

Unified Airway in ENT Field

Woo Yong Bae

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine, Dong-A University, Busan, Korea

이비인후과 영역에서 Unified Airway

배 우 용

동아대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received March 25, 2013

Accepted April 18, 2013

Address for correspondence

Woo Yong Bae, MD

Department of Otolaryngology-

Head and Neck Surgery,

College of Medicine,

Dong-A University,

26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,

Busan 602-715, Korea

Tel +82-51-240-5428

Fax +82-51-253-0712

E-mail doncamel@dau.ac.kr

Unified airway is that upper airway and lower airway are not a separate organ, but unified and interdependent organ and a model for explaining the inflammatory disorder in the respiratory tract. Allergic rhinitis, non-allergic rhinitis and rhinosinusitis are common inflammatory disorders that occur in the nasal cavity. These disorders occur separately or combinedly. They are also associated with lower airway diseases, especially asthma. This article will review that relationship between these disorders and treatment modalities as a concept of unified airway.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2013;56:623-6

Key Words Allergic rhinitis · Asthma · Rhinosinusitis · Unified airway.

서 론

이비인후과 영역에서 흔히 볼 수 있는 염증성 질환들로는 알레르기 비염, 비알레르기 비염, 부비동염을 들 수 있다. 이들 질환들은 각각 발생할 수도, 동반되어 발생할 수도 있다. 또한 하기도의 염증성 질환들과도 관련되어 있으며, 대표적인 질환으로는 천식을 들 수 있다. Unified airway란 상기도와 하기도는 각각 독립되어 있는 것이 아니라 서로 의존적인 통합된 단위라는 개념으로 기도에 발생하는 염증성 질환을 설명하는 모델이다.^{1,2)}

Unified airway의 가장 대표적인 질환은 알레르기 비염과 천식으로 2002년 ARIA guideline에서는 “비염이나 천식의 진단을 고려할 때, 상기도와 하기도에 대한 평가가 같이 이루어져야 한다.”라고 추천하였다.³⁾

알레르기 비염과 천식 외에도 최근에는 알레르기 비염과 비부비동염, 비부비동염과 천식과의 관계에 대해서도 많은 연구가 이루어지고 있다. 이렇듯 각각의 질환을 unified airway로 설명하는 근거는 이들 질환 중 하나가 먼저 발생하였을 때 다

른 질환의 유병률이나 동반 가능성이 높기 때문이다. 예를 들면 알레르기 비염 환자에서 비부비동염이 발생할 가능성이 높고, 천식 환자에서 알레르기 비염이 동반될 가능성이 높다. 또한 각 질환은 서로 비슷한 병태생리 기전을 가지고 있으며, 각 질환이 동반되어 있는 경우 한 질환의 치료가 다른 질환의 치료에 영향을 미칠 수 있다.^{1,3,4)}

본 종설에서는 알레르기 비염과 비부비동염, 천식을 unified airway 개념으로 서로의 연관성과 그 치료에 대해 기술해보고자 한다.

본 론

Unified airway와 관련된 기전

Unified airway와 관련된 기전에 대해 여러 연구들이 진행되었으며, 그 중에 대표적인 몇 가지 기전에 대해 살펴보겠다.⁵⁻⁸⁾

첫째, 비강은 흡입된 공기를 적절히 데워주고 여과시켜 주는 장치로 비염 등에 의해 비폐색이 생기면 그 기능이 떨어지거나 구강 호흡을 하게 된다. 이러한 하기도의 보호 기능 상실로 인

해 폐저항의 증가나 기관지 수축 등이 생길 수 있으며 천식의 발생이 증가될 수 있다.

둘째, 비강기관지 반사로 비강 자극시 발생하는 histamine이나 bradykinin과 같은 염증 매개 물질이 구심성 비강 감각 신경을 자극하여 중추신경계를 거쳐 미주 신경을 활성화시켜 기관지 평활근 수축을 유발시킨다는 설로 아직 논란의 여지가 있다.

셋째, 염증 공유(shared inflammation)로 중이, 비강에서부터 부비동, 기관지에 이르는 점막은 공통적으로 pseudostratified ciliated columnar epithelium으로 구성되어 있고, 알레르기 비염이나 비부비동염, 천식 등에서 생기는 염증 세포나 매개 물질들은 서로 유사성을 가지고 있다. 또한 각 질환의 발생이나 치료가 다른 질환의 발생이나 치료에 영향을 미치기도 한다.

알레르기 비염과 천식

Unified airway에 관련된 질환 중 그 개념을 가장 잘 표현해 주는 질환은 알레르기 비염과 천식으로 역학적으로나 병태생리학적으로 그리고 치료에 대해서도 많은 연구가 되어 있다. 두 질환은 아토피 질환에 속하고, 각각 상기도와 하기도에 발생하며, 증상에서는 차이가 있으나 발생 기전이나 치료가 유사하다.⁹⁾ 또한 역학적으로 알레르기 비염이나 천식이 동반되어 발생할 가능성이 각각의 유병률보다 높다. 미국에서 알레르기 비염의 유병률은 15~40% 정도이며, 천식은 대략 7% 정도이다.¹⁰⁾ 그러나 천식이 있는 환자의 75% 이상이 알레르기 비염이 발생할 수 있으며, 알레르기 비염 환자의 40%까지 천식이 동반된 보고가 있다.¹¹⁾ 또한 알레르기 비염과 천식은 시기적으로 연관되어 있는데 대부분 천식이 발생하기 전에 알레르기 비염이 생기며 이를 알레르기 행진(allergic march)이라 한다.^{11,12)} 그러나 이러한 질병의 자연 경과를 개인마다 다양하며, 때때로 비염이 발생하기 전에 천식이 발생하기도 한다.

알레르기 비염과 천식은 항원이나 바이러스, 외부 자극 물질 등 같은 자극 물질에 의해 촉발될 수 있다. 알레르기 비염과 천식은 외부 항원에 의해 발생하는 IgE 매개 염증 질환으로 동일 항원에 의해 발생할 수 있고, 같은 자극에 의해서 악화될 수 있다.

또한 비강과 기관지에서 실시한 세포 검사나 조직 소견에서 염증 세포나 염증 매개 물질에 유사한 소견이 관찰된다. Gaga 등¹³⁾은 비염이 없는 천식환자의 비강에서 호산구 염증을 확인하였으며, Djukanović 등¹⁴⁾은 천식이 없는 비염 환자의 기관지에서 호산구 염증을 관찰하였다. 또 다른 연구에서는 천식이 없는 계절성 알레르기 비염 환자의 기관지 폐포세척액에서 IL-5, 림프구, 호산구 증가를 확인하였고, 꽃가루 유행시기에

는 메타콜린 유발 검사에서 반응이 증가됨을 보고하였다.¹⁵⁾ 이렇듯 천식이 없는 알레르기 비염 환자에서 천식환자와 비슷한 조직 소견이나 염증 반응이 관찰되고 기관 유발 검사에서 기관지 과민증을 가지는 소견은 천식과 알레르기 비염이 unified airway의 다른 표현형이라는 것을 시사한다.

알레르기 비염과 천식에 관련성은 치료에서도 확인해 볼 수 있는데, 알레르기 비염 치료시 천식 증상도 완화될 수 있다는 것이다.^{16,17)} 비강 내 국소 스테로이드 주입 후 천식 증상에 미치는 효과를 연구한 논문들에서 일부는 증상의 완화를 관찰하였고, 일부에서는 개선이 없음을 관찰하였다.¹⁸⁻²⁰⁾ 최근 알레르기 비염의 치료에 쓰고 있는 류코트리엔 길항제는 알레르기와 천식이 동반되어 있는 환자에서 공통적으로 사용할 수 있다. 알레르기 비염 환자에서 시행하는 면역 요법의 경우 천식의 발생을 예방하는 데 도움을 줄 수 있다.^{2,21)} 알레르기 비염을 가진 환자에서 면역 요법 후 장기간 관찰한 연구에서는 대조군에 비해 천식의 유병률을 낮출 수 있다고 보고하였다.²²⁾

위의 내용들을 정리해보면, 알레르기 비염과 천식은 unified airway라는 개념에 의해 서로 연결되어 있고, 각 질환을 진단하거나 치료시 반드시 다른 질환을 고려하고 한 질환의 치료가 다른 질환의 증상 완화에 도움을 줄 수 있다는 것이다.

알레르기 비염과 비부비동염

알레르기 비염과 비부비동염은 다른 질환군이나 최근 상기도에서 발생하는 염증 질환으로 이해되면서 서로 관련이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁾ 알레르기 비염과 비부비동염의 관련성을 살펴보면, 먼저 병인에 있어서 알레르기 비염 환자는 해부적으로 점막 부종, 손상된 비강 섬모, 점액의 과분비 등으로 인해 부비공을 막게 되고 이러한 결과로 감염이 발생하게 된다. 또한 알레르기 비염 환자의 비강에서 증상이 악화되는 시기에 증가하는 호산구가 점막의 만성 염증을 유발할 수 있으며²³⁾ 이런 과정이 비부비동염의 발생을 증가시킬 수 있다. 알레르기 비염과 비부비동염이 같이 있는 환자군에서 비부비동염만 있는 환자군에 비해 granulocyte macrophage colony-stimulating factor, IL-3, IL-4, IL-5와 CD3+ T 세포가 증가된 소견이 보였다.²⁴⁾ 또한 알레르기성 진균성 비부비동염은 알레르기성 염증과 관련된 비부비동염과 비용종으로 알레르기와 비부비동염이 밀접한 관련이 있음을 보여준다.¹⁾

이처럼 알레르기 비염이 있을 때 비부비동염이 발생할 가능성이 높기 때문에 비부비동염을 치료할 경우 동시에 알레르기 비염에 대한 검사 또는 치료가 병행되어야 한다.

비부비동염과 천식

역학적으로 만성 비부비동염을 가진 환자에서 천식의 유병

률이 20% 정도로 일반인보다 3~4배 높게 보고되었고,²⁵⁾ 다른 연구에서는 중등도 이상의 천식 증상을 가진 환자의 90% 정도가 비부동 전산화단층촬영에서 이상 소견을 보였다.^{26,27)} 비부비동염과 알레르기 질환에 관한 한 연구에서는 알레르기 비염과 비부비동염이 가장 흔한 동반 질환이고 천식 증상이 심할수록 두 질환의 증상이 더 크게 영향을 받게 된다고 하였다.²⁸⁾

만성 비부비동염과 천식의 관련성은 조직 소견에서도 관찰되는데 만성 비부비동염 중 호산구성 비부비동염과 천식의 관련성이 잘 알려져 있다.²⁾ 두 질환과 관련된 대표적인 염증이 호산구 매개 염증으로 호산구가 주요 세포로 작용하게 된다.²⁹⁾ 두 질환 모두 계속 진행되는 염증 반응은 기저막 비후, goblet 세포 증식, 세포 침착, 점액 과분비를 일으킨다.⁸⁾

치료면에서 비부비동염의 치료가 천식 조절에 효과적이라는 것은 이미 알려진 사실이다. 비부비동염 치료는 내과적 치료와 외과적 치료로 나뉘게 되며 어떤 치료든 만성 비부비동염이 성공적으로 치료되면 천식 치료에 효과적이다.³⁰⁻³²⁾

소아에서도 성인과 마찬가지로 비부비동염이 천식 악화에 영향을 미치며, 내과적 또는 외과적 치료가 천식 증상의 완화와 폐기능의 개선에 효과적인 것으로 보고되었다.^{33,34)}

Samter씨 삼증

Samter씨 삼증은 기관지 천식, 비염, 아스피린 과민성을 특징으로 하는 염증성 질환으로 대부분 후천적으로 발생하는 것으로 알려져 있다.³⁵⁾ 성인에서 주로 발생하며, 임상 증상은 먼저 비루, 비폐색이 반복되는 감기 증상으로 시작되며, 이러한 비염은 지속적이고 반복되는 비부비동염으로 발전하여 비염이 발생하게 된다. 아스피린 과민성과 관련된 천식은 첫 증상 발현 1~5년 사이에 발생하는 것으로 되어 있다. 아스피린 섭취시 수시간 내 급성 천식 발작이 생기며 생명에 위협을 줄 수 있다.²⁾ Samter씨 삼증에서 보이는 아스피린 과민성은 IgE 매개가 아니라 arachidonic acid 대사의 변화에 의한 류코트리엔의 증가로 인해 발생한다.^{36,37)} Samter씨 삼증 환자의 하기도 소견은 일반적인 천식 환자의 만성 염증과 같은 소견으로 호산구 증다증, 상피세포 파괴, 비만 세포 활성화, cytokine 증가 등이 특징적이다. 기관지 조직 검사 소견에서는 아스피린 비과민성 환자에 비해 호산구가 더 증가된 소견을 보인다.³⁶⁾

치료는 아스피린 관련 약제를 피하는 것이다. 그리고 천식의 치료는 일반적인 천식의 치료와 동일하다.²⁾ 만성 비부비동염과 비염은 주로 수술을 시행하게 된다. 수술은 천식 증상을 완화하는 데 효과적인 것으로 알려져 있다. 그러나 적극적인 치료에도 비염이 자주 재발하며, 여러 차례의 수술을 시행하게 된다.³⁸⁾ 아스피린 탈감작화 치료도 Samter씨 삼증의 임상 증상에 효과적인 것으로 알려져 있다.^{2,4,39,40)}

비부비동염과 천식, 알레르기 비염을 포함한 알레르기 질환은 역학적으로 관련되어 있으며, 특히 호산구성 비부비동염과 천식은 밀접한 관련이 있다. 두 질환에서 염증을 지속시키는 주요 세포는 호산구로 알려져 있고, 만성 비부비동염의 치료는 내과적이든 외과적이든 천식 조절에 효과적이다.

결론

Unified airway 관점에서 상기도와 하기도에 발생하는 알레르기 비염, 비부비동염, 천식은 역학적으로나 조직학적으로 밀접한 관련이 있다. 각 질환의 발생과 증상의 악화는 다른 질환의 발생과 증상에도 영향을 미치게 된다. 따라서 한 질환을 진단하거나 치료시 반드시 다른 질환의 발생 가능성을 염두에 두어야 하며 치료에 있어서 그 치료가 다른 질환의 조절에 미치는 영향을 충분히 고려하여 치료하여야 한다.

REFERENCES

- 1) Feng CH, Miller MD, Simon RA. The united allergic airway: connections between allergic rhinitis, asthma, and chronic sinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(3):187-90.
- 2) Krouse JH. The unified airway--conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008;41(2):257-66, v.
- 3) Bachert C, van Cauwenberge P, Khaltaev N; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. In collaboration with the World Health Organization. Executive summary of the workshop report. 7-10 December 1999, Geneva, Switzerland. *Allergy* 2002;57(9):841-55.
- 4) Halpern LR. Allergic rhinitis and the unified airway: a therapeutic dilemma. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2012;24(2):205-17, viii.
- 5) Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54 Suppl 57:94-105.
- 6) Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24(1):19-43.
- 7) Pawankar R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? *Clin Exp Allergy* 2006;36(1):1-4.
- 8) Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, Han JK, Heller AJ, Joe S, et al. Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(5 Suppl):S75-106.
- 9) Marple BF. Allergic rhinitis and inflammatory airway disease: interactions within the unified airspace. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(4):249-54.
- 10) Meltzer EO. The relationships of rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc* 2005;26(5):336-40.
- 11) Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(3):419-25.
- 12) Greisner WA 3rd, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(4):185-8.
- 13) Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30(5):663-9.
- 14) Djukanović R, Lai CK, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Roche

- WR, et al. Bronchial mucosal manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic nonasthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5(5):538-44.
- 15) Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(5):904-10.
- 16) Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):636-42.
- 17) Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(1):57-62.
- 18) Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130(6):1014-8.
- 19) Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90(2):250-6.
- 20) Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60(7):875-81.
- 21) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(3):466-76.
- 22) Niggemann B, Jacobsen L, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, et al. Five-year follow-up on the PAT study: specific immunotherapy and long-term prevention of asthma in children. *Allergy* 2006;61(7):855-9.
- 23) Berrettini S, Carabelli A, Sellari-Franceschini S, Bruschini L, Abruzzese A, Quartieri F, et al. Perennial allergic rhinitis and chronic sinusitis: correlation with rhinologic risk factors. *Allergy* 1999;54(3):242-8.
- 24) Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Cunningham L, Bean DK, Yasrael Z, et al. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus nonallergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96(4):537-44.
- 25) Jani AL, Hamilos DL. Current thinking on the relationship between rhinosinusitis and asthma. *J Asthma* 2005;42(1):1-7.
- 26) Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107(1):73-80.
- 27) ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruïne FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(4):621-6.
- 28) Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, Wise RA, Shade DM, Irvin CG. Allergic rhinitis and sinusitis in asthma: differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 2006;130(2):429-35.
- 29) Benninger MS, Ferguson BJ, Hadley JA, Hamilos DL, Jacobs M, Kennedy DW, et al. Adult chronic rhinosinusitis: definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(3 Suppl):S1-32.
- 30) Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M, Guilemany JM, Picado C, Mullol J. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual Life Res* 2005;14(3):789-93.
- 31) Batra PS, Kern RC, Tripathi A, Conley DB, Ditto AM, Haines GK 3rd, et al. Outcome analysis of endoscopic sinus surgery in patients with nasal polyps and asthma. *Laryngoscope* 2003;113(10):1703-6.
- 32) Ragab S, Scadding GK, Lund VJ, Saleh H. Treatment of chronic rhinosinusitis and its effects on asthma. *Eur Respir J* 2006;28(1):68-74.
- 33) Tsao CH, Chen LC, Yeh KW, Huang JL. Concomitant chronic sinusitis treatment in children with mild asthma: the effect on bronchial hyperresponsiveness. *Chest* 2003;123(3):757-64.
- 34) Tosca MA, Cosentino C, Pallestrini E, Caligo G, Milanese M, Ciprandi G. Improvement of clinical and immunopathologic parameters in asthmatic children treated for concomitant chronic rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91(1):71-8.
- 35) Zeitz HJ. Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome. *Clin Chest Med* 1988;9(4):567-76.
- 36) Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21; quiz 922.
- 37) Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee TH. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347(19):1493-9.
- 38) Nakamura H, Kawasaki M, Higuchi Y, Takahashi S. Effects of sinus surgery on asthma in aspirin triad patients. *Acta Otolaryngol* 1999;119(5):592-8.
- 39) Pfaar O, Klimek L. Aspirin desensitization in aspirin intolerance: update on current standards and recent improvements. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6(3):161-6.
- 40) Parikh AA, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin in aspirin-sensitive nasal polyposis: a controlled trial. *Laryngoscope* 2005;115(8):1385-90.