AARD
pISSN: 2288-0402
eISSN: 2288-0410
Allergy Asthma Respir Dis 2(1):30-37, March 2014 http://dx.doi.org/10.4168/aard.2014.2.1.30
ORIGINAL ARTICLE

천식 소아에서 혈청 렙틴과 만니톨 기관지 과민성과의 관계

유정경[1], 신재영[2], 유정섭[1], 정수인[1], 송준섭[1], 양 승[1], 황일태[1], 이하백[3], 백혜성[1]
[1]한림대학교 강동성심병원 소아청소년과, [2]한림대학교 강남성심병원 소아청소년과, [3]한양대학교병원 소아청소년과

Serum leptin levels correlate with bronchial hyper-responsiveness to mannitol in asthmatic children

Jung-Kyung Yoo[1], Jae Young Shin[2], Jueng-Sup You[1], Soo-In Jeong[1], Joon-Sup Song[1], Seong Yang[1], Il-Tae Hwang[1], Ha-Baik Lee[3], Hey-Sung Baek[1]

[1]Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Seoul; [2]Department of Pediatrics, Hallym University Kangnam Sacred Heart Hospital, Seoul; [3]Department of Pediatrics, Hanyang University Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: Epidemiological data indicate that obesity is a risk factor in asthma, however effects related to obesity and adipokines on airway inflammation and bronchial hyper-responsiveness (BHR) have not yet been demonstrated in the human airway. The aim of this study was to investigate the relationship between serum adipokine levels and BHR to mannitol in asthmatic children.
Methods: Serum adipokine levels were measured and pulmonary function tests were perfomed: baseline, postbronchodilator inhalation, methacholine inhalation, and mannitol inhalation. The response to mannitol was expressed as the dose causing a 15% decrease in forced expiratory volume in one second (FEV_1) (PD_{15}), and as the response-dose ratio (RDR) (% fall in FEV_1/cumulative dose).
Results: Sixty-nine prepubertal children between the ages of 6 and 10 years were participated in the study. They comprised asthmatic children (n=40) and healthy (n=29). Twenty-two subjects (55.5%) with asthma had a positive mannitol bronchial provocation test (BPT) result. The body mass index (BMI) was higher in those asthmatics with positive mannitol BPTs than in asthmatics with negative mannitol BPTs and in the control group (19.30 kg/m^2 vs. 17.60 kg/m^2 vs. 17.93 kg/m^2, P=0.035, P=0.046). Serum leptin levels were also significantly higher in asthmatics with positive mannitol BPTs than in asthmatics with negative mannitol BPTs and in the control group (10.58 ng/mL vs. 5.49 ng/mL vs. 6.75 ng/mL, P=0.002, P=0.016). Leptin values were significantly associated with a PD_{15} (r=–0.498, P=0.022) and RDR to mannitol (r=0.346, P=0.033) in asthmatic children after adjustment for BMI.
Conclusion: Serum leptin levels were significantly associated with BHR to mannitol in asthmatic children. *(Allergy Asthma Respir Dis 2014;2:30-37)*

Keywords: Asthma, Leptin, Mannitol, Bronchial hyper-responsiveness, Child, Obesity

서 론

기관지 과민성은 천식의 임상적 특징으로 기관지가 수축제에 의해 쉽게 좁아지는 민감도의 증가를 가리킨다.[1)] 기관지 과민성을 측정하기 위한 기관지유발검사에 사용되는 자극제는 메타콜린이나 히스타민과 같은 직접 자극제와 운동, 만니톨 등의 간접 자극제가 있다. 메타콜린은 기관지 평활근 수용체를 직접 자극하여 기관지 수축을 유도하지만 만니톨과 같은 간접 자극제(운동, 고장성 식염수, adenosine monophosphate)는 비만 세포 등을 자극하여 염증 매개물질들을 분비하고 이들 물질들이 강력한 기관지 수축제로 작용하여 기관지 평활근의 수축을 일으켜 기관지 내경의 감소를 유발한다.[2)]

비만이 기관지 과민성의 유병률에 미치는 영향은 아직 밝혀지지 않았다. 비만과 기관지 과민성과의 관계를 밝힌 연구들은 서로 상

Correspondence to: Hey-Sung Baek
Department of Pediatrics, Hallym University Kangdong Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, 150 Seongan-ro, Gangdong-gu, Seoul 134-701, Korea
Tel: +82-2-2224 -2251, Fax: +82-2-482-8334, E-mail: paviola7@hanmail.net
• This work was supported by a grant from the 2011 MSD Research Grant Award, The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease.
Received: July 12, 2013 Revised: August 26, 2013 Accepted: August 27, 2013

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/).

www.kci.go.kr

이한 결과를 보고하였는데 몇몇 연구들은 비만이 메타콜린 기관지 과민성의 위험인자라고 보고하였고,[3,4] 다른 연구들은 체질량지수(body mass index, BMI) 증가에 따른 메타콜린 기관지 과민성의 증가가 없다고 보고하였다.[5,6] 하지만 기관지유발검사에 사용되는 수축제로 운동을 시행한 연구들은 모두 일관되게 운동유발 기관지 과민성(exercise-induced bronchoconstriction)이 비만을 동반한 천식 환자에서 비만을 동반하지 않은 천식 환자보다 빈도가 높다는 것을 보고하였다.[7-9] 비만과 기관지 과민성과의 연관성을 연구한 연구들 중에서 기관지유발검사 수축제로 만니톨을 사용한 연구는 아직 보고된 적이 없다.

백색 지방(white adipose tissue)은 렙틴, 아디포넥틴, resistin, interleukin (IL) 6, IL-9, IL-18, tumor necrosis factor alpha (TNF-α), plasminogen activator inhibitor 1, eotaxin, vascular endothelial growth factor, monocyte chemotactic protein-1을 포함한 다양한 proinflammatory adipokines을 분비한다.[10-12] 렙틴과 아디포넥틴은 면역반응과 염증 매개물질로서 천식과 알레르기 발생에 역할을 한다고 알려져 있다.[13] 동물실험에서는 비만과 adipokines이 기관지 과민성, 기관지 염증, 알레르기반응을 증가시키는 것이 증명되었으나[14-16] 사람의 기관지에서는 렙틴의 기관지 염증과 기관지 과민성에 대한 역할이 아직 밝혀지지 않았다. 렙틴과 기관지 과민성을 연구한 이전 연구들은 모두 기관지유발검사에 사용되는 수축제로 메타콜린을 사용하였다.[17,18] 메타콜린과 운동에 의한 기관지 수축 기전은 다르므로 우리는 이전 연구에서 기관지유발검사에 사용되는 수축제로 운동을 시행하였고 혈청 렙틴이 소아 천식 환자에서 운동유발 기관지 과민성과 유의한 상관관계가 있음을 보고하였다.[9]

비만이 운동유발 기관지 수축과 관련성이 있으므로 메타콜린과 같은 직접 자극제에 의한 것보다 만니톨과 같은 간접 자극제에 의한 기관지 수축과 비만관련 인자들이 연관성이 더 많을 것으로 보고 우리는 혈청 adipokine이 만니톨 기관지 과민성 양성인 천식 소아 환자군에서 만니톨 기관지 과민성이 음성인 천식 소아 환자군보다 높고 만니톨에 의한 기관지 과민성과 상관관계를 보일 것이라고 가정하였다. 이에 본 연구는 천식 소아에서 혈청 adipokine과 만니톨에 의한 기관지 과민성과의 관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

연구 대상자는 한림대학교 강동성심병원에 내원한 6세에서 10세 사이의 사춘기 이전 소아로 천식 환아 42명, 건강한 대조군 39명을 대상으로 하였다(Table 1). 이들의 성별, 나이, 체중, BMI를 측정하고, 알레르기질환 병력과 가족력, 흡입용 스테로이드 약제 사용경력을 조사하였다. 비만은 신장과 체중을 측정 계산한 BMI를 성별, 연령별로 비교하여 95백분위수 이상으로 하였다. 천식 환자는 최근 6개월부터 2년 사이 새롭게 천식으로 진단된 환자를 대상군으로 하였고 천식의 진단은 The Global Initiative for Asthma (GINA) 가이드라인에 따라 만성 기침, 호흡곤란, 천명 등의 전형적인 천식 증상과 병력을 토대로 하여, 폐 기능검사와 메타콜린 기관지유발시험의 결과를 추가하여 확정하였다. 즉 임상적으로는 기침, 천명과 숨찬 증상이 기관지 확장제 투여 후 소실되고 최대호기속도와 기관지 확장반응(bronchodilator responsiveness, BDR)에 의한 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV_1)치가 12% 이상 상승하거나 메타콜린 흡입 기관지유발시험 결과 흡입한 후 FEV_1이 기저치의 FEV_1보다 20% 감소할 때의 메타콜린 농도(PC_{20})가 16 mg/mL 미만일 때를 천식으로 진단하였다.[19] 천식의 중등도 평가는 증상과 약제용량, 약제반응, 폐 기능검사치를 기초로 GINA 가이드라인에 따라 간헐성 천식, 경증 지속성 천식, 중등도 지속성 천식, 중증 지속성천식으로 분류하였다. 천식 조절의 정도는 주간 증상과 일상 생활에서의 활동의 제한, 야간 증상과 그로 인한 수면 장애, 속효성 증상완화제의 사용횟수, 폐 기능, 발작횟수 등을 근거로 조절됨(controlled), 부분적으로 조절됨(partially controlled), 조절 안됨(uncontrolled)으로 분류하였고 부분적으로 조절된 천식, 조절 안된 천식 소아는 연구 대상에서 제외하

Table 1. Characteristics of the subjects included in the study.

Characteristic	Asthmatics (n=40)	Healthy controls (n=29)	*P*-value*
Age (yr)	8.7±1.6	8.6±1.5	0.873
Body mass index (kg/m^2)	18.12±1.86	17.93±2.18	0.084
Obese (%)	27.5	13.3	0.059†
Male sex (%)	65.0	62.1	0.428†
Total IgE (IU/mL)	315.8 (175.9–827.5)	67.3 (55.4–102.4)	<0.001
PB eosinophil (/mL)	595.75±409.26	203.3±115.0	<0.001
ECP (ng/mL)	31.1 (17.4–57.6)	6.3 (5.1–13.4)	<0.001
eNO (ppb)	20.5 (13.5–35.5)	12.3 (10.0–15.3)	0.001
Baseline			
FEV_1 (pred %)	82.17±11.54	99.6±9.6	<0.001
FVC (pred %)	90.53±9.21	104.0±8.2	0.016
FEV_1/FVC ratio	0.833±0.068	0.960±0.051	<0.001
Postbronchodilator			
ΔFEV_1 (pred %)	9.6±8.2	2.8±6.2	<0.001
RDR (%/mg)	0.031 (0.012–0.114)	0.009 (0.007–0.011)	<0.001
PC_{20} (mg/mL)	2.49 (0.76–4.43)	NA	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation or geometric mean (interquartile range) unless otherwise indicated.
IgE, immunoglobulin E; PB, peripheral blood; ECP, eosinophilic cationic protein; eNO, exhaled nitric oxide; pred %, predicted %; FEV_1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced expiratory volume; PD_{15}, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV_1; NA, not applicable; RDR, response-dose ratio (% fall in FEV_1/cumulative dose of mannitol); PC_{20}, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV_1.
*Mann-Whitney test. †Chi-square test.

www.kci.go.kr

였다. 천식 환자군에서 최근 6개월 동안 경구용 스테로이드 치료를 필요로 하는 급성 천식 악화를 경험하였거나 입원 치료를 받은 소아, 14일 이내에 감염성 질환이 있었던 소아는 제외하였다. 건강한 대조군은 건강 검진이나 예방접종을 위해 내원한, 천명이나 알레르기비염, 아토피 피부염, 두드러기, 식품알레르기 및 다른 만성 질환의 과거력이 없으면서 최근 2주간 호흡기 감염의 병력이 없는 건강한 소아청소년을 대상으로 하였다. 건강한 대조군에서 피부시험에서 1개 이상의 알레르겐에 양성을 보이거나 메타콜린 기관지에서 양성인 소아는 대상군에서 제외하였다

2. 방법

본 연구는 30일간의 관찰 기간 후 세 번 방문하도록 하였다. 관찰 기간 동안 대상 천식 환자들은 천식 유지 치료를 중지하였고 유지 요법을 다시 필요로 하는 천식 악화 증상을 경험한 환자들은 제외하였다. 첫 번째 방문에서는 방문 전 10시간 금식 후 피부반응시험, 혈액검사, 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)를 측정하고 폐 기능검사와 기관지 확장반응(BDR)을 시행하였다. 두 번째와 세 번째 방문에서는 같은 시간에 1주일 간격을 두고 각각 메타콜린 기관지유발검사와 만니톨 기관지유발검사를 실시하였다. 만니톨 유발시험에서 만니톨 흡입 후 만니톨 축적 흡입량이 FEV_1이 기저치에 비해 15% 감소를 일으키는 용량을 PD_{15}라 정의하였고 PD_{15}가 635 mg 미만일 때를 만니톨 기관지 과민성 양성으로 분류하였다. 모든 과정은 한림대학교 강동성심병원 임상연구 심의위원회 승인을 받았다.

3. 폐 기능검사와 메타콜린 기관지유발시험

기본 폐 기능검사는 미국 흉부학회(American Thoracic Society)[19]의 기준에 따라 Masterlab spirometer (Jaeger Co., Freiburg, Germany)로 시행하고 최대호기속도와 FEV_1 수치는 3회 이상 측정한 값 중 가장 높은 수치를 택하였다. 기관지 확장반응은 정량식 흡입기로 0.2-mg salbutamol sulfate (Ventolin, GlaxoSmithKline, Middlesex, UK) 흡입 후 15분 후에 FEV_1이 기저치에 대한 백분율 변화로 표시하였다. 메타콜린 흡입에 의한 기관지유발시험은 Chai 등[20]의 방법을 변형하여 시행하였다. 이를 기술하면, 등장성 식염수로 초기 흡입 후 측정치를 기저치로 정하고 메타콜린을 완충 식염수를 이용하여 각 농도(0.075, 0.15, 0.31, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하였고, dosimeter (Masterlab, Jaeger Co.)를 사용하여 메타콜린 희석액을 낮은 농도부터 증가시켜 흡입하였다. 0.6초 동안 5회 흡입하고, 90초 후 2회 측정한 FEV_1 중 높은 수치를 결과로 채택하였다. 검사 중 FEV_1이 기저치의 20% 이상 감소하였을 때는 검사를 중단하였다. 이때 PC_{20}가 16.0 mg/mL 이하인 경우를 유의한 기관지 과민성을 가진 천식으로 분류하여 포함하였다.

4. 만니톨 기관지유발시험

만니톨 분말(Aridol, Pharmaxis Ltd., Frenchs Forest, Australia)을 가이드라인에 따라 사용하였다.[21] 용량은 0 (empty capsule acting as a placebo), 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg 만니톨을 사용하였다. 80 mg, 160 mg 용량은 40 mg capsule을 연이어 들이마시는 방법으로 흡입하였다. 각각의 용량 흡입 60초 후 3번의 FEV_1을 측정하여 최대치를 FEV_1으로 기록하였고 각각의 만니톨을 흡입 후 0 mg capsule흡입할 때에 대한 FEV_1의 백분율 감소로 계산하였다. 천식 환자의 경우 FEV_1이 기저치에 비해 15% 감소할 때, 정상인의 경우 흡입 총 축적 용량이 635 mg 도달하면 중단하였다. FEV_1이 기저치에 비해 15% 감소하는 용량을 PD_{15}라 하고 기관지 과민성의 index로 하였다. FEV_1 측정을 유발시험 시작 후 5분 후부터 측정하여 10분 간격으로 90분 후까지 측정하였다. 만니톨에 대한 반응은 PD_{15}, 만니톨에 대한 용량 반응 비(response-dose ratio, RDR) (% fall in FEV_1/cumulative dose)로 표시하였다.

5. 호기산화질소 측정

호기산화질소(FeNO)의 측정은 미국호흡기학회와 유럽호흡기학회에서 소아를 위해 추천한 방법인 on-line single breath technique을 이용한 호기 NO analyzer (Niox Mino, Aerocrine, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다.[22]

6. 혈청 렙틴, 아디포넥틴, 알레르기검사

효소면역측정법(enzyme-linked immunosorbent assay)에 의한 혈액 내 렙틴(최소 측정치 7.8 pg/mL; R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), 아디포넥틴(최소 측정치 0.246 ng/mL; R&D Systems) 그리고 IL-6 (최소 측정치 1.6 pg/mL; R&D Systems), TNF-α (최소 측정치 7.8 pg/mL; R&D Systems)를 제조회사의 추천 방법에 따라 각각 측정하였다.[23]

기본 알레르기검사로서 혈청 총 IgE치, 말초혈액 호산구 수와 혈청 호산구 음이온단백(eosinophil cationic protein)을 측정하였다. 모든 대상자들은 흔한 흡입성 알레르겐 집먼지진드기 2종(*Dermatophagodes pteronyssinus, Dermatophagodes farinae*), 개 상피와 고양이 상피, 자작나무(Birch), 돼지풀, 곰팡이 1종(alternaria) (Allergopharma, Reinbek, Germany)에 대한 피부단자시험을 하였다. 피부시험 결과는 알레르겐에 의한 팽진(wheal)의 장경과, 장경의 중간 지점에서 수직으로 교차하는 지점에서의 단경을 측정하여 이들을 평균한 값을 팽진의 크기로 정의하였고, 팽진이 3 mm 이상이면서 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 하여 한 가지 이상의 항원에 양성을 보인 경우를 아토피 양성으로 판정하였다.

7. 통계 분석

통계적 분석은 PASW ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을

www.kci.go.kr

이용하였다. 두 군 간의 비교에서 연속형 변수는 정규분포를 따르지 않아 Mann-Whitney검사로 분석하였다. 측정치는 정규분포를 따르는 경우평균±표준편차, 정규분포를 따르지 않는 경우 중앙값(사분위범위)으로 표현하였다. 사후 분석으로는 Tamhane test를 수행하였다. 범주형 변수는 chi-square test를 수행하였고 number (%)로 표현하였다. 렙틴과 폐 기능, 메타콜린 PC_{20}, 만니톨 PD_{15}, 만니톨에 대한 용량 반응 비(RDR to mannitol)와의 연관성은 BMI를 보정하여 partial correlation coefficient를 구하였다. 렙틴과 만니톨 기관지 과민성과의 관계는 로지스틱 회귀분석으로 분석하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. 대상자의 특징, 폐 기능과 기도과민성

전체 81명의 소아가 등록되었는데 천식 환아 42명 중 유지 치료를 중지하는 30일간의 관찰 기간 중 2명이 증상 악화를 경험하여 총 40명의 천식 환아가 연구에 포함되었다. 중도 탈락한 환자군은 연구에 참여한 천식 환자군과 평균 연령, 아토피, 흡입용 코티코스테로이드 사용은 유의한 차이가 없었다. 연구에 포함된 40명의 천식 소아 중 22명이 만니톨 기관지 과민성 양성(positive mannitol BPT group)이었고 18명이 만니톨 기관지 과민성 음성(negative mannitol BPT group)이었다. 연구에 포함된 천식 소아 중 연구시작 전 메타콜린 양성이었으나 현재 조절이 잘 되면서 두 번째 방문에서 시행한 메타콜린 기관지 과민성 검사에서 음성이 나온 환자들은 없었으며 첫 번째 방문에서 천식군에서 85%에서 기관지 확장반응 양성이었고 두 번째 방문에서 천식군에서 97.5%가 메타콜린 양성이었다. 기관지 확장반응치와 메타콜린 PC_{20}은 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 동반 유무에 따른 유의한 차이가 없었다. 건강한 대조군으로 등록된 39명 중 첫 번째 방문에서 8명이 피부시험에서 1개 이상의 알레르겐에 양성을 보여 대상군에서 제외되었고, 두 번째 방문에서 2명이 메타콜린 기관지과민성 검사에서 양성을 보여 대상군에서 제외되어 총 29명의 소아가 건강한 대조군으로 포함되었다. 천식의 중등도는 GINA 가이드라인에 따라 40명의 천식 환자 중 경증 간헐성 천식 8명(만니톨 기관지 과민성 양성군 3명, 만니톨 기관지 과민성 음성군 5명), 경증 지속성 천식 18명(만니톨 기관지 과민성 양성군 10명, 만니톨 기관지 과민성 음성군 8명), 중등도 지속성 천식 14명(만니톨 기관지 과민성 양성군 9명, 만니톨 기관지 과민성 음성군 5명)이었다. 두 천식군 간에 천식의 중등도, 평균 연령, 성별, 아토피, 흡입용 코티코스테로이드 사용은 유의한 차이가 없었다(Table 2). BMI는 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 음성 천식군과 정상 대조군(19.36 ± 3.39 kg/m^2 vs. 17.60 ± 2.49 kg/m^2 vs. 17.93 ± 2.18 kg/m^2)보다 각각(P = 0.035, P = 0.046) 통계적으로 유의하게 높았다. 비만인 비율은 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 음성 천식군과 정상대조군(40.9% vs. 11.1%, vs. 13.3%)에 비하여 각각(P = 0.030, P = 0.038) 통계적으로 유의하게 높았다. 알레르기 지표로서 혈청 총 IgE (315.8 IU/mL [175.9–827.5 IU/mL] vs. 67.3 IU/mL [55.4–102.4 IU/mL], P < 0.001) (Table 1), 말초혈액 호산구(595.75 ± 409.26/mL vs. 203.3 ± 115.0/mL, P < 0.001) (Table 1)는 정상 대조군에 비해 천식군에서 의미 있게 높았으며 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 동반 유무에 따른 차이는 없었다(412.3 IU/mL [181.3–1021.6 IU/mL] vs. 259.6 IU/mL [55.4–406.7 IU/mL], P = 0.284) (Table 2), (659.2 ± 397.7 /mL vs. 491.4 ± 305.7/mL, P = 0.121) (Table 2). 호산구 음이온 단백(42.75 ng/mL [20.4–91.2 ng/mL] vs. 28.1 ng/mL [18.4–34.16 ng/mL] vs. 6.3 ng/mL [5.1–13.4 ng/mL], P = 0.024,

Table 2. Characteristics of the asthmat subjects

Characteristic	Asthmatics		P-value*
	Positive mannitol BPT (n = 22)	Negative mannito BPT (n = 18)	
Age (yr)	8.7 ± 1.7	8.8 ± 1.7	0.685
Body mass index (kg/m^2)	19.36 ± 3.39	17.60 ± 2.49	0.035
Obese (%)	40.9	11.1	0.030
Male sex (%)	68.2	61.1	0.587†
Prior ICS use (%)	45.5	44.4	0.768†
Atopy (%)	81.8	77.8	0.642†
Asthma severity			
Mild intermittent (%)	13.6	27.8	0.237
Mild persistent (%)	45.5	44.4	0.601
Moderate (%)	40.9	27.8	0.298
Total IgE (IU/mL)	412.3 (181.3–1021.6)	259.6 (55.4–406.7)	0.284
PB eosinophil (/mL)	659.2 ± 397.7	491.4 ± 305.7	0.121
ECP (ng/mL)	42.75 (20.4–91.2)	28.1 (18.4–34.16)	0.024
eNO (ppb)	23.5 (11.5–36.5)	16.5(11.3–22.5)	0.039
Baseline			
FEV_1 (pred %)	80.1 ± 10.1	84.3 ± 13.5	0.069
FVC (pred %)	86.9 ± 10.8	91.9 ± 10.11	0.169
FEV_1/FVC ratio	0.828 ± 0.072	0.846 ± 0.064	0.060
Postbronchodilator			
ΔFEV_1 (pred %)	10.3 ± 10.2	8.4 ± 8.3	0.279
PD_{15} (mg)	183.89 (90.27–493.55)	NA	NA
RDR (%/mg)	0.083 (0.045–0.167)	0.012 (0.010–0.019)	< 0.001
PC_{20} (mg/mL)	1.94 (0.64–4.38)	2.68 (0.94–5.06)	0.408

Values are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range) unless otherwise indicated.
ICS, inhaled corticosteroid; IgE, immunoglobulin E; PB, peripheral blood; ECP, eosinophilic cationic protein; eNO, exhaled nitric oxide; pred %, predicted %; FEV_1, orced expiratory volume in one second; FVC, forced expiratory volume; NA, not applicable; PD_{15}, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV_1; RDR, response-dose ratio (% fall in FEV_1/cumulative dose of mannitol); PC_{20}, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV_1.
*Post hoc pair-wise comparisons were conducted using Tamhane tests. †Chi-square test.

www.kci.go.kr

$P<0.001$) (Tables 1, 2)과 호기산화질소는(23.5 ppb [11.5–36.5 ppb] vs. 16.5 ppb [11.3–22.5 ppb] vs. 12.3 ppb [10.0–15.3 ppb], $P=0.039$, $P<0.001$) (Tables 1, 2) 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 각각 만니톨 기관지 과민성 음성 천식군과 건강 대조군보다 통계적으로 유의하게 높았다(Table 1).

폐 기능검사 중 FEV_1 (80.1% ± 10.1% vs. 84.3% ± 13.5%, $P=0.069$) (Table 2), FEV_1/forced vital capacity (FVC) (0.828 ± 0.072 vs. 0.846 ± 0.064, $P=0.060$) (Table 2), 기관지 확장반응치 (10.3% ± 10.2%, 8.4% ± 8.3%, $P=0.27$) (Table 2)와 PC_{20} (1.94 mg/mL [0.64–4.38 mg/mL] vs. 2.68 mg/mL [0.94–5.06 mg/mL], $P=0.408$) (Table 2)은 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 동반 유무에 따른 유의한 차이가 없었으며 FEV_1 (82.17% ± 11.54%, vs. 99.6% ± 9.6%, $P<0.001$) (Table 1), FVC (90.53% ± 9.21% vs. 104.0% ± 8.2%, $P=0.016$) (Table 1), FEV_1/FVC (0.833 ± 0.068 vs. 0.960 ± 0.051, $P<0.001$) (Table 1)는 정상 대조군에 비해 천식군에서 의미 있게 낮았고 기관지 확장반응은(9.6% ± 8.2% vs. 2.8% ± 6.2%, $P<0.00$) (Table 1) 의미 있게 높았다. 만니톨에 대한 용량 반응 비(RDR to mannitol)는 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 음성 천식군에 비해 유의하게 높았다(0.083 [0.045–0.167] vs. 0.012 [0.010–0.019], $P<0.0001$) (Table 1).

Table 3. Serum leptin and adiponectin levels of the study subjects

	Asthmatics		Healthy controls (n=29)	*P*-value*
	Positive mannitol BPT (n=22)	Negative mannitol BPT (n=18)		
Leptin (ng/mL)	10.58±6.18†,‡	5.49±8.53	6.75±4.00	0.016
Adiponectin (μg/mL)	9.63±3.35	13.60±7.95	12.26±5.38	0.220

Values are presented as mean±standard deviation.
BPT, bronchial provocation test.
*Kruskal-Wallis test. †,‡Post hoc pair-wise comparisons were conducted using Tamhane tests. †$P<0.05$ vs. asthmatics with negative mannitol BPT. ‡$P<0.05$ vs. healthy.

2. 렙틴과 아디포넥틴

혈청 렙틴은 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 음성 천식군과 정상대조군(10.58 ± 6.18 ng/mL vs. 5.49 ± 8.53 ng/mL, vs. 6.75 ± 4.00 ng/mL, $P=0.002$, Table 2)보다 각각 ($P=0.002$, $P=0.016$) 유의하게 높았다. 혈청 아디포넥틴은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 3). 혈청 혈중 렙틴 농도는 BMI와 의미 있는 양의 상관관계를 보였고($r=0.770$, $P=0.001$) 혈청 아디포넥틴은 BMI ($r=0.627$, $P=0.001$)와 의미 있는 음의 상관관계를

Table 4. Correlation coefficients between serum leptin levles and lung function or markers of atopy

Variable	Serum leptin (ng/mL)	
	r	*P*-value
FEV_1 (pred %)	–0.249	0.116
FVC (pred %)	–0.216	0.175
FEV_1/FVC ratio	–0.410	0.038*
Methacholine PC_{20} (mg/mL)	–0.376	0.059
Exhaled nitric oxide (ppb)	0.303	0.054
Total IgE (IU/mL)	0.068	0.686
PB eosinophil (/mL)	0.271	0.091
ECP (ng/mL)	0.597	0.102

eNO, total IgE, and ECP were log-transformed.
FEV_1, orced expiratory volume in one second; FVC, forced expiratory volume; pred %, predicted %; PC_{20}, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV_1; IgE, immunoglobulin E; PB, peripheral blood; ECP, eosinophilic cationic protein.
*$P<0.05$ Pearson correlation.

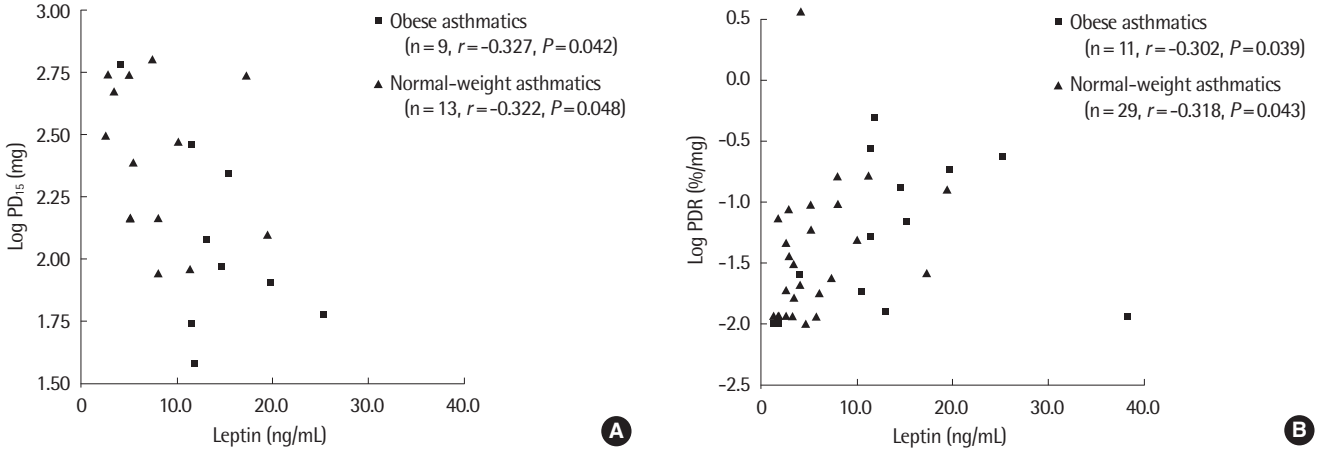


Fig. 1. Relationship between serum leptin and PD_{15} and RDR to mannitol in children with asthma. (A) Serum leptin levels were significantly related to PD_{15} ($r=-0.498$, r=partial correlation coefficient adjusted for BMI, $P=0.022$) in both obese (n=9, $r=-0.327$, $P=0.042$) and normal-weight asthmatics (n=13, $r=-0.322$, $P=0.048$). (B) Serum leptin levels were significantly related to RDR to mannitol ($r=0.346$, r=partial correlation coefficient adjusted for BMI, $P=0.033$) in both obese (n=11, $r=-0.302$, $P=0.039$) and normal-weight asthmatics (n=29, $r=-0.318$, $P=0.043$). PD_{15}, cumulative provocative dose causing a 15% fall in FEV_1; RDR, response-dose ratio (% fall in FEV_1/cumulative dose of mannitol); FEV_1, orced expiratory volume in one second; BMI, body mass index.

www.kci.go.kr

Table 5. Odds ratios for association between sex, age, BMI, atopy, adipokines and BHR to mannitol

Variable	Unadjusted OR (95% CI)	*P*-value	Adjusted OR* (95% CI)	*P*-value
Sex	–0.786 (–9.412–7.839	0.855	1.294 (0.112–14.939)	0.836
Age	1.477 (–0.583–3.536)	0.157	0.886 (0.558–1.405)	0.886
BMI	1.152 (0.027–2.277)	0.025	0.844 (0.602–1.183)	0.324
Atopy	9.688 (0.910–18.466)	0.031	0.421 (0.082–2.162)	0.299
Leptin	4.613 (1.480–7.746)	0.005	1.211 (1.020–1.438)	0.028
Adiponectin	–0.380 (–0.688–0.071)	0.017	0.882 (0.868–1.129)	0.256

BMI, body mass index; BHR, bronchial hyper-responsiveness; OR, odds ratio; CI, confidence interval.
*Adjustment for sex, age, BMI, atopy and adipokine levels.

보였다.

3. 렙틴과 폐 기능, 메타콜린, 호기산화질소, 아토피 표지와의 관계

FEV_1/FVC 비율은 혈청 렙틴과 의미 있는 음의 상관관계를 보였고($r=-0.410$, $P=0.038$) 메타콜린 PC_{20}, 호기산화질소, 아토피 표지와는 상관관계를 보이지 않았다(Table 4).

4. 렙틴과 만니톨 기관지 과민성과의 관계

BMI 보정 후에 혈청 렙틴은 PD_{15}와 의미 있는 음의 상관관계를 보였고($r=-0.498$, $P=0.022$) 만니톨에 대한 용량 반응 비(RDR to mannitol)와는 의미 있는 양의 상관관계를 보였다($r=0.346$, $P=0.033$). 또한 만니톨 기관지 과민성 양성 천식 환아 22명 중 비만을 동반한 천식 환아 9명과($r=-0.327$, $P=0.042$) 비만을 동반하지 않은 13명($r=-0.322$, $P=0.048$) 모두에서 렙틴은 PD_{15}와 의미 있는 연관성을 보였고(Fig. 1A) 총 대상 천식 환아 40명 중 비만을 동반한 천식 환아 11명과($r=0.302$, $P=0.039$) 비만을 동반하지 않은 29명($r=0.318$, $P=0.043$) 모두에서 혈청 렙틴은 만니톨에 대한 용량 반응 비(RDR to mannitol)와 의미 있는 상관관계를 보였다(Fig. 1B). 만니톨 기관지 과민성 양성일 보정 교차비(adjusted odd ratio)는 혈청 렙틴이 높을수록 증가하였다(Table 5).

고 찰

본 연구에서 혈청 렙틴은 만니톨 기관지 과민성 양성 천식군에서 만니톨 기관지 과민성 음성 천식군보다 의미 있게 높았고 만니톨에 의한 기관지 과민성과 유의한 상관관계를 보였다.

기관지유발검사에 이용되는 간접수축제로 운동, eucapnic voluntary hyperpnoea, 고장성 생리식염수와 만니톨이 있으며 이러한 간접수축제를 이용한 유발검사는 모두 비만 세포의 프로스타글란딘, 류코트리엔, 히스타민 분비와 관련 있다. 만니톨 유발시험은 간접 기관지유발시험으로 분말로 제조된 만니톨을 흡입함으로써 기도 내 삼투압을 증가시킨다. 이러한 과정은 기도 내 염증 세포로부터 화학매개체를 유도하여 결과적으로 기관지 수축을 일으키게 된다. 이 방법은 간접 기관지유발시험을 세계적으로 표준화 하는 데 기여하고 있다.[24,25] 만니톨 유발시험에서 비만 세포를 비롯한 기도 내 염증 세포로부터 프로스타글란딘 D_2와 류코트리엔 E_4가 분비 된다.[2,26] 비록 간접 수축제에 의한 기관지 과민성은 객담에서 호산구 증가와 종종 관련 있지만 항상 호산구가 증가해 있는 것은 아니다. 이는 비만 세포가 가장 중요한 화학 매개체의 근원이기 때문이다.

지금까지 여러 역학 연구들이 천식과 비만의 유병률이 동반되어 증가하는 것을 보고하였다.[27] 많은 연구들이 천식과 비만의 연관성을 제시하였지만[27-29] 아직까지 비만과 천식 사이의 연관성에 대하여 분명하게 설명할 수 있는 자료는 없다. 비만은 전신 염증과 관련 있으며[30,31] 대식 세포[32]와 비만 세포는[33] 비만한 사람들의 지방조직에서 증가되어 있다. 비만 세포는 알레르기반응과 연관성이 있음이 알려져 왔는데 최근의 연구들은 비만 세포가 IL-6, TNF-α, IL-1β[34] 등과 같은 염증 매개 물질들을 분비함으로써 식이로 유발한 비만에 기여한다고 보고하였다. 비만 식이를 한 쥐에게 비만 세포 결핍을 유도하면 체중과 혈청 렙틴이 감소함이 밝혀졌다.[34] Mito 등[35]은 비만한 쥐의 기관 점막에서 비만 세포가 증가하여 있음을 보고하였고 다른 연구에서는 쥐의 지방조직에서 5-lipoxygenase activating protein 표현이 증가함을 보고하였다.[36] 이는 활성화된 비만 세포로부터 많은 양의 류코트리엔 합성과 분비가 이루어져 궁극적으로 기관지 과민성을 일으킬 수 있음을 시사한다. Johnston 등[16]은 ovalbumin으로 감작된 비만한 쥐가 ovalbumin-induced airway responsiveness가 증가함을 보였는데 이러한 반응은 T_H2 cytokine, 호산구 염증과 관련이 없으며 비만 세포나 류코트리엔과 관련이 있을 가능성을 제시하였다.[16,29] 비만이 천식 발현에 기여하는 기전으로 렙틴이 제시되고 있는데 Shore 등[14]은 동물실험에서 렙틴 처리를 하면 allergen-induced BHR이 증폭됨을 보였는데 이는 호산구 유입이나 T_H2 cytokine expression과는 관련성을 보이지 않았다. Taildeman 등[37]은 사람의 폐 조직에서 비만 세포에 렙틴 수용체가 있음을 보였고 이는 렙틴이 사람 폐 조직의 비만 세포에 작용하여 paracrine and/or autocrine 면역 조절 기능을 할 수 있음을 제시하였다. 만니톨 기관지 과민성 유발검사 동안 비만 세포 활성화와 류코트리엔 분비가 일어나는데[2] 이는 비만 천식 환자에서 높은 농도의 렙틴이 비만 세포를 활성화시키고 만니톨 유발시험 동안 만니톨 기관지 과민성을 증가시킬 수 있는 가설을 제시한다. 운동 기관지 유발검사 동안에도 비만 세포 활성화와 류코트리엔 분비가 일어나며[38] 본 연구자들은 이전 연구에서도 렙틴이 높은 소아들에서 운동에 의한 기관지유발검사를 실시하였을 때 렙틴이 낮은 소아들보다 높은 소아에서 운동유발 기관지 과민성이 증가하였음을 확인하였다.[9] 따라서 렙틴과 운동 유발시험, 만니톨 유발시험과 유사한 결과를 보이는 것은 렙틴이 비만 세포 활성화와 류코트리엔 분비와

www.kci.go.kr

관련성이 있음을 시사하며 향후 렙틴과 기관지 과민성의 전후 관계를 밝히는 연구가 더 필요할 것이다."

Insulin-sensitizing hormone인 아디포넥틴은 비만에서 감소한다.[13] 실험 쥐에서 아디포넥틴은 알레르기성 기도염증과 기도과민성을 약화시켰다.[15] 하지만 본 연구에서 아디포넥틴 농도는 만니톨 기관지 과민성 양성군과 음성군 간에 유의한 차이가 없었으며 만니톨에 대한 기관지 과민성과 연관성이 없었다. 이러한 결과에 대한 이유는 아디포넥틴이 만니톨 유발시험 동안 비만 세포 활성화 및 활성화된 비만 세포로부터 류코트리엔의 방출과 관련이 없기 때문일 수 있을 것으로 생각된다.

천식이 없는 정상 대조군 환아 중 비만인 경우 렙틴이 증가하여 있지만 만니톨 기관지 과민성을 보이지 않은 것은 외부 자극에 대한 기관지 과민성이 천식의 특성이고 연구방법에서 정상 대조군 환자에서 메타콜린 기관지 과민성을 보인 대상을 제외하였기 때문으로 사료된다. 이러한 소견은 천식 환자에서 렙틴이 기관지 과민성을 synergistic manner로 증가시키는 것으로 사료되며 단지 비만만 있는 소아에서는 기관지 과민성이 없기 때문에 렙틴이 상승하여 있어도 만니톨 기관지 과민성이 음성일수 있을 것으로 생각된다. Shore 등[14]의 실험 쥐에서의 연구에서 증명된 바와 같이 렙틴은 천식 환자에서 만니톨 기관지 과민성을 증강시키는 역할을 할 가능성이 있다. 만니톨 양성 천식군은 만니톨 음성 천식군 및 정상 대조군에 비해 비만 비율, 렙틴, 만니톨 기관지 과민성에 뚜렷한 차이를 보였다. 만니톨 음성 천식군은 정상 대조군에 비해 비만 환자 비율, 렙틴과 아디포넥틴과 차이가 없으며 만니톨 기관지 과민성도 차이가 없었다. 하지만 총 IgE, 말초혈액 호산구 수, 호산구 음이온 단백, 호기산화질소, 폐 기능, 메타콜린 기관지 과민성에는 뚜렷한 차이가 있었다. 이는 비만과 천식과의 관계가 메타콜린 기관지 과민성, 호산구 염증보다는 만니톨과 같은 간접자극에 의한 기관지 과민성과 관계가 있을 것으로 사료된다.

PD_{15}으로 표현되는 만니톨 기관지 과민성은 흡입용 코티코스테로이드를 투여 받지 않는 천식 환자에서는 객담 내 호산구 수의 분율과 관련성이 있다.[39] 그러나 유의한 객담 내 호산구의 증가 없이도 만니톨에 대한 양성반응이 일어날 수 있는데[39] 이는 만니톨 반응의 primary mediator가 prostaglandin D_2이기 때문이고, prostaglandin D_2는 비만 세포로부터 기원한다.[40] 본 연구에서 혈청 호산구 음이온 단백과 호기산화질소는 만니톨 기관지 과민성 음성군보다 양성군에서 의미 있게 높았다. 그러나 만니톨 기관지 과민성과 혈청 호산구 음이온 단백과 호기산화질소 간에 유의한 관련성은 관찰되지 않았다. 또한 두 천식군 간에 말초혈액 호산구 수는 유의한 차이가 없었다.

천식의 염증과 기관지 과민성에 대한 adipokine 관련 효과에 연관된 기전에 관하여 해결되지 않은 많은 문제들이 있다. 본 연구의 단점은 대상수가 적었다. 저자들은 빈번한 천식 증상과 증상의 악화를 보이는 천식 환자군을 포함시키지 않았기 때문에, 본 연구의 소견이 poor asthma control에 어떻게 관련될 지에 대해 명확히 설명할 수 없다. 그러나 저자들이 아는 한, 본 연구는 천식 아동에서 혈청 렙틴과 만니톨 기관지 과민성과의 관련성을 본 최초의 환자 대조군 연구이다.

결론적으로, 저자들은 만니톨 기관지 과민성 음성인 천식군보다 만니톨 기관지 과민성 양성인 천식 소아군에서 혈청 렙틴이 더욱 높았으며 또한 만니톨 기관지 과민성과 유의하게 관련성이 있음을 발견하였다. 이는 비만 관련 렙틴이 메타콜린과 같은 직접 자극제에 의한 기관지 수축보다는 만니톨과 같은 간접 자극제에 의한 기관지 수축과 연관성이 더 많을 것을 시사한다.

REFERENCES

1. Hargreave FE, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer K, Juniper EF, et al. Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance. J Allergy Clin Immunol 1981; 68:347-55.
2. Brannan JD, Gulliksson M, Anderson SD, Chew N, Kumlin M. Evidence of mast cell activation and leukotriene release after mannitol inhalation. Eur Respir J 2003;22:491-6.
3. Litonjua AA, Gold DR. Asthma and obesity: common early-life influences in the inception of disease. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1075-84.
4. Sood A, Ford ES, Camargo CA Jr. Association between leptin and asthma in adults. Thorax 2006;61:300-5.
5. Bustos P, Amigo H, Oyarzun M, Rona RJ. Is there a causal relation between obesity and asthma? Evidence from Chile. Int J Obes (Lond) 2005; 29:804-9.
6. Schachter LM, Salome CM, Peat JK, Woolcock AJ. Obesity is a risk for asthma and wheeze but not airway hyperresponsiveness. Thorax 2001;56: 4-8.
7. del Rio-Navarro B, Cisneros-Rivero M, Berber-Eslava A, Espinola-Reyna G, Sienra-Monge J. Exercise induced bronchospasm in asthmatic and non-asthmatic obese children. Allergol Immunopathol (Madr) 2000;28: 5-11.
8. Lopes WA, Radominski RB, Rosario Filho NA, Leite N. Exercise-induced bronchospasm in obese adolescents. Allergol Immunopathol (Madr) 2009;37:175-9.
9. Baek HS, Kim YD, Shin JH, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Serum leptin and adiponectin levels correlate with exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 2011;107:14-21.
10. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. Thorax 2008;63:1018-23.
11. Jartti T, Saarikoski L, Jartti L, Lisinen I, Jula A, Huupponen R, et al. Obesity, adipokines and asthma. Allergy 2009;64:770-7.
12. Cypess AM, Lehman S, Williams G, Tal I, Rodman D, Goldfine AB, et al. Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. N Engl J Med 2009;360:1509-17.
13. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2005;115:911-9.
14. Shore SA, Schwartzman IN, Mellema MS, Flynt L, Imrich A, Johnston RA. Effect of leptin on allergic airway responses in mice. J Allergy Clin

www.kci.go.kr

Immunol 2005;115:103-9.
15. Shore SA, Terry RD, Flynt L, Xu A, Hug C. Adiponectin attenuates allergen-induced airway inflammation and hyperresponsiveness in mice. J Allergy Clin Immunol 2006;118:389-95.
16. Johnston RA, Zhu M, Rivera-Sanchez YM, Lu FL, Theman TA, Flynt L, et al. Allergic airway responses in obese mice. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:650-8.
17. Kim KW, Shin YH, Lee KE, Kim ES, Sohn MH, Kim KE. Relationship between adipokines and manifestations of childhood asthma. Pediatr Allergy Immunol 2008;19:535-40.
18. Jang AS, Kim TH, Park JS, Kim KU, Uh ST, Seo KH, et al. Association of serum leptin and adiponectin with obesity in asthmatics. J Asthma 2009; 46:59-63.
19. 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.
20. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 1975;56:323-7.
21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. Eur Respir J 2005;26:319-38.
22. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. Am J Respir Crit Care Med 2005;171:912-30.
23. Human IL-6 quantikine ELISA kit [Internet]. Minneapolis (MN): R&D systems; c2014 [cited 2011 Apr 30]. Available from: http://www.rndsystems.com/Products/D6050.
24. Brannan JD, Anderson SD, Perry CP, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, et al. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. Respir Res 2005;6:144.
25. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. Respir Res 2009;10:4.
26. Brannan JD, Gullikkson M, Anderson SD, Chew N, Seale JP, Kumlin M. Inhibition of mast cell PGD2 release protects against mannitol-induced airway narrowing. Eur Respir J 2006;27:944-50.
27. Ford ES. The epidemiology of obesity and asthma. J Allergy Clin Immunol 2005;115:897-909.
28. Beuther DA, Weiss ST, Sutherland ER. Obesity and asthma. Am J Respir Crit Care Med 2006;174:112-9.
29. Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. J Allergy Clin Immunol 2008;121:1087-93.
30. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. Annu Rev Immunol 2011;29:415-45.
31. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006; 444:860-7.
32. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante AW Jr. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. J Clin Invest 2003;112:1796-808.
33. Theoharides TC, Makris M, Kalogeromitros D. Allergic inflammation and adipocytokines. Int J Immunopathol Pharmacol 2008;21:1-4.
34. Liu J, Divoux A, Sun J, Zhang J, Clement K, Glickman JN, et al. Genetic deficiency and pharmacological stabilization of mast cells reduce diet-induced obesity and diabetes in mice. Nat Med 2009;15:940-5.
35. Mito N, Kitada C, Hosoda T, Sato K. Effect of diet-induced obesity on ovalbumin-specific immune response in a murine asthma model. Metabolism 2002;51:1241-6.
36. Back M, Sultan A, Ovchinnikova O, Hansson GK. 5-Lipoxygenase-activating protein: a potential link between innate and adaptive immunity in atherosclerosis and adipose tissue inflammation. Circ Res 2007;100:946-9.
37. Taildeman J, Perez-Novo CA, Rottiers I, Ferdinande L, Waeytens A, De Colvenaer V, et al. Human mast cells express leptin and leptin receptors. Histochem Cell Biol 2009;131:703-11.
38. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlen B, Larsen F, Eklund A, Kumlin M, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. Eur Respir J 1998;12:345-50.
39. Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. Clin Exp Allergy 2008;38:43-50.
40. Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. Chest 2010;138(2 Suppl):25S-30S.

www.kci.go.kr