

호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작에 의한 소아 천식 악화의 계절적 변동

김유진, 양송이

한림대학교성심병원 소아청소년과

Seasonality of asthma exacerbation in children caused by respiratory virus infection and allergen sensitization

Yoo Jin Kim, Song-I Yang

Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Acute asthma exacerbations in children have seasonal variations and occur frequently in fall. Respiratory viral infections and environmental allergens are associated with asthma exacerbation. This study aimed to identify seasonal trends of asthma exacerbation and the effects of respiratory viral infection and allergen sensitization on the seasonality of asthma exacerbation in children.

Methods: Children under the age of 18 years who visited to the Emergency Department or hospitalized for acute asthma exacerbations from 2011 to 2019 were included. We reviewed medical records, including demographics, date of asthma exacerbation, results of respiratory virus and allergen sensitization, and they were analyzed to identify the seasonal trends of asthma exacerbation.

Results: A total of 320 asthma exacerbations were included, with the highest frequency in fall. Human rhinovirus was positive in 64.7% and 60.0% in fall and spring exacerbations, respectively. House dust mite sensitization was highest in fall at 78.5%, while food sensitization was highest in spring at 76.9%. In patients who were sensitized to house dust mites or food allergens, respiratory viral infections further increased asthma exacerbation in fall and spring, respectively.

Conclusion: Respiratory virus may be associated with asthma exacerbation in fall and spring. House dust mite and food sensitizations may be associated with fall and spring asthma exacerbations by worsening the severity of asthma symptoms caused by respiratory viral infections. In childhood asthmatic patients with allergen sensitization, avoidance of sensitized allergens, prevention of viral infection, and more active treatment of viral infection may help prevent acute asthma exacerbations. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:238-244)

Keywords: Asthma, Exacerbation, Child, Seasonality

서론

천식은 만성적인 기도의 염증으로 인해 기류 제한이 나타나는 호흡기질환으로, 다양한 정도의 기침, 호흡곤란, 천명이 증상으로 나타난다.¹ 천식은 전 세계적으로 소아기에 가장 흔한 만성하기도 질환이다.² 소아 천식에 대한 구체적인 가이드라인이 제시되고 천식에 대한 관리가 향상되었음에도 불구하고, 급성천식 악화는 지속적으로 발생하여 소아 환자와 그 가족뿐 아니라 의료 재정에도 상당한 부담을 주고 있다.³

급성천식 악화는 기침, 호흡곤란, 천명, 가슴 답답함과 같은 천식 증상이 급속도로 악화되는 것을 말한다.¹ 조절되지 않은 천식, 천식 악화 병력, 호흡기바이러스감염, 알레르겐 감작, 흡연, 기후, 대기오염과 같은 환경적 요인과 유전적 요인 등이 급성 천식 악화의 위험 요인으로 알려져 있다.³

급성천식 악화는 연중 언제든지 발생할 수 있지만 계절적 변동이 있으며 여러 연구에서 가을에 급성천식 악화의 빈도가 가장 높은 것으로 나타났다.^{4,5} 국내 소아 청소년의 천식 악화의 계절적 변동에 대한 연구에서 천식 악화로 인한 응급실 내원과 입원은 가을

Correspondence to: Song-I Yang <https://orcid.org/0000-0002-9648-4585>
Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine,
22 Gwanpyeong-ro 170beon-gil, Dongan-gu, Anyang 14068, Korea
Tel: +82-31-380-3730, Fax: +82-31-380-4118, Email: qjtjt222@naver.com
Received: June 21, 2021 Revised: July 19, 2021 Accepted: July 22, 2021

© 2021 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/>).

에 가장 많았다.⁶ 연령에 따라 계절별 천식 악화를 분석한 국내 연구에서 학동기 소아는 가을에, 2세 미만 영아는 봄에 천식 악화의 빈도가 가장 높았고, 학동전기 소아는 그 중간 형태를 보였다.⁷ 가을철 급성천식 악화는 여름방학 이후 가을에 등교하게 됨에 따라 증가하는 호흡기계 감염, 알레르겐 노출 증가, 학사 일정과 연관된 정신적 스트레스, 기후 요인과 관련이 있다.^{4,8}

호흡기바이러스감염은 급성천식 악화의 주된 원인이나 대기오염, 알레르겐 감작, 알레르겐 노출 등 다른 환경 요인에 의해 천식 악화에 대한 영향이 다를 수 있다.⁷ 알레르겐 감작은 호흡기바이러스에 의한 천식 악화의 중요한 위험 인자로 알레르겐 감작이 되어 있는 경우 호흡기바이러스감염에 의한 천식 악화의 빈도와 중증도가 더 증가한다.^{9,10} 이러한 알레르겐 감작과 호흡기바이러스감염의 상호작용은 가을철 급성천식 악화의 원인으로 제안되었다.⁵ 그러나 가을 이외 다른 계절의 급성천식 악화에서 이러한 상호작용을 확인한 연구는 부족하다. 또한, 기후와 환경 조건에 따라 급성천식 악화의 계절적 변동 양상과 그 원인은 다를 수 있으므로 국내 소아를 대상으로 한 연구가 필요하다.

계절별 급성천식 악화의 위험 요인을 확인하는 것은 급성천식 악화의 원인과 기전을 이해하고, 급성천식 악화의 예방과 계절별 효과적인 치료 전략을 세우는데 도움이 될 수 있다. 따라서 이 연구는 급성 천식 악화로 내원한 소아 천식 환자에서 급성천식 악화의 계절적 변동을 확인하고 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작이 계절적 변동에 미치는 영향을 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 1월 1일부터 2019년 12월 31일까지 한림대학교성심병원에 급성천식 악화로 응급실에 내원하였거나 입원한 만 18세 미만 환자 중 한 가지 이상의 알레르겐에 감작된 환자를 대상으로 하였다. 천식은 전형적인 천식 증상(천명, 호흡곤란, 만성기침 등)이 있으면서 기관지확장제반응검사서 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)이 12% 이상 증가하거나 메타콜린을 이용한 기관지유발검사서 FEV₁이 20% 감소되는 농도(provocative concentration causing 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/mL 이하인 경우로 정의하였다.¹¹ 기관지확장제반응검사와 기관지유발검사를 시행하지 못한 경우 2회 이상의 전형적인 천식 증상(천명, 호흡곤란, 만성기침 등)이 있으면서 의사에 의해 천식 또는 반복성 천명으로 진단을 받았거나 기관지확장제 흡입치료에 반응이 있는 경우로 천식을 정의하였다.¹²

급성천식 악화는 천식 증상으로 인해 입원 치료 또는 응급실을 방문한 경우로 정의하였다. 기관 및 기관지선천성기형, 기관지폐이형성증, 신생아호흡곤란증후군의 과거력이 있는 경우는 연구 대상

에서 제외하였다.

대상 환자의 의무기록을 후향적으로 분석하여 성별, 연령, 내원 일, 동반 알레르기질환(식품알레르기, 아토피피부염, 알레르기비염, 아나필락시스) 유무, 알레르기질환의 가족력, 호흡기바이러스 감염, 알레르겐 감작 종류를 확인하였다. 식품알레르기는 원인으로 의심되는 식품 노출 후 2-4시간 이내에 알레르기 증상(두드러기, 혈관부종과 같은 피부 증상, 구토, 복통과 같은 소화기계 증상, 호흡곤란, 쉼쉼거림과 같은 호흡기계 증상)이 있고, 알레르겐검사서 원인 식품에 양성을 보인 경우로 정의하였다. 천식 악화의 계절적 변동을 조사하기 위해 내원일을 기준으로 봄(3-5월), 여름(6-8월), 가을(9-11월), 겨울(12-2월)로 나누어 분류하였다.

2. 호흡기바이러스감염 확인

보호자의 동의를 받은 환자를 대상으로 호흡기바이러스 다중역전사 중합효소 연쇄반응(multiplex reverse transcription polymerase chain reaction) 검사를 시행하였다. 아데노바이러스(adenovirus), 라이노바이러스(human rhinovirus), 인플루엔자바이러스 A와 B형, 파라인플루엔자바이러스 3형(parainfluenza virus 1, 2, 3), 메타뉴모바이러스(metapneumovirus), 호흡기세포융합바이러스 A와 B형(respiratory syncytial virus), 보카바이러스(bocavirus), 코로나바이러스 3형(coronavirus 229E, OC43, NL63형) 검출 여부를 확인하였다. 인플루엔자바이러스 유행 시기에는 호흡기바이러스 다중역전사 중합효소 연쇄반응검사를 시행하지 않는 경우 인플루엔자 신속항원검사를 시행하여 인플루엔자바이러스 감염 여부를 확인하였다.

3. 알레르겐 감작 확인

알레르겐 감작은 천식 악화가 있었던 날을 기준으로 하여 일년 이내에 시행한 피부단자시험(skin prick test), ImmunoCAP (Thermo Fisher, Uppsala, Sweden), multiple allergen simultaneous test (MAST) (AdvanSureAlloscan, LG Life Sciences, Daejeon, Korea)을 통해 확인하였다. 식품알레르겐 감작은 환자의 병력에 따라 검사 방법(ImmunoCAP 또는 MAST)과 검사 항목을 선택하였다. 피부단자시험은 Lofarma (Milan, Italy)사의 제품을 사용하여 진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Tyrophagus putrescentiae*, *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*), 곰팡이(*Candida albicans*, *Alternaria tenuis*, *Cladosporium herbarum*, *Fusarium moniliforme*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Mucor mucedo*, *Rhizopus nigricans*, *Trichophyton* spp.), 수목류(Trees, Alder, Hazel, Elm, Poplar, Willow, Hornbeam, Birch, Beech, Oak, Plane trees, Ash, Acacia, Pine, Maple), 잔디류(Orchard, Rye, Timothy, Kentucky blue, Meadow, Bermuda), 잡초류(Ragweed, Mugwort, Nettle, Dandelion, Hop Japanese), 동물(Cat, Dog, Rab-

bit, Horse, Cow, Rat, Sheep's wool, Hamster, Guinea pig, Cockroach, Feathers), 라텍스에 대한 결과를 분석하였다. 알레르겐 감작은 검사 시행 15분 후 알레르겐/히스타민 팽진비를 이용하여 평가하였다. 알레르겐/히스타민 팽진비가 1 이상 2 미만인 경우를 3+으로 판독하였고, 3+ 이상을 감작된 것으로 정의하였다. ImmunoCAP 검사에 의한 특이 IgE는 0.35 kU/L 이상인 경우 양성으로 정의하였고, MAST 검사 결과는 0.35 IU/mL 이상인 경우 양성으로 정의하였다. 한 가지 이상의 검사에서 양성을 보이는 경우 알레르겐 감작 양성으로 정의하였다.^{13,14}

4. 통계 분석

범주형 변수는 빈도(%)로, 연속 자료는 평균과 표준편차로 표현하였다. 계절별 급성천식 악화 비율과 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작 종류에 따른 급성천식 악화의 계절적 변동은 교차분석

Table 1. Characteristics of study population (total asthma attack episode=320)

Variable	Value
Age (mo)	52.6±35.8
Age group (mo)	
<24	79 (24.7)
24–72	154 (48.1)
≥72	87 (27.2)
Male sex	235 (73.4)
Allergic diseases	
Food allergy	31 (9.7)
Atopic dermatitis	124 (38.8)
Allergic rhinitis	183 (57.2)
Anaphylaxis	14 (4.4)
Family history of allergic diseases	95/121 (78.5)
Identified pathogen	
Human metapneumovirus	12/162 (7.4)
Adenovirus	12/162 (7.4)
Bocavirus	7/162 (4.3)
Parainfluenza virus	10/162 (6.2)
Human rhinovirus	92/162 (56.8)
Respiratory syncytial virus	25/162 (15.4)
Coronavirus	5/162 (3.1)
Influenza virus	7/173 (4.0)
Any virus	144/173 (83.2)
Allergen sensitization	
House dust mite	211/314 (67.2)
Animal	50/292 (17.1)
Tree pollen	36/277 (13.0)
Grass pollen	5/222 (2.3)
Weed pollen	12/237 (5.1)
Mold	18/274 (6.6)
Food	172/283 (60.8)

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

을 이용하여 비교하였다. 통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하여 시행하였고, *P* 값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

이 연구는 한림대학교성심병원 임상연구심의위원회의 승인을 받고 시행하였다(IRB No2021-02-005-001).

결 과

1. 연구 대상자의 특징

총 198명의 환자에서 320회의 급성천식 악화가 이 연구에 포함되었다. 평균 연령은 52.6±35.8개월이었고, 24개월 미만이 24.7%, 24개월 이상 72개월 미만이 48.1%, 72개월 이상이 27.2%였다. 남아의 비율은 73.4%였다. 320회의 급성천식 악화 중 동반 알레르기질환은 알레르기비염이 183회(57.2%)로 가장 높은 빈도를 보였고, 95회(78.5%)에서 알레르기질환 가족력이 있었다. 호흡기바이러스 다중역전사 중합효소 연쇄반응검사 또는 인플루엔자 신속항원검사를 시행한 173건 중 83.2%에서 한가지 이상의 바이러스가 양성하였고, 라이노바이러스가 56.8%로 가장 높은 양성률을 보였다. 알레르겐 감작 결과 집먼지진드기 감작이 67.4%로 가장 많았다(Table 1).

2. 계절별 천식 악화의 빈도

계절에 따른 천식 악화의 빈도는 가을이 40.9%로 가장 많았다. 연령을 나누어 분석하였을 때 24개월 미만은 봄이 36.7%로 가장 많았고 24개월 이상 72개월 미만과 72개월 이상은 가을이 각각 46.1%, 37.9%로 가장 많았다(Fig. 1).

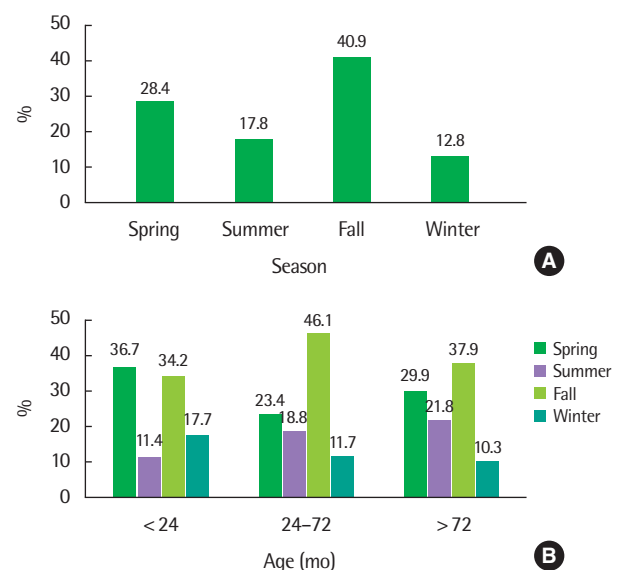


Fig. 1. Prevalence of asthma exacerbation according to season (A) and season and age (B).

3. 계절별 천식 악화와 관련된 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작

메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 파라인플루엔자바이러스는 봄 악화에서 가장 많았다. 라이노바이러스는 가을과 봄 악화에서 각각 64.7%와 60.0%의 양성률을 보였다. 호흡기세포융합바이러스는 겨울과 가을 악화에서 각각 33.3%와 26.5%의 양성률을 보였다. 한가지 이상의 바이러스 양성을 보인 경우는 봄 악화에서 90.0%, 가을 악화에서 89.7%였다.

집먼지진드기 감작은 가을 악화에서 78.5%로 가장 많았다. 동물털 감작은 겨울과 봄 악화에서 각각 25.6%와 24.1%로 많았다. 나무꽃가루에 대한 감작 환자에서 봄 악화가 20.5%로 가장 많았으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다. 식품에 대한 감작은 봄 악화에서 76.9%로 가장 많았다(Table 2).

4. 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작 유무에 따른 계절별 천식 악화

급성천식 악화에 대한 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작의 영향을 확인하기 위해 호흡기바이러스감염 유무와 알레르겐 감작 유무에 따라 4그룹으로 나누어 계절별 천식 악화 빈도의 차이를 확인해보았다. 집먼지진드기에 감작된 환자에서 한가지 이상의 바이러스 감염이 동반된 군은 다른 군에 비해 모든 계절에서 천식 악화의 빈도가 높았고 특히 가을 악화의 빈도가 59.7%로 가장 높았다

Table 2. Respiratory virus and allergen sensitization associated with seasonality of asthma exacerbation

Variable	Season				P-value
	Spring	Summer	Fall	Winter	
Respiratory virus					
Human metapneumovirus	9 (20.0)	1 (3.2)	0 (0)	2 (11.1)	0.001
Adenovirus	5 (11.1)	1 (3.2)	6 (8.8)	0 (0)	0.344
Bocavirus	6 (13.3)	1 (3.2)	0 (0)	0 (0)	0.005
Parainfluenza virus	7 (15.6)	3 (9.7)	0 (0)	0 (0)	0.004
Human rhinovirus	27 (60.0)	16 (5.6)	44 (64.7)	5 (27.8)	0.038
Respiratory syncytial virus	1 (2.2)	0 (0)	18 (26.5)	6 (33.3)	<0.005
Coronavirus	1 (2.2)	0 (0)	3 (4.4)	1 (5.6)	0.601
Influenza virus	2 (4.0)	0 (0)	0 (0)	5 (20.8)	<0.005
Any virus	45 (90.0)	21 (67.7)	61 (89.7)	17 (70.8)	0.009
Allergen sensitization					
House dust mite	47 (53.4)	36 (64.3)	102 (78.5)	26 (65.0)	0.002
Animal	19 (24.1)	8 (14.8)	13 (10.8)	10 (25.6)	0.042
Tree pollen	15 (20.5)	7 (14.3)	13 (10.9)	1 (2.8)	0.057
Grass pollen	2 (3.8)	1 (2.4)	1 (1.1)	1 (3.0)	0.735
Weed pollen	6 (9.8)	3 (7.1)	1 (1.0)	2 (6.1)	0.078
Mold	5 (6.5)	4 (8.7)	6 (5.2)	3 (8.3)	0.834
Food	60 (76.9)	30 (58.8)	60 (50.8)	22 (61.1)	0.004

Values are presented as number (%)

($P = 0.034$) (Fig. 2A). 식품알레르겐에 감작이 된 환자에서 한가지 이상의 바이러스감염이 동반된 경우는 다른 군에 비해 모든 계절에서 천식 악화의 비율이 높았고 특히 봄 악화에서 78.7%로 가장 높은 비율을 보였다($P = 0.010$) (Fig. 2B). 동물털, 곰팡이, 꽃가루 알레르겐 감작과 호흡기바이러스감염의 관계는 유의한 결과를 보이지 않았다(Data not shown).

고찰

이 연구에서 소아 급성천식 악화의 계절적 변동을 확인하고 이와 관련된 호흡기바이러스감염과 알레르겐 감작의 영향을 확인하고자 하였다. 소아 급성천식 악화는 가을에 가장 높은 빈도를 보였고, 라이노바이러스감염과 집먼지진드기 감작이 가을철 급성천식 악화와 관련된 요인으로 확인되었다. 이는 가을에 급성천식 악화가 가장 흔하게 발생하고, 호흡기감염과 집먼지진드기 노출 증가가 관련되어 있음을 보고한 이전의 연구 결과와 일치한다.^{4,6,15} 가을 다음으로 봄철 천식 악화가 많았고, 메타뉴모바이러스, 보카바이러스,

■ House dust mite sensitization (-) virus (-) ■ House dust mite sensitization (+) virus (-)
■ House dust mite sensitization (-) virus (+) ■ House dust mite sensitization (+) virus (+)

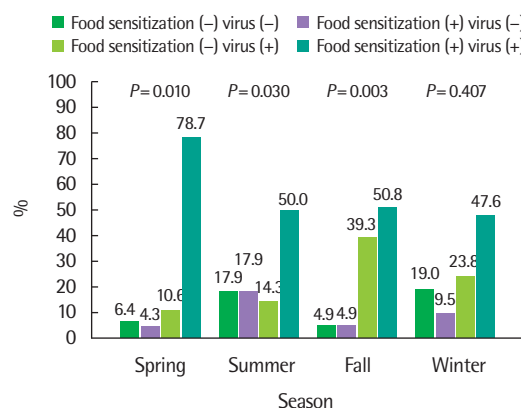
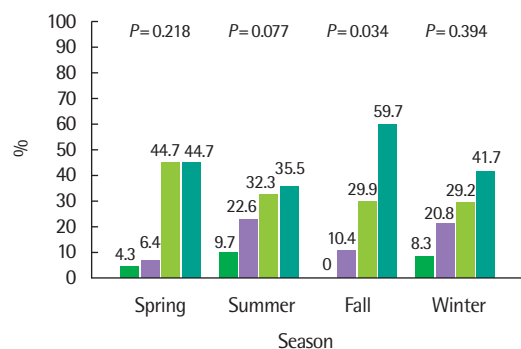


Fig. 2. Prevalence of asthma exacerbation during each season stratified by 4 groups according to respiratory viral infection and allergen sensitization. (A) Respiratory virus and house dust mite sensitization. (B) Respiratory virus and food sensitization. P-value is comparison of the prevalence of asthma exacerbation for each group in each season.

파라인플루엔자바이러스와 식품알레르겐 감작이 관련되었다.

호흡기바이러스감염은 급성천식 악화의 중요한 원인이다.¹⁶ 이 연구에서 라이노바이러스감염은 가을과 봄에 유의하게 많았고, 호흡기세포융합바이러스는 가을과 겨울에 유의하게 많았다. 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 파라인플루엔자바이러스는 봄에 유의하게 많았다. 모든 환자에서 호흡기바이러스감염을 확인하지 못했기 때문에 결과 해석에 제한이 있지만, 이 연구의 결과는 호흡기질환으로 입원한 국내 소아 환자에서 계절별 호흡기바이러스의 유행률을 보고한 이전의 연구와 일치한다.¹⁷

라이노바이러스감염은 연중 내내 만연하지만 가을과 봄에 발생률이 가장 높다.¹⁸ 라이노바이러스는 급성천식 악화 원인 바이러스의 60%–85%를 차지한다.¹⁹ 라이노바이러스는 성인과 소아 모두에서 천식 악화에 중요한 역할을 하며, 하기도에 직접적으로 작용하여 기도과민반응 및 폐쇄를 유발한다.²⁰ 또한, 라이노바이러스감염은 폐포 내 호산구를 증가시키고, 폐조직 내 비만세포와 호산구로부터 항원 유도 매개체 방출을 촉진시켜 알레르겐에 대한 과민반응을 유발하기도 한다.^{19,20} 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 파라인플루엔자바이러스는 2세 미만 소아에서 주로 검출되어, 이러한 호흡기바이러스감염은 2세 미만 소아의 봄철 급성천식 악화에 주된 원인으로 생각된다.⁷

알레르겐 감작은 급성천식 악화의 중요한 위험 인자 중 하나이다. 알레르겐 감작이 되어있는 소아에서 감작된 알레르겐 노출은 천식 증상 악화와 관련이 있다.^{21,22} 집먼지진드기는 천식과 관련된 주요 실내 흡입 알레르겐이다. 집먼지진드기 알레르겐 노출은 집먼지진드기에 감작된 천식 환자에서 기관지 수축, 기관지과민성, 천식 증상 악화와 관련이 있다.²³ 반면 집먼지진드기 알레르겐 노출 감소는 소아 천식 환자에서 천식 악화의 빈도 감소와 관련이 있다.²⁴ 집먼지진드기의 증식은 습도가 높은 계절에 가장 활발하며, 집먼지진드기 사체와 배설물에 존재하는 알레르겐은 그 이후에도 높은 수준으로 유지된다.²⁵ 국내 집먼지진드기 알레르겐 농도는 가을에 가장 높고, 호흡기알레르기질환이 있는 환자에서 집먼지진드기 알레르겐 피부반응시험 양성률도 가을에 가장 높았다.^{25,26} 이 연구에서 집먼지진드기 감작이 가을철 급성천식 악화에서 유의하게 높은 빈도를 보였다. 이는 국내 가을철 집먼지진드기 알레르겐 농도 증가가 집먼지진드기에 감작된 천식 환자의 증상 악화와 관련이 있음을 시사한다.

알레르겐 감작은 호흡기바이러스감염에 의한 증상의 중증도 악화를 통해서도 급성천식 악화에 영향을 미친다. 알레르겐 감작이 동반된 소아 천식 환자에서 호흡기바이러스감염은 입원이 필요한 천식 악화 위험을 증가시켰다.^{27,28} 또한, 높은 집먼지진드기 특이 면역글로불린 E 항체는 라이노바이러스감염에 의한 급성천식 악화와 관련이 있었다.²⁹ 이 연구에서도 집먼지진드기에 감작된 환자에서 호흡기바이러스감염이 동반된 경우 가을철 급성천식 악화의 빈

도가 더욱 증가하였다. 알레르겐에 감작된 천식 환자에서 인터페론(interferon), 인터루킨 6(interleukin-6), 인터루킨 8(interleukin-8), RANTES (Regulated upon Activation, Normal T Cell Expressed and Presumably Secreted)와 같은 바이러스 방어와 관련된 면역반응이 감소되어 있다. 반면, intercellular adhesion molecule 1과 같은 라이노바이러스 수용체의 발현은 증가 되어있다.^{30,31} 특히 인터페론은 바이러스 감염 초기에 중요한 항바이러스 작용을 한다. 알레르겐 감작에 의한 형질세포양 수지상 세포(plasmacytoid dendritic cells) 표면의 고친화성 면역글로불린 E 수용체(FcεRI) 발현 증가와 면역글로불린 E 증가는 형질세포양 수지상 세포의 인터페론 분비를 억제한다.³² 인터페론 분비가 감소된 경우 감염 초기 바이러스의 증식과 하부기도로의 바이러스 전파가 조절되지 않게 된다. 이러한 감염 초기 불충분한 항바이러스 작용은 상피세포의 파괴, 바이러스에 의한 염증, 점액 분비를 더욱 증가시켜 바이러스에 의한 증상을 악화시킨다.³²

반면 항면역글로불린 E 치료는 소아의 가을철 급성천식 악화를 예방하는 효과가 있다.³³ 오말리주맵(Omalizumab) 치료를 받은 군에서 그렇지 않은 군에 비해 가을철 급성천식 악화가 유의하게 감소하였고, 면역글로불린 E에 의해 억제되었던 바이러스 유도 인터페론-α(interferon-α)가 증가하였다. 이 결과는 면역글로불린 E 매개 알레르기성 염증반응이 항바이러스 반응을 억제할 수 있고, 항면역글로불린 E 치료가 바이러스감염으로 인한 증상의 중증도를 감소시켜 바이러스에 의한 천식 악화의 위험을 감소시킬 수 있음을 의미한다.

이 연구에서 동물털 감작은 겨울과 봄철, 식품알레르겐 감작은 봄철 급성천식 악화와 관련이 있었다. 동물털과 식품알레르겐의 노출 정도가 계절에 따라 차이가 있는지에 대한 기존 연구는 없으며 이 연구에서도 확인하지는 못하였다. 따라서 동물털과 식품알레르겐에 감작된 환자의 계절별 급성천식 악화는 직접적인 알레르겐 노출에 의한 증상 악화보다 알레르겐에 감작된 환자에서 계절별로 유행하는 바이러스에 의한 감염 증상의 중증도 증가에 의한 것으로 생각된다.

식품알레르기를 동반한 천식은 입원과 전신 스테로이드 사용과 같은 천식 악화의 위험 요인으로 알려져 있다.³⁴ 식품알레르기뿐 아니라 식품알레르겐 감작도 급성천식 악화에 대한 위험 요인이 될 수 있다. 소아 천식 환자에서 식품알레르겐 감작은 천식 악화로 인한 입원과 스테로이드 사용 증가와 관련이 있었고,³⁵ 소아와 성인을 포함한 연구에서도 식품알레르겐 감작은 현증 천식과 천식 악화로 인한 응급실 방문 증가와 관련이 있었다.³⁶ 또한, 식품알레르겐 감작은 소아 천식 환자에서 기도염증 증가와도 관련이 있는데, 이전 연구에서 식품알레르겐에 감작된 소아 천식 환자에서 호기산화질소와 객담 호산구가 증가함을 보여주었다.^{37,38} 식품알레르겐 감작이 기도염증을 증가시키는 기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만 식품

알레르겐의 흡입, 식품알레르겐에 대한 전신 반응, 동반된 흡입 알레르겐 감작에 의한 기도 염증 증가가 가능성 있는 기전으로 제시되었다.³⁸ 호기산화질소와 객담 호산구로 평가되는 기도의 호산구성 염증은 천식의 여러 표현형 중 하나이며 천식이 있는 소아에서 호산구성 기도염증은 천식 악화의 위험 인자로 알려져있다.^{39,40}

이와 같은 결과는 감작된 식품에 노출됨으로써 직접적으로 천식 악화를 유발하지 않더라도 식품알레르겐 감작이 급성천식 악화의 위험 인자가 될 수 있음을 시사한다. 이 연구에서 식품알레르겐 감작은 봄철 급성천식 악화에서 가장 높은 빈도를 보였다. 식품알레르겐 감작이 봄철 급성천식 악화에서 유의하게 높았던 이유는 식품알레르겐 감작이 2세 미만 소아에서 가장 많았고, 봄철 악화와 관련된 메타뉴모바이러스, 보카바이러스, 파라인플루엔자바이러스 바이러스도 2세 미만 소아에서 유의하게 많았기 때문으로 생각된다. 하지만 식품알레르겐 감작과 봄철 호흡기바이러스감염의 관련성에 대한 명확한 기전은 밝혀지지 않아 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 향후 추가 연구를 통해 식품알레르겐 감작이 기도염증과 천식의 예후에 미치는 영향에 대해 확인하는 것이 필요하다.

이 연구는 단일병원에서 후향적으로 시행된 연구이기 때문에 연구 대상 선정과 연구 방법에 있어 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 6세 미만의 환자가 다수 포함되어 기관지확장제반응검사나 기관지 유발검사와 같은 객관적인 검사 없이 의사의 진단에 의해서 천식을 진단한 경우가 많았다. 그러나 대학병원 소아 알레르기호흡기 전문의에 의해 천식이 진단된 경우만 연구에 포함하였기 때문에 진단의 신뢰도와 정확성에 대한 문제를 일부 보완할 수 있었다고 생각된다. 둘째, 보호자의 동의를 얻지 못한 경우에는 호흡기바이러스 다중 역전자 중합효소 연쇄반응검사를 시행하지 못하였기 때문에 호흡기바이러스 결과를 모든 환자에서 분석하지 못하였다. 또한, 바이러스검사서 음성인 경우에도 바이러스감염을 완전히 배제하기 어렵다. 그러나 이 연구의 호흡기바이러스의 계절적 변동에 대한 결과는 이전 국내 연구와 일치된 결과를 보였다.¹⁷ 이 연구의 결과로 바이러스에 의한 급성천식 악화의 계절적 변동을 완전히 설명하기에는 제한적이지만 관련이 있을 가능성을 시사한다고 생각된다. 셋째, 환자의 병력에 따라 알레르겐 감작에 대한 검사 항목과 검사 방법을 결정하였기 때문에 모든 환자에게 동일한 검사 방법으로 알레르겐 감작을 확인하지 못하였다. 따라서 이 연구의 결과로 알레르겐 감작과 감작된 알레르겐의 노출이 직접적으로 급성천식 악화의 계절적 변동에 영향을 미치는지를 확인하기는 어렵다. 넷째, 이 연구는 천식 환자의 숫자가 아닌 급성천식 악화의 횟수로 분석을 하였다는 제한점이 있다. 마지막으로 온도, 습도와 같은 기후 요인, 대기오염, 간접흡연, 치료 순응도와 같은 천식 악화와 관련된 다른 요인은 고려되지 않았다. 이와 같은 이유로 호흡기바이러스와 알레르겐 감작에 따른 급성천식 악화의 계절적 변동에 대한 이 연구 결과를 해석함에 주의가 필요하다. 그러나 이 연구는 흡입 알레

르겐뿐 아니라 식품알레르겐에 감작된 환자에서 바이러스감염이 되었을 때 천식 증상의 중증도가 증가하여 급성천식 악화의 가능성이 증가할 가능성이 있음을 보여주었다는 점에서 의미가 있다고 생각된다. 더 많은 연구 대상을 포함한 전향적 연구를 통해 호흡기 바이러스와 알레르겐 감작에 따른 급성천식 악화의 계절적 변동을 확인하는 것이 필요하다.

결론적으로 소아 급성천식 악화는 가을에 가장 높은 빈도를 보였고 그 다음으로 봄에 높은 빈도를 보였다. 집먼지진드기 감작과 식품알레르겐 감작은 호흡기바이러스감염에 의한 천식 증상의 중증도를 더욱 악화시켜 각각 가을철과 봄철 급성천식 악화와 관련이 있을 가능성이 있다. 따라서 알레르겐에 감작된 소아 천식 환자에서 감작된 알레르겐에 대한 회피, 바이러스감염을 예방하기 위한 전략과 바이러스감염 시 악화로의 진행을 예방할 수 있는 치료를 더욱 적극적으로 시행하는 것이 급성천식 악화를 예방하는데 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

REFERENCES

1. Papi A, Brightling C, Pedersen SE, Reddel HK. Asthma. *Lancet* 2018;391:783-800.
2. Lai CK, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
3. Jackson DJ, Sykes A, Mallia P, Johnston SL. Asthma exacerbations: origin, effect, and prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1165-74.
4. Cohen HA, Blau H, Hoshen M, Batat E, Balicer RD. Seasonality of asthma: a retrospective population study. *Pediatrics* 2014;133:e923-32.
5. Teach SJ, Gergen PJ, Szefer SJ, Mitchell HE, Calatroni A, Wildfire J, et al. Seasonal risk factors for asthma exacerbations among inner-city children. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1465-73.
6. Won YK, Hwang TH, Roh EJ, Chung EH. Seasonal patterns of asthma in children and adolescents presenting at emergency departments in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2016;8:223-9.
7. Lee SW, Lee S, Sheen YH, Ha EK, Choi SH, Yang MS, et al. Seasonal cycle and relationship of seasonal rhino- and influenza virus epidemics with episodes of asthma exacerbation in different age groups. *Allergy Asthma Immunol Res* 2017;9:517-25.
8. Kim WK. Association between respiratory viruses and asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014;57:26-8.
9. Xepapadaki P, Papadopoulos NG. Childhood asthma and infection: virus-induced exacerbations as determinants and modifiers. *Eur Respir J* 2010;36:438-45.
10. Wisniewski JA, McLaughlin AP, Stenger PJ, Patrie J, Brown MA, El-Dahr JM, et al. A comparison of seasonal trends in asthma exacerbations among children from geographic regions with different climates. *Allergy Asthma Proc* 2016;37:475-81.
11. Global Initiative for Asthma. 2021 GINA report, global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Fontana (WI): Global Initiative for Asthma; 2021 [cited 2021 Jun 10]. Available from: <https://ginasthma.org/>.
12. Choi YJ, Jang GC, Yang HJ, Kim HB, Yoo Y, Shin MY, et al. The Korean

- version of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids (TRACK): reliability and validity. *J Korean Med Sci* 2019;9;34:e25.
13. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(3 Suppl 3):S1-148.
 14. Park KH, Lee J, Lee SC, Son YW, Sim DW, Lee JH, et al. Comparison of the ImmunoCAP assay and AdvanSure™ AlloScreen advanced multiplex specific IgE detection assay. *Yonsei Med J* 2017;58:786-92.
 15. Kim M, Kim YM, Lee JY, Yang HK, Kim H, Ahn S, et al. Seasonal and monthly variation in peak expiratory flow rate in children with asthma. *Asia Pac Allergy* 2021;11:e19.
 16. Papadopoulos NG, Christodoulou I, Rohde G, Agache I, Almqvist C, Bruno A, et al. Viruses and bacteria in acute asthma exacerbations--a GA(2) LEN-DARE systematic review. *Allergy* 2011;66:458-68.
 17. Lee SJ, Lee SH, Ha EK, Sheen YH, Sung MS, Jung YH, et al. Prevalence of respiratory virus infection with regard to age, sex, and seasonality factors: a single center experience against children hospitalized during the 10 years. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:320-5.
 18. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:99-104.
 19. Proud D. Role of rhinovirus infections in asthma. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2011;29:201-8.
 20. Friedlander SL, Busse WW. The role of rhinovirus in asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:267-73.
 21. Rosenstreich DL, Eggleston PA, Kattan M, Baker D, Slavin RG, Gergen P, et al. The role of cockroach allergy and exposure to cockroach allergen in causing morbidity among inner-city children with asthma. *N Engl J Med* 1997;336:1356-63.
 22. Almqvist C, Wickman M, Perfetti L, Berglind N, Renström A, Hedrén M, et al. Worsening of asthma in children allergic to cats, after indirect exposure to cat at school. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):694-8.
 23. Miller JD. The role of dust mites in allergy. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019;57:312-29.
 24. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing severe asthma exacerbations in children. A randomized trial of mite-impermeable bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;196:150-8.
 25. Kim JH, Choi SY, Lee IY, Lee YW, Yong TS, Kim CW, et al. Seasonal variation of house dust mite and its influence on the inhabitant health. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:27-34.
 26. Choi IS, Lee SS, Myeong E, Lee JW, Kim WJ, Jin J. Seasonal variation in skin sensitivity to aeroallergens. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:301-8.
 27. Murray CS, Poletti G, Kebabdzic T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.
 28. Heymann PW, Carper HT, Murphy DD, Platts-Mills TA, Patrie J, McLaughlin AP, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:239-47.
 29. Soto-Quiros M, Avila L, Platts-Mills TA, Hunt JE, Erdman DD, Carper H, et al. High titers of IgE antibody to dust mite allergen and risk for wheezing among asthmatic children infected with rhinovirus. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1499-505.
 30. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, Soderlund-Venermo M, Allander T, Waris M, et al. Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1008-14.
 31. Kwon JM, Shim JW, Kim DS, Jung HL, Park MS, Shim JY. Prevalence of respiratory viral infection in children hospitalized for acute lower respiratory tract diseases, and association of rhinovirus and influenza virus with asthma exacerbations. *Korean J Pediatr* 2014;57:29-34.
 32. Gern JE. Virus/allergen interaction in asthma exacerbation. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12 Suppl 2(Suppl 2):S137-43.
 33. Teach SJ, Gill MA, Togias A, Sorkness CA, Arbes SJ, Calatroni A, et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1476-85.
 34. Foong RX, du Toit G, Fox AT. Mini review - asthma and food allergy. *Curr Pediatr Rev* 2018;14:164-70.
 35. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1076-80.
 36. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
 37. Patelis A, Janson C, Borres MP, Nordvall L, Alving K, Malinovschi A. Aeroallergen and food IgE sensitization and local and systemic inflammation in asthma. *Allergy* 2014;69:380-7.
 38. Kulkarni N, Ragazzo V, Costella S, Piacentini G, Boner A, O'Callaghan C, et al. Eosinophilic airway inflammation is increased in children with asthma and food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:28-33.
 39. Denlinger LC, Heymann P, Lutter R, Gern JE. Exacerbation-prone asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:474-82.
 40. Just J, Bourgoignie M, Amat F. Clinical phenotypes in asthma during childhood. *Clin Exp Allergy* 2017;47:848-55.