

천식과 비염은 한가족이다 (Link between Asthma and Allergic Rhinitis)

인하대학교 의과대학 내과학교실

김 철 우

기관지천식과 알레르기비염에 대한 많은 연구는 기도(airway) 질환의 진단과 치료에 대한 눈부신 발전을 가져왔다. 특히 천식과 비염의 병태생리에 대한 연구, 대단위 역학 연구와 물의 작용 기전에 대한 연구를 통하여 하부기도 질환인 천식과 상부기도 질환인 비염이 구분되는 것이 아니라 하나의 기도에 생긴 염증의 연장선상에서 서로 긴밀히 연결되어 있음이 확인되었다. 호흡기 알레르기 질환은 비강이나 기관지와 같은 특정 부위에 국한된 것이 아니라 호흡기 전체에 나타나며, 임상적으로 비염에서부터 천식에 이르기까지 다양한 형태를 취한다는 이러한 개념을 “united airway disease”, “one airway, one disease” 또는 “알레르기성 비기관지염(allergic rhinobronchitis)”라고 한다.

역학조사/임상양상에서 확인된 비염과 천식의 연계

천식과 비염의 연계는 역학조사 결과에서 쉽게 찾을 수 있다. 천식과 비염에 대한 정의와 진단 방법, 사용한 설문지의 종류 등 연구마다 사용한 기준이 달라 직접적인 비교가 어려우나 대부분의 연구에서 공통적으로 관찰되는 사항은 비염과 천식이 함께 나타난다는 것이다. 즉 비염 환자의 50%에서 천식이 나타나고, 천식 환자의 약 80%에서 비염이 동반된다. 이러한 결과는 단면적인 연구뿐만 아니라 오랜 기간을 관찰한 추적연구에서도 확인할 수 있다. 일반적으로 알레르기비염이 천식보다 선행하며 비염은 천식 발생의 독립된 위험인자이다(Table 1).

천식이 없는 비염 환자에서도 천식의 특징인 비특이적인 기관지과민성이 증가되어 있으며, 알레르기비

Table 1. Epidemiologic links between asthma and allergic rhinitis

Asthma and allergic rhinitis have similar patterns of prevalence throughout the world.
40~50% of patients with allergic rhinitis have asthma.
Approximately 80% of asthmatic patients have allergic rhinitis.
Patients with allergic rhinitis have a 3-fold increased risk of developing asthma.

염뿐만 아니라 비아토피성 비염도 천식 발병의 위험인자라는 보고도 있다. 최근에는 비염 환자에서 부비동염이 자주 발생하는 것이 하부기도의 알레르기 염증 발병과 관련 있다고 하며, 비강 내시경으로 조사해보면 50% 이상의 천식환자에서 부비동염이나 아데노이드염이 관찰된다.

기능적인 측면에서 비염과 천식의 연계

상기도와 하기도는 섬모 상피세포, 점액선, 풍부한 혈관과 신경 분포 등 유사한 형태학적 소견을 보이고 있다. 신경지배가 유사함에 따라 코-기관지 반사(naso-bronchial reflex) 등에 의해 비점막 자극으로 기관지수축이 나타날 수 있다. 상기도와 하기도의 해부학적 차이를 살펴보면, 상기도는 sinusoid vessel이 풍부한 반면 하기도는 기관지주위의 평활근이 풍부한데 이 결과 자극에 대한 반응으로 상기도에서는 콧물, 코막힘 등이 주로 나타나고 하기도에서는 점액 분비와 기관지 수축이 주로 나타난다. 한편 상기도는 물리적인 필터 역할을 하며, 흡입 공기에 충분한 열과 수분을 공급하여 37°C의 따뜻하고 습한 공기가 하기도에 들어가게 한다. 이런 상기도 기능에 문제가 생기면 하기도 기능에도 변화를 보이는데 실제 천식환자가 찬공기를 구강 호흡하면 1초간 강제호기량이 감소하고 비강 저항이 증가한다.

천식이 없는 알레르기비염 환자에서도 기관지과민성이 증가되어 있을 뿐만 아니라 1초간 강제호기량(FEV₁)도 감소되어 있다. 최근 국내연구진에 의하여 비염과 천식이 동반된 환자에서 메타콜린 유발시험으로 측정한 비특이적인 기관지과민성의 정도는 히스타민 유발시험으로 측정한 비특이적 코과민성과 상관관계가 있음이 밝혀졌다. 천식 환자와 비염만 있는 환자를 대상으로 기관지 점막의 염증소견을 비교해보면, 염증을 유발하는데 필요한 알레르겐 양은 천식 환자에서 더 적게 필요하지만 두 질환 사이에 기관지 염증의 정도는 차이가 없다.

호흡기 점막에 풍부하게 분포되어 있는 비반세포나 염증세포 등에서 분비되는 사이토카인 등에 의해서 상, 하기도가 연계될 수 있다. 또한 사이토카인이나 염증매개물질에 의해 호흡기와 골수사이에 나타나는 반응으로 인하여 상, 하기도가 연계되어 있다. 예를 들면 비강 유발시험을 시행하면 골수에서 호산구 전구세포의 생산과 분화가 증가되며 이는 결국 하기도에 호산구성 염증을 일으킬 수 있다. 또한 알레르겐으로 비점막을 자극하면 혈액 내 IL-5가 증가되며, IL-5의 증가 정도는 객담 내 호산구 증가 정도와 밀접한 관계를 보이기도 한다.

한편 상기도와 하기도 사이의 연계는 상기도 질환이 하기도 질환으로 진행되는 양상을 보이거나 이와 반대로 하기도의 염증이 상기도에도 영향을 미치는 양방향 연계를 보이고 있다(Fig. 1). 예를 들면 알레르기비염 환자에서 구역기관지 유발시험을 하면 비점막의 염증이 심해지고 코증상이 악화된다.

상기도 감염, 부비동염과 천식의 연계

비점막과 기관지 점막에서는 항원 노출시 알레르겐-IgE 항체의 상호 작용에 의하여 조기 및 후기 반응이 나타난다. 호흡기 점막은 증상을 일으킬만한 충분한 양의 항원에 노출될 뿐만 아니라 증상을 일으키지

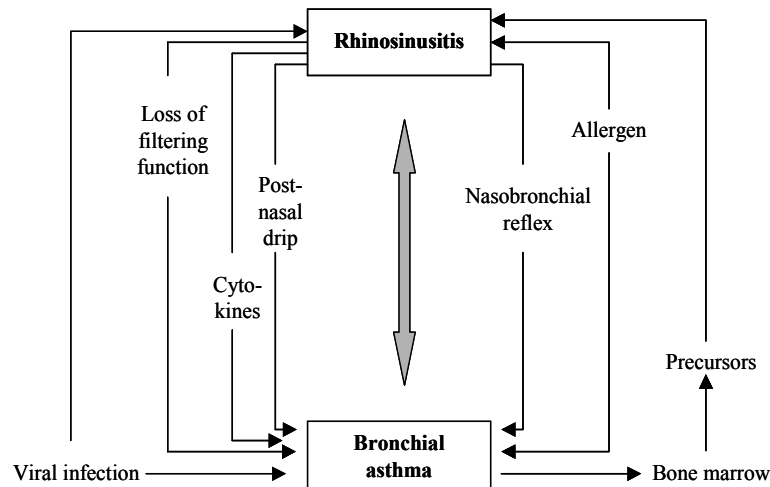


Fig. 1. Functional links between asthma and rhinosinusitis.

않는 소량의 항원에도 계속 노출되고 있다. 이러한 노출로 비점막에는 증상이 없는 상태에서도 염증 상태가 지속적으로 유지되고 있다. 이러한 지속적인 염증은 집먼지진드기 알레르기비염과 같은 통년성 비염뿐만 아니라 꽃가루 알레르기와 같은 계절성 비염에서도 관찰된다. 비점막에 염증반응이 유지되면 ICAM-1과 같은 유착분자도 지속적으로 발현되는데 ICAM-1은 rhinovirus의 수용체로 잘 알려져 있다. 이러한 이유로 증상이 없는 천식환자에서 rhinovirus 감염과 같은 상기도 감염 후 천식 발작이 잘 나타나며 상기도 감염과 하기도 질환의 악화를 설명하는 한 요인이 되고 있다.

앞에서 언급한 바와 같이 코 내시경으로 검사해보면 천식이 있는 소아의 50% 이상에서 부비동염이 관찰되는 등 천식은 부비동염과 밀접한 관계가 있다. 여기서 주목할 점은 천식과 마찬가지로 부비동염에서도 알레르기성이나 비알레르기성이나에 관계없이 Th2 면역반응이 중요한 역할을 하고 있다. 또한 항생제와 스테로이드제 등으로 부비동염을 치료하면 Th2 반응이 Th1 반응으로 이동하는 현상을 관찰할 수 있다. 한편 성인 천식 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 호산구수, 호기가스의 nitric oxide (NO) 등과 같은 천식 염증의 지표가 CT scan으로 측정한 부비동염의 심한 정도와 유의한 상관관계를 보인다. 이러한 연구 결과들은 천식에 의하여 상기도에서도 Th2 면역반응이 유도되고 있음을 시사한다.

천식과 부비동염의 관계는 치료 효과에서도 잘 관찰된다. 즉 천식과 부비동염이 동반된 환자에서 일반적인 치료약제로 천식이 잘 조절되지 않는 경우 부비동염에 대한 적절한 치료는 코 증상뿐만 아니라 천식증상도 호전시키며 폐기능과 염증 반응을 개선시킨다. 그리고 부비동염에 의한 치료로 기관지과민성도 좋아질 수 있다(Table 2).

치료적인 측면에서 비염과 천식의 연계

일반적으로 비염 치료에 사용되는 항히스타민제는 천식 치료에 도움이 되지 않으며 천식 치료에 사용하

Table 2. Clinical and immunologic links between asthma and allergic rhinitis

Asthma and allergic rhinitis share several pathophysiologic characteristics.
 Patients with allergic rhinitis demonstrate increased BHR.
 Nasal allergen challenge increase BHR in patients with allergic rhinitis and asthma.
 Nasal eosinophils are significantly increased in patients with asthma.
 Increased nasal eosinophils correlate with increased bronchial eosinophils.
 Nasal allergen challenge increase eosinophil precursors and circulating IL-5.
 Correlation between BHR and nasal responsiveness in patient with rhinitis and asthma.
 Segmental bronchial challenge increase nasal inflammation in allergic rhinitis.
 Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma reduce healthcare utilization.
 Inflammatory marker of asthma directly correlated with sinusitis severity by CT scan.
 Adequate therapy for sinusitis improve asthma which was not well controlled
 by conventional anti-asthma regimen.

Table 3. Therapeutic association between asthma and rhinitis

Rhinitis treatment with intranasal steroid improve bronchial symptoms and inflammation.
 Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma reduce healthcare utilization.
 The same medications may benefit both conditions: leukotriene receptor antagonist
 Allergen specific immunotherapy prevent asthma onset in patient with allergic rhinitis alone.
 Continuous antihistamine treatment reduce asthma development in high risk children.
 Antihistamines and LTRA reduce asthma symptoms and bronchodilator use in patients with asthma and rhinitis.

는 β_2 -차단제는 비염에 도움이 안 된다. 그러나 천식과 비염의 연계는 약물치료의 결과에서도 잘 나타나며, 이러한 결과로 상, 하기도 질환 치료에 사용되는 약물의 역할에 대한 재조명이 이루어지고 있다. 예를 들면 고위험군의 영유아에서 지속적인 항히스타민제 치료는 천식의 발생을 감소시킬 수 있으며, 꽃가루 알레르기비염과 천식이 있는 환자에서 꽃가루가 날리는 계절에 항히스타민제를 사용하는 경우 폐기능에는 변화가 없으나 천식 증상이 호전된다. 또한 천식과 비염이 병합된 환자에서 항히스타민제와 류코트리엔 조절제(LTRA)의 복합요법은 비염 증상뿐만 아니라 천식 증상을 호전시키며 최고호기유속을 향상시키며 증상완화제 사용을 감소시킬 수 있다.

비염과 천식 환자에서 비강분무 스테로이드제를 사용하면 기관지과민성이 호전되며, 천식 증상이 좋아질 수 있다. 최근에는 비강 스테로이드 사용으로 인하여 호기 가스의 NO가 감소하고, 천식 악화로 인한 입원과 응급실 방문도 감소한다는 보고가 있다. 부비동염에 대한 적절한 치료가 천식 증상을 호전시킬 수 있다는 것은 잘 알려진 사실이다.

앞에서 설명한 바와 같이 비염은 천식에 선행하여 나타나며 천식 발생의 위험인자이다. 알레르기비염 환자에서 알레르겐을 이용한 면역요법을 통하여 비염의 호전뿐만 아니라 천식 발생을 예방할 수 있다고 알려졌으며 이는 면역요법의 가장 중요한 효과 중의 하나이다(Table 3).

Table 4. Combined approach to managing upper and lower airways

Patients with allergic rhinitis should be evaluated for asthma.
Patients with asthma should be evaluated for allergic rhinitis.
Strategy should combine the treatment of upper and lower airways.

결 론

여러 역학과 임상 연구를 통하여 상기도와 하기도 질환은 복잡하지만 매우 긴밀히 연결되어 있는 것을 확인할 수 있다. 이러한 결과는 알레르기란 특정 부위에만 국한된 것이 아니라 상기도와 하기도를 포함한 호흡기 전체에 나타나며, 비염에서부터 천식까지 다양한 임상적인 형태로 나타나고 있음을 시사한다. 천식과 비염 사이의 이러한 연계는 상기도 질환이 하기도 질환인 천식에 영향을 끼치는 것뿐만 아니라, 천식이 비염이나 부비동염과 같은 상기도 질환에 영향을 미치는 것과 같은 양방향으로 나타난다. 최근에는 천식과 비염 사이의 이러한 연계성 등을 근거로 하여 “ARIA: allergic rhinitis and its impact on asthma”란 제목으로 WHO position paper도 발표된 바 있다. 따라서 천식 환자를 임상에서 진료하는 경우 천식뿐만 아니라 비염 및 부비동염과 같은 상기도 질환에 대해서도 동시에 접근해야 하며, 반대로 비염 환자를 치료하는 경우에는 천식과 같은 하기도 질환이 동반되었는지 확인해야 하고 필요한 경우 천식의 발생을 예방할 수 있는 다양한 방법을 강구해야 한다(Table 4).

현재 어떠한 기전으로 비염과 천식이 면밀히 연계되어 있는지는 정확히 밝혀져 있지 않다. 추후 보다 많은 연구를 통하여 기전과 병태생리를 확인하는 과정이 필요하며, 그러한 과정을 통하여 천식과 비염의 진단과 치료에 대한 획기적인 발전이 기대되고 있다.

참 고 문 헌

- 1) Bachert C, Patou J, Van Cauwenberge P. The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:29-36
- 2) Becky Kelly EA, Busse VW, Jarjour NN. A comparison of the airway response to segmental antigen bronchoprovocation in atopic asthma and allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:79-86
- 3) Beeh KM, Beier J, Kornmann O, Meier C, Taeumer T, Buhl R. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003;33:475-82
- 4) Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, Aria Workshop Group. World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-S334
- 5) Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706
- 6) Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-43
- 7) Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003;33:579-87
- 8) Dykewicz MS. 7. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S520-9

- 9) Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4
- 10) Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:7-13
- 11) Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, Guerra L, Canonica GW. An update on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:177-83.