알레르기비염을 가진 소아의 천식 증상 발생과 관련된 위험 인자

박유미,¹ 이소연,² 서주희,³ 김효빈,⁴ 홍수종,² 권지원¹

¹분당서울대학교병원 소아청소년과, ²서울아산병원 소아청소년과·소아천식아토피센터·환경건강센터, ³천안단국대병원 소아청소년과, ⁴서울상계백병원 소아청소년과

Risk factors for the development of asthma symptoms in children with allergic rhinitis

Yu-Mi Park,¹ So-Yeon Lee,² Ju-Hee Seo,³ Hyo-Bin Kim,⁴ Soo-Jong Hong,² Ji-Won Kwon¹

¹Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ²Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Environmental Health Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ³Department of Pediatrics, Dankook University Hospital, Cheonan;

⁴Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Both allergic rhinitis and asthma are considered one airway disease, which interacts with each other in disease onset and symptom worsening. We evaluated factors developing new or persistent asthma symptoms in elementary school children with allergic rhinitis.

Methods: We selected 343 children aged 6 to 7 years who had rhinitis symptoms within 12 months and allergic sensitization on skin prick tests among 2,491 elementary school children. The questionnaires on symptoms, medical history and environments, blood eosinophils, serum total IgE, pulmonary function test, and bronchial provocation tests were obtained. Using multiple regression analysis, we evaluated factors for later asthma symptoms during a follow-up period of 4 years.

Results: The independent risk factors for later asthma symptoms among children with allergic rhinitis were higher body mass index (adjusted odds ratio [aOR], 1.29; 95% confidence interval [CI], 1.06–1.56; $P=0.012$), a parental diagnosis of asthma (aOR, 6.19; 95% CI, 1.59–24.06; $P=0.008$), residence in the rural area (aOR, 5.37; 95% CI, 1.34–21.42; $P=0.017$), and a history of bronchiolitis in the first 2 years (aOR, 5.82; 95% CI, 1.42–23.80; $P=0.014$). However, pulmonary functions, the levels of bronchial hyper-responsiveness, and the patterns of sensitization showed not significant factors. Children whose allergic rhinitis was treated in the follow-up period were less likely to have asthma symptoms later (aOR, 0.30; 95% CI, 0.10–0.93; $P=0.036$).

Conclusion: In the school-aged children with allergic rhinitis, body mass index and asthma-related risk factors are crucial for developing asthma symptoms. The appropriate treatment of rhinitis may decrease asthma symptoms. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:191-198)

Keywords: Allergic rhinitis, Obesity, Asthma

서론

알레르기질환은 소아청소년기에 가장 흔한 만성질환으로, 일상 생활과 삶의 질에 영향을 주는 주요 질환 중 하나이다.¹ 알레르기질환이 식품알레르기, 아토피피부염, 천식, 비염의 순으로 진행하며 발생한다는 알레르기행진의 개념은 잘 알려져 있는데,² 실제 천식이 있는 소아의 6%–85%는 이후 알레르기비염이 동반되는 것으로 확인된다.^{1,3} 반대로 알레르기비염을 가진 소아에서 이후 천식으로

이행되는 비율도 국내에서 30%–40%, 국외에서 15%–38% 정도로 보고되고 있다.^{1,3} 1990년대 이후부터 천식과 알레르기비염의 서로에 대한 연관성이 알려지면서 두 질환을 하나의 기도질환으로 보고 동시에 치료하는 것이 이후 질환으로의 진행과 악화를 막을 수 있다는 연구결과가 보고되고 있다.⁴⁻⁸

비염은 알레르기 여부와 관계없이 소아와 성인 모두에서 천식 발병의 중요한 위험 요인으로 알려져 있는데, 비염 환자 중에서도 특히, 통년 비염일수록,^{9,10} 실내, 실외 항원 모두에 감작될수록 천식의

Correspondence to: Ji-Won Kwon <https://orcid.org/0000-0002-5129-928X>
Department of Pediatrics, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173 beon-gil, Bundang-gu, Songnam 13620, Korea
Tel: +82-31-787-7296, Fax: +82-31-787-4054, E-mail: pedas@snuh.org
Received: January 7, 2020 Revised: April 10, 2020 Accepted: April 10, 2020

© 2020 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

로의 진행 위험도가 높다.¹ 또한 비염이 있는 경우 천식의 특성인 기관지과민성이 확인되는 경우가 높았고,¹¹ 실제 천식 없이 비염만을 가지고 있는 경우 기관지과민성의 빈도가 28%–40%로 비염이 없는 경우보다 높게 확인된다.^{4,10,12,13}

실제 임상에서 비염 환자를 진료할 때 천식 증상 발생과 관련된 인자들을 확인하고 이를 조절하는 것은 중요하다. 설문조사를 통해 현증 알레르기비염으로 판단된, 즉 알레르기비염으로 진단받은 적이 있으면서 최근 12개월 내 비염 증상을 보인 아동들을 4년 동안 추적 관찰한 국내 역학연구에서 아토피 비율이 높고, 폐기능이 낮은 그룹에서 4년 후 새롭게 기관지과민성이 생길 위험성과 천식으로 진단될 위험성이 높았다.¹⁴ 또한 비염 환자를 23년간 장기 추적한 국외 연구에서 천식 진행 위험도에 알레르기 감작 유무가 중요함이 확인되었다.¹⁵ 하지만 국내에서는 비염을 알레르기 감작 여부로 분류하여 각각의 천식 발생 위험도를 조사하고 실제 소아 알레르기비염 환자에서 비염에 대한 치료가 천식 증상을 감소시키는지 확인한 연구는 부족하다. 따라서 이 연구에서는 피부단자시험에서 감작이 확인된 알레르기비염 소아를 4년 추적 관찰하여 천식 증상 발생과 관련된 위험 인자를 파악하고, 알레르기비염 치료가 천식 증상 발생에 실제로 영향을 미치는지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 Protocol

이 연구의 대상자는 Children's Health and Environment Research¹⁴ 연구에서 모집된 아동으로, 2005년과 2006년 전국 10개 지역, 27개 초등학교 학생 1, 2학년 5,443명에서 설문조사를 시행하였으며, 이들 중 1차 조사 기간(2005년, 2006년)에 알레르기검사, 폐기능검사, 기관지유발시험을 시행받은 아동은 2,491명이었다. 이후 2년 간격으로 2회 추적 조사를 시행하였으며, 2009년과 2010년에 마지막 설문조사와 알레르기 관련 검사를 시행하였다. 검사는 모두 방문조사 형식으로 진행하였으며 일정 기간 교육을 통해 숙련된 검진자가 검사를 진행하였다.

이 연구는 2005–2006년에 알레르기질환 관련 설문조사와 알레르기검사를 시행 받은 2,491명 중 12개월 이내 비염 증상이 있으면서 피부단자시험에서 한 가지 이상의 항원에 양성 소견을 보인 아동 343명을 대상으로 4년 추적 관찰 후 다시 설문조사와 검사를 진행한 199명의 소아 중 천식 증상을 보인 아동들의 위험 요인을 조사하였다. 연구 흐름도를 Fig. 1에 표시하였다.

2. 알레르기비염과 천식 증상의 정의

1) 알레르기비염 진단

한국형 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 설문지에서 “지난 12개월 동안 감기나 독감을 앓고

Fig. 1. Flow chart for selecting the subjects. SPT, skin prick test.

있지 않은데도 재채기, 콧물, 또는 코막힘 증상을 보인 적이 있습니까?” 질문에 “예”라고 응답한 아동 중 피부단자시험 상 하나 이상에서 양성을 보인 아동을 알레르기비염이 있다고 정의하였다.

2) 천식 증상

“지난 12개월 동안 숨 쉴 때 가슴에서 쉼쉼거리는 소리나 휘파람 소리가 난 적이 있습니까?” 질문에 “예”라고 대답한 소아들을 최근 천식 증상이 있다고 정의하였다.

3) 알레르기비염 치료

“지난 12개월 동안 알레르기비염으로 치료받은 적이 있습니까?” 질문에 “예”라고 대답한 소아들을 최근 알레르기비염 치료력이 있다고 정의하였다.

3. 조사 내용

1) 설문조사

한국형 ISAAC 설문지를 바탕으로 알레르기비염과 천식의 유병률을 조사하였으며, 대상 소아의 성별, 연령, 체질량지수(body mass index, BMI), 부모의 천식 가족력, 모의 교육 수준, 가계수입, 거주지역, 간접흡연력, 1세 이전 항생제 사용력, 2세 이전 세기관지염 병력, 알레르기질환 치료력(천식, 알레르기비염, 아토피피부염) 등을 조사하였다.

2) 혈액 검사

혈청 총 IgE 농도는 UniCAP 검사(Pharmacia and Upjohn Diagnostics, Uppsala, Sweden)로 측정하였고, 말초혈액 내 호산구분율은 자동혈구계산기인 Coulter STKS (Coulter Electronics Inc., Hialeah, FL, USA)를 이용하여 측정하였다.

3) 피부단자시험(skin prick test)

피부단자시험은 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), 동물 항원(dog dander, cat epithelium), 바퀴벌레, 곰팡이 항원(*Alternaria alternate*, *Aspergillus fumigatus*), 꽃가루 항원(grass mixture, tree pollen mixture I, II, ragweed, mugwort), 식품 항원(땅콩, 우유, 난백, 대두) 등 총 16종(Allergopharma, Reinbek, Germany)을 이용하였다. 항원 팽진의 크기가 3 mm 이상이면 히스타민(1 mg/mL)에 대한 팽진의 크기 이상일 때를 양성 반응으로 하였으며, 하나 이상의 항원에 양성 반응을 보인 경우를 아토피(atopy)로 정의하였다.

4) 폐기능검사(spirometry)

폐기능검사는 훈련된 검사 요원에 의해 학교를 직접 방문하여 시행하였으며 미국흉부학회(American Thoracic Society)에서 가이드라인에 따라 휴대용 microspirometer (Microspiro HI-298; Chest Corporation, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다.¹⁶ 안정 상태에서 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁), FEV₁/FVC, 노력성호기중간유량(mean forced expiratory flow during the middle half of FVC, FEF_{25%-75%})을 측정하였다.

5) 메타콜린 기관지유발시험(methacholine bronchial provocation test)

메타콜린 기관지유발시험은 미국흉부학회 권고에 따라¹⁷ 시행하였다. 메타콜린 0.625, 1.25, 2.5, 5, 12.5, 25 mg/mL의 농도로 네블라이저(DeVilbiss 646; DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, USA)와 Rosenthal-French dosimeter (Laboratory for Applied Immunology, Baltimore, MD, USA)를 이용해 흡입시킨 후 폐기능을 측정하였으며, FEV₁이 baseline보다 20% 감소하는 지점의 메타콜린의 농도(provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)를 계산하였다. PC₂₀ 값 8 mg/mL 이하인 경우를 기관지과민성 양성으로 판정하였다.

4. 통계 분석

대상자들의 특성을 분석하기 위해, 범주형 변수는 백분율과 빈도로 나타내었으며, 연속형 변수는 평균과 표준편차로 나타내었다. 알레르기비염을 가진 소아의 4년 추적 후 천식 증상 발현과의 관계를 분석하기 위해, 로지스틱회귀분석을 시행하였으며 그 결과를 교정 위험도와 95% 신뢰 구간으로 표시하였다. 교정 인자로 연령, 성별, 부모의 천식 진단력, 모의 교육 수준, 가계수입, 거주지역, 간접 흡연력, 말초혈액 호산구분율, 혈청 총 IgE, PC₂₀, FEV₁/FVC를 사용하였다. 또한 알레르기비염 치료군과 비치료군의 그룹 간 지표 비교는 *t*-test와 chi-square test를 이용하였으며, 그룹 내 지표 변화 비

교는 paired *t*-test를 적용하였다.

모든 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 25.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, *P* 값 0.05 미만을 통계적으로 의미 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 연구 대상자의 특성

1차 조사 때 12개월 이내 비염 증상이 있으면서 피부단자시험상 하나 이상 양성을 보인 대상군 343명의 특성을 살펴보면, 남아가 여아보다 59.5% (204명)로 많았으며, 평균 연령은 7.68세, 거주지역은 도시가 35.0%, 산업단지가 41.1%, 시골이 23.9%의 분포를 보였고, 부모의 천식 가족력은 6.4%로 확인되었다. 간접 흡연의 빈도는 39.7%, 1세 이전 항생제 사용률은 32.9%, 2세 이전 세기관지염 병력은 10.8%에서 확인되었으며, 피부단자시험에서 알레겐 감작률은 집먼지진드기가 89.2%로 가장 높았으며, 집먼지진드기 2종을 하나로 보고 감작 개수를 확인하였을 때, 다중 감작보다는 단일 항원에 감작을 보이는 경우가 71.1%로 많았다. 말초혈액 호산구 분율과 혈청 총 IgE의 평균은 각각 5.73%, 297.98 IU/mL 였으며 29.4%에서 기관지과민성(PC₂₀ ≤ 8 mg/mL)이 확인되었다(Table 1).

1차 조사 대상군의 알레르기질환 빈도를 확인하였을 때, 1차 조사 당시 최근 12개월 이내에 천식 증상을 경험한 대상군은 25.9%로 확인되었으며, 천식 진단을 받은 적이 있거나 최근 12개월 동안 천식 치료를 받은 적이 있는 대상자군은 각각 20.7%, 12.8%였다. 또한 대상군의 비염 진단력과 최근 12개월 이내 비염 치료력은 59.8%, 55.1%였으며, 최근 12개월 이내 아토피피부염 증상은 32.4%, 아토피피부염 진단력과 최근 12개월 이내 치료력은 각각 41.1%, 19.5%에서 확인되었다(Table 2).

2. 4년 추적 후 천식 증상과의 관련 인자 분석

1) 인구학적 특성과 환경 인자

전체 대상자 중 4년 추적관찰 후 2차 조사에서 최근 12개월 이내 천식 증상을 보인 경우는 11.1% (22/199)였으며, 로지스틱 회귀분석을 통해 연관 인자를 확인한 결과, 높은 BMI (adjusted odds ratio [aOR], 1.29; 95% confidence interval [CI], 1.06–1.56), 부모의 천식 병력(aOR, 6.19; 95% CI, 1.59–24.06), 대도시와 비교하여 시골 지역 거주(aOR, 5.37; 95% CI, 1.34–21.42)가 추적 년도 천식 증상의 위험 요인으로 확인되었다. BMI를 정상(< 85 백분위수), 과체중(≥ 85, < 95 백분위수), 비만(≥ 95 백분위수)으로 나누어 비교했을 때, 비만이 정상에 비해 천식 증상 발생 위험도가 6.16배 높았으며, 연령, 성별, 모의 교육 수준, 가계수입, 간접 흡연력은 천식 증상과 관련이 없었다(Table 3).

Table 1. Clinical characteristics of study group in the 1st survey (n=343) and 2nd survey (n=199)

Variable	1st survey	2nd survey
Sex, male:female	59.5:40.5 (204:139)	57.8:42.2 (115:84)
Age (yr)	7.68±1.14	11.13±0.45
Body mass index (kg/m ²)	17.01±2.72	19.34±3.56 (194)
Parental diagnosis of asthma	22/324 (6.8)	18/197 (9.1)
Mother's education level		
≤ High school	187/329 (56.8)	107/190 (56.3)
> College	142/329 (43.2)	83/190 (43.7)
Monthly income		
< 3 million KRW	223/338 (66.0)	131/198 (66.2)
≥ 3 million KRW	115/338 (34.0)	67/198 (33.8)
Area of residence		
Urban	120/343 (35.0)	84/199 (42.2)
Industrial	141/343 (41.1)	82/199 (41.2)
Rural	82/343 (23.9)	33/199 (16.6)
Second-hand smoking in the house	136/327 (41.6)	79/186 (42.5)
Use of Antibiotics in first 1 year	113/310 (36.5)	59/178 (33.1)
History of bronchiolitis in first 2 years	37/326 (11.3)	21/190 (11.1)
Eosinophil (%)	5.73±3.11	4.58±2.34 (190)
Eosinophil (≥ 4%)	228/340 (67.1)	97/190 (51.1)
Total sIgE, geometric mean (IU/mL)	297.98±3.48	202.49±3.07 (190)
Total sIgE ≥ 100	276/340 (81.2)	142/190 (74.7)
Total sIgE ≥ 300	171/340 (50.3)	79/190 (41.6)
Log PC ₂₀ (mg/mL)	1.19±0.56	1.32±0.52 (190)
PC ₂₀ ≤ 8	101/328 (30.8)	45/186 (24.2)
FEV ₁ (%)	105.73±13.31	98.38±11.05 (185)
FEV ₁ /FVC (%)	90.85±5.32	93.02±4.84 (185)
FEF _{25%-75%} (%)	100.30±23.41	101.33±19.71 (159)

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.
KRW, Korean won; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, mean forced expiratory flow during the middle half of FVC.

Table 2. Prevalence of allergic disease in the 1st survey (n=343) and 2nd survey group (n=199)

Allergic disease	1st survey	2nd survey
Wheezing within 12 months	89/341 (26.1)	22/199 (11.1)
Diagnosis of asthma, ever	71/340 (20.9)	45/198 (22.7)
Treatment of asthma within 12 months	44/341 (12.9)	9/199 (4.5)
Rhinitis symptoms within 12 months	343/343 (100)	151/197 (76.6)
Diagnosis of AR, ever	205/343 (59.8)	133/197 (67.5)
Treatment of AR within 12 months	189/343 (55.1)	93/197 (47.2)
Eczema within 12 months	111/342 (32.5)	42/198 (21.2)
Diagnosis of AD, ever	141/342 (41.2)	86/198 (43.4)
Treatment of AD within 12 months	67/292 (22.9)	31/197 (15.7)

Values are presented as number (%).
AR, allergic rhinitis; AD, atopic dermatitis.

2) 알레르기질환력, 피부단자시험, 폐기능검사, 기관지과민성

1차 조사 때의 말초혈액 호산구 수와 혈청 총IgE, FEV₁/FVC, 기관지과민성, 과거 천식진단력, 12개월 내 천식 증상 유무는 알레르기비염 대상군에서 4년 추적 후 천식 증상 발생과 의미 있는 관련성이 없었다. 또한 피부단자시험상 감작수, 흡입 항원 종류도 위험요인으로 나타나지 않았으나, 2세 이전 세기관지염 병력(aOR, 5.82; 95% CI, 1.42–23.80)은 추적 년도2차 조사 때 천식 증상의 위험요

Table 3. Factors for following asthma symptoms in children with allergic rhinitis (4-year follow-up)

Variable	*aOR (95% CI)	P-value
Age	0.83 (0.24–2.91)	0.771
Male sex	1.57 (0.47–5.23)	0.460
Body mass index (kg/m ²)	1.29 (1.06–1.56)	0.012
Normal	Reference	
Overweight	NA	0.998
Obesity	6.16 (1.56–24.82)	0.010
Parental diagnosis of asthma	6.19 (1.59–24.06)	0.008
Mother's education level (high school)	1.21 (0.37–3.93)	0.747
Monthly income (≥ 3 million KRW)	2.42 (0.69–8.53)	0.170
The area of residence		
Metropolitans	Reference	
Industry	1.34 (0.34–5.30)	0.682
Rural	5.37 (1.34–21.42)	0.017
Second-hand smoking in the house	0.74 (0.24–2.25)	0.590
Eosinophil (≥ 4%)	0.71 (0.22–2.27)	0.563
Log total IgE	2.23 (0.75–6.64)	0.149
Sensitization number		
1	Reference	
2	2.70 (0.82–8.96)	0.104
≥ 3	0.20 (0.01–3.88)	0.288
Type of allergen		
House dust	13.70 (0.70–267.84)	0.084
Pet	1.90 (0.34–10.56)	0.464
Cockroach	0.91 (0.07–11.92)	0.945
Mold	1.09 (0.29–4.11)	0.895
Pollen	0.07 (0.00–1.17)	0.064
Food	1.84 (0.14–24.88)	0.648
FEV ₁ /FVC	1.01 (0.91–1.10)	0.988
Log PC ₂₀	1.11 (0.45–2.76)	0.819
History of bronchiolitis in the first 2 years	5.82 (1.42–23.80)	0.014
Treatment of AR in the 4-yr follow-up	0.30 (0.10–0.93)	0.036
Diagnosis of asthma in the first survey	0.96 (0.16–5.78)	0.964
Wheezing within 12 months in the first survey	2.80 (0.55–14.21)	0.215

aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; NA, not available; KRW, Korean won; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; AR, allergic rhinitis.

*Adjusted for age, sex, body mass index, parental diagnosis of asthma, mother's education level, monthly income, the area of residence, second-hand smoking, eosinophil, log total IgE, log PC₂₀, FEV₁/FVC.

인으로 확인되었으며, 2차 조사인 추적 년도에 알레르기비염 치료를 하고 있었던 경우 천식 증상 발생 위험을 낮추는 것으로 확인되었다(aOR, 0.30; 95% CI, 0.10–0.93) (Table 3).

3. 알레르기비염 치료에 따른 대상군의 특성 변화

2차 추적 조사에서 최근 12개월 내 알레르기비염 치료력이 있는 군과 없는 군의 특성을 비교분석 하였을 때, 1차 조사 때는 혈청 총 IgE 가 300 IU/mL 이상, 100 IU/mL 이상 측정된 아동의 비율이 알레르기비염 치료군에서 더 높았으나(59.1% vs. 45.2%, 86.0% vs. 76.0%), 2차 조사에는 비치료군과 차이가 없었으며(37.5% vs. 46.7%, 79.3% vs. 71.9%), 기관지과민성 비율도 1차 조사 때 알레르기비염 치료군에서 더 높았으나(37.6% vs. 23.1%), 2차 조사에서는 비염 치료군에서 기관지과민성 비율이 감소하여 두 군 간 차이를 보이지 않았다(25.0% vs. 24.0%). 두 군 간 알레르기질환 유병률 비교에서는 1차 조사 때 비염 치료군에서 12개월 내 천식 증상과 천식 진단력, 12개월 내 천식 치료력 모두 높은 경향을 보였으나(33.3% vs.

21.2%, 33.3% vs. 16.3%, 21.5% vs. 7.7%), 2차 조사에서는 비염 치료군에서 그 비율이 감소하여 12개월 이내 천식 증상의 경우 비염 치료군에서 더 낮아 유병률이 역전됨을 확인할 수 있었다(6.5% vs. 15.4%, 29.0% vs. 17.5%, 3.2% vs. 5.8%) (Table 4). 어떤 그룹에서 지표가 변화되었는지 확인하기 위해 알레르기비염 치료력이 있는 군과 없는 군 각각에서 paired *t*-test를 이용하여 혈청 총 IgE와 폐기능, 기관지과민성의 그룹 내 변화에 대해 분석하였다. 그 결과 알레르기비염 치료군에서 1차 조사에 비해 2차 조사 때 Log PC₂₀ 값이 의미 있게 증가한 것으로 확인되었으며(1.11 ± 0.56 vs. 1.29 ± 0.51, *P* = 0.011) FEF_{25%–75%} 값 역시 의미 있게 호전되는 것으로 확인되었다(94.75 ± 20.56 vs. 101.31 ± 19.23, *P* = 0.004) (Table 5).

고 찰

이 연구를 통해 알레르기비염 소아에서 4년 이후 천식 증상을 가질 위험 요인으로 높은 체질량지수, 부모의 천식병력, 2세 이전 세

Table 4. Comparison of the 1st and 2nd laboratory and questionnaire results between groups, with and without receiving AR treatment at the 2nd survey

Variable	Results at the 1st survey		Pvalue	Results at the 2nd survey		Pvalue
	AR treatment at 2nd survey			AR treatment at 2nd survey		
	Yes (N=93)	No (N= 104)		Yes (N= 93)	No (N= 104)	
Total sIgE ≥ 100 IU/L	80/92 (86.0)	79/104 (76.0)	0.050	73/92 (79.3)	69/96 (71.9)	0.233
Total sIgE ≥ 300 IU/L	55/92 (59.1)	47/104 (45.2)	0.041	43/92 (37.5)	36/96 (46.7)	0.200
PC ₂₀ ≤ 8 mg/mL	35/88 (37.6)	24/97 (23.1)	0.028	22/88 (25.0)	23/96 (24.0)	0.870
FEF _{25%–75%} (%)	94.85 ± 20.56	102.27 ± 25.10	0.047	101.31 ± 19.23	101.30 ± 20.322	0.999
Wheezing within 12 months	31/93 (33.3)	22/103 (21.2)	0.059	6/93 (6.5)	16/104 (15.4)	0.047
Asthma diagnosis, ever	31/93 (33.3)	17/102 (16.3)	0.070	27/93 (29.0)	18/103 (17.5)	0.055
Asthma treatment within 12 months	20/93 (21.5)	8/103 (7.7)	0.060	3/93 (3.2)	6/104 (5.8)	0.393
Rhinitis symptoms within 12 months	93/93 (100)	104/104 (100)	NA	93/93 (100)	58/104 (55.8)	< 0.001
AR diagnosis, ever	69/93 (74.2)	47/104 (45.2)	< 0.001	92/93 (98.9)	41/104 (39.4)	< 0.001
AR treatment within 12 months	67/93 (72.0)	39/104 (37.5)	< 0.001	93/93 (100)	0/104 (0)	NA

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

AR, allergic rhinitis; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁; FEF_{25%–75%}, mean forced expiratory flow during the middle half of FVC; NA, not available.

Table 5. Comparison of the 1st and 2nd biologic markers within each group, with or without receiving AR treatment at the 2nd survey (paired *t*-test)

Variable	AR treatment group (N=93)		Pvalue	No AR treatment group (N=104)		Pvalue
	First survey	2nd survey		First survey	2nd survey	
Eosinophil (%)	5.64 ± 2.99	4.68 ± 2.30	0.001	5.57 ± 3.11	4.52 ± 2.41	0.002
Total sIgE (IU/mL)	383.35 ± 3.05	240.66 ± 2.68	<0.001	235.07 ± 4.13	173.39 ± 3.40	<0.001
Log PC ₂₀ (mg/mL)	1.11 ± 0.56	1.29 ± 0.51	0.011	1.24 ± 0.56	1.32 ± 0.54	0.111
FEV ₁ (%)	104.57 ± 12.68	98.22 ± 10.06	<0.001	107.13 ± 13.80	98.69 ± 11.96	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	90.22 ± 5.50	90.98 ± 4.13	0.144	90.95 ± 5.75	91.24 ± 5.09	0.252
FEF _{25%–75%} (%)	94.75 ± 20.56	101.31 ± 19.23	0.004	102.27 ± 25.10	101.30 ± 20.322	0.756

Values are presented as mean ± standard deviation.

AR, allergic rhinitis; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁; FEF_{25%–75%}, mean forced expiratory flow during the middle half of FVC.

기관지염 병력, 시골 거주가 확인되었으며, 알레르기비염 치료를 받은 경우 추적 관찰에서 천식 증상의 위험도가 낮아지는 것을 관찰하였다.

비만은 천식 발생과 악화의 중요한 위험 요인으로 잘 알려져 있으며,¹⁸⁻²⁰ 비만과 천식, 알레르기비염, 아토피피부염 등 알레르기질환 각각의 상관관계에 대한 연구는 다양하게 존재한다.²¹⁻²³ 그러나 비만과 다른 알레르기질환이 동반되어 있을 때, 천식 증상으로의 진행을 본 연구는 드물다. 이 연구에서 확인한 결과를 보면, 1차 조사와 4년 후 2차 조사에서 알레르기비염이 있으면서 비만이 없는 경우에는 4년 후 천식 증상의 위험도가 증가하지 않았으나, 비만이 있는 소아의 경우 4년 추적 후 천식 증상의 위험도가 증가하였다. 이와 같은 결과를 바탕으로 현장에서 알레르기비염 소아를 진료할 때 비만이 동반될 경우 천식 증상 발생 위험을 예측하여 체중감량 및 비만 예방 교육을 강조할 수 있다.

천식과 알레르기비염, 두 질환을 모두 가진 경우, 알레르기비염 치료인 비강 내 스테로이드를 사용함으로써, 상기도 염증을 감소시켜 천식의 예후를 호전시키며, 천식의 중증도를 감소시킨다는 보고는 다른 연구에서 확인되고 있다.^{7,8} 이는 천식으로의 진행과 악화를 방지하기 위해 알레르기비염의 조절이 중요함을 시사한다. 비록 결과 변수에서 차이가 있지만 이 연구에서는 천식 증상 발생에 대한 결과를 확인할 수 있으며, 2차 조사에서 알레르기비염 치료력이 있는 대상군에서 천식 증상이 의미 있게 적었다. 또한 2차 조사 때 알레르기비염 치료력이 있는 군과 아닌 군으로 나누어 추가 분석을 해보니, 1차 조사 때의 혈청 총 IgE와 기관지과민성 빈도, 노력성 호기 중간유량에서 확인되는 차이가 4년 후 2차 조사에서는 비염치료군에서 각 지표들이 호전되면서 두 군 간에 차이가 없는 것으로 나타나 알레르기비염 치료가 알레르기 지표와 폐기능 호전과 연관되고 이러한 변화들이 추적 조사에서의 천식 증상 호전과 연관되는 것으로 유추할 수 있다. 천식 치료를 병행하는 경우에도 폐기능 개선이 되고 천식 증상이 호전될 수 있는데, 2차 조사 시기 12개월 이내에 천식 치료를 받고 있다고 응답한 아동은 9명에 불과하였으며, 비염치료군과 비치료군 간 천식 치료 빈도에는 차이가 없어 천식 치료 여부와 상관없이 비염 치료 자체가 이후 천식 증상을 예방하는 효과가 있다고 설명할 수 있다. 이러한 결과로 볼 때 알레르기비염 치료는 국소 상기도 염증반응 감소뿐만 아니라 혈청 총 IgE 감소, 폐기능, 기관지과민성 호전을 통해 전신 또는 기도염증반응 감소를 유도하여 천식 증상 발생을 예방하는 것으로 유추할 수 있으므로 천식과 알레르기비염은 하나의 기도질환이라는 개념을 확인할 수 있었다.

2016년 Lee 등¹⁴의 논문에서 선정한 “current rhinitis”의 기준은 피부단자시험 결과 없이 알레르기비염으로 진단받은 적이 있으면서 최근 12개월 이내에 비염 증상이 있는 경우였으며, 이들 소아들을 대상으로 분석한 결과 4년 추적 관찰 후 기관지과민성과 천식

진단 위험도가 높아짐을 확인하였다. 그러나 이 연구에서와 같이 비염을 12개월 이내에 비염 증상이 있으면서 피부단자시험상 양성을 보인 소아들로 정의하였을 때에는, 흥미롭게도 폐기능 감소, 기관지과민성, 알레르기 감작 유형과 같은 알려져 있던 천식 발생 위험 요인과 천식 증상 발생 간에 상관성이 없다고 확인되었으며, 천식 진단력 역시 추적년도 천식 증상의 지속과 새로운 발생에는 영향을 주지 않는 것으로 확인되었다.

또한 연구대상자를 12개월 이내에 비염 증상이 있으면서 피부단자시험상 양성 소견을 보이지 않은 소아들을 대상으로 비알레르기비염을 정의하고, 4년 추적 후 천식 증상과의 관련성을 추가 분석해 보았을 때, 호산구분율 4% 이상, 초년도 천식 증상을 보인 경우와 함께 추적년도 비염치료력도 위험도가 높게 확인되었다(data not shown). 이는 인과관계를 명확하게 설명할 수 없는 역학 조사의 특성상 여러 가지 해석이 가능한데, 알레르기 감작이 확인되지 않은 상태에서 정확한 비염 진단이 어려운 점, 소아의 경우 특히 비강 내 스테로이드의 적극적인 사용이 어려운 점, 이로 인해 환자의 표현형에 따른 적절한 비염 치료가 이루어지지 않았을 가능성 등에 의해 감작이 되지 않은 비염군에서는 비염 자체가 천식의 위험도를 높이는^{9,24} 결과가 반영된 것으로 볼 수 있겠다. 이와 같이 역학조사의 특성상 알레르기비염을 정의하는 기준에 따라 다른 변수와의 상관관계 결과에 차이가 있을 수 있어, 이러한 연구를 진행할 때 비염을 포함한 알레르기질환의 정의를 보다 명확히 할 필요가 있겠다.

이 연구에서 주거지와 비염 아동의 천식 증상 발생과의 위험도를 조사했을 때 일반적으로 알려진 것과 달리 시골 거주 소아가 천식 증상을 보이는 비율이 더 높은 것으로 확인되었다. 이를 확인하기 위해 Children's Health and Environment Research 연구 전체 대상군의 알레르기질환 빈도와 이 연구 대상자들의 알레르기질환 빈도를 비교하였을 때, 전체 대상군 분석에서는 천식 관련 유병률이 세 지역 간 차이가 없었으며, 알레르기비염과 아토피피부염 진단 유병률은 도시 거주 소아에서 더 높은 비율을 보였다. 그러나 이 연구의 대상자, 즉 알레르기비염을 가진 아동들만을 따로 분석하였을 때 알레르기비염과 아토피피부염의 빈도는 도시, 산단, 시골 거주 소아에서 차이가 없었으나 최근 12개월 이내 천식 증상과 진단, 치료 유병률이 1차 조사, 4년 후 2차 조사에서 모두 시골 거주 알레르기비염 소아에서 높게 확인되었다(data not shown). 이는 대상자 선정 때 시골 거주 아동에서 이미 천식 증상의 빈도가 높아 추적 조사 때의 천식 증상 발생과의 위험도가 시골 거주 소아에서 더 높게 나타난 것으로 볼 수 있으며, 지역별로 알레르기비염 치료 빈도는 차이가 없는 것으로 보아 비염 치료 방식이 지역별로 차이가 있는지, 다른 환경적 요인이 작용하는지에 대해 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 최근 중국에서 진행된 연구에서도 시골 거주가 도시 거주 소아 보다 환경오염에 대한 인식이 낮고 대처가 떨어져 미세먼지에 대한 노출력이 높았으며,²⁵ 그 결과 시골 거주 소아에서 알레르

기질환과 증상이 증가함을 보인 바 있다.

이 연구는 전국단위 일반 초등학교 인구조사를 대상으로 4년간 전향적으로 추적 관찰한 코호트 연구로 자세한 환경관련 설문뿐만 아니라 알레르기검사, 폐기능검사, 기관지유발시험 등 다양한 생체 지표들을 확인하였고, 감작이 확인된 알레르기비염으로 대상자를 국한시킨 것과 연구 결과를 실제 임상 진료에 적용할 수 있다는 것이 현재까지 진행된 다른 연구와의 차별점이다. 엄격한 대상자 선별로 인해 12개월 이내 비염 증상이 있으면서 피부단자시험에서 양성을 보인 대상자 수와 4년 추적 후까지 남아 있는 대상자 수가 많지 않은 것은 이 연구의 단점으로, 향후 일반 소아 또는 병원 환자에서 알레르기비염 대상자를 늘려서 조사하는 것이 필요할 것으로 보인다. 아울러 설문에서 알레르기비염 치료제에 대한 자세한 확인이 불가능한 상태로, 다양한 약제가 비염치료에 사용되는 만큼 비염 치료군에 대한 결과를 해석할 때 주의가 필요하겠다.

2차 조사에서 ISAAC 설문 중 의사로부터의 천식진단력과 최근 12개월 내 천식치료력이 아닌 다소 주관적인 지표인 천식 증상으로 분석을 진행한 것 또한 이 연구의 제한점이다. 싹싹거림과 같은 증상만으로 천식을 판정할 수 없었으나, 이 연구의 목적이 알레르기비염 환자에서 천식 증상이 어떤 위험 요인에서 생기는지 알아보기 위한 것이며, 연구 대상군에서 결과 변수를 천식 진단 또는 치료력으로 분석하였을 때 대상자 수가 현저히 줄어들어 의미 있는 분석을 진행할 수 없었기에 ISAAC 설문지에서 진단력, 치료력과 함께 주요 항목으로 여겨지고 있는 최근 12개월 내 천명을 결과 변수로 두고 대상자를 선정하였다. 또한 이 연구는 1차 조사 시기 천식 증상 유무와 상관없이 4년 추적 관찰 후 천식 증상 발생을 확인하였기에, 첫 조사 때 천식 소아에서 알레르기비염이 동반되어 있는 경우가 대상자에 포함되므로 알레르기비염과 새로운 천식 발생과의 관계를 명확히 보지 못하였다. 그러나 이 연구에서 1차 조사 때 천식으로 진단되었거나 12개월 이내에 천명이 있었던 소아와 4년 추적 조사 때의 천식 증상은 상관관계가 없는 것으로 확인되어 알레르기비염 소아의 초년도 천식 동반 유무는 분석에 영향을 미치지 않았을 것으로 보인다.

이 연구의 결과로 볼 때 알레르기비염 소아에서 천식 가족력, 영유아기 세기관지염 병력, 시골 거주, 그리고 비만이 있을 때 천식으로 진행되거나 천식 증상의 악화를 초래할 수 있으며, 적절한 알레르기비염 치료는 천식 증상을 감소시키는 효과를 보였다. 따라서 학동기 알레르기비염 소아를 진료할 때, 이후 천식 증상으로의 진행을 예방하기 위해 적극적인 비염 치료와 비만을 예방하기 위한 생활습관 개선이 필요할 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Pediatric allergy pulmonology & immunology. 3th ed, Seoul (Korea): Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease, 2018.
2. Ker J, Hartert TV. The atopic march: what's the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:282-9.
3. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
4. Capasso M, Varricchio A, Ciprandi G. Impact of allergic rhinitis on asthma in children: effects on bronchodilation test. *Allergy* 2010;65:264-8.
5. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048-52.
6. Giavina-Bianchi P, Aun M, Takejima P, Kalil J, Agondi R. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2016;9:93-100.
7. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA 2 LEN. *Allergy* 2007;62:1-41.
8. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013;68:569-79.
9. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
10. Choi SH, Yoo Y, Yu J, Rhee CS, Min YG, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness in young children with allergic rhinitis and its risk factors. *Allergy* 2007;62:1051-6.
11. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. *Chest* 1987;91:671-4.
12. Van den Nieuwenhof L, Schermer T, Bosch Y, Bousquet J, Heijdra Y, Bor H, et al. Is physician-diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? *Allergy* 2010;65:1049-55.
13. Bertelsen RJ, Lødrup Carlsen KC, Carlsen KH. Rhinitis in children: comorbidities and phenotypes: rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:612-22.
14. Lee E, Lee SH, Kwon JW, Kim Y, Cho HJ, Yang SI, et al. A rhinitis phenotype associated with increased development of bronchial hyperresponsiveness and asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;117:21-8.e1.
15. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
16. Miller MR. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
17. 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.
18. Gibson PG. Asthma and obesity, the twin epidemics. In: Akdis CA, editor. *Global atlas of asthma*. Zürich (Switzerland): European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2013;89-91.
19. Frey U, Latzin P, Uesemann J, Maccora J, Zumsteg U, Kriemler S. Asthma and obesity in children: current evidence and potential systems biology approaches. *Allergy* 2015;70:26-40.
20. Han YY, Forno E, Celedón JC. Adiposity, fractional exhaled nitric oxide, and asthma in U.S. children. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:32-9.
21. Lim MS, Lee CH, Sim S, Hong SK, Choi HG. Physical activity, sedentary habits, sleep, and obesity are associated with asthma, allergic rhinitis, and

- atopic dermatitis in Korean adolescents. *Yonsei Med J* 2017;58:1040-6.
22. Tajima H, Pawankar R. Obesity and adiposity indicators in asthma and allergic rhinitis in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19:7-11.
23. Vatankhah V, Khazraei H, Iranpoor H, Lotfizadeh M. Impact of high body mass index on allergic rhinitis patients. *Revue Française d'Allergologie* 2017;57:370-4.
24. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008;372:1049-57.
25. Che F, Lin Z, Chen R, Norback D, Liu C, Kan H, et al. The effects of PM2.5 on asthmatic and allergic diseases or symptoms in preschool children of six Chinese cities, based on China, Children, Homes and Health (CCHH) project. *Environmental Pollution* 2018;232:329-37.