소아 천식 및 호산구성기관지염에서 유도객담 호산구분율과 혈청 및 혈액 알레르기 지표와 연관성

박배균,¹ 김현아,¹ 권정은,¹ 김동섭,¹ 최재영,² 안지영,³ 최봉석¹

¹경북대학교 의과대학 소아과학교실, ²경북대학교 의과대학 응급의학교실, ³영남대학교 의과대학 소아과학교실

Correlations of induced sputum eosinophils with blood allergic markers in pediatric asthma and eosinophilic bronchitis

Bae Gyun Park,¹ Hyeona Kim,¹ Jung Eun Kwon,¹ Dong Sub Kim,¹ Jae Young Choe,² Ji Young Ahn,³ Bong Seok Choi¹

¹Department of Pediatrics, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; ²Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu; ³Department of Pediatrics, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Induced sputum eosinophil count is useful for the evaluation and diagnosis of asthma and eosinophilic bronchitis (EB). The aim of this study was to evaluate the correlation of induced sputum eosinophil count with various allergic indicators, including the peripheral blood eosinophil count, in pediatric asthma and EB.

Methods: From May 2014 to July 2018, 126 children visited Kyungpook National University Children's Hospital, and underwent methacholine bronchial challenge test and sputum induction. Peripheral blood eosinophil counts, serum eosinophil cationic protein (ECP), serum total IgE, immunoCAP for inhalant allergens, and skin prick test were performed in the study subjects.

Results: In the asthma group, the eosinophil count of induced sputum correlated with peripheral blood eosinophils ($r=0.279$, $P=0.043$). The concordance rates of sputum and peripheral blood eosinophil count in the asthma and EB groups were 64.1% and 25.7%, respectively. The number of eosinophils in the sputum also correlated with serum total IgE, ECP, and specific IgE to *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, and *Aspergillus* in the asthma group.

Conclusion: The number of eosinophils in the induced sputum correlated with peripheral blood in the asthma group. However, a third of subjects were discordant. Therefore, we need to keep in mind the possibility of discordance when predicting the degree of airway eosinophilic inflammation using the peripheral blood eosinophils. In EB, the number of induced sputum eosinophils did not correlate with the number of peripheral blood eosinophils, which may be attributed to the difference in mechanism. Further studies are warranted. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2020;8:220-226)

Keywords: Asthma, Bronchitis, Eosinophil, Sputum, Serum

서론

천식과 호산구성기관지염은 소아 만성 기침의 흔한 원인 질환들 중 하나이다.¹ 천식에서는 기도의 호산구성염증 반응을 흔히 보이며 이는 천식의 상태를 평가하는 지표로 종종 이용된다.^{2,3} 호산구성기관지염은 만성 기침과 객담 호산구의 증가를 보이면서 기관지 유발검사는 음성인 질환이다.⁴ 이러한 두 질환의 기도 내 호산구성염증 상태를 직접적으로 확인하기 위해서는 기관지내시경을 통한

조직검사나 기관지폐포세척검사, 유도객담검사 등의 방법이 이용되고 있으며,^{5,6} 이들 중에서는 상대적으로 덜 침습적인 유도객담검사로 확인하는 경우가 많다.^{7,8} 그러나, 유도객담검사는 특히 소아에서 검체 확보에 있어 제한적인 점이 있다. 5세 이하의 어린 소아에서는 객담 채취 자체가 어려운 경우가 대부분이며 심한 천식에서는 고농도 생리식염수로 객담유도 시 천식 발작의 가능성이 있다. 또한 유도객담검사는 숙련된 검사자가 필요하며, 검체 처리에 시간이 소요되어 검체를 확보한 후에도 검사 결과를 바로 확인할 수 없는 단

Correspondence to: Bong Seok Choi <https://orcid.org/0000-0002-2129-7232>
Department of Pediatrics, Kyungpook National University School of Medicine, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 41944, Korea
Tel: +82-53-200-5704, Fax: +82-53-425-6683, E-mail: bschoi@knu.ac.kr
Received: March 22, 2020 Revised: June 2, 2020 Accepted: June 2, 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/>).

접들이 있다. 이러한 이유들로, 기관지 내 염증평가를 위해 말초혈액 총호산구 수, 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide), 말초혈액 호산구양이온단백(eosinophil cationic protein) 등의 상대적으로 간단한 다른 검사 방법으로 대체하기도 하며 그 중 말초혈액 총호산구 수가 가장 흔히 이용되어 왔다. 하지만, Ullmann 등¹⁰은 고용량 스테로이드 치료를 받은 심한 천식 환자에서 기도의 염증 반응을 평가하는데 말초혈액 총호산구 수가 적합하지 않음을 보고하고 Korevaar 등¹¹의 연구에 따르면 말초혈액 총호산구 수가 천식에 대한 평가 기준으로 위양성과 위음성의 가능성이 높아 호기산화질소 등의 다른 검사들과 함께 평가해야 함을 주장하였으며 최근 말초혈액 총호산구 수가 기관지 내 호산구성염증 정도를 잘 반영하지 못할 수 있다¹²는 보고들이 있었다. 이에 소아 환자에서 자주 이용되고 있는 말초혈액 총호산구 수와 유도객담 호산구분율과의 연관성을 알아보고자 하였다. 또한, 여러 알레르기 지표들과의 상관관계를 확인하고 천식과 호산구성기관지염에서의 여러 지표들의 비교를 통해서 각 질병에서의 연관성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 분류

2014년 5월부터 2018년 7월까지 경북대학교 어린이병원을 방문하여 유도객담검사 및 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 환아들을 대상으로 하였다. 환아들 중 같은 시기(1개월 이내)에 말초혈액 총호산구 수를 시행하지 않았거나, 최근 1개월 내에 호흡기감염이 있었거나, 유도객담 검체가 부적당한 경우를 제외한 126명을 대상으로 하였다.

천식은 기침, 천명, 호흡곤란 등의 증상을 미국흉부학회 기준에 따라 메타콜린 기관지유발검사서 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 20% 감소를 일으키는 흡입성 작용물질의 농도(provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀) 값이 16 mg/mL 이하인 경우로 정의하였다.¹³ 천식 환자 중 유도객담검사서 호산구분율이 3% 이상인 경우를 호산구성 천식, 3% 미만인 경우를 비호산구성 천식으로 분류하였다. 호산구성기관지염은 만성 기침을 보이며, 객담 호산구가 3% 이상이며, 메타콜린 기관지유발검사서 음성(PC₂₀ > 16 mg/mL)인 경우로 정의하였다.¹⁴ 유도객담검사 및 메타콜린 기관지유발검사를 시행한 전체 대상 중에 두 가지 검사 모두 음성을 보인 환아들을 기타군으로 분류하였다. ImmunoCAP 검사, 피부단자시험 중에서 한 가지 이상의 항원에 양성 반응을 보인 군을 아토피군으로, 모두 음성인 경우를 비아토피군으로 정의하였다. 이 연구는 칠곡 경북대학교병원의 임상연구윤리위원회(Institutional Review Board)의 지침에 따라 시행하였고, 심의 과정을 통과하였다(승인 번호: 2020-04-020).

2. 연구 방법

1) 방법

유도객담 호산구 수와 말초혈액 총호산구 수, 혈청 총 immunoglobulin E (IgE), 혈청 호산구양이온단백, immunoCAP 검사(UniCAP, Pharmacia, Uppsala, Sweden) 등을 시행하였다. 협조가 가능한 6세 이상의 환자에서는 피부단자시험을 함께 시행하였다. 유도객담검사와 혈액검사는 같은 날 시행하거나 한 달 이내에 시행하였다.

2) 혈액검사

혈액 총 IgE, 혈액 특이 IgE항체 및 호산구양이온단백 검사는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP, Pharmacia, Uppsala, Sweden)을 이용하여 시행하였다. 전체 126명 중 113명에서 시행되었다. 흡입성 특이 IgE항체는 *Dermatophagoides farinae* (*D. farinae*), *Dermatophagoides pteronyssinus* (*D. pteronyssinus*), *Alternaria*, *Aspergillus*, cat dander, dog dander에 대해 검사하였으며 검사상 0.35 kU/L 이상을 보인 경우를 양성으로 정의하였다. 말초혈액 총호산구 수는 자동 혈구 분석기를 이용하여 측정하였으며, 500개 이상일 때 증가한 것으로 정의하였다.¹⁵

3) 피부단자시험

피부단자시험¹⁶은 전체 126명 중 101명에서 시행되었으며, 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제, 스테로이드 등의 약물은 중단한 후 시행하였다. 검사 당일 목욕 후 검사 부위(등 또는 팔)에 시행을 하였으며 검사 부위에 일정한 간격으로 항원을 떨어뜨린 후 피부 표면을 피가 나지 않을 정도로 가볍게 살짝 긁은 후 약 15분 이후 숙련된 검사자가 그 결과를 판독하였다. 검사 항목은 *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, *Acarus siro*, *Tyrophagus*, cat dander, dog dander, *Alternaria*, *Aspergillus*, birch, alder, hazel, pine, bermuda, timothy, orchard, ragweed, mugwort 등의 17개 항원으로 시행하였다. 히스타민과 생리식염수를 양성 및 음성 대조로 확인하였으며, 알레르겐에 의한 팽진과 발적의 크기를 장경과 단경의 길이를 더하여 2로 나누어 팽진과 발적의 크기를 표기한 후, 팽진의 크기가 3 mm 이상이면서, 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 하였다.

4) 유도객담검사

유도객담검사는 모든 대상 환자에서 시행되었으며, 대한천식알레르기학회의 기준⁹을 참고하여 시행되었다. 검사 시행 전 기저 폐기능을 측정하였으며 3% 고장성 생리식염수를 ultrasonic nebulizer (OMRON NE-U17; OMRON Matsusaka Co., Ltd., Kyoto, Japan)을 사용하여 5분간 4회 반복하여 흡입하였고(총 20분) 기침을 하여 객담을 뱉도록 하였다. 얻어진 샘플을 4배 부피의 0.1%의 dithiotreitol

과 함께 넣어 vortex를 이용하여 섞어주고, 15분 후 동량의 식염수를 넣고 15초간 vortex로 섞은 후 원심관 4개에 나누어 2,000 rpm에서 5분간 원심 분리하였다. 상층액을 분리해서 냉동하고 세포 침전을 생리식염수로 재부유하여 450 rpm에서 6분간 원심분리하여 슬라이드를 제작하고 Wright 염색 후 슬라이드 검경을 시행하였다. 유도객담의 세포 분율 기록은 총 세포 개수와 그 안에 포함되는 각각의 세포의 수와 이를 통한 분율을 %로 계산하여 작성하였다. 객담 호산구분율의 증가는 3% 이상을 기준으로 하였다.⁹

5) 메타콜린 기관지유발검사

메타콜린 기관지유발검사 전에 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제, 테오필린, 속효성 β_2 항진제(short acting beta agonist) 등은 1999년 발표된 American Thoracic Society 가이드라인¹⁷의 기준에 따라 약물을 중단한 후 시행하였다. 또한 FEV₁이 예측치의 70% 이상일 때에 시행하였고, 선량계 흡입방법(dosimeter method)이 사용되었으며 3회 이상 측정된 값 중 최대치를 사용하였다. 메타콜린을 생리식염수와 희석하여 각 농도(0.0625, 0.25, 1, 4, 16, 25 mg/mL)로 만들었고 농도를 높여가며 흡입하도록 하였다. FEV₁이 생리식염수에 의한 대조 FEV₁에 비해 20% 이상 감소되었을 때 또는 최대 메타콜린 농도(25 mg/mL)까지 흡입한 후에 검사를 중단하였고 PC₂₀이 16 mg/mL 이하일 때를 양성 반응으로 정의하였다.

6) 통계 분석

통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. 변수들의 연관성 분석에는 Pearson correlation test를 이용하였고, 분류된 환자군의 평균을 비교하는데 Student *t*-test를 사용하였다. 세 그룹의 비교에 있어서 연속변수의 비교는 one-way analysis of variance를 이용하였고 사후 분석을 시

행하였다. 정규분포를 만족하지 않는 경우 비모수 검정으로 Kruskal-Wallis test를 사용하였다. 유도객담 호산구분율과 말초혈액 호산구 수의 일치율은, 해당 대상군 전체 중에서 유도객담 호산구분율이 3% 이상으로 증가를 보이면서 말초혈액 호산구 수가 500개 이상으로 동시에 증가된 군과 유도객담 호산구분율과 말초혈액 호산구 수 모두 기준치보다 낮아 동시에 감소된 군을 합한 수의 비율로 정의하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 통계 및 임상적 특성

총 126명의 대상 중 남자는 79명, 여자는 47명이었으며 주 진단명으로 분류하였을 때 기관지천식군 53명, 호산구성기관지염군 35명, 기타 질환군 38명이었다(Table 1). 전체 대상군의 나이는 11.60 ± 10.26세였다. 천식군 내에서 호산구성천식군은 26명, 비호산구성천식군 27명이었다. 아토피군은 호산구성천식군에서 25명(96.15%)였고, 비호산구성천식군에서 19명(73.08%), 호산구성기관지염군에서 32명(91.42%)이었다(Tables 2, 3).

2. 각 군 내에서의 임상지표들의 연관성

천식군에서 유도객담 호산구분율의 증가 여부와 말초혈액 총호산구 수의 증가 여부의 일치율은 64.1%였다(Fig. 1A). 유도객담 호산구분율과 말초혈액 총호산구 수 사이에 양의 상관관계를 확인할 수 있었다($r = 0.279$, $P = 0.043$) (Fig. 1B). 유도객담 호산구분율과 호산구양이온단백($r = 0.309$, $P = 0.031$), 혈청 총 IgE ($r = 0.309$, $P = 0.031$), *D. pteronyssinus*에 대한 특이 IgE ($r = 0.512$, $P < 0.001$), *D. farinae*에 대한 특이 IgE ($r = 0.380$, $P < 0.001$), *Aspergillus*에 대한 특이 IgE ($r = 0.445$, $P = 0.002$)는 유의한 양의 상관관계를 확인할

Table 1. Characteristics of the subjects

Characteristic	Asthma (N=53)	EB (N=35)	Others (N=38)	<i>P</i> -value
Male sex	31 (58.49)	24 (68.57)	24 (63.16)	0.687
Age (yr)	12.86 ± 15.28	10.73 ± 3.49	10.63 ± 3.57	0.962
Body mass index (kg/m ²)	20.00 ± 3.89	19.47 ± 3.67	-	0.707
Sputum eosinophil (%)	15.35 ± 23.68	15.33 ± 14.89	0.16 ± 0.49	<0.001
Peripheral blood total eosinophil count (/mm ³)	58.87 ± 503.52	406.29 ± 261.32	299.21 ± 426.51	<0.001
ECP (μg/L)	51.47 ± 50.98	47.24 ± 49.08	34.23 ± 39.97	0.141
Serum total IgE (IU/mL)	676.36 ± 842.34	619.62 ± 655.75	277.88 ± 374.33	0.005
<i>D. pteronyssinus</i> specific IgE (IU/mL)	18.70 ± 29.68	21.98 ± 30.84	10.66 ± 19.86	0.121
<i>D. farinae</i> specific IgE (IU/mL)	30.50 ± 38.24	39.84 ± 43.07	22.28 ± 33.83	0.121
No. of positive skin prick test	3.62 ± 3.93	3.77 ± 4.80	2.05 ± 2.52	0.253
No. of atopic subjects	42/50 (84.0)	32/35 (91.42)	28/38 (73.68)	0.123

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

EB, Eosinophilic bronchitis; ECP, eosinophil cationic protein; *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*; IgE, immunoglobulin E.

Table 2. Comparison of eosinophilic asthma and noneosinophilic asthma

Variable	eBA (N=26)	neBA (N=27)	P-value
Male sex	17 (65.38)	14 (51.85)	0.401
Age (yr)	11.76±4.17	13.93±21.16	0.610
Body mass index (kg/m ²)	20.29±4.16	19.99±3.88	0.789
Sputum eosinophil (%)	31.13±25.64	0.15±0.46	<0.001
Peripheral blood total eosinophil count (/mm ³)	689.62±619.36	334.81±272.18	0.009
ECP (μg/L)	67.40±54.34	36.18±43.24	0.031
Serum total IgE (IU/mL)	822.18±903.96	536.37±770.91	0.239
<i>D. pteronyssinus</i> specific IgE (IU/mL)	27.10±33.72	11.00±23.57	0.065
<i>D. farina</i> specific IgE (IU/mL)	40.81±40.72	21.05±33.95	0.080
No. of positive skin prick test	4.31±3.38	2.81±4.31	0.033
No. of atopic subjects	25/26 (96.15)	19/26 (73.08)	0.030
FVC	96.27±10.10	94.93±17.36	0.733
FEV ₁	89.62±11.57	92.74±19.92	0.490
FEV ₁ /FVC	80.04±8.74	84.28±7.62	0.065
FEF _{25%-75%}	84.08±26.63	100.78±42.83	0.096
PC ₂₀	4.31±4.67	4.90±4.58	0.651

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.
eBA, eosinophilic bronchial asthma; neBA, noneosinophilic Asthma; ECP, eosinophil cationic protein; *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farina*, *Dermatophagoides farina*; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of FVC; PC₂₀, concentration of methacholine required to decreased FEV₁ by 20%; IgE, immunoglobulin E.

Table 3. Comparison of eosinophilic asthma and eosinophilic bronchitis

Variable	eBA (N=26)	EB (N=35)	P-value
Male sex	17 (65.38)	24 (68.57)	0.503
Age (yr)	11.76±4.17	10.73±3.49	0.303
Body mass index (kg/m ²)	20.29±4.15	19.53±3.74	0.463
Sputum eosinophil (%)	31.13±25.64	15.33±14.89	0.008
Peripheral blood total eosinophil count (/mm ³)	689.62±619.36	406.29±261.32	0.036
ECP (μg/L)	67.40±54.34	47.24±49.08	0.146
Serum total IgE (IU/mL)	822.18±903.96	619.62±655.75	0.322
<i>D. pteronyssinus</i> specific IgE (IU/mL)	27.10±33.72	21.98±30.84	0.564
<i>D. farinae</i> specific IgE (IU/mL)	40.81±40.72	39.84±43.07	0.934
No. of positive skin prick test	4.31±3.38	3.77±4.80	0.628
No. of atopic subjects	25/26 (96.15)	32/35 (91.42)	0.509
FVC	96.27±10.10	101.34±13.34	0.115
FEV ₁	89.62±11.57	102.50±11.22	<0.001
FEV ₁ /FVC	80.04±8.74	87.07±5.90	0.001
FEF _{25%-75%}	84.08±26.63	117.22±32.39	<0.001
PC ₂₀	4.31±4.67	-	-

Values are presented as number (%) or mean±standard deviation.
eBA, eosinophilic bronchial asthma; EB, eosinophilic Bronchitis; ECP, eosinophil cationic protein; *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farina*, *Dermatophagoides farina*; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of FVC; PC₂₀, concentration of methacholine required to decreased FEV₁ by 20%.

Fig. 1. (A) Concordance between sputum eosinophils and blood eosinophils in asthma group. (B) Positive correlation between sputum eosinophils and blood eosinophils in asthma group. (C) No correlation between sputum eosinophils and blood eosinophils in eosinophilic bronchitis group. (D) Concordance between sputum eosinophils and blood eosinophils in eosinophilic bronchitis group. The white area is the concordant area and the gray area is the nonconcordant area between the sputum eosinophil and the serum total eosinophil count.

수 있었다. 그에 반해 호산구성기관지염군에서 유도객담 호산구분율과 말초혈액 총호산구 수는 유의한 상관관계를 보이지 않았다 (Fig. 1C). 또한 호산구성기관지염군에서는 유도객담 호산구 수의 증가 여부와 말초혈액 총호산구 수의 증가 여부의 일치율은 25.7%였으며 74.3%에서 말초혈액 총호산구 수의 증가 없이 유도객담 호산구 수만 증가를 보였다 (Fig. 1D). 그리고 호산구성기관지염군에서 유도객담 호산구분율과 여러 알레르기 지표들 간의 유의한 상관관계는 확인할 수 없었다.

3. 질병군 간의 통계 및 연관성

1) 천식, 호산구성기관지염, 기타군 간 비교

각 군별 간의 비교에서 성별과 나이, 체질량지수에서는 유의한 차이가 없었다 (Table 1). 유도객담 호산구분율은 천식군과 호산구성기관지염군이 기타군에 비해 높은 값을 보였다 ($P < 0.001$). 반면, 혈액 총 IgE, 호산구양이온단백, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*에 대한 특이 IgE 값, 피부단자시험에서의 양성 항목 수는 천식군과 호산구성기관지염군 간에 차이가 없었다.

2) 천식군 내의 호산구 수에 의한 분류에 따른 비교

천식군 내에서 호산구성천식군과 비호산구성천식군으로 분류 후 비교해 보았을 때 (Table 2, Fig. 2), 아토피군 비율 (96.15 vs. 73.08 , $P = 0.030$) (Fig. 2A), 말초혈액 호산구양이온단백 (67.40 ± 54.34 vs. 36.18 ± 43.24 , $P = 0.031$) (Fig. 2B), 말초혈액 총호산구 수 (689.62 ± 619.36 vs. 334.81 ± 272.18 , $P = 0.009$) (Fig. 2C), 유도객담 호산구분율 (31.13 ± 25.64 vs. 0.15 ± 0.46 , $P < 0.001$), 피부단자시험 양성 항목 수 (4.31 ± 3.38 vs. 2.81 ± 4.31 , $P = 0.033$)에서 호산구성천식군이 유의하게 높은 값을 보였다.

3) 호산구성천식군과 호산구성기관지염군 간 비교

호산구성천식군과 호산구성기관지염군을 비교해 보았을 때 (Table 3, Fig. 3), 유도객담 호산구분율 (31.15 ± 25.61 vs. 15.33 ± 14.89 , $P = 0.008$) (Fig. 3A), 말초혈액 총호산구 수 (689.62 ± 619.36 vs. 406.29 ± 261.32 , $P = 0.036$) (Fig. 3B)는 호산구성천식군에서 유의하게 높았으며, 폐기능검사에서는 FEV₁ (89.62 ± 11.57 vs. 102.50 ± 11.22 , $P < 0.001$), FEV₁/FVC (80.04 ± 8.74 vs. 87.07 ± 5.90 , $P = 0.001$), FEF_{25%-75%} (84.08 ± 26.63 vs. 117.22 ± 32.39 , $P < 0.001$)가 천식군에서 유의하게 낮은 값을 보였다.

Fig. 2. Comparison of eosinophilic asthma and noneosinophilic asthma. (A) The incidence of atopy is higher in eosinophilic asthma than noneosinophilic asthma. (B) The eosinophil cationic protein level is higher in eosinophilic asthma than noneosinophilic asthma. (C) The serum total eosinophil count is higher in eosinophilic asthma than noneosinophilic asthma.

Fig. 3. Comparison of eosinophilic asthma and eosinophilic bronchitis. (A) Sputum eosinophil count is higher in eosinophilic asthma than eosinophilic bronchitis. (B) Peripheral blood eosinophil count is higher in eosinophilic asthma than eosinophilic bronchitis.

고 찰

이 연구에서 말초혈액 총호산구 수와 유도객담 호산구 수는 천식군에서 통계적으로 연관성을 보였으며 일치율은 64.1%였다. 말초혈액 총호산구 수 및 말초혈액 호산구양이온단백이 객담 호산구 수와 유의한 양의 상관관계를 보인 결과는 기존의 혈액 호산구 수와 기도염증과 관련성에 대한 이전의 연구들^{18,19}과 일치하였다. 이 연구에서 유도객담 호산구분율은 천식군에서 혈청 총 IgE, *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, *Aspergillus*에 대한 특이IgE 값과 유의한 양의 상관관계를 보였다. 또한 유도객담 호산구분율로 구분이 되는 호산구성천식과 비호산구성천식의 비교에서는 호산구성천식군에서 아토피군 비율, 호산구양이온단백, 말초혈액 총호산구 수, 피부 단자시험 양성 항목 수가 더 높았다. 이는 호산구성천식군이 상대적으로 알레르기성(atopic)일 가능성이 높음을 시사하며 알레르기 항원에 대한 감작과 관련 면역기전에 호산구가 역할을 할 것으로 생각되고, 앞서 보고^{20,21}된 것과 일치하는 결과이다. 천식군에서 유도객담 호산구분율과 말초혈액 총호산구 수에서 유의한 결과를 확인한 것과는 달리 호산구성기관지염군과 기타군에서는 유의하지 않았다. 천식과 호산구성기관지염의 염증의 정도에 차이를 보인 것과 관련하여, 천식과 호산구성기관지염의 기전의 차이에 대하여 언급한 보고에서는 천식과 호산구성기관지염의 염증 반응이 비슷하지만, 천식군에서 기도의 평활근 수축에 영향을 미치는 interleukin (IL)-4와 IL-13이 호산구성 기관지염보다 높다²²고 하였으며, 또 다른 연구에서는 소아 환자에서 호산구성기관지염과 대조군보다 천식에서 기도 개형을 유발하는 Amphiregulin이라는 상피세포증식 인자가 높다고 보고하였다.²³ 또한, 천식에서는 활성화된 비만세포가 기도 평활근에 침착을 보이는 반면 호산구성기관지염에서는 기도 상피에만 보이는 차이가 있다.^{24,25} 이 연구에서 호산구성기관지염에서 천식군과 달리 유도객담 호산구분율과 다른 알레르기 지표 간에 상관관계를 보이지 않았던 결과는 이러한 천식과 호산구성기관지염의 기도 염증 기전의 차이로 인한 결과일 것으로 추정된다.

혈액검체와 유도객담 검체를 같은 날에 채취하는 것이 이상적이거나, 유도객담 검체 확보에 어려움이 있어 한달 이내 검사를 시행한 환자군을 포함하고 있으며, 이는 이 연구의 제한점이 될 수 있다. 그러나 두 검체의 채취 간격을 한달 이내로 제한하여 시간차로 인한 검사 결과에 대한 영향을 최소화하려 하였으며, 감염이 기관지 내 호산구에도 영향을 미칠 수 있다²⁶는 이전 보고가 있어 이 연구에서는 최근 한달 이내에 호흡기감염이 있었던 경우를 배제하였다. 최근 중증도가 높고 조절이 되지 않은 천식군에서 말초혈액 총호산구 수와 유도객담 호산구분율과의 일치율이 상대적으로 높다는 보고²⁷가 있어 이러한 점도 고려되어야 할 부분이다.

소아천식에서는 유도객담 호산구분율과 말초혈액 총호산구 수가 유의한 연관성은 보이지만, 1/3 정도에서는 일치하지 않는 것을

확인할 수 있었다. 천식 환자에서 말초혈액 총호산구 수로 기도 호산구 증가를 예측함에 있어서, 객담 호산구를 대신하여 참고할 수는 있을 것으로 생각되나, 일치하지 않을 가능성이 함께 고려되어야 할 것이다. 호산구성기관지염에서는 유도객담 호산구분율과 말초혈액 총호산구 수가 연관성을 보이지 않아 두 질환의 기전 차이에 의한 가능성이 있으며 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Song DJ, Song WJ, Kwon JW, Kim GW, Kim MA, Kim MY, et al. KAAA-CI evidence-based clinical practice guidelines for chronic cough in adults and children in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10:591-613.
- Frigas E, Gleich GJ. The eosinophil and the pathophysiology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986;77:527-37.
- Wilson NM, James A, Uasuf C, Payne DN, Hablas H, Agrofoti C, et al. Asthma severity and inflammation markers in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:125-32.
- Berry MA, Hargadon B, McKenna S, Shaw D, Green RH, Brightling CE, et al. Observational study of the natural history of eosinophilic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:598-601.
- Achilleos A. Evidence-based evaluation and management of chronic cough. *Med Clin North Am* 2016;100:1033-45.
- Jayaram L, Parameswaran K, Sears M, Hargreave F. Induced sputum cell counts: their usefulness in clinical practice. *Eur Respir J* 2000;16:150-8.
- Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, et al. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:308-17.
- Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, et al. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-9.
- Kim MH, Kim MY, Lim KH, Yang MS, Song WJ, Lee J, et al. KAAACI Standardization Committee report on the procedure and application of induced sputum examination. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:307-11.
- Ullmann N, Bossley CJ, Fleming L, Silvestri M, Bush A, Saglani S. Blood eosinophil counts rarely reflect airway eosinophilia in children with severe asthma. *Allergy* 2013;68:402-6.
- Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JE, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290-300.
- Teague W. Blood eosinophilia may not adequately estimate lung fluid eosinophilia in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019;7:2497-8.
- Crapo RO, Hankinson JL, Irvin C, MacIntyre NR, Voter K, Wise RA, et al. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Gonlugur U, Gonlugur TE. Eosinophilic bronchitis without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:1-5.
- Kuang FL. Approach to patients with eosinophilia. *Med Clin North Am* 2020;104:1-14.
- Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013; 3:3.
- 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. 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.
19. 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.
20. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
21. De Monchy JG, Kauffman HF, Venge P, Koeter GH, Jansen HM, Sluiter HJ, et al. Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:373-6.
22. Brightling CE, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID, Bradding P. Interleukin-4 and -13 expression is co-localized to mast cells within the airway smooth muscle in asthma. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1711-6.
23. Kim KW, Jee HM, Park YH, Choi BS, Sohn MH, Kim KE. Relationship between amphiregulin and airway inflammation in children with asthma and eosinophilic bronchitis. *Chest* 2009;136:805-10.
24. Gibson PG, Zlatić K, Scott J, Sewell W, Woolley K, Saltos N. Chronic cough resembles asthma with IL-5 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor gene expression in bronchoalveolar cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:320-6.
25. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-705.
26. D'Silva L, Allen CJ, Hargreave FE, Parameswaran K. Sputum neutrophilia can mask eosinophilic bronchitis during exacerbations. *Can Respir J* 2007;14:281-4.
27. Gao J, Wu F. Association between fractional exhaled nitric oxide, sputum induction and peripheral blood eosinophil in uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018;14:21.