□ 원 저 □

운동 유발성 천식 환자에서 운동후 혈청내 호중구 주유물질 및 호염기구수의 변화

서울특별시립 영등포병원 소아과

정 혜 립

서울대학교 의과대학 소아과학교실

고 영 립

인제대학교 의과대학 내과학교실

이 봉 춘 · 김 동 순

= Abstract =

Changes of Serum Neutrophil Chemotactic Factor (NCF) Level and Basophil Count after the Exercise Test in Exercise-Induced Asthma

Hae Lim Chung, M.D.

Division of Pediatrics, Seoul City, Youngdungpo Hospital, Seoul, Korea

Young Yull Koh, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Bong Choon Lee, M.D. and Dong Soon Kim, M.D.

Department of Medicine, Paik Hospital, InJe University, Seoul, Korea

Twenty-One cases of asthmatics and six cases of control subjects ranging in age from 6 to 15 years underwent pulmonary function tests and venous blood samplings for the NCF and basophil count before and after the free-running exercise for 8 minutes to detect the relationship between NCF activity, basophil count and exercise-induced asthma (EIA).

1) In the EIA (+) asthmatic patients, FEV₁ ($75.1 \pm 15.3\%$), PEFR ($65.5 \pm 14.0\%$), and MMF ($62.0 \pm 13.0\%$) were markedly decreased at 8 min after the exercise but they returned to pre-exercise level at 30 min after the exercise. In EIA (-) asthmatic patients, lung functions were only slightly reduced (FEV₁: $93.3 \pm 3.2\%$, MMF: $88.1 \pm 9.0\%$, PEFR $91.4 \pm 7.7\%$) at 8 min after the exercise. And in the control group, no significant changes were found.

2) In the EIA (+) asthmatic patients the serum NCF activities began to increase immediately after the exercise, and they reached to peak at 7 minutes. They were significantly elevated until one hour after the exercise. But in the EIA (-) asthmatics and control group, no significant changes in the serum NCF activities were noted.

3) In all groups, blood basophil counts were significantly increased immediately after the exercise. At 7 minutes after the exercise, they returned to pre-exercise level in the control group and EIA (-) asthma patients, but in EIA (+) group the basophil counts were persistently high.

4) Serums containing NCF had both chemotactic (directed migration) and chemokinetic (random migration) effect.

In conclusion, above findings suggest that mast-cell-associated mediators of hypersensitivity like NCF are released by the exercise in exercise-mediated asthmatic patients.

서 론

운동 유발성 천식의 기전은 확실치 않으나 운동시 기도내의 습도 및 열손실에 기인한다고 생각되어지고 있다¹⁾. 그러나 Cromolyn sodium으로 천식 유발이 억제되는 것으로 미루어²⁾ 운동 유발성 천식(EIA)에서도 비만세포에서 유리되는 화학매체의 작용이 관여할 것이라고 추측되어 왔으며 실제로 운동 후 혈청내 히스타민 농도가 상승하는 것이 관찰되었다³⁾. 그러나 히스타민 농

도는 측정방법이 까다롭고 차이가 심해 호중구 주유물질(neutrophil chemotactic factor; NCF)의 측정이 비만세포에서 화학매체의 유리를 증명하는 방법으로 많이 이용되고 있다^{4~6)}.

이에 저자들은 종래 사용되던 Boyden chamber보다 훨씬 간편하고 빠른 48 well micro chemotactic chamber를 이용하여 운동전후의 혈청내 NCF를 측정하였으며 동시에 호염기구 수의 변화를 관찰하였기에 보고하는 바이다.

Fig. 1. Study protocol for the Exercise Challenge Test.

Fig. 2. 48 well micro chemotaxis chamber.

대상 및 방법

1. 대 상

서울대학교 병원 소아과 외래 호흡기 클리닉에서 천식으로 진단된 환자 21명과 대조군 6명(치료 완료된 결핵 5명, 늑막염 1명)을 대상으로 하였고 이들의 연령, 성별 및 폐기능 검사 소견은 Table 1과 같다.

2. 방 법

1) 운동 유발검사

실험은 1988년 7월 22일부터 8월 5일 사이에 운동유발 실험을 시행하였으며 실험전 30일부터 기관지 확장제나 Intal의 투여는 중지하였다.

운동유발실험 전에 정맥혈 채취 및 폐기능 검사를 실시하여 기저치로 잡고 옥외에서 8분간 자유달리기를 시킨 후 운동종료 직후, 7분, 30분, 1시간 및 7시간에 정맥혈을 채취하여 호중구 주유물질 및 호염기구 수의 측정을 하였다. 또한 운동 직후 5, 8, 11, 15, 20, 30, 40, 50분 및 1, 2, 4, 7시간에 Microspirometer HI-298(Chest®, Japan)을 사용하여 FVC, FEV₁, MMF, PEFR을 측정하였다(Fig. 1) 호염기구수는 Alcian blue 염색⁷⁾을 한 뒤 Fuchs-Rosenthal chamber를 이용하여 측정하였고 1 μ l당 호염기구 수를 산출하여 운동 전 기저치와 비교하였다.

2) 호중구 주유물질 농도 측정

NCF의 측정은 백병원 내과에서 미국 Neuroprobe사

의 48well micro chemotaxis chamber를 사용하였다^{8,9)}(Fig. 2).

NCF 측정의 원리는 반투과성 막을 사이에 두고 아랫쪽 칸(well)에는 측정하려는 검체를 넣고 윗쪽 칸에는 정상인의 호중구 부유액을 넣은 후 일정기간동안 37°C에 배양하면 검체 내의 호중구 주유물질(NCF)의 양에 비례해서 호중구가 반투과성 막을 통해 검체쪽으로 이동하게 된다. 그러므로 배양한 후 반투과성 막을 분리해 검체와 접한 면으로 이동한 호중구의 숫자를 세면 검체 내의 NCF의 양을 추측할 수 있다.

호중구 부유액은 dextran 침전법을 사용하였는데 항응고제(heparin)로 처리한 정상인의 혈액 5ml에 5% dextran 5ml를 가해 상온에 30분간 방치한 후 상층액에 동량의 냉각된 Hank's액을 가해 500G에서 10분간 원심하였다. 침전된 세포층의 적혈구를 저장액으로 파괴한 후 고장액을 가해 다시 등장액으로 만들고 냉각된 Hank's 용액으로 2번 세척한 후 Diff Quick 염색으로 세포감별 산출을 하였다. 그리고 호중구 수가 5 $\times$ 10⁵/ml이 되도록 RPMI 배지에 희석하고 Trypan blue 색소로 dextran 침전법으로 얻은 세포의 생존율을 측정하였다. 세포 부유액 내 세포 성분은 호중구가 95.0 $\pm$ 1.96%였고 세포 생존율은 96.7 $\pm$ 1.80%였다.

냉동된 혈청은 실온에서 녹인 후 56°C에서 30분간 처리하여 보체를 비활성화시킨 다음 48 well micro-chemotaxis chamber의 아랫칸에 25 μ L씩 분주하고 blank로는 RPMI 배지를 25 μ l 분주하였다. 그후 즉시 Nucleopore사의 PVP(polyvinyl pyrrolidone) 없는

Table 1. Clinical Characteristics of the Subjects

	Asthma		Control
	EIA (+)	EIA (-)	
Number	13	8	6
Age (Yr)	9.4 $\pm$ 2.0	9.6 $\pm$ 2.6	11.3 $\pm$ 2.7
Gender (M:F)	10 : 3	5:3	4:2
IgE	739 $\pm$ 510 (9)	606 $\pm$ 296 (5)	12
PFT (% predicted)			
FVC	101.0 $\pm$ 13.0	104 $\pm$ 9.4	97.8 $\pm$ 11.7
FEV1	97.3 $\pm$ 15.5	99.5 $\pm$ 13.4	102.8 $\pm$ 18.2
MMF	58.5 $\pm$ 16.1*	68.7 $\pm$ 18.0	86.8 $\pm$ 19.1
PEFR	80.8 $\pm$ 13.3	93.0 $\pm$ 13.1	95.7 $\pm$ 15.6

* : P < 0.05 compared to the control group.

polycarbonated막(세공의 직경이 $3\mu\text{m}$)을 덮고 5% CO_2 배양기에서 37°C 로 1시간 배양하였다. 배양이 끝난 후 chamber를 분리하여 반투과성 막을 꺼내어 호중구 부유액과 접했던 면은 닦아내고 methanol에 고정한 후 Diff Quick 염색을 하여 혈청과 접했던 면으로 이동한 호중구의 수효를 측정하였다. 매 검체는 3개의 well에 중복해 분주하여 측정하였고 한 well당 10개의 현미경 시야에서 호중구 수를 세었고 호중구 수 측정은 검체가 누구것인지 모르는 제 3자가 하였다.

운동 후 각 시기에서의 혈청내 호중구 주유물질의 농도는

$$\text{NCA} = \frac{\text{운동후 호중구 수} - \text{Blank}}{\text{운동전 호중구 수} - \text{Blank}} \times 100$$

으로 표시하였다.

3) 통계학적 검정

통계학적 검정은 paired T test법으로 하였다.

결 과

운동 유발성 천식(EIA)은 운동 후에 운동 전에 비해 FEV_1 이 15% 이상 감소되거나 MMF 또는 PEFR이 30% 이상 감소한 경우로 하였는데 천식이동 21명 중 13명에서 EIA가 있었고 8명에서는 EIA가 없었다.

Table 1에서 보는바와 같이 연령이나 성별은 각 군 간에 큰 차이는 없었고 운동 전의 폐기능 검사치는 FVC, FEV_1 , FEFR은 차이가 없었으나 MMF는 EIA가 있었던 군에서 기대치의 $58.5 \pm 16.1\%$ 로 대조군에 비해 통계학적으로 유의하게 낮았다($p < 0.01$)

PRIST법으로 측정한 혈청 IgE는 천식군에서는 정상 범위에 비해 현저히 증가되어 있었으나 EIA가 있었던 군과 EIA가 없었던 군 사이에 유의한 차이는 없었고 대조군에서는 대부분 IgE를 측정하지 않았다.

각 군에서 운동 전후의 폐기능 검사, NCF 및 호염기구 수의 변화를 살펴보면 정상 대조군에서는 운동유발 후에도 FVC, FEV_1 , MMF 및 PEFR에 전혀 변화가 없었으며 NCF도 운동 직후에 운동전의 $104 \pm 15.0\%$, 7분에 $108 \pm 16.4\%$, 30분에 $106 \pm 8.3\%$, 1시간에 $116 \pm 16.4\%$, 7시간에 $105 \pm 11.4\%$ 로 유의한 변화를 관찰할 수 없었다. 호염기구 수는 운동 직후에 운동 전의 143 ± 39.3

%로 유의하게 증가하였으며($p < 0.01$) 운동 후 7분에는 $116 \pm 34.1\%$ 30분에는 $80 \pm 6.7\%$, 1시간에는 $76 \pm 24.5\%$

Fig. 3. The changes in FEV_1 , the neutrophil chemotactic activity (NCA) and basophil count after the exercise in the control group. (mean $\pm$ SD) Asterisk(*) represents the significant difference ($p < 0.05$) compared to pre-exercise value.

7시간에는 $76 \pm 12.1\%$ 로 운동 전에 비해 유의한 차이가 없었다(Fig. 3).

천식 환자 중 EIA가 없는 환자들에서는 운동 직후는 폐기능이 운동 전과 차이가 없었고 운동 후 8분에는 FEV₁이 운동 전의 $93.9 \pm 3.2\%$, MMF가 $88.1 \pm 9.0\%$, PEFr이 $91.4 \pm 7.7\%$ 로 약간의 감소를 보였으나 운동 후 15분에는 다시 운동전 상태로 회복되었다. NCF는 운동 직후에 운동 전의 $105.6 \pm 18.7\%$, 운동 후 7분에는 $102 \pm 16.9\%$, 30분에는 $96.8 \pm 12.9\%$, 1시간에는 $89.9 \pm 14.2\%$, 7시간에는 $99.8 \pm 12.4\%$ 로 운동 전후로 큰 변화가 없었다. 호염기구 수는 운동 직후에 운동 전의 $135 \pm 22.4\%$ 로 의미있게 증가하였으나($p < 0.01$) 운동 후 7분에는 $114 \pm 27.9\%$, 30분에는 $104 \pm 23.4\%$, 1시간에는 $93 \pm 13.7\%$, 7시간에는 $92 \pm 16.4\%$ 로 운동 전후로 유의한 차이가 없었다(Fig. 4).

EIA가 있는 환자들에서는 운동 직후에 FEV₁이 운동 전의 $91.8 \pm 13.2\%$, PEFr은 $93.9 \pm 19\%$ ($p < 0.05$), MMF는 $84.3 \pm 31.8\%$ ($p > 0.05$)이었고 운동 후 8분에 가장 감소해서 FEV₁은 운동 전의 $75.1 \pm 15.3\%$ ($p < 0.001$), PEFr은 $65.5 \pm 14\%$ ($p < 0.001$), MMF는 $62.0 \pm 13.1\%$ ($p < 0.001$)이었다. 그러나 운동 후 30분에는 FEV₁이 운동 전의 $95.1 \pm 8.3\%$ ($p > 0.05$) PEFr이 $92.1 \pm 14.6\%$ ($p > 0.05$), MMF가 $88.8 \pm 13.9\%$ ($p < 0.05$)로 거의 운동 전 상태로 회복되었다. NCF는 운동 직후에 운동 전의 $144.7 \pm 32.4\%$ 로 통계학적으로도 유의한 증가를 보였으며($p < 0.001$), 운동 후 7분에는 $172.7 \pm 68.5\%$ 로 가장 높았고, 30분에는 $155.4 \pm 48.8\%$ ($p < 0.005$)이었고 1시간 후에는 $118.1 \pm 25.1\%$ 로($p < 0.05$) 감소하였으나 운동 전에 비해 통계학적으로 유의하게 높았다. 그러나 운동 후 7시간에는 $105.8 \pm 16.7\%$ 로 운동 전과 같은 상태로 회복되었다. 호염기구 수는 운동 직후에 운동 전의 $157 \pm 34.3\%$ ($p < 0.005$)로 증가하였으며 7분에도 $140 \pm 36\%$ ($p < 0.01$)로 통계학적으로 유의한 증가를 보였으나 30분에는 $109 \pm 19.2\%$, 1시간에는 $107 \pm 22.7\%$, 7시간에는 $113 \pm 21.5\%$ 로 운동 전에 비해 증가하였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 5).

이상으로 EIA가 있는 환자들의 운동후 혈청 내에는 정상인의 호중구를 끌어들이는 물질이 있는 것을 확인하였으나 이것이 방향감각없이 단순히 호중구의 운동을 향진시킨 결과인지(chemokinetic) 또는 일정한 방향으로 유인하는 물질인지(chemotactic)를 확인하기 위하여

checker board 분석을 시행하였다(Table 2).

EIA 양성 혈청을 아랫쪽 well 뿐 아니라 호중구 부유

Fig. 4. The change in FEV₁, the neutrophil chemotactic activity (NCA) and basophil count after the exercise in EIA(-) asthmatic Patients. (mean $\pm$ SD) Asterisk (*) represents the significant difference ($p < 0.05$) compared to pre-exercise value.

Fig. 5. The changes in FEV₁, the neutrophil chemotactic activity and basophil count after the exercise in EIA(+) asthmatic patients. (mean $\pm$ SD) Asterisk (*) represents the significant difference ($p < 0.05$) compared to pre-exercise value.

액에도 같이 첨가하여 양쪽의 농도차가 없게 한 경우에도 34.9 ± 4.78 개의 호중구가 이동하여, 배지만 첨가한

경우보다(9.07 ± 3.19) 훨씬 많이 이동한 것으로 미루어 이 혈청 내에 방향감각 없이 호중구 운동을 항진하는 물질이 있는 것을 알 수 있었다. 그러나 호중구 부유액에는 혈청을 넣지 않고 아랫쪽 well에만 혈청을 넣은 경우에는 혈청이 양쪽에 있었던 때보다 더 많이 이동하였으므로(49.0 ± 9.64) 혈청이 있는 방향으로 호중구를 유인하는 물질이 있음을(chemotactic) 확인할 수 있었다.

혈청 내 NCA와 폐기능 감소의 상관관계가 있는지를 알아보기 위하여 운동후 8분의 폐기능 변화와 같은 시기의 혈청 내 NCF의 변화를 비교하였다. Fig. 6에서와 같이 운동 후 8분에 FEV₁(운동 전의 FEV₁의 %로 표시)과 혈청내 NCF(운동전 NCF의 %로 표시)는 상관계수 -0.33 의 역상관계를 보여주었다. PEF 변화와 NCF 변화의 상관계수는 -0.42 였고(Fig. 7), MMF와는 상관계수가 -0.45 였다(Fig. 8).

고 안

운동 후 기관지 수축이 발생하는 기전에 대해서는 여러가지 가설이 제시되어 왔는데, 이에에는 운동 후 과호흡으로 인한 이차적인 이산화탄소의 감소가 원인이 된다는 설¹⁰⁾, 운동시 열 손실에 의한다는 설¹¹⁾, 또는 비만세포에서 화학매체가 유리되어 발생한다는 설^{5,6,12-14)}이 있다. 비만세포에서 유리되는 화학매체 중 운동 후 기관지 수축의 정도 및 양상과 화학매체 농도의 증감이 연관성 있게 변화하는 것으로 histamine과 NCF가 잘 알려져 있는데, 운동 유발성 천식 환자에서 운동 유발 시험 후 유리되는 NCF는 1977년 Atkins 등¹⁵⁾이 기관지천식 환자에서 특히 항원흡입 후 혈액에서 발견한 고분자 열내성의 호중구주유물질과 동일 물질일 것으로, 근래 gel filtration 및 anion-exchange chromatography 등의 실험결과 입증되었으며^{12,13)}, 추위¹⁶⁾, 햇빛¹²⁾ 비면역적인 자극에 의해서도 유리됨이 알려졌고 운동도 일종의 비 면역적인 자극이라고 볼 수 있겠다.

저자들의 실험에서 NCF 활성도는 운동 유발성 천식 군에서 운동 종료 직후와 7분, 30분, 후에 기저치에 비해 통계학적으로 의미있게 높이 증가하였으며($p < 0.001$, $p < 0.005$ 및 $p < 0.005$) 1시간 후에는 다소 감소하였으나 운동 전에 비해서는 여전히 통계적으로 유의하게 높은 수치를 보였다($p < 0.05$).

NCF 활성도의 최대 증가는 운동유발성천식군에서 운

Table 2. Checker Board Analysis for the Effect of Neutrophil Chemotactic Factor in the serum of Exercise-Induced Asthma Patients

		(1)	(2)	(3)
Upper	Chamber	PMN + Medium	PMN + Serum	PMN
Lower	Chamber	Medium	Serum	Serum
		9.07 ± 3.19	34.9 ± 4.78*	49.0 ± 9.14**

* : p < 0.05 compared to column (1)

** : p < 0.05 compared to column (2)

Fig. 6. The correlation between the changes in FEV₁ and the changes in neutrophil chemotactic activity (NCA) in the serum at 8 minutes after the exercise.

Fig. 7. The correlation between the changes in peak expiratory flow rates (PEFR) and the changes in neutrophil chemotactic activity (NCA) at 8 minutes after the exercise.

동 종료 후 7분에 있었고 운동 후 1시간에는 운동 전과 비슷한 수준으로 감소하였는데 시간 경과에 따른 NCF 활성도의 이러한 변화는 운동 직후 5~10분에 최대 증가를 보이고 30분~1시간 사이에 기저치로 환원된 다른 보고들^{12,14)}과 일치하는 결과였다.

비운동 유발성 천식군과 대조군에서는 NCF 활성도의 의미있는 증가가 관찰되지 않아서 NCF가 운동 유발성 천식에서 기관지 수축을 일으키는 기전에 깊이 관여할 것이라는 종래의 연구들^{4,6,12,14)}과 부합되는 소견을 보였

다.

실험당시 천식환자들은 모두 안정시기 환자들로서 운동전 폐기능검사는 MMF만 제외하고는 모든 검사치가 다 정상범위내에 있었고, FVC, FEV₁, MMF, PEFR, 모든 폐기능이 EIA(+) 천식군과 EIA(-) 천식군 사이에 유의한 차이가 없어서 운동전 기저치는 운동 유발성 천식의 유무와 관련이 없는것을 보여주었다. EIA(+) 천식군에서는 운동 종료후 8분에 FEV₁ 등이 최대 감소를 보여서 NCF 활성도의 최대 증가와 시간적

Fig. 8. The correlation between the changes in maximal midexpiratory flow rates (MMF) and the changes in neutrophil chemotactic activity in the serum at 8 minutes after the exercise.

으로 일치하였으며 다른 보고들에서도 운동종료 후 5~10분에 최대의 기관지 수축이 일어나서 가장 높은 폐기능 검사치의 감소를 보인다고 하였다^{12,17)}. 30분에 실시한 폐기능 검사소견은 운동전 기저치와 통계학적인 차이가 없어서 NCF 활성도의 감소보다 기관지 수축정도의 회복이 더 빨리 일어남을 알 수 있었다. 기관지 수축 정도를 나타내는 폐기능 검사 소견으로 측정하기가 간편한 PEFR을 택한 연구들도 있었으나^{18,19)} 저자들은 microspirometer를 이용하여 FVC, FEV₁, PEFR, FEF₂₅, FEF₅₀ 및 FEF₇₅를 측정하였고 주로 FEV₁를 기관지 수축정도의 지표로 삼았다.

운동부하 실험은 옥외에서 8분간의 자유달리기로 시행하였는데 자전거타기나 계단 오르내리기보다 운동유발성 천식을 일으키는 비율이 더 높은 방법으로 알려져 있으나²⁰⁾ 온도 및 습도가 매우 높은 7월 말에서 8월 초에 걸쳐 실험을 실시하였기 때문에 온도 및 습도의 영향을 받는²¹⁾ 겨울철에 비해 폐기능검사치의 감소 정도가 적었

을 것으로 생각된다.

Morgan 등²²⁾은 천식군 및 대조군에서 모두 운동 후 호염기구 수의 증가가 일어나며 histamine 및 NCF의 증가와 잘 연관되어서 비만세포에서의 매개체 유리가 운동유발성 천식을 일으킨다는 데 대해 반대 의견을 표명했고, 실험적으로 혈장에 호염기구를 첨가하면 histamine의 검출량이 첨가된 호염기구 수에 비례하여 증가된다는 보고도 있었다²³⁾. Nagakura 등¹⁴⁾의 보고에서는 운동 후 5분 및 15분에 호염기구 수가 의미있게 상승하였다가 15~30분에 운동 전 수준으로 감소하며, 동일한 운동을 실시한 대조군에서도 호염기구 수가 증가되었으나 NCF는 운동유발성 천식군에서는 운동 후 증가한 반면 대조군에서는 증가하지 않아서 운동유발성 천식에서의 NCF의 증가 기전이 호염기구 수의 증가만으로는 설명되지 않음을 입증하였다. 저자들의 경우 운동 직후에 세 군에서 모두 호염기구 수의 의미있는 증가가 있었는데 이는 운동 후 30초에 호염기구 수의 증가가 있었다는 Morgan 등²³⁾의 보고와 시간적으로 일치하는 것이며 대조군에서도 호염기구 수의 증가가 일어났다는 보고들과 맞는 소견이나 저자들의 경우 운동유발성 천식에서는 7분 후에도 높은 호염기구 수를 유지한 반면 다른 두 군에서는 운동 전 수준으로 떨어진 점은 다른 보고들과 일치하지 않는 소견이었다.

기관지 천식에서의 NCF의 역할은 아직 확실치 않지만 즉시형 과민반응의 특징인 호중구의 초기 동원에 관여하리라 생각되며 침윤된 호중구들은 세포 내 함유물질을 방출함으로써 기관지 과민성에 기여하리라 생각된다. 항원에 의해 유리된 NCF의 출처는 확실치않으나 IgE/비만세포의 활성화에 좌우된다고 하였으나 NCF가 반드시 비만세포에서만 유리되는 것은 아니고 비만세포의 탈과립이 일어난 후 다른 종류의 세포로부터 유리될 가능성도 있다. 그러나 운동유발성 천식에서 운동에 의해 유리된 NCF^{EX}도 역시 비만세포와 관련성이 높은 것으로 생각되는데 그 이유로는 1) 비만세포에 주로 작용한다고 생각되는 DSCG를 미리 투여함으로써 NCF의 방출을 막을 수 있고, 2) 운동 후의 혈장 histamine 농도의 증가가 NCF의 증가와 잘 비례하기 때문이라고 하였다. 그러나 NCF^{FX}가 순환 혈액중의 호염기구로부터 방출되리라는 가능성도 완전히 배제할 수는 없다고 하였다¹²⁾.

저자들의 경우 DSCG를 투여한 후 NCF의 증가여부

및 운동 유발성 천식의 예방을 보는 실험이나 histamine 농도의 동시 측정은 하지 못하였으나 NCF의 증가가 비만세포 혹은 순환중인 호염기구와 밀접한 연관이 있다고 생각되며 운동 후의 기관지 수축과도 잘 연관되므로 앞으로 계속적인 NCF에 대한 연구가 운동 유발성 천식의 기전을 규명하는데 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

결 론

서울대학교병원 소아과 외래 호흡기클리닉에서 안정기 천식 환자 21명과 대조군 6명을 대상으로 8분간 자유달리기를 시킨 후 폐기능 검사와 동시에 호중구 주유물질 및 호염기구 수의 측정을 실시하여 시간에 따른 변화 및 상호 연관성을 관찰한 뒤 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 호중구 주유물질은 운동 유발성 천식군에서 운동 종료 직후 및 7분, 30분 1시간에 운동 전에 비해 의미있게 증가하였으나 기타 천식군과 대조군에서는 의미있는 증가를 보이지 않아서 호중구 주유물질의 증가가 운동 유발성 천식과 깊은 연관이 있음을 보여주었다.

2) 운동 유발성 천식군에서 호중구 주유물질의 최대 증가는 운동 후 7분에 있었으며 이는 동시에 실시한 폐기능 검사에서 FEV₁, MMF 및 PEF의 최대 감소가 8분에 있었던 것과 시간적으로 일치하여서 역시 호중구 주유물질이 운동 유발성 천식에서의 기관지 수축을 일으키는 데 직접 또는 간접으로 작용하리라 생각되었다.

3) 호염기구 수는 운동 직후 세 군에서 모두 의미있게 증가하였으나 운동 유발성 천식군에서는 7분에도 여전히 높은 값을 유지한 반면 다른 군에서는 운동 전 값과 유의한 차이가 없었다.

4) NCF를 포함한 혈청은 checker board analysis 결과 chemotaxis 및 chemokinesis 능력을 모두 가지고 있음이 입증되었다. 이상에서 운동 유발성 천식에서의 기관지 수축에 NCF가 깊이 관여하리라 생각되었고 NCF에 대한 보다 깊은 연구가 운동 유발성 천식의 기전을 규명하는데 도움이 되리라고 믿어진다.

REFERENCES

- Howarth PH, Pao G J-K, Church MK, Holgate ST: Exercise and isocapnic hyperventilation-induced

- bronchoconstriction in asthma: Relevance of circulating basophils to measurements of plasma histamine. *J Allergy Clin Immunol* 73:391-399, 1984
- Pierson WE, Shapiro GG, Bierman CW: Modification of Cycloergometer-induced Bronchospasm with Cromolyn Sodium. *Pediatrics* 56 (Suppl): 927-929, 1975
- Barnes PJ, Brown MJ: Venous Plasma histamine in exercise and hyperventilation-induced asthma in man. *Clinical Science* 61:159-162, 1981
- Lee TH, Nagakura T, Papageorgiou N, Cromwell O, Iikura Y, Kay AB: Mediators in exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* 73:634-649, 1984
- Lee TH, Nagakura T, Cromwell O, Brown MJ, Causon R, Kay AB: Neutrophil Chemotactic Activity and Histamine in Atopic and Nonatopic Subjects after Exercise-induced Asthma. *Am Rev Respir Dis* 129:409-412, 1984
- Lee TH, Brown MJ, Nagy L, Causon R, Walport MJ, Kay AB: Exercise-induced release of histamine and neutrophil chemotactic factor in atopic asthmatics: *J Allergy Clin Immunol* 70:73-81, 1982
- Gilbert H, Ornstein T: Basophil Counting with a New Staining Method using Alcian Blue. *Blood* 46: 279-286, 1975
- Falk W, Goodwin R, Leonard E: A 48-Well Microchemotaxis Assembly for Rapid and Accurate Measurement of Leukocyte Migration. *J of Immunol Method* 33:239-247, 1980
- Harvath L, Falk W, Leonard E: Rapid Quantitation of Neutrophil Chemotaxis: Use of a polyvinylpyrrolidone-free Polycarbonate Membrane in a Multiwell Assembly. *J of Immunol Method*, 37:39-45, 1980
- Chan-Yeung MMW, Vyas MN, Grzypowski S: Exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* 104:915-920, 1971
- Strauss RH, McFadden ER, Ingram RH, Jaeger JJ: Enhancement of exercise-induced asthma by cold air. *N Engl J Med* 297:743-747, 1977
- Lee TH, Nagy L, Nagakura T, Walport MJ, Kay AB: Identification and partial characterization of an exercise-induced Neutrophil Chemotactic Factor in bronchial asthma. *J Clin Invest* 69:889-899, 1982
- Lee TH, Nagakura T, Cromwell O, Brown MJ, Causon R, Kay AB: Neutrophil Chemotactic activity and histamine in atopic and nonatopic subjects after exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis*

129:409-412, 1984

- 14) Nagakura T, Lee TH, Assoufi BK, Newman-Taylor AJ, Denison DM, Kay AB: Neutrophil Chemotactic Factor in exercise-and hyper-ventilation-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* **128**: 294-296, 1983
- 15) Atkins PC, Norman M, Weiner H, Zweiman B: Release of neutrophil chemotactic activity during immediate hypersensitivity reactions in humans. *Ann Intern Med* **86**:415-418, 1977
- 16) Wasserman SI, Soter NA, Center DH, Austen KF: Cold urticaria, Recognition and characterization of a neutrophil chemotactic factor which appears in serum during experimental cold challenge. *J Clin Invest* **60**:189-196, 1977
- 17) Godfrey S, Silverman M, Anderson SD: Problems of interpreting exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol*, **52**:199-209, 1973
- 18) Godfrey S: Exercise-induced asthma-clinical, physiological, and therapeutic implications. *J Allergy Clin Immunol* **56**:1-17, 1975
- 19) 김황민, 김규언, 이기영 : 운동유발성 천식환아에서 준비운동의 예방효과에 대한 연구. *알레르기* **7**:192-203, 1987
- 20) Fitch KD, Morton AR: Specificity of exercise in exercise-induced asthma. *British Med J* **4**:577-581, 1971
- 21) Noviski N, Bar-Yishay E, Gur I, Godfrey S: Exercise intensity determines and climatic conditions modify the severity of exercise-induced asthma. *Am Rev Respir Dis* **135**:592-594, 1987
- 22) Morgan DJR, Phillips MJ, Moodley I, Elliott EV, Davies RJ: Histamine, neutrophil chemotactic factor and circulating basophil levels following exercise in asthmatic and control subjects. *Clin Allergy* **12** (Suppl):29-37, 1982
- 23) Morgan DJR, Moodley I, Phillips MJ, Davies RT: Plasma histamine in asthmatic and control subjects following exercise: influence of circulating basophils and different assay techniques. *Thorax* **38**:771-777, 1983