

과체중과 비만이 사춘기 전 소아 천식에서 폐기능과 중증도에 미치는 영향

정다빈, 정지은, 정혜리, 장윤영

대구가톨릭대학교 의과대학 대구가톨릭대학교병원 소아청소년과

Effect of overweight or obesity on lung function and asthma severity in prepubertal asthmatic children

Da Bin Jung, Ji Eun Jeong, Hai Lee Chung, Yoon Young Jang

Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: Cluster analysis on pediatric asthma identifying a cluster characterized by obesity, females, and puberty showed that obesity is an independent risk factor for severe asthma in this cluster. In the present study, we aimed to investigate the effect of overweight/obesity on lung function and asthma severity in prepubertal asthmatic children.

Methods: One hundred fifty-five prepubertal children (aged 6–10) with asthma were enrolled and divided into 2 groups: the overweight/obese group (body mass index [BMI] $\geq$ 85th percentile, $n=44$) and the normal BMI group ($<$ 85th percentile, $n=111$). We reviewed their medical records and analyzed whether there were any differences in clinical features, lung function and degree of bronchial hyperresponsiveness (BHR) between the 2 groups. The clinical factors associated with asthma severity were also investigated.

Results: There was no difference in clinical features between the 2 groups. Pulmonary function tests showed that only forced vital capacity in 1 second/forced vital capacity (FEV₁/FVC) was significantly lower in the overweight/obese group than in the normal BMI group ($P=0.032$). There was no difference in dysanapsis and BHR between the 2 groups. There were significantly more children with moderate-to-severe asthma in the overweight/obese group compared to the normal BMI group ($P=0.018$). In multivariate logistic regression analysis, overweight/obesity has been identified as an independent risk factor of affecting asthma severity (odds ratio, 2.44; $P=0.018$), in addition to the already known risk factor, FEV₁.

Conclusion: Our study showed that overweight/obese prepubertal asthmatic children had lower FEV₁/FVC than those with normal BMI. It also suggests that overweight/obesity may be an independent risk factor for severe asthma before puberty. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2021;9:231-237)

Keywords: Child, Asthma, Overweight, Obesity

서론

천식은 다양한 표현형을 가진 기도의 만성적인 염증질환으로 소아에서는 1980년대 후반부터 비만과의 관련성이 연구되었고,^{1,2} 국내에서도 2010년대부터 소아에서 비만이나 과체중이 있으면 천명이 더 많이 관찰된다는 역학 및 횡단면 연구 결과가 보고되었다.³⁻⁵

비만은 천식의 유병률뿐만 아니라 중증도에도 영향을 미친다고 알려져 있다. Childhood Asthma Management Program 연구 자료

를 이용한 사후 분석에서 과체중이나 비만인 5-12세 천식 환자는 정상 체중의 천식 환자에 비해 흡입용 스테로이드에 대한 반응이 떨어진다고 하였고,⁶ 10-17세 대상의 횡단면 연구에서는 과체중이나 비만이 있으면 천식의 조절이 어렵고 속효성 베타 2 항진제와 같은 응급 약물의 사용 빈도가 높아진다고 하였다.⁷ 7-19세 소아의 단일기관 및 코호트 자료를 후향적으로 분석한 연구에서는 비만을 가지고 있으면 폐와 기도의 비대칭적 성장을 의미하는 dysanapsis가 발생하여 1초간노력성호기량은 정상이지만 유량 대 폐용적의

Correspondence to: Yoon Young Jang  <https://orcid.org/0000-0002-0151-9758>
Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea
Tel: +82-53-650-4130, Fax: +82-53-650-4243, Email: yyjang0117@gmail.com
Received: April 8, 2021 Revised: June 15, 2021 Accepted: June 15, 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/>).

비가 감소하여 상대적으로 폐쇄성 양상의 폐기능장애가 발생한다고 하였다. Dysanapsis를 가지고 있는 천식 환자는 천식의 발작과 약물의 사용 빈도가 증가하여, 저자들은 이 결과가 비만을 가진 천식 환자의 흡입용 스테로이드에 대한 낮은 반응성을 일부 설명할 수 있다고 주장하였다.⁸

이전에 소아 천식의 무리 분석(cluster analysis)에서 비만, 여성, 그리고 사춘기 이후의 천식 발현을 특징으로 하는 집합체가 분류된 바 있다.^{9,10} 이는 비만과 성숙성의 연관성, 여러 사이토카인 및 알레르기반응에 대한 여성 호르몬의 영향과 관련되어 있는 것으로 생각되고 있다.^{11,12} 이 집합체에서 비만은 사춘기 시작 연령, 성별과 더불어 천식의 중증도에 독립적인 위험 인자로도 보고되었다.^{13,14} 그러나 사춘기 전 천식 환자만을 대상으로 비만이 어떠한 영향을 미치는지에 관한 연구는 거의 없었고, 이제까지 소아 천식과 비만 연구의 대상자들은 대부분 사춘기와 상관없이 학동기 혹은 청소년기까지 모두 포함되었거나, 청소년기 환자만을 대상으로 하였다.

따라서 저자들은 사춘기 전 학동기 소아 천식 환자 중 과체중이나 비만을 가진 환자와 정상 체질량지수(body mass index, BMI)를 가진 환자 사이 임상 양상 및 폐기능의 차이, 천식 중증도와 연관성, 천식 중증도에 과체중이나 비만이 독립적인 영향을 미치는지에 관해 후향적으로 의무기록을 조사하여 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2015년 7월부터 2020년 6월까지 대구가톨릭대학교병원 소아알레르기호흡기 검사실에서 천식이 의심되어 처음으로 메타콜린 유발검사를 시행한 환자 1,088명 중 천식으로 진단되고 신체 진찰에서 사춘기 발현이 없음을 확인한 6-10세 소아 332명을 선별하였다. 이 중 미숙아, 면역결핍증, 가슴기살균제 피해자, 폐색성세기관지염 및 선천성심장질환 등 폐기능에 영향을 미칠 수 있는 기저질환을 가졌거나 체질량지수가 5백분위수 미만인 환자 혹은 외래 추적 관찰 기간이 3개월 미만이었던 환자는 배제하여 총 155명을 대상으로 조사하였다. 대상자들 중 25명은 이전에 천식이 의심되어 유지 치료를 시행한 적이 있었으나, 검사 시행하기 최소 2주 전부터 중단하였다.

이 연구는 대구가톨릭대학교병원 생명윤리위원회의 심의를 거쳐 수행되었다(승인번호: CR-20-202).

2. 방법

1) 과체중/비만군과 정상 체질량지수군 사이의 임상 양상

기관지유발시험을 통해 천식 진단을 받은 시점에서의 체질량지수를 2017년 소아청소년성장도표¹⁵에 따라 85백분위수 이상인 과체중/비만군과 85백분위수 미만인 정상 BMI군으로 나누었다. 이

후 각 군의 성별, 진단받을 당시의 나이, 아토피피부염과 알레르기비염의 병력, 아토피피부염과 알레르기비염 및 천식의 가족력, 유발 검사 당시 키와 몸무게의 z-score 등을 조사하였다. 알레르기비염은 만성비염의 병력을 호소하며 아토피감각이 확인된 경우로 정의하였다.

2) 폐기능검사 및 기관지유발시험

대상 소아들은 모두 같은 날 폐기능검사와 기관지유발시험을 시행하였다.

폐기능검사는 SU 6000 Super-Spiro Spirometer (Micro Medical Ltd., Chatham, Kent, UK)를 이용하여 시행하였고, 1초간노력성호기량(forced vital capacity in 1 second, FEV₁), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 유량 대 폐용적의 비(FEV₁/FVC), 노력성중간 호기유량(forced expiratory flow between 25 and 75 percent of expired vital capacity, FEF_{25%-75%}) 측정값들을 조사하였다. 폐활량검사의 z-score와 %예측값은 유럽호흡기학회에서 제시한 공식에 따라 구하였고,¹⁶ 두 군 사이 차이가 있는지 비교하였다. 또한 FVC z-score가 0.674 이상이고, FEV₁ z-score가 -1.645 이상이며, FEV₁/FVC가 80% 미만인 경우를 dysanapsis가 있다고 정의하였다.⁸

기관지유발시험은 다음과 같이 시행하였다. 2016년 8월까지 검사한 환자들은 메타콜린(Sigma Chemical, St. Louis, MO, USA)을, a Inc., Brantford, ON, Canada)을 완충 생리식염수에 녹여 각각의 농도(0.0625, 0.25, 1, 4, 16, 25 mg/mL)로 희석하고 KoKo-MSM dosimeter (nSpire Health Inc., Louisville, CO, USA)를 이용하여 5회 흡입하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁이 완충 생리식염수를 흡입할 때보다 20% 이상 감소하는 메타콜린 혹은 프로보콜린의 농도(provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)를 용량-반응 곡선상에서 구하였고, 그 농도가 16 mg/mL 이하인 경우를 천식으로 진단하였다.^{17,18} 천식 유지 치료의 병력이 있던 환자들은 최소 2주 이상 약제를 중단하고 위 검사를 시행하였다.

3) 천식의 중증도

폐기능검사와 기관지유발시험을 통해 천식을 진단받은 시점으로부터 3개월에서 1년까지의 의무기록을 토대로 2020 Global Initiative for Asthma 가이드라인에 따라 천식의 중증도를 다음과 같이 분류하였다¹⁹: (1) 치료 1단계 혹은 2단계에서 천식 증상이 잘 조절되고 악화(exacerbation)도 없으면 경증 천식; (2) 3단계에서 조절이 잘 되고 악화가 없으면 중등도 천식; (3) 증상 조절 및 악화의 조절을 위해 4단계 이상의 치료가 필요하면 중증 천식; 증상이 잘 조절되는 천식이란 지난 4주 동안 낮 동안의 천식 증상이 일주일에 2번 미만으로 발생하였고, 밤 동안 천식으로 인한 수면 장애가 발생하지 않았으며, 증상을 완화시키기 위하여 속효성 베타 2 항진제를 사용한 적이 일주일 중 2번 미만이며, 천식 증상으로 인해 일상 생

활에 제한이 없는 것으로 하였다.¹⁹

4) 아토피감작 유무

아토피감작의 유무는 피부단자시험과 혈청 항원 특이 IgE 검사를 통하여 판정하였다.

피부단자시험은 시판되는 시약인 Lofarma (S.p.A., Milan, Italy)를 사용하여 진드기, 나무꽃가루, 목초꽃가루, 잡초꽃가루, 개, 고양이, 바퀴벌레, 곰팡이, 음식 등 53종의 항원에 대해 시행하였고, 검사를 시행하고 20분 후 팽진의 장축과 그 수직축의 평균값이 양성 대조액인 히스타민(1 mg/mL)에 의한 팽진 크기보다 같거나 큰 경우 양성으로 판정하였다.

혈청 항원 특이 IgE 검사는 ImmunoCAP (Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)을 이용하여 유럽집먼진드기, 미국집먼진드기, 나무꽃가루 혼합, 목초꽃가루 혼합, 잡초꽃가루 혼합에 대한 IgE 항체를 측정하였고, 0.35 IU/mL 이상일 때 감작되었다고 판정하였다.

3. 통계 분석

정규분포를 따르지 않고 결측값이 존재하는 총 면역글로불린 E (total IgE)는 로그 변환하여 결측값은 다중대체(multiple imputation)방법으로 총 50회를 대체한 뒤 다중 대체된 값으로 후속 분석을 진행하였다.

과체중/비만군과 정상 BMI군에게서 얻은 범주형 자료는 Fisher의 정확한 검정을 사용하였고, 정규분포를 따르는 연속형 자료는 2-sample *t*-test를, 정규분포를 따르지 않는 연속형 자료는 Wilcoxon rank-sum test를 사용하여 비교하였다.

천식의 중증도와 과체중/비만과의 연관성을 분석하기 위해 Cochran-Armitage Trend test를 시행하였다. 또한 중등도-중증 천식에 과체중/비만의 유무가 독립적인 영향을 미치는지 확인하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 하였다. 우선 아토피피부염과 알레르기 비염의 병력, 아토피피부염과 알레르기비염 및 천식의 가족력, 검사 당시 키와 몸무게 및 BMI의 *z*-score, 과체중/비만의 유무, log total IgE, 아토피감작의 유무, FEV₁ *z*-score와 %예측값, FVC *z*-score와 %예측값, FEV₁/FVC, FEF_{25%–75%} *z*-score와 %예측값, Dysanapsis 유무, PC₂₀을 독립변수로 하여 중등도-중증 천식의 유무에 대해 단변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였고, 이 중 *P* 값이 0.05 미만인 경우만을 대상으로 성별과 진단 당시 나이를 보정하여 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 선별된 변수들 사이에 다중공선성이 발생한 경우 *P* 값이 더 낮은 것을 선택하여 분석하였다.

통계 분석은 R ver. 4.0.2 (R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria)을 이용하였으며, *P* 값이 0.05 미만이면 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of asthmatic subjects

Characteristic	Overweight/obese (n=44)	Normal BMI (n=111)	<i>P</i> -value
Age (yr)	7 (6–9)	7 (6–8)	0.177
Male sex	33 (75)	68 (61)	0.135
Atopic dermatitis	14 (32)	24 (22)	0.215
Allergic rhinitis	30 (68)	88 (79)	0.150
Family history			
Atopic dermatitis	2 (5)	8 (7)	0.726
Allergic rhinitis	12 (27)	46 (41)	0.140
Asthma	4 (9)	10 (9)	1.000
Height <i>z</i> -score	0.8 (0.2–1.4)	0.2 (-0.3 to 0.7)	0.000
Weight <i>z</i> -score	1.6 (1.3–2.1)	-0.1 (-0.6 to 0.4)	0.000
Log total IgE	2.5 (2.2–2.8)	2.4 (2.0–2.7)	0.525
Atopic sensitization	40 (91)	100 (90)	1.000

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). BMI, body mass index; IgE, immunoglobulin E.

결 과

1. BMI에 따른 두 환자군의 임상 양상과 검사실 검사의 비교

총 155명의 소아 천식 환자 중 과체중/비만군은 44명, 정상 BMI군은 111명이었다. 두 군 사이 성별, 나이, 아토피피부염과 알레르기 비염의 병력, 아토피피부염과 알레르기비염 및 천식의 가족력은 차이가 없었다. 검사 당시의 키와 몸무게 *z*-score는 과체중/비만군이 0.8, 1.6으로 정상군의 0.2, -0.1에 비해 높았다($P < 0.001$ and $P < 0.001$, respectively). Log total IgE와 아토피감작의 유무는 두 군 사이 차이가 없었다(Table 1).

2. 폐기능검사와 메타콜린유발검사 결과의 비교

폐기능검사서 FEV₁/FVC는 과체중/비만군이 84%로 정상 BMI군의 88%에 비해 유의하게 낮았다($P = 0.032$). FEV₁ *z*-score와 %예측값, FVC *z*-score와 %예측값, FEF_{25%–75%} *z*-score와 %예측값은 모두 두 군 사이에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. Dysanapsis는 과체중/비만군에서 9%, 정상 BMI군에서 5%로 관찰되어 과체중/비만군에서 더 높은 비율로 관찰되었으나, 통계적 유의성은 없었다($P = 0.471$). 메타콜린 PC₂₀도 두 군 사이 차이가 관찰되지 않았다(Table 2).

3. 과체중/비만의 유무와 천식중증도 사이 경향

과체중/비만군에서 경증 천식은 18명(41%), 중등도 천식은 21명(48%), 중증 천식은 5명(11%)으로 관찰되었고, 정상 BMI군에서는 각각 68명(61%), 37명(33%), 6명(5%)으로 관찰되어, 과체중/비만군에서 중등도 및 중증 천식의 비율이 더 높았다. 두 군과 천식 중증도의 경향성 분석에서는 과체중/비만군일수록 천식의 중증도가

통계적으로 유의하게 증가하였다($P=0.018$) (Fig. 1).

4. 천식증증도에 영향을 미치는 인자

단변량 로지스틱 회귀분석에서 중등도-중증 천식에 대해 아토피 피부염과 알레르기비염의 병력, 알레르기질환의 가족력, 키와 몸무게 및 BMI의 z -score, 아토피감작의 유무는 모두 영향을 미치지 않았다. 그러나 과체중/비만이 있거나 log total IgE가 높으면, 중등도-중증 천식이 발생할 위험이 높았다(odds ratio [OR], 2.28; 95% confidence interval [CI], 1.12–4.66; $P=0.024$; OR, 2.14, 95% CI, 1.02–

4.46, $P=0.046$, respectively). 폐기능검사에서는 FEV₁ z -score와 %예측값, FEV₁/FVC, FEF_{25%–75%} z -score와 %예측값이 낮을수록 중등도-중증 천식의 발생 위험이 높았다(OR, 0.72; 95% CI, 0.55–0.94; $P=0.017$; OR, 0.96; 95% CI, 0.64–0.99; $P=0.017$; OR, 0.95; 95% CI, 0.91–0.99; $P=0.028$; OR, 0.71; 95% CI, 0.51–0.97; $P=0.032$; OR, 0.98; 95% CI, 0.97–1.00; $P=0.043$, respectively). FVC z -score와 %예측값, dysanapsis 유무 및 PC₂₀은 영향을 미치지 않았다(Fig. 2).

단변량 분석에서 선별된 변수 중 다중공선성으로 인해 제외된 FEV₁ %예측값과 FEF_{25%–75%} %예측값 외 나머지 인자들을 대상으로 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 최종 회귀식에서 이미

Table 2. Comparison of results of lung function and methacholine challenge test between the 2 groups

Variable	Overweight/obese (n=44)	Normal (n=111)	Pvalue
FEV ₁ z-score	-0.2 (-0.8 to 0.9)	-0.2 (-0.8 to 0.2)	0.757
FEV ₁ (%predicted)	99 (92–107)	97 (92–106)	0.717
FVC z-score	0.5 (-0.4 to 1.4)	0.2 (-0.9 to 1.1)	0.191
FVC (%predicted)	104 (97–111)	102 (93–110)	0.324
FEV ₁ /FVC (%)	84 (81–90)	88 (83–92)	0.032
FEF _{25%–75%} z-score	-0.9 (-1.4 to 0.2)	-0.4 (-1.2 to 0.1)	0.776
FEF _{25%–75%} (%predicted)	82 (73–104)	90 (74–102)	0.540
Dysanapsis	4 (9)	6 (5)	0.471
PC ₂₀ (mg/mL)	6.1 (2.1–9.8)	4.6 (1.5–8.6)	0.247

Values are presented as median (interquartile range) or number (%).

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow between 25 and 75 percent of expired vital capacity; PC₂₀, provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁.

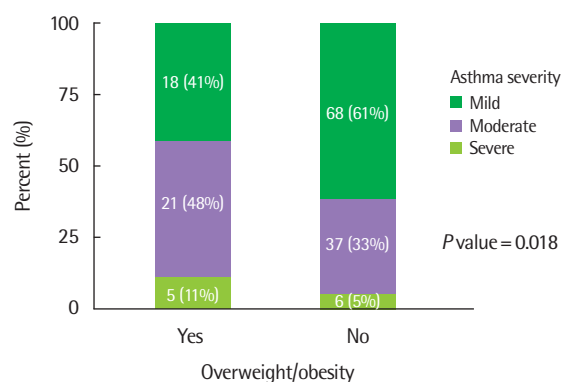


Fig. 1. The proportion of asthma severity according to overweight/obesity. A trend was observed between the 2 groups and asthma severity.

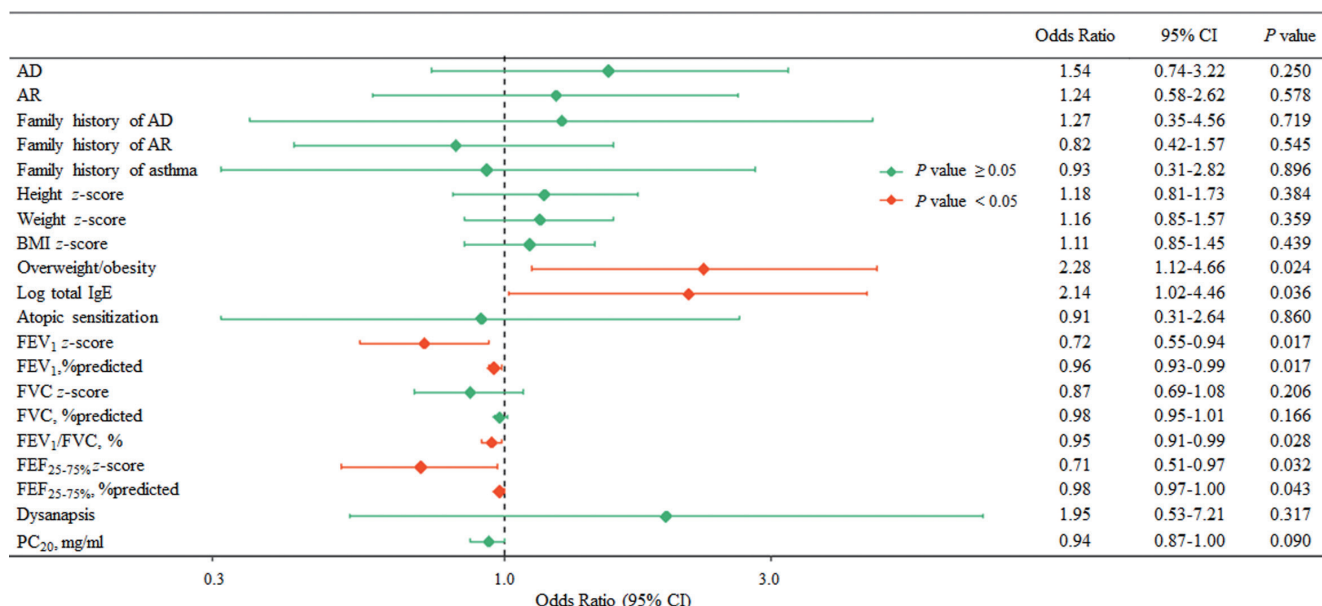


Fig. 2. Forest plot of univariate logistic regression analysis demonstrating factors associated with moderate to severe asthma. AD, atopic dermatitis; AR, allergic rhinitis; CI, confidence interval; BMI, body mass index; IgE, immunoglobulin E; FEV₁, forced vital capacity in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow between 25 and 75 percent of expired vital capacity; PC₂₀, provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁.

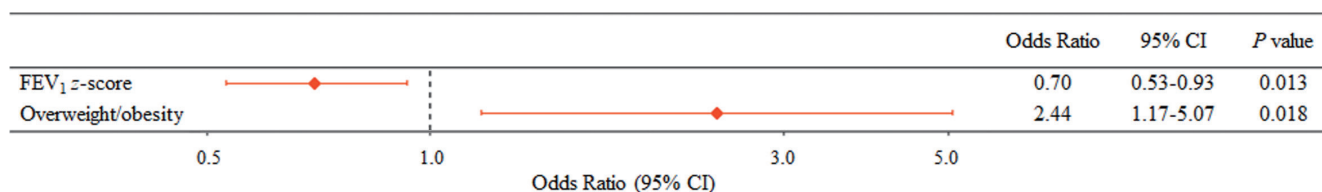


Fig. 3. Forest plot of multivariate logistic regression analysis demonstrating independent factors associated with moderate to severe asthma. CI, confidence interval; FEV₁, forced vital capacity in 1 second.

알려진 천식 중증도의 위험 요인인 FEV₁ 외 과체중이나 비만이 독립적인 위험 인자로 확인되었다. 6-10세 소아 천식 환자들은 과체중이나 비만이 있으면 중등도-중증 천식에 이환될 위험이 2.4배 높아졌다(OR, 2.44; 95% CI, 1.17-5.07; $P=0.018$) (Fig. 3).

고 찰

이 연구에서 사춘기 전 학동기 천식 환자들은 과체중/비만이 있으면 폐기능검사상 정상 BMI군에 비해 FEV₁의 저하없이 FEV₁/FVC가 감소하였다. 또한 과체중/비만군에 속하면 천식의 중증도가 올라가는 경향을 보였고, 과체중과 비만이 중등도-중증 천식 발생의 독립적인 위험 요인으로 작용하였다.

일반적으로 비만과 천식이 동반된 환자는 천식만 가지고 있는 환자에 비해 비아토피성 천식의 비율이 높다고 알려져 있으나,^{20,21} 이 연구에서는 두 군 사이 아토피감작의 비율은 차이가 없었으며, 그 외 total IgE, 알레르기질환의 과거력 및 가족력도 차이가 없었다. 같은 나이의 소아를 대상으로 한 다른 연구에서도 알레르기비염, 아토피감작, total IgE 모두 비만군과 정상 몸무게군 사이에서 차이를 보이지 않아 우리의 연구와 일치하였다.²² 성인 천식 환자를 천식 발병 시점과 BMI로 구분하여 비교 분석한 연구에서도 조기 발병군 내에서는 total IgE와 아토피감작이 BMI에 따라 서로 유의한 차이가 없었다. 그러나 후기에 발병한 비만 천식 환자군은 조기 발병 비만 천식 환자군에 비해 total IgE와 아토피감작률이 더 낮았다. 이러한 결과는 발병 시점에 따라 비만이 천식에 끼치는 영향이 다르기 때문인 것으로 짐작된다.²³

폐기능검사상 과체중/비만군은 정상 BMI군에 비해 FEV₁/FVC만 유의하게 낮았고($P=0.032$), 그 외 폐기능검사 결과값은 모두 차이를 보이지 않았다. 대부분의 연구에서 이 연구와 같이 소아 천식 환자의 FEV₁,^{6,22,24,25} FVC,^{26,27} FEF_{25%-75%}²²의 %예측값은 BMI가 정상인 환자와 과체중 혹은 비만을 가진 환자 사이에 차이가 없고, FEV₁/FVC는 과체중이나 비만을 가진 군이 더 낮다^{6,24}고 보고하였다. 그러나 같은 연령이 대상인 국내 다른 연구에서는 FEV₁, FVC, FEF_{25%-75%} %예측값 뿐만 아니라 FEV₁/FVC 또한 비만의 유무에 따른 차이가 없다고 하였다. 단, 이 연구는 30일 이내에 흡입용 코르티코스테로이드, 류코트리엔조절제 등을 사용하였거나 6개월

이내에 급성 악화가 있었던 환자를 제외시켜 중증 환자가 대수군에 속하지 않았을 가능성이 크다.²² 설문조사를 통해 8-16세 천식 환자를 선별하여 폐기능검사 결과값의 z-score를 비교한 연구에서는 FEV₁, FEF_{25%-75%} z-score가 우리의 연구와 같이 BMI에 따라 서로 차이가 없었고, FVC z-score는 과체중 및 비만군에서 통계적으로 유의하게 더 높았으며 FEV₁/FVC z-score는 더 낮았다.²⁶ 비록 일부 결과가 우리의 연구와 불일치하였으나, FEV₁의 저하 없이 폐쇄성 양상을 보이는 점은 같았다.

비만인 소아에서 FEV₁의 감소없이 FEV₁/FVC가 낮은 이유는 성장하면서 폐와 기도가 비대칭적으로 성장하는 dysanapsis 때문에 발생한 현상으로 본다.^{26,28} 과체중이나 비만을 가진 소아 천식 환자들에게서 dysanapsis는 증상의 악화와 관련이 있다는 보고도 있다.⁸ 그러나 운동선수나 고지대에 거주하는 사람들도 동일한 양상의 폐 성장을 보이기 때문에 dysanapsis가 있다고 해서 반드시 부정적으로 해석할 필요가 없다는 주장도 있다.^{26,27,29} 이 연구에서 우리는 Forno 등⁸이 제시한 정의에 따라 대상자의 dysanapsis 유무를 조사하여 분석하였다. 과체중/비만군 중 9%의 대상자가 dysanapsis를 보여 정상 BMI군의 5%보다는 높았으나 통계적으로 유의한 차이가 없었고, 회귀분석에서도 천식의 중증도에 영향을 끼치지 않았다. 다만 아직까지 dysanapsis를 정의하는 절단값이 명확하지 않고³⁰ 이 연구는 dysanaptic 폐성장이 본격적으로 발생하는 사춘기³¹에 진입한 환자들을 배제한 6-10세 소아만을 대상으로 하였기 때문에 해석에 주의해야한다.

기도과민성 또한 과체중/비만군과 정상 BMI군 사이 차이가 없었다. 이는 기도과민성이 BMI에 따라 서로 차이가 없다는 기존의 다른 연구 결과와 같았다.^{22,23,32} 다만 성인 대상의 연구 중 BMI와 메타콜린유발검사상에서 확인된 기도과민성이 음의 상관관계를 보인다는 연구도 있었다.³³

비록 dysanapsis의 유무와 기도과민성의 정도는 두 군 사이 차이가 없었으나, 과체중이나 비만이 있으면 그렇지 않은 경우에 비해 천식의 중증도가 증가하는 경향을 보였다($P=0.018$). 또한 회귀분석에서 천식의 중증도에 과체중이나 비만의 유무가 FEV₁ z-score와 함께 독립적인 위험 인자임을 확인하였다. 이는 비만이 dysanapsis와 같은 물리적인 요인이 아닌 다른 경로를 통해 천식에 영향을 미칠 수 있음을 시사하는 결과이다.

비만에 이환되면 지방 조직에서 분비되는 염증 매개체 및 호르몬으로 인해 체내 염증 상태가 유지되고 인슐린 저항성이 일어나는데,³⁴ 이들이 천식의 중증도와 연관이 있다는 연구들이 있다. 6-10세 소아 천식 환자의 leptin과 adiponectin은 운동 후 FEV₁ 저하 정도와 관련이 있다는 보고가 있고,²² leptin이 조절 T 세포를 억제하기 때문에 비만 환자에게서 천식의 중증도가 올라간다는 주장도 있다.³⁵ 성인 연구에서는 비만 천식 환자가 높은 interleukin (IL)-6를 보였고, IL-6가 높은 환자군은 천식 발작이 빈번하였다.³⁶ 사춘기 전 환자를 대상으로 천식과 인슐린 저항성을 조사한 연구에서는 만니톨기관지유발검사의 PD₁₅ (provocation dose causing a 15% fall in FEV₁)가 인슐린 저항성이 높을수록 낮았다. 또한 비만 천식 환자 중 인슐린 저항성을 가진 소아는 그렇지 않은 소아에 비해 FEV₁/FVC z-score와 FEF_{25%-75%} z-score가 유의하게 낮아,³⁷ 대사장애가 비만 천식 환자의 폐기능검사서 관찰되는 폐쇄성 양상에 일부 기여할 가능성을 시사하였다.

이 연구는 사춘기 전 소아 천식 환자의 과체중과 비만 유무에 따른 폐기능의 차이와 천식 중증도와 연관성에 대해 조사하고 분석한 국내 첫 번째 연구라는 점에서 의미가 있으나, 다음과 같은 제한점이 있다. 첫째, 단일 기관에서 적은 수의 환자만을 대상으로 했고, 둘째, 대상자 선정 과정에서 사춘기 진입 여부를 혈액 내 성호르몬 수치가 아닌 성성숙도 단계(Tanner stage)와 나이로만 결정했다. 셋째, 대상자의 혈중 아디포카인 농도 및 대사이상 여부를 확인하지 않아 사춘기 전 과체중/비만 소아 천식 환자에서 질병의 중증도가 높은 기전을 짐작하는데 기여할 수 없었다. 마지막으로 폐기능의 추적 관찰이 이루어지지 않아 사춘기 이후에도 이러한 양상이 지속되는지 확인할 수 없었다.

결론적으로 이 연구는 사춘기 전 소아 천식 환자가 과체중이나 비만을 동반하면 정상 BMI를 가진 환자에 비해 FEV₁/FVC가 감소하고, 천식의 중증도가 높아짐을 보여주었다. 이러한 결과는 비만이 사춘기 전 소아 천식에도 영향을 미치며, 향후 비만에 따른 폐기능 변화와 천식 조절과의 관계를 연구한 전향적 코호트 연구 및 문헌 고찰이 필요함을 시사하고 있다.

REFERENCES

- Kaplan BA, Brush G, Mascie-Taylor CG. The relationship of childhood asthma and wheezy bronchitis with height, weight and body mass index. *Hum Biol* 1987;59:921-31.
- Luder E, Melnik TA, DiMaio M. Association of being overweight with greater asthma symptoms in inner city black and Hispanic children. *J Pediatr* 1998;132:699-703.
- Suh M, Kim HH, Choi DP, Kim KW, Sohn MH, Ha KH, et al. Association between body mass index and asthma symptoms among Korean children: a nation-wide study. *J Korean Med Sci* 2011;26:1541-7.
- Chang CM, Chun SH, Choi JY. The prevalence of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis in elementary school students according to the body mass index. *J Korean Acad Community Health Nurs* 2015;26:230-7.
- Yoo S, Kim HB, Lee SY, Kim BS, Kim JH, Yu JH, et al. Association between obesity and the prevalence of allergic diseases, atopy, and bronchial hyperresponsiveness in Korean adolescents. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:42-8.
- Forno E, Lescher R, Strunk R, Weiss S, Fuhlbrigge A, Celedón JC. Decreased response to inhaled steroids in overweight and obese asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:741-9.
- Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: analysis of validated symptom measures. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:886-93.e3.
- Forno E, Weiner DJ, Mullen J, Sawicki G, Kurland G, Han YY, et al. Obesity and airway dysanapsis in children with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:314-23.
- Haldar P, Pavord ID, Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Brightling CE, et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:218-24.
- Yoon J, Eom EJ, Kim JT, Lim DH, Kim WK, Song DJ, et al. Heterogeneity of childhood asthma in Korea: cluster analysis of the Korean childhood asthma study cohort. *Allergy Asthma Immunol Res* 2021;13:42-55.
- Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110:903-10.
- Balzano G, Fuschillo S, Melillo G, Bonini S. Asthma and sex hormones. *Allergy* 2001;56:13-20.
- Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:78-85.
- Khalid F, Holguin F. A review of obesity and asthma across the life span. *J Asthma* 2018;55:1286-300.
- 2017 Korean National Growth Charts [Internet]. Cheongju (Korea): Korea National Health and Nutrition Examination Survey; 2017 [cited 2021 Mar 17]. Available from: https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub08/sub08_01.do.
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
- 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.
- Lim KH, Kim MH, Yang MS, Song WJ, Jung JW, Lee J, et al. The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of the bronchial provocation tests. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:14-25.
- 2020 GINA main report [Internet]. Fontana (WI): The Global Initiative for Asthma; 1995- [cited 2021 Mar 17]. Available from: <https://ginasthma.org/gina-reports/>.
- Lang JE. Obesity and childhood asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2019;25:34-43.
- Rastogi D, Fraser S, Oh J, Huber AM, Schulman Y, Bhagatani RH, et al. Inflammation, metabolic dysregulation, and pulmonary function among obese urban adolescents with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:149-60.
- Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:14-21.
- Holguin F, Bleecker ER, Busse WW, Calhoun WJ, Castro M, Erzurum SC, et al. Obesity and asthma: an association modified by age of asthma

- onset. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1486-93.e2.
24. Lu KD, Phipatanakul W, Perzanowski MS, Balcer-Whaley S, Matsui EC. Atopy, but not obesity is associated with asthma severity among children with persistent asthma. *J Asthma* 2016;53:1033-44.
 25. Erkoçoğlu M, Kaya A, Özcan C, Akan A, Vezir E, Azkur D, et al. The effect of obesity on the level of fractional exhaled nitric oxide in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;162:156-62.
 26. Jones MH, Roncada C, Fernandes MTC, Heinzmann-Filho JP, Sarria Icaza EE, Mattiello R, et al. Asthma and obesity in children are independently associated with airway dysanapsis. *Front Pediatr* 2017;5:270.
 27. Llapur CJ, Martínez MR, Grassino PT, Stok A, Altieri HH, Bonilla F, et al. Chronic hypoxia accentuates dysanaptic lung growth. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;194:327-32.
 28. Forno E, Han YY, Mullen J, Celedón JC. Overweight, obesity, and lung function in children and adults-a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:570-81.e10.
 29. Lazovic-Popovic B, Zlatkovic-Svenda M, Durmic T, Djelic M, Djordjevic Saranovic S, Zugic V. Superior lung capacity in swimmers: some questions, more answers! *Rev Port Pneumol (2006)* 2016;22:151-6.
 30. Thompson BR. Dysanapsis-once believed to be a physiological curiosity-is now clinically important. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:277-8.
 31. Smith JR, Emerson SR, Kurti SP, Gandhi K, Harms CA. Lung volume and expiratory flow rates from pre- to post-puberty. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:1645-52.
 32. Choi JE, Shin TR, Park SM, Kim JH, Shin SH, Lee HY, et al. Association of body mass index with airway hyperresponsiveness and lung function in adult asthmatics. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:16-22.
 33. Kwon JW, Kim SH, Kim TB, Kim SH, Park HW, Chang YS, et al. Airway hyperresponsiveness is negatively associated with obesity or overweight status in patients with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:187-93.
 34. Lumeng CN, Saltiel AR. Inflammatory links between obesity and metabolic disease. *J Clin Invest* 2011;121:2111-7.
 35. Mascitelli L, Pezzetta F, Goldstein MR. Leptin and regulatory T cells in obese patients with asthma. *Thorax* 2008;63:659.
 36. Peters MC, McGrath KW, Hawkins GA, Hastie AT, Levy BD, Israel E, et al. Plasma interleukin-6 concentrations, metabolic dysfunction, and asthma severity: a cross-sectional analysis of two cohorts. *Lancet Respir Med* 2016;4:574-84.
 37. Karampatakis N, Karampatakis T, Galli-Tsinopoulou A, Kotanidou EP, Tsergouli K, Eboriadou-Petikopoulou M, et al. Impaired glucose metabolism and bronchial hyperresponsiveness in obese prepubertal asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2017;52:160-6.