

천식경과 중 메타콜린 검사 음성화 전환 환자군의 임상적 특성

연세대학교 의과대학¹내과학교실, ²알레르기연구소

박세미¹ · 이용원^{1,2} · 박중원^{1,2} · 홍천수^{1,2}

Clinical Characteristics of Bronchial Asthmatics Who Showed Negative Conversion of Airway Hyperreactivity in the Methacholine Provocation Test

Semi Park¹, Yong Won Lee^{1,2}, Jung-Won Park^{1,2} and Chein-Soo Hong^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Institute of Allergy, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Clinical characteristics of asthmatics undergoing negative conversion of bronchial hyperreactivity in the methacholine bronchial provocation test (M-test) were not completely evaluated yet. We investigated clinical characteristics of negative conversion of bronchial hyperreactivity in asthmatics.

Method: We enrolled 57 patients who were treated more than 1 year at our clinic. We compared parameters of clinical data and the PC₂₀ results of the pulmonary function test and M-test between the negative conversion group (NCG) of bronchial hyperreactivity and the control group with persistent bronchial hyperreactivity (CG).

Result: Thirty of the 57 asthmatics showed negative conversion of bronchial hyperreactivity in the M-tests and included in NCG. The remaining 27 patients were included in the CG. There were no significant differences in sex, age, smoking history, atopic sensitization and the initial severity of asthma between the NCG and CG. The initial PC₂₀ of

the CG (1.31±2.03 mg/mL) was not significantly different from that of NCG (2.34±4.36 mg/mL) either. The mean treatment duration until negative conversion of bronchial hyperreactivity was 5.46±4.28 years. The initial TEC of the NCG (399.29±250.66 /mL) was lower than that of the CG (608.92±371.74 /mL)(*P*=0.018). Eosinophils in induced sputum (%) of the NCG (22.23±21.63%) was also lower than that of the CG (40.85±32.07%)(*P*=0.021). The initial FEV₁ was higher in the NCG (86.06±15.96%) than in the CG (72.37±18.40%)(*p*=0.004). FEV₁/FVC was also higher in the NCG (76.54±9.59%) than in the CG (65.43±11.14)(*P*<0.001). QOL scores were not significantly different between both groups.

Conclusion: The negative conversion group of bronchial hyperreactivity may show better pulmonary functions and milder eosinophilic inflammation. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:20-25)

Key words: Bronchial hyperreactivity, Bronchial provocation test, Asthma

서 론

천식은 서구사회에서 전 인구의 15~20%를 차지하며 점점 증가하고 있는 질병으로 1970년대 이래로 그 유병률은 꾸준히 증가하고 있다.^{1,2} 국내통계 상으로는 2~13%의 유병률로 보고되고 있으며, 이로 인한 사망률은 최근 10년 내에 인구 100,000명 당 12.9명에서 22.6명으로 증가하고 있다.³ 천식의 임상경과는 수년간 경미한 증상만으로 지내는 환자가 있

는가 하면 6개월 이상 고용량의 약물 치료를 받더라도 증상이 지속되는 중증의 천식까지 매우 다양하다.^{4,5}

천식의 기전은 기관지의 가역적인 수축, 알레르겐 등에 의해 유발되는 기도과민성 및 기도의 만성 염증에 바탕을 두고 있으며, 만성인 경우 기도 개형(airway remodeling)으로 진행되는 특성이 있다.⁶ 이들 중, 비특이적 기도과민성은 천식의 진단과 경과 관찰에 이용되고 있으며, 천식의 중증도의 지표가 되며, 증상의 빈도 또는 치료의 필요성 등과 밀접한 관련이 있다.^{7,8} 이러한 기도과민성은 주로 메타콜린과 히스타민 등을 이용한 유발시험으로 측정하고 FEV₁값이 기저치 보다 20% 떨어졌을 때의 유발농도를 PC₂₀로 표기한다. PC₂₀ 값은 천식의 중증도 및 기도 염증의 정도와 밀접한 관계가 있고 드물게 경과 관찰 중 음성화 (PC₂₀>25 mg/mL) 되는 예가 관찰되고 있다. 소아 천식 환자가 청소년기에 임상적인 관해를

책임저자 : 홍천수, 서울시 서대문구 성산로 250번지
연세대학교 의과대학 내과학교실, 우: 120-752
Tel: 02) 2228-1940, Fax: 02) 393-6884
E-mail: cshong@yuhs.ac

접수: 2007년 9월 20일, 통과: 2008년 3월 7일

보이는 경우가 있으며, 이러한 경우에 메타콜린 유발 검사가 음성 전환되는 경우는 50% 전후로 보고되고 있다.⁹⁾ 그러나, 성인 천식에서는 경과 중 메타콜린 유발 검사가 음성 전환 되는 경우는 그 빈도가 낮아서, 임상적으로 완전히 조절되고 있는 천식환자의 14.5%만이 메타콜린 유발 검사가 음성화 됨을 보이고 있다.⁷⁾ 하지만, 이러한 기도과민성 음성 전환된 환자들의 임상양상 및 특성에 대한 연구는 거의 이루어지지 않았다.

본 연구에서는 천식환자들의 메타콜린 유발 검사 결과를 추적 관찰하여 음성으로 전환된 환자군을 선별하여 메타콜린 유발 검사가 음성 전환되지 않은 대조군과 비교함으로써 천식경과 중 메타콜린 유발 검사 음성전환(PC₂₀>25 mg/mL)에 영향을 주는 인자를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 개요

2006년 조사 당시 1년 이상 천식으로 치료 받으며 경과 관찰 중인 환자 57명을 의무기록에 기반하여 후향적으로 분석하였다. 환자가 본원에 내원하여 최초로 시행한 검사한 검사값들을 초기값으로 지정하였고, 가장 최근 2개월 내에 시행한 검사값들을 최종값으로 지정하였다. 대상환자들은 처음 내원 당시 객담 검사, 혈액 검사, 알레르기 피부 시험, 폐기능 검사, 메타콜린 유발검사 등을 받았으며, 최종값 측정 시기에는 상기 검사 및 천식과 관련된 삶의 질에 관한 설문 조사 등을 시행 받았다. 메타콜린 유발검사는 1년 간격으로 진행하는 것을 기준으로 하였으나 부득이한 경우에 2~3년 간격으로 추적검사를 진행한 환자들도 있었다. 대상 환자들은 모두 천식 치료의 가이드라인에 따른 충분한 약물 치료를 시행 받으며 추적 관찰하였다.

2. 대상 환자

세브란스 병원 알레르기-천식 클리닉에서 치료받으며 경과 관찰 중인 환자 중 2002년부터 2005년 사이에 메타콜린 유발검사 결과를 추적 관찰한 결과 음성화된 30명은 음전군으로 하였고, 비슷한 연령대의 음성화되지 않은 27명은 대조군으로 하였다. 대조군은 최근까지 지속적으로 본원에서 정기적으로 내원하여 치료받고 있는 기관지 천식 환자들 중에서 무작위 추출하였다. 이들 기도 과민성 음성 전환 환자군(methacholine negative conversion group)과 대조군을 대상으로 각종 임상자료와 검사결과들을 검토, 비교하고 통계 분석을 시행하였다.

3. 유도객담 검사

객담의 유도배출을 Norzila 등¹⁰⁾의 방법을 변형하여 실시하

였다. 객담을 얻은 후 고형 부분을 따내어 50 mL 코니컬 튜브에 넣고 0.1 mL dithiothreitol와 1 mL phosphate buffer로 처리 후 균질화된 객담을 원심 분리하여 슬라이드 표본을 제작한 후 Wright 염색을 시행하여 현미경 검경하여 수기검수(manual counting)하여 각 세포분획을 백분율(%)로 계산하였다.

4. 폐기능 검사

전산화 폐기능 검사기를 이용하여 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC 등 여러 가지 폐기능 관련 변수들을 측정하였다.

5. 알레르기 피부시험

알레르기 피부시험은 Bencard 사의 55종의 항원으로 실시하였으며 양성대조는 히스타민(1 mg/mL), 음성대조는 생리식염수 성분의 음성대조군 시약으로 하였고 대상환자는 적어도 7일 전부터 항히스타민제를 복용하지 않도록 하였다. 알레르기 피부 단자 시험 후 홍반과 팽진을 관찰하였고, 히스타민에 비해 알레르겐의 팽진이 히스타민보다 같거나 클 때 양성으로 판정하였고, 하나 이상의 알레르겐에 양성일 때 아토피로 정의하였다.

6. 메타콜린 기관지 유발검사

ATS (American Thoracic Society) 가이드라인에 따라 검사에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제는 48시간 이상, 테오필린은 24시간 이상, 지속성 β_2 항진제 흡입은 24시간 이상, ipratropium은 12시간 이상, 속효성 β_2 항진제는 8시간 이상 약물을 중단한 후 시행하였다. 메타콜린 흡입은 Cockcroft에 의한 표준화된 평상 호흡방법으로 하였고,¹¹⁾ 생리식염수를 연무기를 사용하여 흡입한 후에 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 25 mg/mL 메타콜린 농도를 순서대로 흡입하였다. 각 농도는 5분 간격으로 5회 심호흡으로 흡입하였으며, FEV₁이 생리식염수에 의한 대조 FEV₁에 비해 20% 이상 감소되든지 혹은 최대 메타콜린 농도(25 mg/mL) 까지 흡입한 후에 검사를 중단하였다. 대수 용량-반응곡선에서 FEV₁이 기저치에 비해 20% 이상 감소되었을 때의 메타콜린 유발농도(PC₂₀, mg/mL)를 선형 보간법으로 구하였으며, M-PC₂₀<25 mg/mL일 때 기관지 과민성이 있다고 판정하였다.

7. 삶의 질 평가

삶의 질 평가는 대한 천식 및 알레르기학회에서 개발한 “천식 환자의 삶의 질 설문조사”¹²⁾로 진행하였고, 천식치료 경과 중 메타콜린 검사 음성화 이후에 시행하였다. 각각의 질문은 17개 항목으로 구성되어 있으며, 점수는 1점에서 5점까지로 나누었다. 그리고 각 항목을 활동, 정서, 증상, 환경노출의 4가지 요소로 분류하여 평가하였고 각각 5점 만점에 총

점 5점 만점으로 환산한 값을 사용하였다.

8. 통계 분석

통계는 SPSS (ver. 12.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA) 로 분석하였으며 대조군과 음전군의 연속변수에 대한 평가는 independent sample t-test, 변수의 측정 수가 적은 경우에는 chi-square test 법으로 시행하였다. 통계적으로 P<0.05 이하인 경우에 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 30명의 메타콜린 음성 전환군(음전군)과 27명의 대조군 간에 평균연령 및 천식의 발병연령, 발병 후 내원하기까지 소요기간 및 흡연여부, 내원 당시 천식의 중증도 등에는 차이가 없었고, 과거병력(아토피 및 알레르기 비염, 음식 알레르기 등)도 두 군간에 차이가 없었다(Table 1). 전체 환자 57명의 평균나이는 56.42±10.26세였고 발병 당시의 나이는 대조군은 38.11±13.64 (10~71)세, 음전군은 43.67±11.27 (25~61)세였다. 천식의 중증도는 GINA (Global Initiative for Asthma) 가이드라인에 맞춰 I은 경증 간헐성, II는 경증 지속성, III은 중등성 지속성, IV는 중증 지속성으로 나누어서 내원 당시의

증상에 따라 구분해 본 결과, 두 군간의 차이는 없었다. 두 군을 아토피 유무로 비교했을 때 통계적으로는 유의한 차이를 찾기 어려웠으나, 아토피가 있는 환자들을 원인 알레르겐 별로 나누어 비교해 보았을 때, 집먼지 진드기, 곰팡이, 바퀴벌레, 꽃가루, 애집개미 등에 대해 차이는 없었으나 개, 고양이 등의 동물 털에 대한 양성률은 메타콜린 음전군에서 더 높게 나타났다(대조군 7.4% vs. 음전군 26%, P=0.035).

2. 내원 당시 시행한 메타콜린 기관지 유발검사에서 PC₂₀ 값은 음전군에서 1.31±2.03 mg/mL (log_ePC₂₀= -0.600±1.47), 대조군에서 2.34±4.37 mg/mL (log_ePC₂₀= -0.074±1.44)로 통계적 차이가 없었다. 메타콜린 기관지 유발 검사가 음성전환 되기까지의 소요기간은 최소 15개월부터 최장 19년까지로 평균 5.54±4.21년이었다. 이 중 음전군의 19명(63.3%)에서는 5년 이내에 음전화가 이루어졌다. 내원 당시의 PC₂₀ 값이 낮을수록 메타콜린 음전화까지의 기간이 길어지는지에 대한 분석을 시행한 결과, PC₂₀ 값과 음성전환까지 소요되는 기간 사이에 역 상관관계는 나타나지 않았다(r= -0.067, P=0.726).

3. 최초 내원 당시의 총 호산구 수(Total Eosinophil Count)는 음전군에서는 399.29±250.66 /mCL이고, 대조군에서는 608.92±371.74 /mCL로 음전군에서 유의하게 낮은 값을 보였다(P=0.018). 유도객담 내 호산구 비율은 음전군에서 평균

Table 1. Basic characteristics in patients

	Control group (n=27)	Negative conversion group* (n=30)	P-value
Sex (M/F)	12/15	11/19	0.597
Mean Age (year-old)	56.67±10.76	56.20±9.98	0.866
Onset age (year-old)	38.11±13.64	43.67±11.27	0.098
Duration [†] (years)	6.16±9.87	3.90±4.76	0.269
Smoking history	Non/Ex/Current=20/4/3	Non/Ex/Current=22/8/0	0.647
Severity of asthma	I/II/III/IV=0/9/16/2	I/II/III/IV=0/15/13/2	0.386
Methacholine PC ₂₀	2.34±4.37 mg/mL	1.31±2.03 mg/mL	0.270

*methacholine test negative conversion group; [†]treatment duration before arrival of hospital.

Table 2. Clinical parameters at initial work up

	Control group (n=27)	Negative conversion group (n=30)	P-value
Total IgE (IU/mL)	507.42±749.60	493.91±833.08	0.952
TEC (/mCL)	608.92±371.74	399.29±250.66	0.018
Sputum Eosinophil (%)	40.85±32.07	22.23±21.63	0.021
Pre BD FEV ₁ (%)	72.37±18.40	86.06±15.96	0.004
FEV ₁ /FVC	65.43±11.14	76.54±9.59	<0.001
Atopy	9 (33.3%)	16 (53.3%)	0.183
Allergic rhinitis	7 (25.9%)	11 (36.6%)	0.410

Pre BD: FEV₁ before using bronchodilator at initial work up.

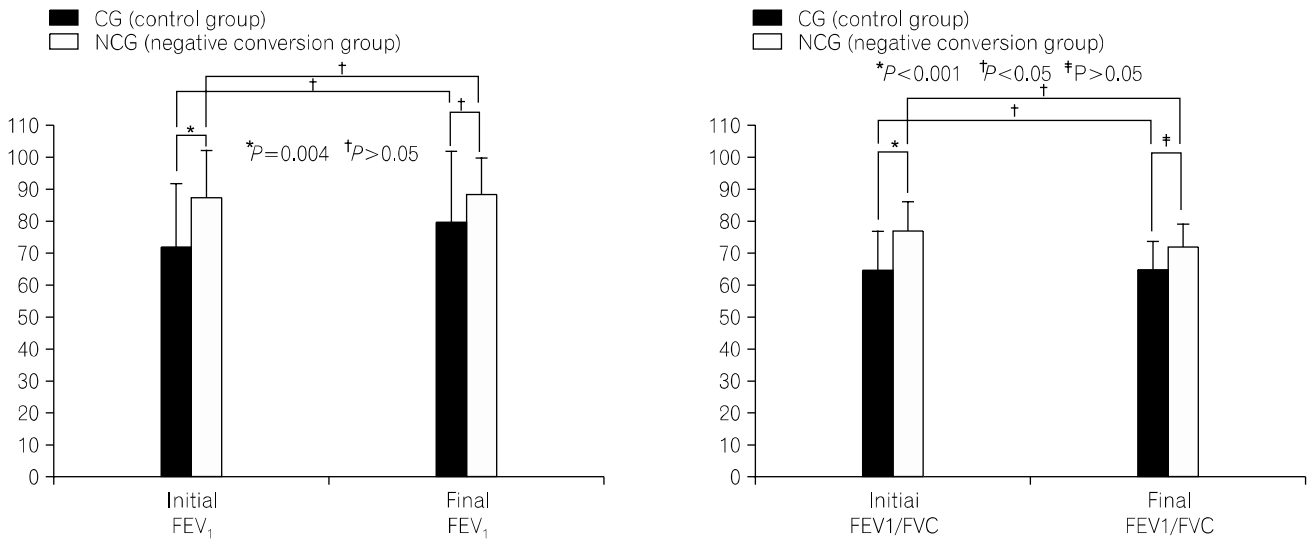


Fig. 1. The comparison of pulmonary functional parameters from initial to final workup between control group (CG) and methacholine test negative conversion group (NCG).

Table 3. Quality of life of asthma patients at final evaluation

	Control group	Negative conversion group	P-value
Total (maximum score 5)	4.32±0.49	4.35±0.61	0.869
Symptom	4.18±0.57	4.32±0.63	0.539
Activity	4.41±0.51	4.38±0.60	0.895
Emotion	4.51±0.73	4.28±0.98	0.469
Environment	4.27±0.82	4.28±0.73	0.953

22.23±21.63%이었고, 대조군에서는 평균 40.85±32.07%로 음전군에서의 호산구 비율이 더 낮았다($P=0.021$). 내원 당시 기관지 확장제를 사용하지 않고 시행한 FEV₁의 평균값은 음전군에서 86.06±15.96%이고, 대조군에서는 72.37±18.40%로 음전군에서 더 높게 나타났었다($P=0.004$). 총 IgE, 최대호기유속 (Peak expiratory flow rate), 폐기능 검사 상 FVC, FEV₁/FVC 값 등에는 양 군간에 차이가 없었다(Table 2).

경과 관찰의 가장 최근 시점에서의 폐기능 값을 최종값이라 정의할 때, FEV₁ 값의 초기값을 비교할 때 대조군 (72.32±18.46)에 비하여 음전군 (85.38±15.09)이 유의하게 높은 값을 보였고($P=0.004$), FEV₁/FVC 도 초기값(대조군 vs. 음전군 → 65.43±11.14 vs. 76.47±9.51, $P<0.001$)과 최종값(65.41±8.91 vs. 72.48±7.59, $P=0.002$) 모두 대조군보다 음전군에서 좋은 폐기능을 보였다(Fig. 1).

4. 음전군에서는 메타콜린 유발 검사가 음전이 이루어진 시점에서, 대조군에서는 최종 평가 시 천식 환자의 삶의 질을 측정하였다. 메타콜린 음전이 이루어진 시점에서의 음전군의 삶의 질은 총괄점수(total)가 5점 만점 중 평균 4.35±0.61

점이었으며, 두 군간의 차이는 없었다(Table 3). 환자들 대부분이 4점 이상의 높은 삶의 질을 나타냈지만, 3명에서는 메타콜린 음전화가 이루어진 후에도 4점 미만의 삶의 질을 나타내기도 하였다.

고 찰

천식은 기관지 수축을 유발할 수 있는 다양한 자극에 반응하는 기도과민성을 그 특징으로 하는데, 이 때 메타콜린 유발 검사는 천식의 기도과민성을 평가함으로써 천식을 진단하는 데 유용하게 사용되는 검사이다.¹³⁾ 이 PC₂₀를 측정할 값이 25 mg/mL 이하일 때에 기도과민성이 존재하는 것으로 판단한다. 천식의 경과 중 때때로 증상 및 기도과민성이 호전되어 메타콜린 유발 검사에서 음성결과를 나타내는 경우가 존재한다. 이러한 메타콜린 유발검사상의 PC₂₀ 값의 변화가 실제 천식의 임상 경과와 어떠한 연관성이 있는지 또는 음전군과 음성으로 전환 되지 않은 군 간의 임상 양상에 어떠한 차이가 있는지 등은 아직 잘 알려져 있지 않다.

본 연구에서는 경과 관찰한 천식 환자 중 메타콜린 음전군 30명과 대조군 27명 간의 임상적인 특성을 비교 분석하였다. 그 결과, 음전군에서 통계적으로 의미 있게 더 낮은 총 호산구 수 및 유도 객담 내 호산구 비율을 나타내었다. 유도 객담 호산구 검사는 기도 내 염증반응을 평가하는 데 있어서 비침습적 검사로서 매우 안전하고, 반복적으로 손쉽게 진행할 수 있는 장점이 있는 검사로써,⁷⁾ 본 결과에서도 음전군에서 객담 내 호산구가 더 낮은 비율을 나타내는 것은 기도 내 염증반응이 대조군에 비하여 더 경미하다는 것을 간접적으로 나타내는 지표가 된다. 폐기능 결과에서도 FEV₁, FEV₁/FVC 등의 폐기능 지표가 음전군에서 더 높은 값을 보였다. 이는 음전군이 대조군에 비하여 더 경미한 호산구 염증 반응을 보이고, 더 좋은 폐기능을 보이고 있음을 나타낸다. 몇몇 연구에서는 천식 환자에서 질병이 조절되는 척도로서 폐기능은 상호연관성이 떨어짐을 보고하고 있으나,¹⁴⁾ 기도 폐쇄의 중증도를 평가하는 데 있어서는 폐기능을 측정하는 것은 필수적이다.¹⁵⁾

저자들은 메타콜린 기관지 유발검사서 기도과민성의 음전화가 가지는 임상적인 의미를 평가하기 위해, 메타콜린 기관지 유발검사 상 기도과민성의 호전이 증상의 호전과 연관성이 있는지, 또한 이를 통해 천식의 예후인자를 추측해 볼 수 있는지 등을 고찰해 보았다.

먼저 기도과민성의 음전화가 이루어짐으로써 천식 증상이 완치되었다고 볼 수 있는지 판단하고자 음전화 당시의 폐기능과 삶의 질 등을 비교해 보았다. 폐기능을 살펴보면 내원 당시의 초기값과 음전화가 이루어진 시점의 최종값의 각각의 인자들의 평균값을 비교하였고, FEV₁(%) 및 FEV₁/FVC에서 두 군간의 초기값과 최종값 모두 평균값에서 유의한 차이가 있었다. 음전화가 이루어진 시점에서의 삶의 질은 총 4.35±0.61점으로 환자들이 생활에 큰 불편을 호소하지 않았다. 그러나, 최종시점에서 대조군의 삶의 질도 음전군과 비교하여 차이가 없었는데, 이는 천식환자들이 장기간 규칙적으로 외래 추적관찰을 받으며 약물 치료 중이므로 증상 조절이 잘 이루어지고 있었기 때문인 것으로 생각된다. 이것은 또한 장기간 추적관찰 중인 환자에서는 삶의 질에 대한 분석이 천식의 병태생리적인 상태를 정확하게 반영한다고 보기에는 어려움을 시사한다고 하겠다. 한편, 설문지를 통한 천식의 평가와 실제 메타콜린 검사를 통해서 천식을 진단하는 것 사이의 불일치는 연구에 따라 25~50% 정도의 상이함을 보인다는 보고도 있다.¹⁶⁾ 이는 환자의 주관적인 증상은 천식의 중증도를 그대로 반영한다기 보다는 약물이나 환경 등으로 조절된 증상의 호전을 나타내는 것이므로 천식 질병의 중증도와는 상이함을 보일 수 있을 것이다.

기존에 보고된 중증 천식 환자의 위험인자들(여성, 비만,

흡연 등)⁹⁾을 고려하여 분석한 결과, 본 연구에서는 두 군간에 성별이나 흡연력 등에 차이가 없었다. 이는 진단 당시의 천식의 중증도에 차이가 없었기 때문으로 생각해 볼 수 있다. 또한 다른 연구자들은 아토피 병력이 있던 환자들이 천식이 지속될 위험성이 더 큰 것으로 보고한 경우가 있었으나,¹⁷⁾ 본 연구에서는 두 군 간에 아토피 병력의 차이는 없었다. 그러나 이와 같은 결과는 본 연구의 대상 환자 수가 충분치 않아 일반화시키기에는 무리가 있는 것으로 생각된다. 또 임상적으로 청소년기에 천식이 관해를 보여도 기관지 과민성이 지속되는 경우에 기도과민성의 가족력이 있는 군에서 그 빈도가 높다는 보고가 있는데,⁹⁾ 이는 천식의 임상적 관해 여부와 무관하게 유전적인 인자가 기도과민성에 지속적으로 영향을 줄 수 있음을 시사하는 내용이다. 그러나 본 연구에서는 기도과민성 등의 가족력에 대한 분석은 진행하지 않아서 추후에는 이런 인자들도 고려하여 추가적인 연구를 진행해 볼 수 있겠다.

결과적으로 총 호산구 수, 유도 객담 내 호산구 수 등을 비교해 볼 때 기도내 염증반응이 더 경미한 환자군에서 기관지 과민성을 반영하는 메타콜린 기관지 유발검사서 음전화가 잘 일어나고, 천식의 임상경과가 양호함을 알 수 있었다. 본 연구의 임상적 의의는 위와 같은 임상적인 특성을 보이는 천식 환자군에서 그렇지 않은 경우에 비해 경과 중 음성 전환될 가능성이 좀 더 크다는 것이다.

본 연구의 제한점은 연구에 포함된 대상 환자군이 소규모여서 통계적인 차이점을 도출하기 어려웠던 점과 후향적 연구로 인한 메타콜린 기관지 유발 검사 등이 모든 환자에서 일정한 간격을 두고 진행되지 못하여 이로 인해 좀 더 정확한 결과를 도출하기 어려웠던 점을 들 수 있겠다.

메타콜린 유발검사 상 기도과민성의 음전화를 실제 천식의 완치로 유추할 수 있는지 여부 등 아직 불분명한 점이 많아, 향후 메타콜린 음전화에 대한 대단위의 전향적 연구가 필요하겠다.

결 론

천식 경과 관찰 중 메타콜린 유발검사서 기도과민성이 음성 전환된 환자군은 치료 초기시의 폐기능 중 FEV₁(%)이 대조군에서의 FEV₁(%) 값보다 더 높았고, 말초혈액 총 호산구 수 및 유도 객담내 호산구 비율 모두 대조군에서 음전군에 비하여 유의하게 낮았다. 이를 통해, 호산구 기도 염증반응이 낮을수록 메타콜린 음전화의 가능성이 높았음을 알 수 있었다. 메타콜린 음전화가 이루어진 시점에서 음전군을 대조군과 비교한 결과 폐기능은 향상되었으나, 삶의 질은 만족할 만한 수준이었으나 두 군간의 차이가 없었다.

참 고 문 헌

- 1) Taylor DR, Cowan JO, Greene JM, Willan AR, Sears MR. Asthma in remission: can relapse in early adulthood be predicted at 18 years of age? *Chest* 2005;127:845-50
- 2) Burr ML, Wat D, Evans C, Dunstan FD, Doull IJ. Asthma prevalence in 1973, 1988 and 2003. *Thorax* 2006;61:296-9
- 3) Cho SH, Park HW, Rosenberg DM. The current status of asthma in Korea. *J Korean Med Sci* 2006;21:181-7
- 4) Kaza V, Bandi V, Guntupalli KK. Acute severe asthma: recent advances. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:1-7
- 5) Chanez P, Wenzel SE, Anderson GP, Anto JM, Bel EH, Boulet LP, et al. Severe asthma in adults: what are the important questions? *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1337-48
- 6) Kallinich T, Beier KC, Gelfand EW, Kroczeck RA, Hamelmann E. Co-stimulatory molecules as potential targets for therapeutic intervention in allergic airway disease. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1521-34
- 7) Hanxiang N, Jiong Y, Yanwei C, Dunshuang W, Xuhong D, Xiaojun W, et al. Persistent airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in patients with totally controlled asthma. *Int J Clin Pract* 2007;1-7, published article online.
- 8) Koh YY, Sun YH, Lim HS, Kim CK, Hong SJ. Effect of inhaled budesonide on bronchial hyperresponsiveness in adolescents with clinical remission of asthma. *Chest* 2001;120:1140-6
- 9) Koh YY, Kang EK, Kang H, Yoo Y, Park Y, Kim CK. Bronchial hyperresponsiveness in adolescents with long-term asthma remission: importance of a Family history of bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003;124:819-25
- 10) Norzila MZ, Fakes K, Henry RL, Simpson J, Gibson PG. Interleukin-8 secretion and neutrophil recruitment accompanies induced sputum eosinophil activation in children with acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:769-74
- 11) Cockcroft D. Measurement of airway responsiveness to inhaled histamine or methacholine: method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation. In: *Proceedings from a workshop*. p 22-9, Astra Pharmaceuticals Canada Ltd., 1985
- 12) Park JW, Cho YS, Lee SY, Nahm DH, Kim YK, Kim DK. Multi-center study for the utilization of quality of life questionnaire for adult Korean asthmatics (QLQAKA). *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:467-79
- 13) Boot JD, de Haas S, Tarasevych S, Roy C, Wang L, Amin D, et al. Effect of an NK1/NK2 receptor antagonist on airway responses and inflammation to allergen in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:450-7
- 14) Aburuz S, McElnay J, Gamble J, Millership J, Heaney L. Relationship between lung function and asthma symptoms in patients with difficult to control asthma. *J asthma* 2005;42:859-64
- 15) Kovac K, Dodig SD, Raos M. Correlation between asthma severity and serum IgE in asthmatic children sensitized to dermatophagoides pteronyssinus. *Arch Med Res* 2007;38:99-105
- 16) Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Mitchell EA, Rea HH, Stewart AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:549-54
- 17) Holgate ST, Davies DE, Powell RM, Howarth PH, Haitchi HM, Holloway JW. Local genetic and environmental factors in asthma disease pathogenesis: chronicity and persistence mechanisms. *Eur Respir J* 2007;29:793-803