증 천식 환자에서 최대 반응 고평부의 소실 또는 증가된 값이 ECP와 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구에서 측정된 PC_{20} 은 미국 흉부학회 분류에 의한 기관지 과반응성의 분포상 경계성부터 중증까지 고르게 분포하여 전체 천식 환자를 보다 잘 반영한다는 장점이 있다.

지금까지 PC_{20} 과 호산구성 기도염증과의 관계에 대해 많은 연구가 있었으나 연구자에 따라 상반된 결과를 보여왔다. Rao 등¹⁹⁾은 5세에서 10세 사이의 소아 48명을 대상으로 한 연구에서 히스타민 PC_{20} 과 혈청 ECP 농도 사이에 음의 상관관계가 있음을 보고하였고, Piacentini 등²⁰⁾은 57명의 소아 천식 환자를 대상으로(이들 중 36명은 정기적으로 스테로이드 흡입 치료 중이었고, 나머지는 흡입 치료를 하고 있지 않았음) 메타콜린 PC_{20} 과 혈청 ECP 농도 사이에 음의 상관관계가 있음을 보고하였다. 한편 Ferguson 등¹⁷⁾은 간헐적 기관지 확장제 치료 중인 경증 및 중등증의 만성 천식 소아 환자 17명을 대상으로 한 연구에서 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage fluid) 내 ECP 농도와 히스타민 PC_{20} 사이에 상관관계가 없다고 보고하였고, Gruber 등¹⁸⁾은 아토피성 천식이 있는 소아 및 청소년 36명을 대상으로 한 연구에서 건조한 찬 공기 및 히스타민에 대해 구한 PC_{20} 값과 ECP 농도 사이에 상관관계가 없었다고 보고하였다.

기관지 과민성이 염증 세포의 기도 침범 정도 및 부위, 수축을 유발하는 자극에의 노출 정도, 기도 상피 세포 및 기도 평활근의 기능적 상태, 기도 개형 등 여러 요인들의 복합 작용으로 이루어짐을 고려할 때²⁹⁾, 환자군 선정에 따른 이러한 요인들의 차이로 인해 상관관계의 불일치가 야기된 것으로 생각된다. 본 연구에서는 두 변수 사이에 약한 음의 상관관계가 있었다.

본 연구에서 혈청 ECP와 ΔFVC 사이에 양의 상관관계가 관찰되었다. 이는 각 변수와 최대 기도 반응과의 관계에 대한 기존의 결과들^{21, 22, 30, 31)}로부터 예측할 수 있는 사실이었다. Alvarez 등²¹⁾은 최대 반응 고평부가 측정된 알레르기성 비염 환자군에서 고평부의 값과 객담 내 호산구 수 사이에 유의한 상관관계가 있음을 보고하였고, 다른 연구에서³⁰⁾ 최대 반응 고평부가 소실된 군이 최대 반응 고평부가 측정된 군보다 객담 내 호산구의 비율이 높음을 보고하였다. Yoo 등²²⁾도 기침 이행 천식 환자를 대상으로 최대 반응 고평부의 증가 혹은 소실이 객담 내 호산구 비율 및 ECP 농도의 증가와 상관관계가 있음을 보고하였다. 한편 최대 기도 반응과 ΔFVC 사이에 관련이 있다는 사실이 최근 보고되었는데, Yu 등³¹⁾은 경증의 소아 천식 환자들을 대상으로 한 연구에서, 최대 반응 고평부가 측정된 군에서는 측정치와 ΔFVC 값 사이에 양의 상관관계가 있으며, 최대 반응 고평부가 소실된 군에서 최대 반응 고평부가 측정된 군보다 ΔFVC 값이 유의하게 높음을 보고하였다.

본 연구에서 혈청 ECP 농도와 다르게, 혈액 내 총 호산구 수는 ΔFVC 및 PC_{20} 과 상관관계를 보이지 않았다. 만성 기관지염과 천식 환자군을 비교하여 연구한 Lacoste 등³²⁾의 보고에 따르면, 기관지 폐포 세척액에서 호산구 수는 두 군 모두에서 증가되어 있는 반면 ECP 값은 천식 환자군에서만 증가되어 있었고, 기관지 생검 상 호산구는 두 군 모두에서 증가되어 관찰되었으나 탈 파립된 호산구들은 천식환자 군에서만 관찰되었다. 이를 통해 천식의 병태생리에서 호산구의 수 보다 호산구의 활성화 정도가 더 중요함을 알 수 있으며, Wever 등³³⁾은 이미 PC_{20} 의 측면에서 기관지 과반응성이 혈청 ECP와 비례하나 총 호산구 수와 상관없음을 보고한 바 있다.

본 연구에서 ΔFVC 의 평균값은 18.0%로 성인 천식 환자를 대상으로 한 기존의 연구에서 보고된 13.8%⁶⁾, 13.2%⁷⁾ 보다 높았다. 그 원인으로 소아가 성인에 비해 호흡 근육의 힘이 약하고 쉽게 피로에 빠지기 때문에, 메타콜린 흡입 유발 시험 중 점차적으로 호기 시간이 짧아져 충분히 기류가 배출되지 못해 FVC의 감소가 과장되어 측정되었다고 설명할 수도 있으나, 각 농도의 메타콜린 흡입후 호기시간을 일정하게 적어도 6초 동안 지속하도록 독려하였으므로 본 연구의 결과에 적용하기엔 적절치 않다. ΔFVC 값이 증가된 다른 이유로 기존의 연구가 경증의 천식환자를 대상으로 한 반면, 본 연구는 경증부터 중증에 이르는 다양한 범주의 천식 환자를 대상으로 하였다라는 점을 들 수 있는데, Abisheganaden 등⁷⁾에 따르면 ΔFVC 값은 경증의 천식환자에 비해 중증의 천식환자에서 유의하게 증가되어 있었

다. 또한 기도 평활근에 대한 탄성 부하의 소실이 노인 천식 환자에서 젊은 성인에 비해 Δ FVC 값이 증가된 원인이라는 보고가 있는데³⁴⁾, 탄성 부하의 주요소인 폐탄성 반동이 노인 뿐만 아니라 어린 연령에서도 감소되어 있는 점을 고려할 때, 소아를 대상으로 한 본 연구에서 성인을 대상으로 한 기존 연구에 비해 Δ FVC 값이 크게 계측된 점을 부분적으로 설명할 수 있다.

본 연구에서 Δ FVC와 PC₂₀이 상관관계를 보이지 못한 것은 이미 기존의 연구에서 관찰된 사실이며^{6, 7)}, 기관지 과반응성을 구성하고 있는 두 변수가 병태생리적 기전이 서로 다르기 때문으로 추정된다. Macklem³⁵⁾은 PC₂₀이 FEV₁의 감소를 기초로 계산된 것이므로 주로 대기도의 긴장도를 반영하지만, FVC의 감소는 주로 말초 기도의 병리적 변화를 반영한다고 하였다. 기도 평활근의 비대, 평활근 수축성의 증가³⁶⁾, 기하학적 인자 등^{37, 38)}도 최대 기도 반응의 증가에 부분적인 원인으로 제시되고 있고, 폐 탄성 반동의 감소와 기관지 주위 염증 또한 기도 평활근의 부하에 변화를 일으켜 최대 기도 반응의 변화에 중요한 역할을 하는 것으로 추정되고 있다³⁹⁾.

결론적으로 혈청 ECP는 메타콜린 PC₂₀ 뿐만 아니라 Δ FVC와 상관관계를 보였다. 상기 소견은 6-8세 천식 환아에서 기관지 과반응성이, 민감성 증가 뿐만 아니라 최대반응 증가의 측면에서도 호산구성 염증의 활성화와 관련되어 있음을 시사한다. 향후 이 관계를 기도 범위로 구체화하기 위해 기관지 폐포 세척액, 조직 검체, 유도 객담 등 기도 염증을 보다 직접적으로 반영하는 검체로 바꾼 연구가 수행될 필요가 있다.

요 약

목적 : 기관지 과반응성은 천식의 주된 특징이다. 또한 천식 환아에서 혈청 호산구 양이온 단백질의 농도가 증가되어 있음이 잘 알려져 있다. 혈청 호산구 양이온 단백질의 농도와, 기관지 과반응성의 대표적 지표인 메타콜린 PC₂₀과의 관계에 대해서 결과가 다소 상반되는 여러 보고가 있어왔다. 본 연구의 목적은 혈청 호산구 양이온 단백질의 농도와 기관지 과반응성의 또다른 지표로서 최대 기도 반응을 반영하는 Δ FVC와의 상관관계를 살펴보는 것이다.

방법 : 6-8세 천식 환아 109명을 대상으로 폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 흡입 유발 시험을 시행하였다. 개개의 환자로부터 메타콜린 용량 반응 곡선에서 Δ FVC 및 PC₂₀을 계산하였다. 이들의 혈액 내 총 호산구 수 및 혈청 ECP 농도를 측정하여 Δ FVC 및 PC₂₀과 상관관계를 분석하였다.

결과 : 혈청 ECP는 Δ FVC($r=0.217$, $P=0.023$) 및 PC₂₀($r=-0.208$, $P=0.030$)과 상관관계를 나타내었다. 반면 혈액 내 총 호산구 수는 Δ FVC($r=0.085$, $P=0.378$) 및 PC₂₀($r=-0.148$, $P=0.125$)과 상관관계를 보이지 않았다. Δ FVC는 PC₂₀과도 상관관계를 보이지 않았다($r=-0.079$, $P=0.417$).

결론 : 6-8세 천식 환아에서 기관지 과반응성이, 민감성 증가

뿐만 아니라 최대반응의 증가라는 측면에서도 호산구성 염증의 활성화와 관련이 있다.

References

- 1) Sheffer AL. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. I. Definition and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:427-38.
- 2) Woolcock CJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.
- 3) Sterk PH, Bel EH. Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive narrowing. *Eur Respir J* 1989;2:267-74.
- 4) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
- 5) Josephs LK, Gregg I, Mullee MA, Holgate ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:350-7.
- 6) Gibbons WJ, Sharma A, Loughheed D, Macklem PT. Detection of excessive bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:582-9.
- 7) Abisheganaden J, Chan CC, Chee CB, Wang YT. Methacholine-induced fall in forced vital capacity as a marker of asthma severity. *Respir Med* 1999;93:277-82.
- 8) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Ghavanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-9.
- 9) Ulrik CS. Peripheral eosinophil counts as a marker of disease activity in intrinsic and extrinsic asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25:820-7.
- 10) Venge P, Bystrom J, Carlson M, Hakansson L, Karawacjzyk M, Peterson C, et al. Eosinophil cationic protein(ECP): molecular and biological properties and the use of ECP as a marker of eosinophil activation in disease. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1172-86.
- 11) Niimi A, Amitani R, Suzuki K, Tanaka E, Murayama T, Kuze F. Serum eosinophil cationic protein as a marker of eosinophilic inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998; 28:233-40.
- 12) Prehn A, Seger RA, Faber J, Torresani T, Molinari L, Gerber A, et al. The relationship of serum-eosinophil cationic protein and eosinophil count to disease activity in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:197-203.
- 13) Venge P. Monitoring of asthma inflammation by serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP). A new clinical approach to asthma management. *Respir Med* 1995; 89:1-2.
- 14) 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.
- 15) Fujimoto K, Kubo K, Matsuzawa Y, Sekiguchi M. Eosino-

- phil cationic protein levels in induced sputum correlate with the severity of bronchial asthma. *Chest* 1997;112:1241-7.
- 16) Tarodo de la Fuente P, Romagnoli M, Carlsson L, Godard P, Bousquet J, Chanaz P. Eosinophilic inflammation assessed by induced sputum in corticosteroid-dependent asthma. *Respir Med* 1999;93:183-9.
 - 17) Ferguson AC, Whitelaw M, Brown H. Correlation of bronchial eosinophil and mast cell activation with bronchial hyperresponsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:609-13.
 - 18) Gruber W, Eber E, Pflieger A, Modl M, Meister I, Weinhandl E, et al. Serum eosinophil cationic protein and bronchial responsiveness in pediatric and adolescent asthma patients. *Chest* 1999;116:301-5.
 - 19) Rao R, Frederick JM, Enander I, Gregson RK, Warner JA, Warner JO. Airway function correlates with circulating eosinophil, but not mast cell, markers of inflammation in childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1996;26:789-93.
 - 20) Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Suzuki Y, Zerman L, Peterson CG, et al. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. *Eur Respir J* 2000;15:839-43.
 - 21) Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, Rodriguez A, Tabar AI, Urbiola E. Airway inflammation in asthma and perennial allergic rhinitis. Relationship with nonspecific bronchial responsiveness and maximal airway narrowing. *Allergy* 2000;55:355-62.
 - 22) Yoo Y, Koh YY, Kang H, Yu J, Nah KM, Kim CK. Sputum eosinophil counts and eosinophil cationic protein levels in cough-variant asthma and in classic asthma, and their relationships to airway hypersensitivity or maximal airway response to methacholine. *Allergy* 2004;59:1055-62.
 - 23) 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.
 - 24) Yoon KA, Lim HS, Kim H, Koh YY. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:25-37.
 - 25) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedure. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
 - 26) Venge P. Serum measurements of eosinophil cationic protein(ECP) in bronchial asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23 Suppl 2:3-7.
 - 27) Backman A. Skin tests for epidemiologic studies. *Allergy* 1994;49:493-4.
 - 28) Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:328-35.
 - 29) Haley KJ, Drazen JM. Inflammation and airway function in asthma: what you see is not necessarily what you get. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1-3.
 - 30) Alvarez MJ, Castillo R, Rey A, Ortega N, Blanco C, Carrillo T. Sputum eosinophilia and maximal airway narrowing in Dermatophagoides pteronyssinus allergic rhinitis patients: only rhinitis or rhinitis plus mild asthma? *Chest* 2002;122:1560-65.
 - 31) Yu J, Yoo Y, Kim DK, Koh YY. The relationship between Δ FVC%(%fall in FVC at the PC₂₀ dose of methacholine) and the maximal response in mild asthmatics. *Allergy Asthma Proc.* In press 2005.
 - 32) Lacoste JY, Bousquet J, Chanaz P, Van Vyve T, Simony-Lafontaine J, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48.
 - 33) Wever AM, Wever-Hess J, Hensgens HE, Hermans J. Serum eosinophil cationic protein(ECP) in chronic asthma. Relationship to spirometry, flow-volume curves, PC₂₀, and exacerbations. *Respir Med* 1994;88:613-21.
 - 34) Cuttitta G, Cibella F, Bellia V, Grassi V, Cossi S, Bucchieri S, et al. Changes in FVC during methacholine-induced bronchoconstriction in elderly patients with asthma: bronchial hyperresponsiveness and aging. *Chest* 2000;119:1685-90.
 - 35) Macklem PT. Physiology of small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(5 Suppl):181S-183S.
 - 36) Wiggs BR, Bosken C, Pare PD, James A, Hogg JC. A model of airway narrowing in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1251-8.
 - 37) Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-10.
 - 38) Hogg JC. Pathology of asthma: postmortem pathology in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:1-5.
 - 39) Macklem PT. A theoretical analysis of the effect of airway smooth muscle load on airway narrowing. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:83-9.