□ 원 저 □

기관지 천식 환자에서 말초혈액내 호산구수 및 폐기능의 일과성 변화에 대한 고찰

가톨릭대학 의학부 내과학교실

윤석중 · 김영균 · 김관형 · 한기돈
문 화 식 · 송 정 섭 · 박 성 학

= Abstract =

Circadian Variations of the Peripheral Blood Eosinophil Count and Pulmonary Function in the Bronchial Asthmatics

Seok Joong Yoon, M.D., Young Kyoong Kim, M.D., Kwan Hyoung Kim, M.D., Ki Don Han, M.D.

Hwa Sik Moon, M.D., Jung Sup Song, M.D. and Sung Hak Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University Medical College, Seoul, Korea

Many investigators now believe that eosinophils are major effector cells of tissue damage in asthma, and abnormal lung function is related to the eosinophilia. The correlation between circadian variations of the peripheral eosinophil count and PEFR (peak expiratory flow rate) was observed in 12 patients with bronchial asthma.

Circadian variations of the peripheral eosinophil count revealed 4 distinct types; the first showed continuously elevated counts more than $400/\text{mm}^3$ (3 cases), the second moderately decreased counts during daytime but increased during night (4 cases), the third irregular counts (2 cases), the forth normal range less than $300/\text{mm}^3$ (3 cases).

No significant relationship between the peripheral eosinophil count and PEFR was detected for the group as a whole. But the correlation between circadian variations of the peripheral eosinophil count and pulmonary function may be affected by a time sequence, therefore we think the further study is needed.

서 론

호산구에 대해서 1879년 Ehrlich¹⁾가 처음 발표한 이래, 말초혈액내 호산구수의 증가와 기관지 천식과의 관련성에 대한 많은 보고가 있었고, 또한 기관지 천식에서 조직손상에 호산구가 주요 역할을 하는 것으로 알려져 왔으며²⁻³⁾, 호산구의 탈과립화 현상으로, 호흡기 상피 세포의 손상이나 기능장애를 일으켜, 기관지 천식과 관

련된 기관지 과민반응의 병태생리에 기여한다고 알려져 있다⁴⁻⁷⁾.

또한 호산구의 증가가 만성적인 폐기능 장애를 일으키고, 호산구의 변동이 폐기능과 밀접한 관계가 있음이 여러 문헌에 보고 된바 있다⁸⁻¹⁰⁾.

저자들은 기관지 천식의 병인에 있어 호산구의 역할을 알기위해, 12명의 기관지 천식 환자를 대상으로, 24시간 혈중 호산구수 및 최대호기유속 (PEFR)의 변동을 관찰하여, 상호 관련성 여부를 알아보고, 그 결과를 문헌 고찰과 더불어 보고하는 바이다.

*본 논문은 가톨릭 중앙의료원 학술연구비 보조로 이루어 졌음.

대상 및 방법

1. 대 상

대상은 1988년 3월에서 1988년 5월까지 3개월동안 가톨릭 의과 대학 부속 강남 성모 병원 내과에 입원한 12명의 천식환자(남자 4명, 여자 8명, 평균 57 ± 1 세)를 대상으로 하였다.

내원당시 환자는 기관지 확장제만을 사용하여 안정된 상태로서, 최근 4주 이내에 스테로이드나 항히스타민제는 사용하지 않았다.

2. 방 법

환자의 말초 혈액을 상완정맥에서 1시간 간격으로 채

혈하여, whight염색으로 호산구수를 측정 하였으며 동시에, Peakflow meter (Wright)로 PEFR을 매시간 3번씩 측정하여 그중 최대치를 선택하였다.

결 과

환자 중 3명(증례 1, 2, 3)은 호산구수가 $400 \sim 1000/\text{mm}^3$ 으로 지속적으로 증가되어 있으면서 PEFR은 $110 \sim 280 \text{ l/min}$ 으로 전반적으로 폐기능이 떨어져 있었다.

4명(증례 4, 5, 6, 7)은 호산구수가 밤과 이른 새벽(19시 이후~3시나 5시)에 증가하고, 낮에는 비교적 감소하는 양상을 보였으며, 그중 증례 4와 6은 비교적 정상범

Case 1.

Case 3.

Case 2.

Case 4.

위의 호산구수를 보이면서 PEFR도 비교적 양호하였다.

2명(증례 8, 9)은 낮밤에 관계없이 호산구수가 불규칙

적으로 340~710/mm³까지 증감을 보였으며, PEFR도 불규칙하였다.

3명(증례 10, 11, 12)은 는 지속적으로 정상범위의 호

Case 11.

Case 12.

산구수를 보였으나 PEFR은 대체로 100~300l/min 범위로서 호산구 증가시간 변화에 관계없이 폐기능이 떨어져 있었다.

고 찰

호산구가 기관지 천식에 중요한 작용을 한다는 것은 잘 알려져 있다^{11~24}. 호산구는 매개물질을 생산할 수 있으며 이것은 천식의 특징인 상피세포 손상, 점액질 생산, 부종과 기관지 경련을 유발할 수 있다고 한다²⁵.

Gleich 등²⁶은 호산구가 독성 양이온 과립 단백질과 보체를 통해, 기관지 상피세포의 손상과 탈피를 유발한다고 보고하였다.

이러한 호흡기 세포의 손상이나 기능장애가 천식과 관련된 기관지 과민반응의 병인과 관련이 있다고 생각된다^{5~7}.

12명의 천식환자에서 호산구수를 24시간 동안 매시간 측정하여 본 일과성 변화는 4가지 양상을 나타냈으며 이는 호산구가 계속 증가되어있는 환자, 주간에 감소되고 야간 특히 새벽에 증가되는 환자, 불규칙한 변화를 나타내

는 환자 및 지속적으로 호산구 증가를 보이지 않는 환자들이었다.

이러한 결과는 Nissen 등²⁷의 보고에서 오전 8시~낮 12시까지 호산구 감소를 나타낸 군과 그리고 Hills 등²⁸이 보고한 아침시간에 저절로 떨어지지 않는 군과는 비교가 된다. 그러나 이들이 측정한 사람들은 정상인이나 호산구에 영향을 주지 않는 질병을 가진 경우이다. 정상인에서 호산구수는 개인마다 다양하며, 약제나 스트레스 없이도, 24시간을 통하여 일과성인 변화가 있고, 대개 이러한 변동은 아침시간에 떨어지고 오후에 증가하여 밤에 약간 더 증가하다가 그후부터 다소 떨어지기 시작하는 양상을 나타내며, 정상조건하에서도 부신피질 스테로이드에 의해 일부 또는 다수가 조절되고 있음을 암시하고 있다. 다시 말해서 호산구는 환경에 따라 부신피질 호르몬 통제하에 주기적 영향을 받게 된다.

기관지 천식 환자에서 저자들의 결과는 다른 보고자들의 경우와 달리 일정한 양상을 가진 것이 아니었으며, 4가지 부류의 형태를 갖고 있는 것으로 나타났는데, 좀 더 많은 예를 대상으로 비교관찰하고, 천식의 종류에 따른 비교 연구가 필요할 것으로 사료된다.

호산구 증가와 폐기능과의 관계에 있어서 Burrow 등²⁹은 55세 이상에서, 환기능력의 손상이 관련된다고 보고하였으며, 최근에 Taylor 등¹⁰과 Kauffmann 등⁸은 대체로 FEV₁과 호산구 증가가 관련성이 없지만 흡연하지 않는 군의 소수에서는 관련이 있다고 보고하였고 이들은 또한 기관지 천식과 천명 혹은 습진과는 관련성이 없는 것으로 주장하였다.

Dodge와 Burrow³⁰는 호산구 증가가 천식의 매개체로 작용하지만, 만성적으로 폐기능 장애에 위험인자가 되는지는 확실하지 않으며 Van der Lende⁹는 호산구수와 FEV₁ 사이에 무관함을 주장하였다.

그밖에 호산구가 단순한 알레르기의 표지로서 간주되지는 않으며, Gleich 등³¹은 알레르기와 비알레르기 천식 뿐만 아니라 만성 폐쇄성 폐질환에서도, 객담내에 호산구 과립에서 분비되는 major basic protein (MBP)이 증가되고, MBP의 농도와 FEV₁이 관련성이 있다고 하였다.

저자들의 연구결과, 말초혈액 호산구수의 일중변화와 폐기능 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다. 그러나 시간 경과에 따른 호산구와 폐기능과의 상관관계도 관찰하여 호산구 증가와 폐기능 감소 사이에 시

간접 요인이 관여하는 지에 대해서도 좀 더 면밀한 관찰을 요할 것으로 생각된다.

결 론

저자들은 12명의 기관지 천식 환자를 대상으로 24시간 혈중 호산구수 및 PEF의 변동을 관찰하여 상호 관련성 여부를 관찰한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 호산구의 일과성 변화는 4가지 양상을 나타내었으며 이는 호산구가 계속 증가되는 환자, 주간에 감소되고 야간 특히 새벽에 증가되는 환자, 불규칙한 변화를 나타내는 환자 및 지속적으로 호산구 증가를 보이지 않은 환자들 이었다.

2) 이들 호산구의 일과성 변화의 양상과 PEF의 변동과는 유의한 상관 관계를 볼 수 없었다.

앞으로 저자들은 기관지 천식의 임상상에 따른 호산구의 일과성 변화를 보다 면밀히 관찰 하고자 하며, 또한 시상하부-뇌하수체-부신피질계와 호산구 일과성 변화와의 관련성도 관찰해 보고자 한다.

REFERENCES

- 1) Hirsch JG, Hirsch BI: Paul Ehrlich and the discovery of the eosinophile, In Mahmoud AAF, Austen KF (eds): The eosinophil in health and disease. pp. 3-23, Grune & Stratton, New York, 1980
- 2) Ellis AG: The pathology anatomy of bronchial asthma. *Am J Med Sci* **136**:407, 1980
- 3) Kay AB: Eosinophils as effector cells in immunity and hypersensitivity disorders. *Clin Exp Immunol* **62**:1, 1985
- 4) Harlin SL, Ansel DG, Lane SR, Myers J, Kephort GM, Gleish GJ: A Clinical and pathological study of chronic sinusitis; the role of the eosinophile (Abstract). *J Allergy Clin Immunol* **71**:128, 1978
- 5) Nadel JA: Bronchial reactivity. *Adv Intern Med* **28**: 207-23, 1983
- 6) Hogg JC, Eggleston PA: Is asthma an epithelial disease? *Am Rev Resp Dis* **129**:207-8, 1984
- 7) Laitine LA, Heino M, Laitinen A, Kara J, Haahrela T; Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Resp Dis* **131**:599, 1985
- 8) Kauffmann F, Neukirch F, Korobaef M, Marine

- MJ, Claude JR and Lellouch J: Eosinophils, smoking, and lung function. *Am Rev Resp Dis* **134**:1172, 1986
- 9) Van Der Lende R: Epidemiology of chronic non-specific lung disease (chronic bronchitis). A critical analysis of the three field surveys of CNSLD carried out in the Netherlands. Assen: Van Gorcum co NV Vols 1 and 2
- 10) Tayler RG, Toyce H, Gross E, Holland F, Pride NB: Brochial reactivity to inhaled histamine and annual rate of decline in FEV₁ in male smokers and ex-smokers. *Thorax* **40**:9, 1985
- 11) Bryant DH, Kay AB: Cutaneous eosinophil accumulation in atopic and nonatopic individuals: The effect of ECF-A tetrapeptide and histamine. *Clin Allergy* **7**:211, 1977
- 12) Barnes PJ, Cuss FM, Palmer JB: The effect of airway epithelium on smooth muscle contractility in bovine trachea. *Br J Pharmacol* **86**:685, 1985
- 13) Capron M, Spiegelberg HL, Prin L, et al: Role of IgE receptors in effector function of human eosinophils. *J Immunol* **132**:462, 1984
- 14) Collins JV, Wardlaw AJ, Cromwell O, Kay AB; Mast cells and neutrophils in bronchial alveolar lavage from asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* **77**: 209 (Abstr), 1986
- 15) De Monchy JGR, Kauffman HF, Venge P, et al: Bronchoalveolar eosinophilia during allergen-induced late asthmatic reactions. *Am Rev Resp Dis* **131**:373, 1985
- 16) Diaz P, Gonzalea C, Galleguillos F, Ancic P, Kay AB: Eosinophils and macrophages in bronchial mucus and bronchoalveolar lavage during allergen induced late-phase asthmatic reactions. *J Allergy Clin Immunol* **77**:244 (Abstr), 1986
- 17) Durham SR, Kay AB: Eosinophils, brochial hyper-reactivity and late-phase asthmatic reations. *Clin Allergy* **15**:411, 1985
- 18) Flint KC, Leung KBP, Hudspith BN, Brosthoff J, Pearce FL, Johnson NM: Bronchoalveolar mast cells in extrinsic asthma: A mechanism for the initiation of antigen specific bronchoconstriction. *Br Med J* **291**:924, 1985
- 19) Frigas E, Loegering DA, Solley GO, Farrow GM, Gleich GJ: Elevated levels of the eosinophil granule major basic protein in the sputum of patients with bronchial asthma. *Mayo Clin Proc* **56**:345, 1981
- 20) Fukuda T, Dunnette SL, Reed GE, Ackerman SJ,

- Peters MS, Gleich GJ: Increased numbers of hypodense eosinophils in the blood of patients with bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* **132**:981, 1985
- 21) Gleich GJ, Adolphson CR: The eosinophil leukocyte; structure and function. *Adv Immunol* **39**:177, 1986
 - 22) Holgate ST, Church MK, Cushley MJ, Pobinson C, Mann JS, Howarth PH: Pharmacological modulation of airway calibre and mediator release in human models of bronchial asthma. In: Kay AB, Austen KF, Lichtenstein LM (eds): *Asthma; physiology, immunopharmacology and treatment*. Academic Press London pp. 391, 1984
 - 23) Horn BR, Robin ED, Theodore J, Van Kessel A: Total eosinophil counts in the management of bronchial asthma. *N Engl J Med* **292**:1152, 1975
 - 24) Kay AB, Austen, KF: The IgE-mediated release of an eosinophil leukocyte chemotactic factor from human lung. *J Immunol* **107**:899, 1971
 - 25) Wardrav AT, Kay AB: The role of the eosinophil in the pathogenesis of asthma. *Allergy* **42**:321, 1987
 - 26) Gleich GJ, Flarchan NA: The eosinophile as a mediator of damage to respiratory epithelium. *J Allergy Clin Immunol.* **81**:776, 1988
 - 27) Nissen NI: The number of circulating eosinophile normal figures and spontaneous variants. *Acta Medica Scandinavia Vol CLX Fosc* **2**:99-104, 1958
 - 28) Hills AG, Forshan RH, Finch CA: *Blood* **3**:755, 1948
 - 29) Burrows B, Hassan FM, Barbee RA, Halonen M, Lebowitz M: Epidemiological observations on eosinophilia and its relation to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* **122**:709, 1980
 - 30) Dodge RR, Burows B: The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* **122**:567, 1980
 - 31) Gleich GJ, Frigas E, Filley WV, Loegering DA: Eosinophils and bronchial inflammation. In: *Asthma: Physiology, Immunopharmacology and treatment*. London, Academic Press pp. 195, 1984