

소아 천식 환자에서 전신 염증
유형에 따른 천식의 특성

연세대학교 대학원

의 학 과

설 인 숙

소아 천식 환자에서 전신 염증 유형에 따른 천식의 특성

지도교수 손 명 현

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

설 인 속

설인숙의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 손 명 현 인

심사위원 김 경 원 인

심사위원 김 영 삼 인

연세대학교 대학원

2013년 12월

감사의 글

막연하게 시작한 대학원 과정이었는데 어느덧 졸업을 앞두고 되었습니다. 이상적으로 추구했던 학문의 깊이에는 다다를 수 없었으나 논문을 쓰는 과정을 통해 하나의 결실을 맺기 위해 얼마나 많은 노력과 과정이 필요한지를 깨닫는 시간이었습니다. 석사 과정과 논문을 끝맺음 할 수 있게 된 것은 여러 선생님들의 도움이 있기에 가능하였습니다. 논문의 시작부터 마무리하는 과정까지 이끌어 주신 손명현 선생님께 감사 드립니다. 어떻게 논문이 만들어지는지도 잘 알지 못했던 저에게 아낌없는 조언을 해주시며 논문의 흐름을 볼 수 있게 지도해주신 김경원 선생님께 감사 드립니다. 바쁘신 가운데 부족한 저의 논문을 심사해 주신, 예과 시절부터 저의 담임 선생님이신 김영삼 선생님께 감사 드립니다. 논문이 완성되기까지 세심한 지도를 해주신 김윤희 선생님께 감사 드립니다. 힘든 고비마다 힘이 되어 주시며 학자로서 의사로서 모범을 보여주신 김규언 선생님께 감사 드립니다.

바쁘고 힘든 전공의 생활을 공유하며 대학원 동기로 다음 학기를 계속 이어갈 수 있도록 도와준 정환이와 승민이에게 고마움을 전합니다. 오랜 시간 친구로 있어주며 함께하는 것 만으로도 든든한 지영, 희선, 하얀, 혜원, 지은, 하라, 장환, 윤영이에게 고마움을 전합니다. 마지막으로 저에 대한 한결같은 믿음으로 격려해주시며 항상 응원해주시는 부모님께 이 논문을 드립니다.

설 인 숙 드림

<차례>

| | |
|---|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 3 |
| II. 재료 및 방법 | 6 |
| 1. 연구 대상 | 6 |
| 2. 연구 방법 | 6 |
| 가. Spirometry와 Impulse Oscillometry (IOS)..... | 6 |
| 나. 메타콜린 기관지 유발 시험..... | 7 |
| 다. 유도객담 내 호산구수와 호중구수의 측정..... | 7 |
| 라. 혈액 총 호중구 및 호산구 수와 총 Immunoglobulin E (IgE) 측정..... | 8 |
| 마. 염증 유형의 분류..... | 9 |
| 3. 통계 | 11 |
| III. 결과 | 12 |
| 1. 대상 환자의 특성..... | 12 |
| 2. 전신 염증 분류에 따른 천식 환아의 특성..... | 14 |
| 3. 전신 염증과 객담 염증과의 관련성 | 17 |
| 4. 염증 유형과 폐기능과의 관련성 | 18 |
| IV. 고찰..... | 21 |
| V. 결론 | 26 |
| 참고문헌..... | 27 |
| 영문요약..... | 32 |

그림 차례

Fig. 1. Distribution of 413 patients with asthma according to blood neutrophils and blood eosinophils 10

Fig. 2. The correlation of blood inflammatory cell counts and sputum inflammatory cell concentration 17

표 차례

Table 1. Characteristics of 113 Children with Asthma..... 13

Table 2. Characteristics of 413 Children with Asthma 13

Table 3. Characteristics of 113 Children with Asthma according to Systemic Inflammatory Pattern 15

Table 4. Characteristics of 413 Children with Asthma according to Systemic Inflammatory Pattern 16

Table 5. Spirometry in 113 children with asthma according to their systemic inflammatory pattern..... 19

Table 6. Spirometry in 413 children with asthma according to their systemic inflammatory pattern 20

<국문요약>

소아 천식 환자에서 전신 염증 유형에 따른 천식의 특성

서론: 천식은 만성적인 기도의 염증 질환이다. 유도 객담의 호산구 수가 기도의 염증을 반영하는 지표로 알려져 있으나 호중구 염증도 많은 부분을 차지한다는 가설들이 제시되고 있다. 객담 배출이 어려운 소아에서는 유도 객담보다 손쉽게 기도의 염증을 반영하는 검사 방법이 필요하다. 본 연구의 목적은 전신 염증이 기도의 염증을 반영하는지를 확인하고 전신 염증의 유형에 따른 천식의 특성을 알아보고자 함이다.

재료 및 방법: 4세부터 18세까지의 천식 환자 413명을 대상으로 하였다. 대상 환아 말초 혈액의 호산구와 호중구 각각의 25백분위수와 75백분위수를 기준으로 중간 군을 제외한 후 75백분위수 이상을 호산구 군(EOS^{hi})과 호중구 군(NEU^{hi})으로, 25백분위수 이하를 비호산구 군(EOS^{lo})과 비호중구 군(NEU^{lo})으로 분류하였다. 폐기능, 기도 과민성, 기도 가역성 및 아토피 여부를 조사하였다.

결과: 호산구 군은 비호산구 군에 비해 기도 과민성과 총 혈청 IgE, 아토피 비율이 더 높았고 기관지 확장제 투여 후에 FEV₁과 FEF_{25-75%}의 증가율이 더 높았다. 유도 객담의 호산구 비율은 비호산구 군보다 호산구 군에서 더 높게 나타났으며 말초 혈액의 호산구수와 상관관계를 가졌다. 전체 대상자에서 호중구 군과 비호중구 군으로 나누었을 때 폐기능, 기도 과민성, 기도 가역성 및 아토피 여부에 따라 차이는 없었으나 비호산구 군 내에서는 호중구가 높은 군이 피부 단자 검사와 항원 특이 IgE의 양성 비율이 더 높았다.

결론 : 소아 천식 환자에서 전신 호산구 염증은 기도 과민성, 기도 가역성, 알레르기 염증과 관련이 있었다. 전신 호중구 염증은 호산구가 높지 않은 군에서 알레르기 염증과 관련이 있었다. 소아 천식에서 전신 염증에 따라 천식의 표현형이 다를 수 있으며 호산구 뿐 아니라 호중구 염증도 역할을 하는 것으로 보인다. 소아 천식의 표현형은 전신 염증의 영향을 받으며 간단한 일반혈액검사로 구별 가능할 것으로 보인다. 좀 더 많은 대상에 대한 세분화된 연구가 필요할 것으로 보인다.

핵심되는 말: 천식, 전신 염증, 기도 염증, 호산구, 호중구

소아 천식 환자에서 전신 염증 유형에 따른 천식의 특성

<지도교수 손 명 현>

연세대학교 대학원 의학과

설 인 숙

I. 서론

천식은 만성적인 기도의 염증 질환이다.¹ 염증세포의 종류에 따라 호산구성과 호중구성 염증, 두 가지 세포가 모두 적은 저과립구성 염증, 그리고 호산구와 호중구가 모두 많은 혼합 과립구성 염증 등이 있다.² 이 중에서 기도의 호산구성 염증과 관련된 많은 연구들이 있으며 이에 따라 천식의 중증도를 판단하고 적절한 치료 방법들을 제시 하였다.³⁻⁵ 기도의 호산구성 염증을 측정하는 가장 정확한 방법은 기관지 생검 및 기관지 폐포 세척액 내 호산구 염증을 관찰하는 것이나 매우 침습적이어서 소아 뿐 아니라 성인에서도 적용하기 어렵다.⁶ 이를 대신하여 유도객담 내 호산구 수를 측정할 수 있는데 이는 기도 내 호산구성 염증을 잘 반영하며 천식 증상의 악화 횟수

를 줄이기 위한 치료 방침을 결정하는 지표 중 하나로 사용할 수 있다고 알려져 있다.⁶ 그러나 어린 소아에서는 객담 배출에 있어 협조가 어렵기 때문에 유도객담 검사에 연령의 한계가 있다. 따라서 소아 천식에서 비 침습적이면서 연령 제한 없이 기도의 염증을 반영하는 검사 방법이 필요하다.

호산구 증가가 천식의 주요한 특성으로 알려져 있으나 모든 환자들이 일관된 염증 형태를 가지고 있는 것은 아니다.⁷ 특히 성인이나 비만 환자의 경우 호산구성 천식의 치료로 호산구 염증이 호전되었음에도 천식의 증상이 지속되는 경우가 있으며, 이런 양상의 천식을 비호산구성 천식으로 정의하여 따로 분류하였으며 호중구 염증을 천식의 또 다른 염증 형태로 인식하게 되었다.^{8,9} 천식의 특징인 기도 과민성이나 가역적인 기도 폐쇄를 일으키는 데에 천식환자의 50% 정도만이 호산구성 기도 염증에 기인하며, 호산구 염증 외에 기도의 호중구 염증이 많은 부분을 차지한다는 가설이 제시되어 왔다.¹⁰

천식 환자에서 혈액 내 호산구 수 및 eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN) 등의 호산구 활성화 마커가 증가되어 있고¹¹ 이러한 혈액 내 호산구 및 호중구 수로 반영되는 전신 염증은 기도 내 염증과 관련이 있다고 보고 되었다.¹² 이전에 호산구 염증을 줄이기 위해 개발된 anti IL-5 monoclonal antibody 등의 약제가

효과가 미약하다고 알려졌으나¹³ 최근 호산구 염증이 두드러진 일부 천식환자에서는 효과가 있다고 알려져 재조명 되고 있다.¹⁴, 본 연구에서는 소아 천식환자에서 혈액 내 호산구 및 호중구 염증의 정도에 따라 임상양상을 분석하고자 하였다. 비교적 쉽게 채취할 수 있는 말초혈액 내 호산구가 기도 염증을 반영하는지 확인하고, 혈액 내 염증으로 분류된 천식 그룹에서 폐기능, 알레르기 염증 및 중증도에 차이가 있는지 알아보려고 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

2006년 1월부터 2013년 5월까지 세브란스 어린이병원 소아청소년과에 내원하여 천식을 진단받은 4세에서 18세까지의 소아 413명을 대상으로 하였다. 모든 대상군은 혈액 검사, spirometry 및 IOS(Impulse oscillometry)를 시행하였으며, 일부는 메타콜린 기관지 유발 시험과 피부 단자검사를 시행하였다. 천식은 기침이나 호흡곤란의 증상을 동반하며, 기관지 확장제 사용 후 FEV₁ 이 12%이상 증가한 경우나 메타콜린 기관지 유발검사에서 기도 과민성이 있는 경우(PC₂₀ < 16 mg/ml)로 정의하였다.¹⁵ 일반혈액검사 시행 당시 폐렴이 있거나 인후염, 장염 등 발열성 질환을 앓고 있었던 경우, 급성 천식 발작으로 응급실이나 외래에 내원하였을 때와 전신 스테로이드 투여 기간 중에 혈액검사를 시행한 경우는 제외하였다.

2. 연구 방법

가. Spirometry와 Impulse Oscillometry (IOS)

Jaeger MasterScreen PFT and IOS (Jaeger, Wurzburg, Germany)를 사용하여 검사하였고, 미국 흉부 학회의 기준에 따라 측정 하였다.¹⁶ IOS를 이용하여 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz에서 저항(resistance R5, R10, R20)을 측정

하고 5 Hz에서 유도 저항(reactance X5)을 측정하여 reactance area (AX)를 계산하였다.¹⁷ 기도가역성을 평가하기 위하여 salbutamol 200 μ g을 흡입하고 15분 후에 spirometry와 IOS를 다시 시행하였다.

나. 메타콜린 기관지 유발 시험

메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, Mo, USA)을 완충 생리 식염수에 녹여 각각의 농도 (0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL)로 희석하고 dosimeter를 사용하여 5회 흡입을 하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 시 보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시키며 시행하였고 용량-반응 곡선상에서 PC₂₀을 구하였다.¹⁸

다. 유도객담 내 호산구수와 호중구수의 측정

모든 대상자들은 깨끗한 물로 입안을 헹구고 ultrasonic nebulizer (NE-U12; Omron Co., Tokyo, Japan)를 통해 상온에서 최고 방출 속도로 분무된 3% 생리식염수 3 mL를 10분 내지 20분간 흡입하였다. 이후 3분 간격을 두고 깊은 기침을 유도하여 객담을 추출하였다. 객담추출물은 곧바로 4° C에 냉장 보관을 하였고 2시간 이내에 다음 단계를 진행하였다. 표본은 10 mmol/L의 dithiothreitol (WAKO Pure Chemical Industries Ltd., Osaka, Japan)을 포함한 PBS로 5배 희석하고

상온에서 20분 동안 교반기로 가볍게 회전시켰다. 10분 동안 400 g로 원심분리를 한 뒤 세포침전물을 재 부유시켰고, cytospin (Cytospin3; Shandon, Tokyo, Japan)을 이용하여 슬라이드에 도말 하였다. May-Grunwald-Giemsa 염색 하에 편평상피세포를 제외한 400개의 세포 수를 세어 감별세포계산을 하였다.^{19,20}

라. 혈액 총 호중구 및 호산구 수와 총 Immunoglobulin E (IgE) 측정

모든 대상자에서 혈액 검사를 시행하였으며, 혈액 내 호중구 수와 호산구 수는 말초 혈액을 채취하여 NE-8000 system (Sysmex, Kobe, Japan)을 이용하여 계수하였다.

혈청 총 IgE, 항원 특이 IgE는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP; Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 항원 특이 IgE는 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, *egg whites*, *cow milk*, *German cockroach* and *Alternaria alternata*의 6가지 항원에 대하여 검사하였다. 혈청 총 IgE가 150 IU/mL 이상이거나 항원 특이 IgE가 0.7 KU/L보다 큰 것이 하나 이상일 때, 또는 피부단자 검사에서 한가지 항목 이상 양성인 경우 아토피로 정의하였다.

마. 염증 유형의 분류

413명 환자의 호중구와 호산구 25백분위수와 75백분위수를 구하여²¹ 이를 기준으로 EOS^{hi} 는 호산구 수가 650 /uL 이상인 경우로 호산구 군으로, EOS^{lo} 는 호산구 수가 240 /uL 미만인 경우로 비 호산구 군으로 정의하였으며 호산구와 비호산구의 염증 정도에 따른 차이를 명확히 구분하기 위하여 240 /uL 과 650 /uL 사이의 경우는 중간 군으로 분석 대상에서 제외하였다. 마찬가지로 호중구도 호중구 수 5000 /uL과 2720 /uL를 기준으로 하여 중간 군을 제외하고 NEU^{hi} 와 NEU^{lo} 로 분류하였다. 전체 413명 중 중간 군을 제외한 113명을 호산구와 호중구의 조합에 따라 천식의 전신 염증 유형 EOS^{hi}/NEU^{hi} , EOS^{hi}/NEU^{lo} , EOS^{lo}/NEU^{hi} , EOS^{lo}/NEU^{lo} 의 4가지 군으로 분류하였다. (Fig.1) 일반적으로 천식이 호산구에 영향을 많이 받는 것으로 알려져 있어 본 연구의 대상 군을 호산구 유형에 따라 분석하고 그 안에서 호중구 수에 따라 군을 다시 비교하였다.

중간 군을 제외하지 않은 413명에 대해서는 호산구 250 /uL, 호중구 5000 /uL²¹을 기준으로 EOS^{hi}/NEU^{hi} , EOS^{hi}/NEU^{lo} , EOS^{lo}/NEU^{hi} , EOS^{lo}/NEU^{lo} 의 4가지 군으로 분류하여 동일한 방법으로 분석하였다.

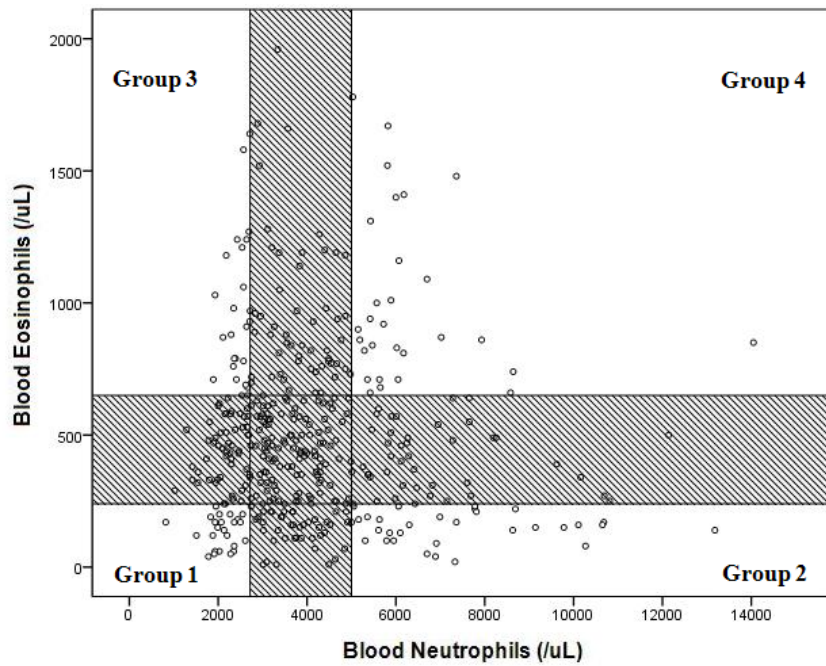


Fig.1. Distribution of 413 patients with asthma according to blood neutrophils and blood eosinophils. The slash pattern areas include median group consist of 25-75 percentile blood neutrophils or 25-75 percentile blood eosinophils. Group 1 = $\text{EOS}^{\text{lo}}/\text{NEU}^{\text{lo}}$; Group 2 = $\text{EOS}^{\text{lo}}/\text{NEU}^{\text{hi}}$; Group3 = $\text{EOS}^{\text{hi}}/\text{NEU}^{\text{lo}}$; Group 4 = $\text{EOS}^{\text{hi}}/\text{NEU}^{\text{hi}}$. 25 percentile of blood neutrophils = 2720 /uL ; 75 percentile of blood neutrophils = 5000 /uL ; 25 percentile of blood eosinophils = 240 /uL ; 75 percentile of blood eosinophils = 650 /uL.

3. 통계

통계분석은 SPSS 프로그램 (version 20.0)을 이용하여 분석하였다. 정규 분포를 보이는 측정치는 평균과 표준편차(mean±SD)로 표시하였으며, 비정규 분포를 보이는 측정치는 중앙값과 사분위간 범위 [median (interquartile range)]로 표시하였다. 두 군간 분석에서는 Student' s *t*-test 또는 Chi-square test 를 사용하였고, 비정규 분포를 보이는 측정치에 대하여는 Mann-Whitney test를 사용하였다. 4개의 군을 모두 독립적으로 비교한 경우 범주형 변수는 Chi-square test를 이용하였고 비정규 분포를 보이는 경우는 Kruskal-Wallis test 를 사용하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

전체 대상 환자에서 중간 군을 제외하고 본 연구의 분석 대상에 포함된 환자는 113명이었다. 호산구가 높은 군으로 분류된 환아는 전체 413명 중 54명으로 13.1 %를 차지하였다. NEU^{hi}/EOS^{lo} 는 33명, 전체의 8.0 %로 가장 많은 대상이 포함되었으며, NEU^{lo}/EOS^{lo} 가 6.3 %, NEU^{lo}/EOS^{hi} 와 NEU^{hi}/EOS^{hi} 는 각각 6.1 %와 7.0 %였다. 대상 환아 113명의 평균 연령은 7.3세였으며 남아는 전체의 61.9 %를 차지하였다. 전체 대상 환자에서 호중구 수의 중앙값은 5160.0 (2360 - 6175) /uL, 호산구 수는 240 (115 - 875) /uL이었다. 메타콜린 기관지 유발 시험 검사에서 기도 과민성이 있는 경우는 검사를 시행한 환아 113명 중 106명(93.8 %), 기관지 확장제 사용 후 FEV1이 12 %이상 증가한 경우는 35.8 %이었다. 전체 대상 환자의 총 IgE는 332.5 IU/ml였고, 아토피로 분류된 환자는 92명(82.9 %)이었다. (Table 1)

413 명에 대한 환자의 특성은 Table 2에 제시하였다.

Table 1. Characteristics of 113 Children with Asthma

| Parameters | |
|--|-----------------------|
| Age, yr | 7.3 (6.2 – 10.1) |
| Male sex, n (%) | 70 (61.9) |
| White blood cell counts | |
| Neutrophil count, /uL | 5160 (2360 – 6175) |
| Eosinophil count, /uL | 240 (115 – 875) |
| Methacholine challenge (n=113) | |
| PC ₂₀ < 16 mg, n (%) | 106 (93.8) |
| PC ₂₀ (mg) | 4.35 (2.23 - 8.31) |
| Maximal BD response (n=109) | |
| % change in FEV ₁ ≥ 12 %, n (%) | 39 (35.8) |
| % change in FEV ₁ | 7.30 (2.15 – 13.5) |
| Total IgE, IU/mL | 332.5 (128.3 – 843.8) |
| Atopy, n (%) | 92 (82.9) |

Values are expressed as number (percentage), mean ± SD or median (IQR).
PC₂₀, dose of methacholine causing a 20 % drop in FEV₁; FEV₁, Forced expiratory volume in 1 sec; IgE, immunoglobulin E.

Table 2. Characteristics of 413 Children with Asthma

| Parameters | |
|--|--------------------|
| Age, yr | 7.9 (6.4 - 10.3) |
| Male sex, n (%) | 259 (62.7) |
| White blood cell counts | |
| Neutrophil count, /uL | 3730 (2725 – 4995) |
| Eosinophil count, /uL | 450 (240 – 660) |
| Methacholine challenge (n=403) | |
| PC ₂₀ < 16 mg, n (%) | 372 (90.1) |
| PC ₂₀ (mg) | 5.3 (2.5 - 8.9) |
| Maximal BD response (n=400) | |
| % change in FEV ₁ ≥ 12 %, n (%) | 150 (37.5) |
| % change in FEV ₁ | 8.75 (3.6 – 14.0) |
| Total IgE, IU/mL | 338 (140 – 725) |
| Atopy, n (%) | 356 (87.3) |

Values are expressed as number (percentage), mean ± SD or median (IQR).
PC₂₀, dose of methacholine causing a 20 % drop in FEV₁; FEV₁, Forced expiratory volume in 1 sec; IgE, immunoglobulin E.

2. 전신 염증 분류에 따른 천식 환자의 특성

호산구와 호중구가 모두 높은 NEU^{hi}/EOS^{hi} 군의 연령이 6.6세로 가장 낮았다. 메타콜린 기관지 유발 시험에서 PC₂₀은 호산구가 높은 군이 호산구가 낮은 군보다 더 낮았다. ($P = 0.015$) 그러나 호중구에 따라서는 유의한 차이를 보이지 않았다.

피부단자 검사가 양성인 경우는 호산구 군과 비호산구 군간의 차이를 보이지 않았으나 비호산구 군에서 호중구가 높은 군이 호중구가 낮은 군에 비해 그 비율이 높았다. ($P = 0.007$) 항원 특이 IgE가 0.7 kU/L보다 높은 경우는 비호산구 군보다 호산구 군에서 더 높은 비율을 보였다. ($P < 0.001$) 호중구에 따라서는 호산구가 낮은 군내에서 호중구가 높은 경우가 항원 특이 IgE가 0.7 kU/L보다 높은 비율이 더 많았다.

혈청 총 IgE는 호산구가 높은 군에서 높게 나타났다. ($P < 0.001$) 하지만 비호산구 군과 호산구 군 각각에서 호중구에 따라 혈청 총 IgE는 의미있는 차이를 보이지 않았다. 호산구 양이온 단백질 (eosinophil cationic protein, ECP)도 호산구가 높은 군에서 통계학적으로 유의하게 높았다. ($P < 0.001$) 그러나 호중구에 따라 ECP는 차이가 없었다. (Table 3)

Table 3. Characteristics of 113 Children with Asthma according to Systemic Inflammatory Pattern

| | Inflammatory pattern | | | | | | <i>P</i> value* |
|-----------------------------|--|--|-------------------|--|--|-------------------|--------------------|
| | Non-eosinoiphilic pattern | | | Eosinophilic pattern | | | |
| | NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n = 26) | NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n = 33) | <i>P</i> value | NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n = 25) | NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n = 29) | <i>P</i> value | |
| Age (year) | 7.4 (5.9-10.1) | 7.9 (6.3-9.7) | 0.499 | 8.1 (6.3-10.6) | 6.6 (6.1-10.1) | 0.410 | 0.882 |
| Male sex | 15 (57.7) | 19 (57.6) | 0.993 | 16 (64.0) | 20 (69.0) | 0.700 | 0.323 |
| SPT (n =36) | 3 (37.5) | 12 (92.3) | 0.007 | 7 (100) | 7 (87.5) | 0.333 | 0.102 |
| Specific IgE > 0.70 kU/L | 12 (50) | 33 (79.3) | 0.025 | 21 (100) | 24 (96) | 0.354 | <0.001 |
| Tota IgE, IU/ml | 123 (44-215) | 270 (93-507) | 0.060 | 582 (330-1033) | 679 (312-1127) | 0.559 | <0.001 |
| PC ₂₀ (mg) | 5.21 (3.36-9.58) | 4.53 (2.62-9.72) | 0.431 | 2.29 (1.53-4.39) | 5.08 (2.17-8.36) | 0.069 | 0.015 |
| Induced Sputum (n = 91) | | | | | | | |
| Neutrophil (%) | 38.5 (23-76) | 49.5 (31-75) | 0.396 | 29.0 (11-43) | 43.5 (27-58) | 0.094 | 0.060 |
| Eosinophil (%) | 1 (0-5.8) | 1 (0-9.5) | 0.918 | 10.5 (3-27) | 7.5 (1-24) | 0.482 | <0.001 |
| ECP, ug/L | 9.01 (5.8-13.7) | 13.5 (8.9-41.0) | 0.465 | 55.5 (32.8-102) | 65.5 (35.4-118) | 0.684 | <0.001 |

* Eosinophil pattern v.s. Non-eosinophil pattern

Values are expressed as number (percentage), mean ± SD or median (IQR)

SPT, skin prick test; IgE, immunoglobulin E; PC₂₀, dose of methacholine causing a 20 % drop in FEV₁; ECP, eosinoiphil cationic protein

Table 4. Characteristics of 413 Children with Asthma according to Systemic Inflammatory Pattern

| | Inflammatory pattern | | | | | | <i>P</i> value* |
|-----------------------------|--|--|-------------------|---|--|-------------------|--------------------|
| | Non-eosinoiphilic pattern | | | Eosinoiphilic pattern | | | |
| | NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n = 71) | NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n = 33) | <i>P</i> value | NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n = 239) | NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n = 70) | <i>P</i> value | |
| Age (year) | 7.9 (6.2-11.2) | 7.9 (6.3-9.7) | 0.793 | 8.3 (6.5-10.4) | 6.6 (5.8-9.6) | 0.005 | 0.984 |
| Male sex | 43 (60.6) | 19 (57.6) | 0.773 | 154 (64.4) | 43 (61.4) | 0.645 | 0.450 |
| SPT (n =36) | 12 (54.5) | 12 (92.3) | 0.020 | 57 (81.4) | 15 (93.8) | 0.228 | 0.062 |
| Specific IgE > 0.70 kU/L | 41 (63.1) | 33 (79.3) | 0.119 | 197 (91.6) | 50 (82.0) | 0.030 | <0.001 |
| Tota IgE, IU/ml | 142.5 (66.9-271) | 270 (93-507) | 0.083 | 429 (202-849) | 359 (112-782) | 0.063 | <0.001 |
| PC ₂₀ (mg) | 7.45 (3.50-10.0) | 4.53 (2.62-9.72) | 0.125 | 5.0 (2.20-8.49) | 5.6 (3.32-9.24) | 0.318 | 0.029 |
| Induced Sputum (n = 323) | | | | | | | |
| Neutrophil (%) | 39 (20-77) | 50 (31-75) | 0.270 | 38 (19-62) | 44 (21-74) | 0.403 | 0.230 |
| Eosinophil (%) | 1 (0-4.5) | 1 (0-9.5) | 0.365 | 5 (1-16) | 6 (0.3-20.8) | 0.585 | 0.009 |
| ECP, ug/L | 11.0 (7.5-15.7) | 11.8 (8.3-23.9) | 0.177 | 36.3 (22.4-58.5) | 44.6 (22.8-68.0) | 0.660 | <0.001 |

* Eosinophil pattern v.s. Non-eosinophil pattern

Values are expressed as number (percentage), mean ± SD or median (IQR)

SPT, skin prick test; IgE, immunoglobulin E; PC₂₀, dose of methacholine causing a 20 % drop in FEV₁; ECP, eosinoiphil cationic protein

3. 전신 염증과 객담 염증과의 관련성

말초 혈액의 호산구가 높은 군이 객담의 호산구의 비율이 높았고 ($P < 0.001$) 객담의 호중구 비율의 차이는 없었다. ($P = 0.060$) (Table 2) 또한 말초 혈액의 호산구와 객담의 호산구는 상관관계가 높지는 않으나 통계학적으로 의미있는 경향성을 보였다. ($P < 0.001$, $r = 0.434$) 말초 혈액의 호중구와 객담의 호중구는 상관성이 약하였다. ($P = 0.024$, $r = 0.236$) (Fig. 2)

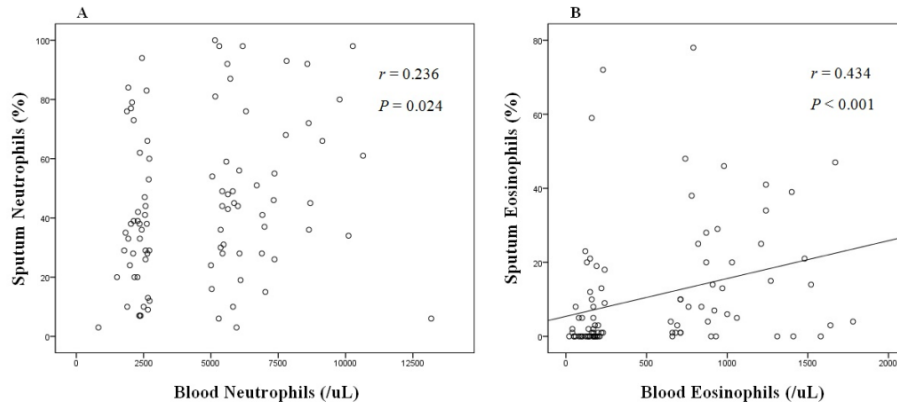


Fig. 2. The correlation of blood neutrophil counts and sputum neutrophil concentration (A), blood eosinophil counts and sputum eosinophil concentration (B) in children with asthma. Blood eosinophil counts show a tendency to be correlated with sputum eosinophil concentration, while blood neutrophil counts were not correlated with sputum neutrophil concentration. R = Spearman's correlation coefficient.

4. 전신 염증 유형과 폐기능과의 관련성

전신 염증에 따라 분류된 각 군의 폐기능 검사를 비교해 보았다. (Table 5) $FEF_{25-75\%}$ 와 FEV_1/FVC 는 호산구가 증가된 군에서 통계학적으로 유의하게 낮은 값을 가졌다. FEV_1 과 $FEF_{25-75\%}$ 에서 기관지 확장제에 대한 반응도 호산구가 증가된 군에서는 더 높게 나타났다. 하지만 호중구에 따라 분류한 군간에는 폐기능 검사 결과에서 유의한 차이를 보이지 않았다. IOS 검사 결과는 호산구와 호중구에 따라 분류한 군 모두에서 유의한 차이를 보이지 않았다. (Data not shown)

Table 5. Spirometry in 113 children with asthma according to their systemic inflammatory pattern

| | Inflammatory pattern | | | | | | |
|------------------------------------|--|--|----------------|--|--|----------------|-----------------|
| | Non-eosinophilic pattern | | | Eosinophilic pattern | | | <i>P</i> value* |
| | NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n = 26) | NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n = 32) | <i>P</i> value | NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n = 25) | NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n = 28) | <i>P</i> value | |
| Spirometry | | | | | | | |
| FEV ₁ , % predicted | 100.4±12.5 | 98.2±20.4 | 0.627 | 93.7±14.2 | 95.2±15.7 | 0.711 | 0.127 |
| FVC, % predicted | 90.5±26.0 | 99.2±18.7 | 0.526 | 96.0±14.9 | 97.5±12.9 | 0.683 | 0.693 |
| FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted | 90.5±26.0 | 77.4±26.4 | 0.065 | 69.8±19.7 | 70.5±25.3 | 0.907 | 0.007 |
| FEV ₁ /FVC, % | 88.5±8.6 | 85.1±9.9 | 0.178 | 83.1±8.4 | 82.9±8.6 | 0.923 | 0.035 |
| Maximal BD response | | | | | | | |
| % change in FEV ₁ | 6.8±7.1 | 6.0±10.2 | 0.757 | 11.3±8.2 | 11.4±8.8 | 0.973 | 0.003 |
| % change in FEF ₂₅₋₇₅ | 23.2±25.4 | 20.8±21.6 | 0.700 | 32.8±28.8 | 30.8±24.3 | 0.792 | 0.040 |

* Eosinophil pattern v.s. Non-eosinophil pattern

Values are expressed as mean ± SD or median (IQR)

FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second ; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow at 25-75% of vital capacity

Table 6. Spirometry in children with asthma according to their systemic inflammatory pattern (N = 413)

| | Inflammatory pattern | | | | | | <i>P</i> value * |
|------------------------------------|--|--|----------------|---|--|----------------|------------------|
| | Non-eosinophilic pattern | | | Eosinophilic pattern | | | |
| | NEU ^{lo} /EOS ^{lo} (n = 71) | NEU ^{hi} /EOS ^{lo} (n = 33) | <i>P</i> value | NEU ^{lo} /EOS ^{hi} (n = 239) | NEU ^{hi} /EOS ^{hi} (n = 70) | <i>P</i> value | |
| Spirometry | | | | | | | |
| FEV ₁ , % predicted | 98.7 ± 13.9 | 98.2 ± 20.4 | 0.888 | 93.4 ± 16.5 | 95.9 ± 13.6 | 0.264 | 0.013 |
| FVC, % predicted | 96.4 ± 13.2 | 99.2 ± 18.7 | 0.389 | 96.3 ± 14.6 | 97.8 ± 12.3 | 0.475 | 0.747 |
| FEF ₂₅₋₇₅ , % predicted | 86.8 ± 28.9 | 77.4 ± 26.4 | 0.119 | 70.4 ± 24.9 | 73.0 ± 24.6 | 0.462 | < 0.001 |
| FEV ₁ /FVC, % | 86.8 ± 8.9 | 85.1 ± 9.9 | 0.394 | 82.2 ± 10.3 | 83.8 ± 8.8 | 0.262 | < 0.001 |
| Maximal BD response | | | | | | | |
| % change in FEV ₁ | 7.2 ± 6.9 | 6.0 ± 10.2 | 0.497 | 11.3 ± 12.4 | 10.3 ± 8.4 | 0.547 | 0.001 |
| % change in FEF ₂₅₋₇₅ | 24.9 ± 22.6 | 20.8 ± 21.6 | 0.398 | 38.5 ± 44.5 | 28.7 ± 24.5 | 0.090 | 0.003 |

* Eosinophil pattern v.s. Non-eosinophil pattern

Values are expressed as mean ± SD or median (IQR)

FEV₁, Forced expiratory volume in 1 second ; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow at 25-75% of vital capacity

IV. 고 찰

소아 천식에서 전신 염증에 따라 천식의 특성과 기도 내 염증과의 관련성을 분석한 본 연구에서 말초혈액의 호산구 염증은 기도의 호산구 염증과 관련성을 보였다. 호산구가 증가된 군에서는 총 IgE와 specific IgE가 높아 말초 혈액의 호산구가 아토피 경향을 잘 반영하였다. 또한 말초 혈액의 호산구가 증가된 군에서는 메타콜린 검사에서 기관지가 더 예민하였으며 폐기능이 더 낮고, 기관지 확장제 반응이 더 크게 나타나 말초 혈액의 호산구가 소아 천식에서 기도 과민성과 가역성, 폐기능을 잘 반영하였다. 하지만 말초 혈액의 호중구의 염증 정도는 기도의 호중구 염증 정도와 의미있는 상관 관계를 갖지 않았으며 호중구의 염증 정도에 따라서는 천식의 임상 증상, 기도 과민성과 가역성, 그리고 폐기능 검사상 유의한 차이가 없었으나 호산구가 낮은 경우에는 호중구에 따른 아토피 경향의 차이를 보였다.

천식은 단일 질병이 아닌 증후군의 개념으로 인식되고 있다.⁷ 그렇기 때문에 다양한 천식의 특성을 파악하는 것은 적절한 치료계획을 세우고 예후를 평가하는데 중요하다. 천식을 발병 나이, 염증 유형, 질병의 중증도 등 다양한 특성에 따라 분류하려는 노력들이 있

는데 기도의 염증 유형에 따른 천식의 표현형을 호산구성과 비호산구성으로 나눌 수 있었다.²² 호산구성 염증이 기관지 천식의 주된 특성이라는 것은 현재 널리 받아들여지고 있으며, 많은 연구들에서 기도 내 호산구와 호산구 매개물들이 기관지 수축, 상피세포의 손상 및 기관지 과민성과 관련되어 있다는 것을 제시하고 있다.^{11,23} 한 연구에서는 기도의 호산구와 호중구의 수가 기관지 확장제 흡입 전의 낮은 FEV₁ 수치와 관련이 있다고 하였다.²⁴

만성적인 기도 염증을 특징으로 하는 천식에서 전신 염증의 지표가 어떻게 반영될 수 있는지에 대한 연구들도 있다. 성인 천식에서 전신 염증을 반영하는 척도인 고감도 C 반응성 단백(high sensitivity C reactive protein)이 천식의 중증도와 관련이 있다는 연구 결과가 있었다.²⁵ 말초혈액의 호산구에 대한 연구에서는 이것이 기도의 염증을 반영할 수는 있으나 객담의 호산구가 더 정확한 지표가 된다고 하였다.¹²

본 연구에서 혈액 내 호산구 군과 비호산구 군간에는 천식의 특성에 뚜렷한 차이를 보였으며, 전신 호산구 염증은 기도의 호산구 염증과 관련성이 있었다. 총 IgE, specific IgE와 피부단자검사를 비교해 보았을 때, 본 연구 결과는 혈액 내 호산구가 아토피 경향을 반영한다는 이전의 연구 결과와 큰 차이는 없었다.^{26,27}

기관지 과민성은 말초 혈액의 호산구와 상관 관계가 있다는²⁸ 기존의 연구 결과와 마찬가지로 본 연구에서도 호산구 증가에 따라 기관지 과민성이 증가하였다. 호산구 군에서 폐기능이 더 낮고 기도 가역성이 더 크기에, 호산구의 증가가 천식의 중증도를 반영한다고 볼 수 있다. 이는 호산구로부터 분비되는 major basic protein (MBP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), eosinophil Peroxidase (EPO), eosinophil cationic protein (ECP) 등의 과립단백이 강력한 세포독성단백으로서 muscarine M2 수용체 변화, 비만세포와 호염구, 탈과립, 점액 분비 촉진 등을 일으켜 호흡기관의 상피세포를 손상시켜 천식에서 기관지 과민성, 폐기능의 감소 및 중증도에 영향을 미치게 되기 때문으로 생각된다.^{11,23,28}

호산구 매개의 알레르기성 천식과는 달리 대부분의 비 호산구성 천식은 호중구 매개로 나타나는데 공기 오염, 바이러스 감염 등이 천식에서 호중구성 기도 염증을 일으키는데 중요한 역할을 한다.¹⁰ 한편 IL-8 매개 호중구 유입과 호중구의 활성화는 기도의 과민성을 증가시킨다.¹⁰ 천식 발작 환자를 대상으로 말초 혈액의 호산구와 호중구에 따른 임상 양상을 비교한 한 연구에서는 말초 혈액 호중구 수는 혈청 총 IgE, 입원 당시 FEV₁ 과 유의한 역 상관관계를 보였다.²⁹ 또한 성인 천식환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는

말초 혈액 호중구 수는 만성폐쇄성 폐질환 같은 양상을 보이거나 야간 증상과 호흡곤란이 잦은 경우와 관련이 있다.²¹ 그러나 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 말초 혈액의 호중구에 따른 천식의 임상 특징이나 폐기능에 있어 유의한 차이는 보이지 않았다. 그러나 피부단자검사, specific IgE에서 비호산구 군 내에서 호중구에 따라 결과의 차이를 나타냈으며 총 IgE도 더 높은 경향을 보여 호산구가 작용하지 않을 때 호중구가 그 역할을 하는 것으로 생각된다.

천식과 호중구성 전신 염증이 관련성이 있음을 보여준 성인의 연구와는 달리 소아를 대상으로 한 본 연구에서는 호산구에 비해 관련성이 적었던 것은 성인과는 달리 소아는 천식의 유병기간이 길지 않고 호흡기 증상과 동반되어 생기는 다른 장기의 질환에 의한 만성적인 전신의 염증 정도가 낮기 때문인 것으로 생각된다. 본 연구는 소아 천식의 특성을 혈액의 호산구와 호중구로 분류하여 비교한 첫 연구라는 점에서 의미가 있다. 그러나 후향성 연구로 폐기능, 기도 과민성과 기도 가역성 등의 지표만을 비교 분석하였고 천식 증상을 야기하는 원인 항원, 증상의 빈도와 중증도, 천식조절 여부 같은 환자들의 임상적 특성의 아형을 구분하는 데는 한계가 있었다. 또한 전신 염증의 지표로 삼은 호중구와 호산구가 환자의

상태에 따라 달라질 수 있고 객담의 염증 지표 역시 일중변동이 있다는^{30,31} 점에서 공통된 조건에서 반복된 검사를 통한 평균치를 비교하는 것이 정확하나 단일 검사 결과를 사용했다는 점에 한계가 있다. 하지만 본 연구에서는 대상 환자의 호산구와 호중구를 25백분위수 이하와 75백분위수 이상으로 분류하여 분석함으로써 호산구와 호중구 수치 변화에 따른 오류를 극복하는 것이 가능할 것으로 생각한다.

IV. 결론

본 연구 결과 소아 천식 환자에서 전신 호산구 염증은 기도 과민성, 기도 가역성, 알레르기 염증과 관련이 있었다. 전신 호중구 염증은 호산구가 높지 않은 군에서 알레르기 염증과 관련이 있었다. 소아 천식에서 전신 염증에 따라 천식의 표현형이 다를 수 있으며 호산구 뿐 아니라 호중구 염증도 역할을 하는 것으로 보인다. 소아 천식의 표현형은 전신 염증의 영향을 받으며 간단한 일반 혈액 검사로 구별 가능할 것으로 보인다. 좀 더 많은 대상으로 천식 증상에 대한 세분화된 접근을 통한 호산구와 호중구에 따른 전신 염증 유형과 천식의 아형을 비교하는 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

참고 문헌

1. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
2. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1043-52; quiz 53-4.
3. Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A. Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* 1975;292:1152-5.
4. Louis R, Sele J, Henket M, Cataldo D, Bettioli J, Seiden L, et al. Sputum eosinophil count in a large population of patients with mild to moderate steroid-naive asthma: distribution and relationship with methacholine bronchial hyperresponsiveness. *Allergy* 2002;57:907-12.
5. Wegmann M. Targeting eosinophil biology in asthma therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2011;45:667-74.
6. Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma* 2009;46:105-12.
7. Handoyo S, Rosenwasser LJ. Asthma phenotypes. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:439-45.

8. Simpson JL, Scott R, Boyle MJ, Gibson PG. Inflammatory subtypes in asthma: assessment and identification using induced sputum. *Respirology* 2006;11:54-61.
9. Jensen ME, Wood LG, Gibson PG. Obesity and childhood asthma - mechanisms and manifestations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:186-92.
10. Douwes J, Gibson P, Pekkanen J, Pearce N. Non-eosinophilic asthma: importance and possible mechanisms. *Thorax* 2002;57:643-8.
11. Kim KW, Lee KE, Kim ES, Song TW, Sohn MH, Kim KE. Serum eosinophil-derived neurotoxin (EDN) in diagnosis and evaluation of severity and bronchial hyperresponsiveness in childhood asthma. *Lung* 2007;185:97-103.
12. 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.
13. Simon D, Braathen LR, Simon HU. Anti-interleukin-5 antibody therapy in eosinophilic diseases. *Pathobiology* 2005;72:287-92.
14. Garcia G, Taille C, Laveneziana P, Bourdin A, Chanez P, Humbert M. Anti-interleukin-5 therapy in severe asthma. *Eur Respir Rev* 2013;22:251-7.
15. 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.
16. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
 17. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-9.
 18. Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
 19. Kim YH, Kim KW, Baek J, Park HB, Kim H, Song KJ, et al. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:221-8.
 20. Yoshikawa T, Shoji S, Fujii T, Kanazawa H, Kudoh S, Hirata K, et al. Severity of exercise-induced bronchoconstriction is related to airway eosinophilic inflammation in patients with asthma. *Eur Respir J* 1998;12:879-84.
 21. Nadif R, Siroux V, Oryszczyn MP, Ravault C, Pison C, Pin I, et al.

- Heterogeneity of asthma according to blood inflammatory patterns. *Thorax* 2009;64:374-80.
22. Butnariu A, Giurgiui D. [Clinical pictures of bronchial asthma in children]. *Pneumologia* 2005;54:104-7.
 23. Bousquet J, Chanez P, Vignola AM, Lacoste JY, Michel FB. Eosinophil inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:S33-8.
 24. Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6(3):256-9.
 25. Kilic H, Karalezli A, Hasanoglu HC, Erel O, Ates C. The relationship between hs-CRP and asthma control test in asthmatic patients. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:362-7.
 26. Foster PS. Allergic networks regulating eosinophilia. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;21:451-4.
 27. Kabesch M, Depner M, Dahmen I, Weiland SK, Vogelberg C, Niggemann B, et al. Polymorphisms in eosinophil pathway genes, asthma and atopy. *Allergy* 2007;62:423-8.
 28. Gleich GJ. Mechanisms of eosinophil-associated inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:651-63.
 29. Lee WJ, Choi IS, Jeong JW, Lee SR. Clinical Significance of Blood Eosinophilia and Neutrophilia in Patients with Acute Asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2008;28:184-91.

30. Panzer SE, Dodge AM, Kelly EA, Jarjour NN. Circadian variation of sputum inflammatory cells in mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:308-12.
31. Davidson WJ, Wong LE, The S, Leigh R. The impact of diurnal variation on induced sputum cell counts in healthy adults. *Clin Transl Allergy* 2013;3:8.

Abstract

Heterogeneity of asthma according to systemic inflammatory pattern
in children

In Suk Sol

*Department of Medicine or Medical Science
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Myung Hyun Sohn)

Introduction: Asthma is a chronic airway inflammation. We evaluated whether systemic inflammatory pattern could reflect airway inflammatory pattern. We assessed characteristics of asthma according to systemic inflammatory pattern.

Materials and Method: A total of 413 children with asthma were enrolled. Four systemic inflammatory patterns were classified according to eosinophil count and neutrophil count in peripheral blood. Children with neutrophil count ≥ 5000 /uL (75 percentile) were defined as NEU^{hi}, those with neutrophil count < 2720 /uL (25 percentile) as NEU^{lo} and the intermediate group with neutrophil count between 2720 /uL and 5000 /uL was excluded. Children with eosinophil ≥ 650 /uL (75 percentile) were defined as EOS^{hi}, those with

eosinophil count < 240/uL (25 percentile) as EOS^{lo} and the other was ruled out in the same manner. Characteristics of asthma include pulmonary function test (PFT), bronchodilator response (BDR), airway hyperresponsiveness (AHR), and atopy.

Results: EOS^{hi} has a lower PC₂₀, a higher immunoglobulin E (IgE), more atopy and a lower FEF_{25-75%}, FEV₁/FVC and higher post-BD FEV₁, FEF_{25-75%} rather than EOS^{lo} while there was no significant difference between NEU^{hi} and NEU^{lo}. But NEU^{hi} has more positive SPT and specific Ig E rather than NEU^{lo} in the non-eosinophilic pattern.

Conclusions: Eosinophilic inflammation was related to airway hyperresponsiveness, airway reversibility and allergic inflammation. Neutrophilic inflammation was associated with allergic inflammation in the non-eosinophilic pattern. Asthma phenotype could be different according to systemic inflammatory pattern. Neutrophils as well as eosinophils might have a role in determining asthma phenotype. Further studies about systemic inflammation involving asthma phenotype through more specific characteristics of asthma and more patients should be needed in childhood asthma.

Key Words: asthma, systemic inflammation, airway inflammation, eosinophils, neutrophils