

천식 환자에서 기인항원에 의한 기관지 유발검사 후 나타나는 기도 반응의 예측 인자에 관한 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 예방의학교실*

임형석 · 권경배 · 윤경애 · 고영률 · 김동현*

서 론

천식 환자에서 기관지 수축의 발작은 특이적 항원이나 비특이적인 여러가지 자극에 의하여 일어나는 바¹⁾ 특이적 항원이나 비특이적 자극이 반복되면서 기관지 폐쇄 반응을 보인다²⁾. 특이적 항원에 의한 기관지 유발검사는 알레르기성 천식의 기도반응을 좀더 체계적으로 연구하기 위한 실험적인 천식 모형이기는 하지만 1) 특정한 항원이 특정한 환자의 천식에 기인성으로 작용하는지를 판단하고³⁾ 2) 특이 항원에 의한 기도 반응의 형태로서 임상적인 증상 표현을 예측할 수 있으며⁴⁾ 3) 면역요법이나 치료에 대한 반응, 또는 새로운 천식 약제의 효과를 판단하는데 도움을 주며⁵⁾ 임상적으로도 유용한 검사이다.

기인항원에 의한 기관지 유발검사에서 항원 흡입 후 30분 이내에 기관지 수축이 발생하고(초기천식 반응 : early asthmatic response : 이하 EAR이라 함), 이것이 회복되었다가 상당수에서는 흡입 후 3~12 시간 사이에 또다시 기관지 폐쇄(후기 천식 반응

: late asthmatic response : 이하 LAR이라 함)가 일어난다⁶⁾. 전자는 기관지내 비만세포 등에서 유리되는 화학매개체에 의한 기관지 평활근의 수축을 주로하는 반응이며 후자는 호산구를 비롯한 여러가지 염증세포들의 침윤과 이들에서 유리되는 화학매개체에 의한 기도 부종, 과분비물, 상피세포의 나화(裸化 : denudation)등의 병리소견을 보이는 반응으로 후속의 기관지 과민반응도 LAR의 염증에 기인한 것이라 생각되고 있다⁷⁾.

이러한 항원 유발검사는 임상에서 손쉽게 시행할 수 없는데, 이는 검사절차가 복잡하여 의사와 환자 양쪽에 시간을 많이 들게 하고, 기왕의 천식을 악화시키기도 하며, LAR과 뒤이은 기관지 과민반응을 초래하여 다른 자극에 쉽게 반응하여 천식 증상을 심화시킨다는 점³⁾에서 세심한 주의와 많은 노력을 요하게 된다. 따라서 피부 반응검사, 비특이적 기관지반응도(nonspecific bronchial responsiveness : 이하 NSBR이라 함), 혈청 총 혹은 특이 IgE 등 손쉬운 검사들로서 항원 유발검사의 결과를 예측하고자 하는 연구들이 행하여진 바 있다. 즉 흡입성 항원에 의한 EAR은 항원에 의한 피부반응도(skin sensitivity : 이하 SS라 함)와 NSBR로서^{8,9)} LAR은 혈청내 특이 IgE(RAST), NSBR 및 기저치 기도직경 등으로서⁴⁾ 어느 정도 예측할 수 있음이 보고되어 있으며 국내에서도 김¹⁰⁾이 기인항원 검색에 있어서

*본 논문은 1990년도 서울대학교병원 지정진료 연구비의 보조로 이루어졌음

*본 논문의 요지는 제 43차 1992년 대한 소아과학회 추계 학술대회에서 발표되었음

피부시험, 특히 IgE, 기관지 유발검사의 비교를 보고한 바 있다. 그러나 이들 연구들은 주로 성인을 대상으로 하였으며, 더구나 LAR을 예측할 수 있는 자료들은 충분하지 못하여^{4,11,12} 논란이 되는 면이 많다.

항원 유발검사에서의 기도반응과 다른 검사 수치들과의 상관관계를 추구하는 것은, 임상적으로 쉬운 후자 검사들로서, 어려운 항원 유발검사를 대체할 수 있는 가능성을 모색할 수 있는 잇점과 아울러 알레르기성 천식의 발생기전과 병태생리를 이해하고 추구하는데 도움이 된다. 본 연구의 목적은 소아연령의 알레르기성 천식 환자의 항원 유발검사에서 EAR, LAR의 기도반응과 피부단자 시험(skin prick test), 혈청 총 IgE(PRIST), 혈청 특이 IgE(RAST), 혈액 호산구(eosinophil total count: 이하 ETC라 함), NSBR 등의 상관관계를 분석함으로써 항원 유발검사의 기도반응이 어떠한 인자들에 의해서 결정되며, 이들 검사로써 항원 유발검사의 기도반응을 예측할 수 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

서울대학교병원 소아과에 내원하여 미국 흉부학회(ATS)의 기준¹³에 맞는 임상적인 또는 폐기능 검사상의 가역적인 기관지 수축을 보이고, methacholine 유발검사상 양성을 보인 7세 이상의 기관지 천식 환아들을 대상으로 하여 피부 단자시험상 집먼지진드기(Dermatophagoides pteronyssinus: 이하 D.p.라 함)에 의한 팽진이 양성대조(histamine)의 것보다 같거나 큰 환아 50명에서, 동일한 항원 추출물로 기관지 유발검사를 시행하고 피부반응도를 측정하였다.

Methacholine 유발검사는 Chai 등¹⁴의 방법으로 0.075 mg/ml의 농도부터 2배씩 농도를 증가시키면서 FEV₁이 기저치의 20% 이상으로 감소할 때까지 흡입하게 하였으며 25 mg/ml 까지의 농도에서 FEV₁이 기저치에 비해 20% 이상으로 감소할 때를 양성으로 하고, FEV₁이 기저치의 20% 이하될 때의 methacholine 농도를 MPC₂₀(methacholine pro-

vocative concentration causing 20% fall of FEV₁)이라 하고 이를 NSBR의 기준으로 사용하였다. 항원 유발검사는 Chai 등¹⁴의 방법으로 D.p. 항원추출물(Bencard, 영국)을 10⁻⁵ weight/volume(w/v)의 농도로부터 FEV₁이 기저치에 비해 20% 이상으로 감소될 때까지 혹은 10⁻³ w/v 까지의 농도를 흡입하게 하여 마지막 농도 흡입 후, 10분에 FEV₁이 기저치로부터 저하된 백분율을 초기 저하치(early fall: 이하 EF라 함), 3~10시간 사이에 FEV₁이 기저치로부터 최대로 저하된 백분율을 후기 저하치(late fall: 이하 LF라 함)라 하였다. EF와 LF가 20%를 초과하는 경우를 각각 EAR, LAR로 정의하였다.

Methacholine 혹은 항원추출물은 20 psi(AP 50, DeVilbiss)의 압축공기로 작동되는 DeVilbiss 646 nebulizer에서 생성된 aerosol을 0.6초 동안으로 설정된 dosimeter(Rosenthal-French, model 2A)를 통하여 기능성 잔기 용량으로부터 최대흡입을 각 농도에서 5회 시행하였고, 폐기능검사는 일본 Chest사의 Microspiro HI-298을 이용하였다. 피부반응도는 항원 유발검사에 사용된 D.p. 항원추출액(1.2% w/v)을 0.9% 생리식염수로 10배씩 희석하여 1~10⁻⁵(원액의 희석 배수)로 만든 후 대상환아의 등에 각 항원농도를 멸균 후 단자시험법으로 하여 15분 후에 각 농도의 팽진의 직경을 측정하여, 팽진의 장경과 단경의 평균치가 histamine에 의한 그것과 같은 희석배수를 구하고 이것의 -log치를 피부반응도(skin sensitivity: 이하 SS라 함)로 하였다.

혈청 총 IgE치는 PRIST(paper radioimmunosorbent test) 방법을 이용하여 Phadebas[®] IgE kit로 측정되었고, D.p. 특이 IgE 치는 Phadebas사의 IgE RAST용 disc(Pharmacia Diagnostics)를 이용하여 방사면역측정법으로 측정하여 반정량적인 방법으로 4, 3, 2, 1, 0으로 등급하였으며 ETC 측정은 Dünge 씨 용액으로 염색한 후 hemocytometer를 이용하였다.

환아들에서 methacholine 유발검사, 항원 유발검사, 피부반응도 측정은 최근 1개월 이내에 상기도 감염의 병력이 없음을 확인하고 theophylline, β_2 교감신경자극제, 항히스타민제 등 모든 약물은

48시간 이상, 부신피질 스테로이드, cromolyn sodium은 일주일 이상 중단한 상태에서 검사를 시행하였다.

항원에 의한 기도의 민감도는 APD_{20} (allergen provocation dose causing 20% fall of FEV_1)으로 기준을 삼았는데 이는 항원추출물 2×10^{-4} w/v을 1회 흡입하는 양을 1 호흡단위(breath unit)라 정의하고 10^{-5} w/v부터 마지막 농도까지의 축적호흡단위(cumulative breath unit)로 표시하였다.

APD_{20} 와 각 검사치들 사이의 상관관계는 단순상관계수로 평가하였고, 이의 통계적 유의 수준을 검정하였다. 중회귀 분석을 하여 이들 각종 검사치간의 상호관련을 보정한 상태에서, 가장 설명력이 뛰어난 변수들을 선정해 보았다. 항원유발시 항원 흡입량이 10^{-3} w/v까지 도달한 39명에서 EF, LF와 각 검사치들 사이에 동일한 방법으로 상관관계를 분석하였다. 이 모든 통계처리는 통계프로그램인 PC-SAS version 6.04를 이용해 수행하였다.

결과

1. 전체 대상환아의 성별, 연령, 신체계측치 및 각 검사치(Table 1)

전체 50명의 남녀 비율, 연령, 신장, 체중, 알레르기 기준척도, NSBR의 평균은 Table 1과 같다. 남아가 35명, 여아가 15명으로써 남아가 여아보다 월등히 많은 수였지만 연령, 신체 계측치들은 남녀 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이는 없었다($p > 0.05$). SS, ETC, 총 IgE(PRIST), D.p.에 대한 특이 IgE(RAST)등의 알레르기 척도 및 NSBR의 척도인 methacholine 유발시험의 PC_{20} 도 남녀 두 군간에 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

2. 항원 유발검사에서의 필요 항원량

전체 50명의 환자중 10^{-4} w/v 까지에서 EAR을 보인 환아는 2명, 2×10^{-4} w/v 까지에서 EAR을 보인 환아는 9명, 10^{-3} w/v 까지에서 EAR을 보인 환아는 33명, 상기 농도까지에서도 EAR을 보이지 않은 환자는 6명이었다.

Table 1. Demographic Data and Allergic Parameters of Subjects

	Total	Male	Female
Number	50	35	15
Age(year)*	10.5 ± 2.1	10.6 ± 2.1	10.3 ± 2.2
Height(cm)*	136 ± 11	136 ± 11	136 ± 11
Weight(kg)*	34.2 ± 9.0	34.9 ± 10.0	32.6 ± 6.1
Skin Sensitivity*	3.20 ± 0.93	3.03 ± 0.89	3.59 ± 0.94
Eosinophil	398.1	398.1	398.1
Total Count**	(158.5~1000)†	(158.5~1000)†	(251.2~631.0)†
IgE(PRIST)**	631.0	501.2	794.3
	(199.5~1995)†	(158.5~1585)†	(316.2~1995)†
IgE(RAST)*	3.9 ± 1.1	3.9 ± 1.1	3.9 ± 1.1
	3.89	3.89	3.89
MPC_{20} **	(1.45~10.5)†	(1.55~9.78)†	(1.17~12.9)†

* : Mean $\pm$ 1 S.D.

** : Geometric mean

† : Range of 1 S.D.

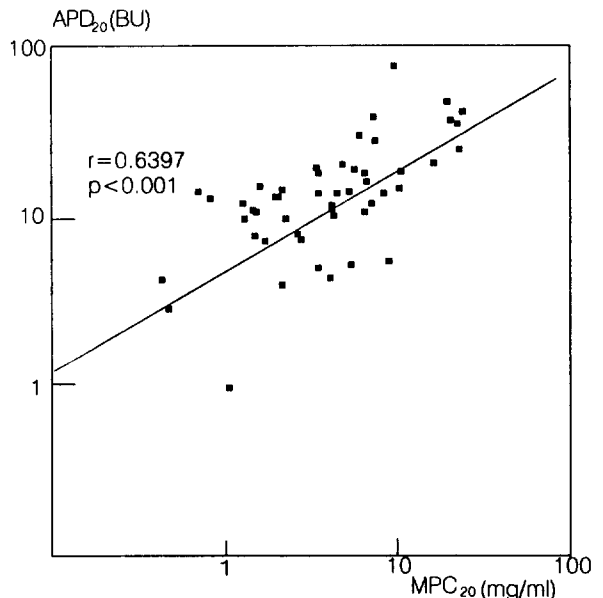


Fig. 1. Relationship between bronchial responsiveness to allergen(APD_{20}) and bronchial responsiveness to methacholine(MPC_{20}).

3. APD₂₀와 각 검사치들 사이의 단순회귀분석

각 검사치들 중 SS, ETC, 총 IgE는 각각 APD₂₀와 상관 관계를 나타내지 않았지만(결과 생략) MPC₂₀와 D.p. 특이 IgE는 각각 APD₂₀와 상관관계를 나타내었다. 즉 APD₂₀의 대수치와 MPC₂₀의 대수치는 상관계수가 0.64($p < 0.01$)로써 유의한 상관관계를 보여(Fig. 1) MPC₂₀가 낮을수록, 즉 NSBR의 정도가 클수록 적은 항원의 양으로 기도가 폐쇄되는 것임을 나타내었고, APD₂₀의 대수치와 특이 IgE 치는 상관계수가 -0.61 ($p < 0.01$)로 유의한 역상관관계를 보여(Fig. 2) 특이 IgE치가 높을수록 적은 항원의 양으로 기도가 폐쇄되는 것임을 나타내었다.

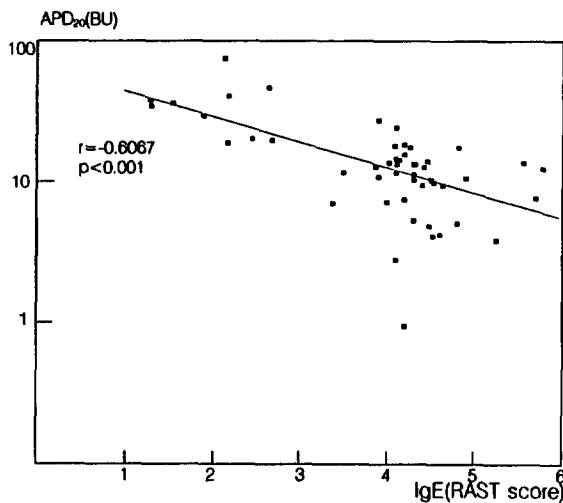


Fig. 2. Relationship between bronchial responsiveness to allergen(APD₂₀) and IgE RAST score

4. APD₂₀와 각 검사치들 사이의 중회귀분석 (Table 2)

APD₂₀와 각 변수들사이의 중회귀분석은 Table 2와 같다. APD₂₀와 MPC₂₀, 특이 IgE 각각 사이에 상관관계 및 역상관관계가 있었지만 이 두가지 변수를 동시에 고려할 때는 설명력(r^2)이 0.4956으로 증가하였으며, 여기에 SS를 고려할 때나 각 변

Table 2. Multiple Regression Analysis between L*APD₂₀ and Independent Variables

Independent Variables	L*APD ₂₀ (r^2)	p value
L*MPC ₂₀ +IgE RAST score	0.4956	0.0001
L*MPC ₂₀ +IgE RAST score+SS	0.4956	0.0001
SS+IgE RAST score	0.3731	0.0001
SS+L*MPC ₂₀	0.3945	0.0001

* : Log value of corresponding variables

수에 SS만을 추가로 고려하였을 때는 설명력의 변화에 영향을 미치지 않았다. MPC₂₀와 특이 IgE를 같이 고려할 경우, 이 두 변수가 APD₂₀가 가지는 변이의 49.56%를 설명해 주고 있어 개개 변수의 경우에 비해 그 설명력이 유의하게 좋아짐을 알 수 있다.

5. 초기저하치(EF)와 각 검사치들과의 상관관계 (Table 3)

전체 50명의 항원투여량이 다르므로 일정한 항원량을 투여하고, 대상수가 많은 10^{-3} w/v 까지 투여한 39명에서 EF와 각 검사치들의 상관관계는 Table 3와 같다. EF는 ETC 및 IgE와는 상관관계가 없었으나 APD₂₀, MPC₂₀, SS, 특이 IgE와는 상관관계를 나타내었다. APD₂₀와는 그 속성상 역상관관계를 나타내었고 MPC₂₀와는 $r = -0.517$ ($P < 0.01$)로써 NSBR이 심할수록 같은 항원량에 대한 EF가 높음을 나타내었다. 특이 IgE와는 $r = +0.569$ ($P < 0.01$)이었고 흥미있는 것은 APD₂₀와 상관관계를 나타내지 않았던 SS와도, 특이 IgE만큼은 상관계수가

Table 3. Simple Correlation Coefficients between EF and Independent Variables

Independent Variables	r	p value
SS	0.384	0.0159
L*APD ₂₀	-0.604	0.0001
L*MPC ₂₀	-0.517	0.0008
IgE RAST score	0.569	0.0002
L*ETC	0.051	7.2060
L*PRIST(IgE)	-0.024	8.7880

* : Log value of corresponding variables

크지 않았지만 통계적으로 의미있는 상관관계($r=0.384$)를 보여서, 특히 IgE가 높을수록, SS가 클수록 EF가 높음을 나타내었다.

6. 후기저하치(LF)와 각 검사치들과의 상관관계 (Table 4)

39명에서 LF와 각 검사치들과의 상관관계는 Table 4와 같다. EF와 마찬가지로 ETC나 총 IgE와는 상관관계가 없었으나 APD₂₀, MPC₂₀, SS, IgE (RAST)와는 상관관계를 나타내었다. 즉 APD₂₀가 낮을수록, MPC₂₀가 낮을수록, SS가 높을수록, 특히 IgE가 높을수록 LF는 높은 경향을 보였다.

Table 4. Simple Correlation Coefficients between LF and Independent Variables

Independent Variables	r	p value
SS	0.368	0.0209
L*APD ₂₀	-0.453	0.0037
L*MPC ₂₀	-0.411	0.0093
IgE RAST score	0.481	0.0019
L*ETC	-0.093	0.5740
L*PRIST(IgE)	0.255	0.1170

* : Log value of corresponding variables

7. 후기저하치(LF)와 각 검사치들 사이의 중회귀분석(Table 5)

LF와 각 변수들 사이의 중회귀분석은 Table 5와 같다. LF와 MPC₂₀, 특히 IgE, SS와 각각 사이에 상관관계수가 있었지만 이 중 두가지 변수를 고려할 때 설명력이 증가하였으며, 세가지 변수를 동시에 고려하였을 때 설명력은 0.2903으로 증가하였다.

8. 초기저하치(EF)와 후기저하치(LF)의 상관관계(Fig. 3)

EF와 LF는 상관관계가 $r=+0.548(p<0.01)$ 로써 EF의 정도가 심할수록 LF의 나타나는 정도도 심하였다(Fig. 3).

Table 5. Multiple Regression Analysis between LF and Independent Variables

Independent Variables	L*APD ₂₀ (r ²)	p value
L*MPC ₂₀ +IgE RAST score	0.2624	0.0014
L*MPC ₂₀ +IgE RAST score+SS	0.2903	0.0015
SS+IgE RAST score	0.2527	0.0016
SS+L*MPC ₂₀	0.1923	0.0046

* : Log value of corresponding variables

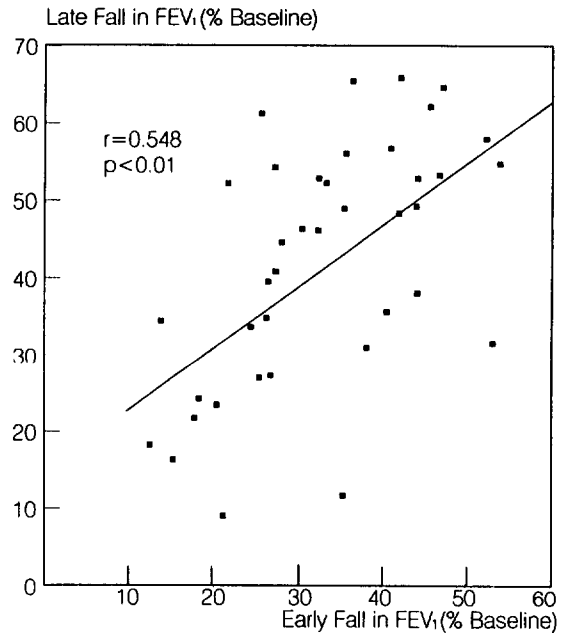


Fig. 3. Relationship between early and late phase fall in FEV₁.

고 안

알레르기 질환의 증상발현에는 원인항원에 의한 생체의 감작과정, 감작된 비만세포등이 원인항원에 노출됨으로써 활성화되는 과정, 유리된 화학매개체의 생물학적인 작용의 결과로 임상증상이 발현되는 과정의 몇 단계를 거치게 된다¹⁵⁾.

기관지천식 환자에서의 항원특이적 기관지 유발검사는 표적장기인 기관지점막에 직접 항원을 흡

입시켜 기관지점막 내의 비만세포 등을 활성화시켜 화학매개체를 유리시키고 기관지 수축 반응을 유발시키는 방법이다¹⁶⁾. 즉 동일한 항원에 감작되어 있더라도 그 표적장기가 기관지점막, 비점막, 결막, 피부, 위장관 등으로 각각 다르며 증상의 발현도 기관지천식, 알레르기성 비염, 알레르기성 결막염, 아토피성 피부염, 두드러기, 위장관 알레르기 등으로 각기 다르게 나타나므로¹⁷⁾, 기관지천식 환자에서 항원특이적 기관지 유발검사는 임상적으로 천식의 기인항원을 알아내고 확인하는 방법이다. 또한 특이 항원에 의한 기도반응의 형태로서 임상적인 증상표현을 예측할 수 있는데, 항원 유발검사에 LAR을 보이는 환자는 임상적으로 천식의 정도도 심한 것으로 보고되어 있다⁴⁾. 면역요법이나 다른 치료제에 대한 효과 판정에 있어서도 항원 유발검사가 유용한 바, 예를 들어 면역요법 후 임상적인 상태의 호전과 함께 LAR의 빈도가 감소됨이 알려져 있다⁵⁾.

그러나 이 검사는 절차상 복잡하고 기왕의 천식을 악화시킬 수 있으며 장시간의 후유증을 남길 수 있다는 단점 때문에 실제 임상에서는 표적장기인 기관지폐에 항원유발 대신에 피부조직 내에 존재하는 비만세포의 감작상태를 측정하는 피부단자시험을 시행하거나 채외검사로써 항원특이적 IgE를 혈중에서 측정하는 검사인 특이 IgE(RAST)를 시행하여¹⁸⁾ 천식의 기인항원을 추정하는 경우가 많다. 하지만 피부단자 시험이나 특이 IgE 측정과 항원유발시험은 차이를 보이는 경우가 많은데, Patterson등은 원숭이의 호흡기도 비만세포는 ragweed 항원에 반응하지만 같은 항원에 피부시험 반응은 없음을 보고하였고¹⁹⁾ Aas는 화분(pollen)에 비(鼻) 알레르기가 있는 사람에서 피부검사는 양성이지만 호흡기도는 반응을 보이지 않음을 보고하였으며²⁰⁾ 또한 즉시형 반응에서 cromolyn sodium의 차단효과가 피부와 호흡기도가 차이를 보임이 알려져 있다²¹⁾. 그러므로 특이 항원에 대한 피부시험이나 혈청 특이 IgE치의 검사결과를 보고 그 특이항원이 기관지천식의 기인항원이라고 단정할 수는 없다.

본 연구에서는 기도의 항원에 대한 즉시형 반응의

민감도인 APD₂₀는 MPC₂₀와는 직상관관계, 특이 IgE와는 역상관관계를 나타내었지만 ETC, 총 IgE는 물론 SS와는 상관관계를 나타내지 않았다. SS와 상관관계를 나타내지 않은 것은 첫째, 본 연구에서 피부민감도의 척도로서 채택한 histamine에 의한 팽진 크기와 같은 항원의 회석 배수가 원래의 피부민감도를 얼마나 잘 반영했는지에 의문을 가질 수 있고 둘째, 본 연구대상의 피부민감도의 다양하지 않은 것에 그 이유를 찾을 수 있을 것 같다. Cockcroft 등은^{8,9)} 피부민감도를 팽진 직경 2 mm를 나타내는 항원의 회석 배수를 기준으로 하였지만 3 mm를 기준으로 삼는 것이 더 좋다는 의견도²²⁾ 있으며, 또 각 개인의 피부민감도가 다르기 때문에 본 연구에서는 양성 대조 시약인 histamine에 의한 팽진 크기를 고려하여 SS를 정해야 하는 것이 보다 타당하다고 생각하였다. 후자는 본 연구 대상 선택에서의 bias가 아니라 환자들의 피부민감도가 거의 고감도를 나타내기 때문이며 실제로 Peat와 Woolcock는²³⁾ 정상인과는 달리 NSBR이 높거나 과거 12개월 이내에 천명을 경험했던 대상에서는 피부민감도가 정상분포 대신에 높은 쪽으로 치우쳐 있음을 보고하였다.

일반적으로 특이 IgE 항체는 알레르기 진단에 있어서 피부시험보다 민감도는 떨어지지만 특이도는 높다고 알려져 있다²⁴⁾. 본 연구에서는 천식환자에서 피부민감도는 APD₂₀를 예측하는데 도움이 되지 않고 특이 IgE는 APD₂₀와 역상관관계를 보여서 APD₂₀를 결정하는 변수임을 알 수 있었다. Cavanaugh등은²⁵⁾ 팽진 5 mm를 기준으로 한 피부반응검사 양성 천식 환자에서 항원 흡입 유발검사상 화분에는 15%, 곰팡이(molds)에는 42%, 집먼지(house dust)에는 11%만이 양성을 보여서, 피부반응검사로써 항원 흡입 유발검사를 예측하는데는 무리가 있음을 보고하였다. 중회귀분석에서 MPC₂₀와 특이 IgE를 동시에 고려하는 것이 $r^2=0.496$ 으로써 각각의 변수보다 더 설명력이 좋아지는 것으로 보아 APD₂₀가 MPC₂₀와 특이 IgE의 두 독립변수에 의해서 주로 결정됨을 알 수 있었고 SS는 각 변수에 첨가되어서 설명력에 영향을 미치지 않음으로써 SS는 APD₂₀에 영향을 나타내지 않음을

보였다.

EF는 APD₂₀와 마찬가지로 MPC₂₀와 역상관관계, 특히 IgE와는 직상관관계를 나타내었다. 이와같은 결과는 APD₂₀가 EF를 결정하는 요인이기 때문에 자명하며, 특기할 것은 EF가 APD₂₀와 상관이 없는 SS와 다소 낮은 상관계수이었지만 통계적으로 의미있는 상관관계를 나타내었다. 이는 본 연구의 EF 분석대상인 10⁻³ w/v까지 항원량이 도달한 대상 즉, 항원에 대한 기도반응이 덜한 군에서는 SS의 정도가 다양하기 때문일 것이라 추정되었다.

LF는 EF와 마찬가지로 MPC₂₀와 역상관관계, 특히 IgE와는 직상관관계를 나타내었고 SS와도 직상관관계를 나타내었다. LF의 분석대상 39명중 4명을 제외하고는 전부 LAR을 나타내었기 때문에 이 결과는 LAR의 정도와 상기 변수들의 상관관계에도 적용될 것이라 생각된다. LAR은 임상적으로 EAR의 기관지수축보다 정도가 심하고, 지속시간이 길어서 천식의 임상증상과 더 관련이 깊으며²⁶⁾ 후속의 NSBR 상승을 초래함으로써 항원 및 다른 자극에 의한 기도반응의 증가를 가져와 천식증상의 심화, 악화를 초래한다²⁷⁾. LAR의 빈도는 성인에서 50% 정도에서 나타나지만⁶⁾ 소아에서는 80% 정도의 높은 빈도를 나타내는데^{17,28)} 본 연구에서는 LAR이 전체 환자 50명중 43명(86%)에서 나타났다. 많은 연구들은 LAR이 나타나는 것은 천식증상의 정도나 소아기의 조기 발병등 천식의 심한정도를 반영하는 것이라^{12,28)} 추측하여 왔다. 따라서 LAR을 결정하는 요인으로서 EAR과 같이 NSBR과 atopy 상태를 추정했으나 피부반응도^{12,29)}나 NSBR^{12,30)} 혹은 혈액 총 및 특히 IgE³¹⁾ 등이 LAR 유무 환자들 사이에서 차이를 보이지 않았다. 본 연구에서는 상기보고들에서와 같이 LAR 유무에 따라서 비교한 것이 아니고 LAR의 정도에 따른 분석으로서 LAR의 정도는 NSBR, 특히 IgE 등의 요인이 작용함을 나타내어 Crimi 등⁴⁾ 및 Robertson 등³²⁾의 연구결과와 일치하였다. 또한 LF는 APD₂₀와 역상관관계를 나타내어서 EAR을 유발하는데 적은 항원의 양이 필요한 개인에서 후기반응이 더 심함을 나타내었고 EF와 LF가 상호직상관관계를 나타내어서 초기반응이 심한 경우 후기반응이 잘 나타남을 보여서 MacInt-

yre와 Boyd¹²⁾의 결과와 일치하였다.

결론

항원 흡입 기관지 유발검사에서 초기반응 및 후기반응을 결정하는 요인은 NSBR, 특히 IgE, SS였으며 이들을 동시에 검토하였을 때 더 큰 상관관계와 설명력을 보여주었다. 이상에서와 같이 NSBR, 특히 IgE치, SS는 항원 유발검사의 기도반응을 예측하는 상호보완적인 검사방법으로 이해되어야 하며 그럼에도 설명력이 초기반응은 49%, 후기반응은 29% 정도를 나타내는 것은 이러한 검사들로서 항원 유발검사를 대체하기에는 무리가 있어, 이를 보다 잘 반영하는 손쉬운 검사가 개발되기 전에는 필요시 항원 유발검사의 시행을 고려해야 한다.

- Abstract -

Factors Determining Airway Responses to Allergen Provocation Tests in Asthmatic Children

Hyung Suk Lim, Kyung Bae Kwon,
Kyung Ae Yoon, Young Yull Koh, Dong Hyun
Kim*

Department of Pediatrics and Preventive Medicine,
College of Medicine, Seoul National University*

Skin prick testing with allergen and determination of specific IgE are widely used in the investigation of respiratory disease, yet

their relationships to the results of provocation testing of the bronchus remain obscure. It has been recently hypothesized that knowledge of airway responsiveness to methacholine or histamine and skin sensitivity to allergen might allow prediction of airway responsiveness to allergen.

In order to investigate the relationships between allergen inhalation challenge and other diagnostic procedures, inhalation challenge with house dust mite(*Dermatophagoides pteronyssinus*, D.p.) allergen, skin prick test with D.p. allergen, inhalation challenge with methacholine, and circulating total and D.p. allergen specific IgE levels were examined in 50 children with bronchial asthma. Forty-four patients demonstrated an early asthmatic response, and forty-three patients also demonstrated a late asthmatic response, as demonstrated by a 20% decrease of FEV₁ within 1 hour or between 3 and 10 hours after allergen challenge, respectively. With serially diluted D.p. allergen, skin-test sensitivity was expressed as the highest dilution required to produce a wheal of the same size as the positive control (histamine). Bronchial responsiveness to methacholine was evaluated as the concentration of methacholine(PC₂₀) that decreased FEV₁ by 20% from its baseline value. The levels of circulating total and allergen-specific IgE were measured with Phadebas PRIST and RAST system respectively.

For the relative importance of the above three variables in predicting both early and late responses, methacholine sensitivity was the most important and skin-test sensitivity the least important. Multiple regression analysis of data demonstrated that early asthmatic response, expressed as the allergen PD₂₀(the dose causing a fall of FEV₁ of 20%) and late

asthmatic reaction, expressed as the FEV₁ maximum fall from control values, can be predicted with explained variance of 50% and 29% respectively by a model that incorporates simultaneously methacholine PC₂₀, skin-test sensitivity, and RAST score.

Therefore, we conclude that inhalation challenge with allergen is an essential test for determining the role of a specific allergen in the airways and for measuring the late phase responses at present.

REFERENCES

- 1) Irwin RS, Pratter MR : The clinical value of pharmacologic bronchoprovocation challenge. *Med Clin North Am* 74 : 767-778, 1990
- 2) Cockcroft DW : Mechanism of perennial allergic asthma. *Lancet* 1 : 253-256, 1983
- 3) Tamura G, Satoh K, Chao C-L, Inoue H, Takishima T : Do diagnostic procedures other than inhalation challenge predict immediate bronchial responses to inhaled allergen ? *Clin Exp Allergy* 21 : 497-502, 1991
- 4) Crimi E, Brusasco V, Losurdo E, Crimi P : Predictive accuracy of late asthmatic reaction to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 78 : 908-913, 1986
- 5) Warner JO, Price JF, Soothill JF, Hey EN : Controlled trial of hyposensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* in children with asthma. *Lancet* 2 : 912-917, 1978
- 6) Booij-Noord H, De Vries K, Sluiter HJ, Orie NGM : Late bronchial obstructive reaction to experimental inhalation of house dust extract. *Clin Allergy* 2 : 43-61, 1972

- 7) Kay AB : Asthma and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 893-910, 1991
- 8) Cockcroft DW, Ruffin RE, Cartier A, Juniper EF, Dolovich J, Hargreave FE : Determinants of allergen-induced asthma : dose of allergen, circulating IgE antibody concentration, and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis* 120 : 1053-1058, 1979
- 9) Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave F : Prediction of airway responsiveness to allergen from skin test sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis* 135 : 264-267, 1987
- 10) 김유영 : 기인 알레르겐 검사에 있어서 피부 시험, RAST, 기관지 유발시험의 비교. *알레르기* 10 : 185-191, 1990
- 11) Boulet LP, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE : Prediction of late asthmatic responses to inhaled allergen. *Clin Allergy* 14 : 379-385, 1984
- 12) MacIntyre D, Boyd G : Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy* 14 : 311-317, 1984
- 13) American Thoracic Society : Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 85 : 762-768, 1962
- 14) Chai H, Farr RS, Froelich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 323-327, 1975
- 15) Nadel JA, Sheppard D : Immunologic mechanisms and recent advances in asthma : In Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds) : *Bronchial Asthma*, 2nd ed., pp 41-51, Boston, Little, Brown and Co, 1985
- 16) Spector S : Bronchial provocation tests : In Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds) : *Bronchial Asthma*, 2nd ed., pp 360-368, Boston, Little, Brown and Co, 1985
- 17) Price JF, Hey EN, Soothill JF : Antigen provocation to the skin, nose and lung, in children with asthma : immediate and dual hypersensitivity reaction. *Exp Immunol* 47 : 587-594, 1982
- 18) Berg T, Johansson SGO : Allergy diagnosis with the radioallergosorbent test : a comparison with the results of skin and provocation tests in an unselected group of children with asthma and hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 54 : 209-221, 1974
- 19) Patterson R, Talbot CH, Brandfonbrener M : The use of IgE-mediated responses as a pharmacologic test system : The effect of disodium cromoglycate in respiratory and cutaneous reactions and on the electrocardiograms of rhesus monkeys. *Int Arch Allergy* 41 : 595-602, 1971
- 20) Aas K : Clinical and experimental aspects of standardization and purification of allergen. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 49 : 44-48, 1975
- 21) Patterson R, Suszko IM, Zeiss CR : Reactions of primate respiratory mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 50 : 7-17, 1972
- 22) Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O : Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy* 42 : 117-125, 1987
- 23) Peat JK, Woolcock AJ : Sensitivity to common allergens : relation to respiratory symptoms and bronchial hyperresponsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy* 21 : 573-581, 1991
- 24) Pennoyer DS, Sheffer AL : Laboratory methods for diagnosing allergic asthma : In Weiss EB, Segal MS, Stein M (Eds) : *Bronchial Asthma*, 2nd ed., pp 353-359, Boston, Little,

- Brown and Co, 1985
- 25) Cavanaugh MJ, Bronsky EA, Buckley JM : Clinical value of bronchial provocation testing in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 59 : 41-47, 1977
- 26) O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE : Late asthmatic responses. *Am Rev Respir Dis* 136 : 740-751, 1987
- 27) Boulet LP, Cartier A, Thompson NC, Roberts RS, Dolovich J, Hargreave FE : Asthma and increase in nonallergic bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 71 : 399-406, 1983
- 28) Warner JO : Significance of late reactions after bronchial challenge with house dust mite. *Arch Dis Child* 51 : 905-911, 1976
- 29) Nathan RA, Segall N, Glover GC, Schocket AL : Relationship between airway response to allergen and nonspecific bronchial reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 64 : 491-499, 1979
- 30) Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE : Allergen-induced increase in bronchial responsiveness to histamine : relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 70 : 170-177, 1982
- 31) Durham SR, Lee TH, Cromwell O, Shaw RJ, Merrett TG, Merrett J, Cooper P, Kay AB : Immunologic studies in allergen-induced late-phase asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 74 : 49-60, 1984
- 32) Robertson DG, Kerigan AT, Hargreave FE, Chalmers R, Dolovich J : Late asthmatic responses induced by ragweed-pollen allergen. *J Allergy Clin Immunol* 54 : 244-254, 1974