



Analysis of Clinical Characteristics and Post-Treatment Prognosis of Eosinophilic and Neutrophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps in Korean Patients

Chae-Young Kim* , Kwang-Hyun Byun* , Jun-Sang Bae,
Eun-Hee Kim, Shin-Hyuk Yoo , and Ji-Hun Mo

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

한국 환자를 대상으로 한 비용종이 있는 호산구 및 중성구성 만성 비부비동염의 임상적 특징 및 치료 후 예후 분석

김채영* · 변광현* · 배준상 · 김은희 · 유신혁 · 모지훈

단국대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received August 16, 2023

Revised September 15, 2023

Accepted September 19, 2023

Address for correspondence

Ji-Hun Mo, MD

Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Dankook University
College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,
Cheonan 31116, Korea
Tel +82-41-550-3933
Fax +82-41-556-1090
E-mail jihunmo@gmail.com

Address for correspondence

Shin-Hyuk Yoo, MD
Department of Otorhinolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Dankook University
College of Medicine,
201 Manghyang-ro, Dongnam-gu,
Cheonan 31116, Korea
Tel +82-41-550-3933
Fax +82-41-556-1090
E-mail shyoomd@gmail.com

*These authors contributed equally to this work.

Background and Objectives The aim of this study was to examine the clinical characteristics and prognosis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) following endoscopic sinus surgery (ESS), focusing on distinct histological endotypes characterized by eosinophil and neutrophil infiltration.

Subjects and Method A total of 207 patients diagnosed with CRSwNP who underwent ESS between August 2014 and September 2018 were included in the study. Patients were categorized into different groups based on eosinophil and neutrophil counts in the tissues. The demographic data, Lund-Mackay score, Lund-Kennedy (L-K) endoscopic score, Sino-Nasal Outcome Test-22 and Kaplan-Meier estimation were analyzed according to different histologic endotypes.

Results The histologic types were divided into four groups: the eosinophilic polyp (EP)+neutrophilic polyp (NP) group, the EP group, the NP group, and the nonEP+nonNP group. Among the groups, the highest level of inflammation (L-K score, $p<0.05$) was observed in the EP+NP group, and the worst prognosis was observed in the EP+NP group according to the results of the Kaplan-Meier analysis ($p<0.001$).

Conclusion Compared to non-neutrophil-infiltration polyps, neutrophil infiltration was associated with worse outcome when it was accompanied with eosinophilic infiltration. This discovery underlines how crucial it is to take neutrophils in nasal polyps into account in order to better understand their clinical behavior and maybe design customized treatments for better patient outcomes.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2024;67(6):328-35

Keywords Eosinophil; Nasal polyp; Neutrophil; Sinusitis.

서 론

만성 비부비동염은 크게 외재형(phenotype)과 내재형(endotype) 두 가지로 나뉘며, 현재는 부비동염의 표면적 모습뿐 아니라 병리조직학적으로 분류가 이루어진 내재형에 주목하고 있다.^{1,2)} 이는 내재형에 따른 분류가 만성 비부비동염의 치료와 예후를 결정하기 때문에 내재형은 크게 호산구성 비용(eosinophilic polyp, EP)과 비호산구성 비용(non-eosinophilic polyp, non-EP)으로 나뉘고 있다.³⁾

호산구성 비용의 경우 서양에서 주로 많이 발생하며 만성 부비동염에서 비용을 동반할 경우 최대 80%에 달하는 비율로 나타나고 있다.⁴⁻⁶⁾ 호산구성 비용은 재발이 잦으며 치료 이후의 예후가 좋지 않아 내재형으로 분류될 경우 갖게 되는 그 의미가 크다고 할 수 있다. 하지만 이러한 연구는 주로 서구권 국가에서 이루어진 것으로, 아시아권에서 연구한 논문에 따르면 아시아인들의 비용의 경우 비용조직에서 호중구(neutrophil)가 많이 보이는 특징이 있었으며 이는 서양인들과의 차이점이라고 하였다.^{7,8)} 이후 동양인에서 비용종의 내재형에 대한 다양한 기준을 찾는 연구 및 호중구성 비용(neutrophilic polyp, NP)에 대한 연구들이 진행되었고, Ikeda 등⁹⁾은 hematoxylin and eosin (H&E) 염색을 한 상태에서 neutrophil >20/high-power field (HPF)일 때 호중구성 비용으로 정의하였다. 본 연구에서는 본원에서 선행으로 연구한 결과에 따라 human neutrophil elastase (HNE) 염색 상태에서 neutrophil >20/HPF를 기준으로 호중구성 비용을 정의하였다.¹⁰⁾

호산구성 비용에서 cut off value는 다양한데 Kim 등⁸⁾이 사용한 eosinophil >5/HPF, Ikeda 등⁹⁾이 사용한 eosinophil >100/HPF 등이 있으며 본 연구에서는 Nakayama 등¹¹⁾이 사용한 eosinophil >70/HPF를 기준으로 호산구성 비용을 정의하였다.

대상 및 방법

대 상

본 연구에서는 2014년 8월부터 2018년 9월까지 본원에서 비용을 동반한 만성 부비동염으로 내원하여 3개월 이상의 약물치료에도 불구하고 증상의 호전을 보이지 않아 본원에서 양측 또는 일측 내시경 부비동 수술을 받은 환자를 대상으로 하였다. 총 207명의 환자에 대해 수술 중 채취한 비용 내 세포 개수에 따라 그룹을 분류하여 이들의 임상적 특징에 대해 후향적으로 비교 분석을 하였다. 남자 157명, 여자 50명이었으며 평균 연령은 45.5세였다. 수술 후 평균 추적 관찰 기간은 32.9개월이었다.

방 법

조직학적 분류

모든 수술 중 채취한 비용 중 H&E 및 HNE 염색을 시행한 slide만을 선택하였다. H&E 염색은 10% 중성 포르말린 고정과 파라핀 포매를 거친 조직을 연속 절편으로 만들어 100% xylene으로 탈파라핀을 하고 무수알코올 90%, 75% 및 50% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 함수시켰다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화수소에 1분간 처리하고 증류수로 세척하였고 hematoxyline 용액에 3분, eosin 용액에 1분간 처리하고 탈수 후 봉입하였다.

HNE 염색은 100% xylene으로 탈파라핀을 하고 무수알코올 100%, 95% 및 90% 에탄올에 각각 2분씩 처리하여 함수시켰다. 내인성 과산화효소의 활성을 억제하기 위해 3% 과산화수소에 10분간 처리하고 증류수로 세척한 다음 50 mM Tris 완충용액으로 수세하였다. 그 다음 비특이성 반응을 제거한 후 1차 항체인 mouse anti-human neutrophil elastase/ELA2 monoclonal antibody를 Tris 완충 용액에 1:200으로 희석하여 4°C에서 하루 밤 동안 반응시켰다. 일차 항체 반응 후 Tris 완충용액으로 수세하고 2차 항체인 anti-Mouse (Invitrogen, Waltham, MA, USA)를 1/1000 희석하여 슬라이드에 떨어뜨린 후 DAB kit (Vector Laboratories, Inc., Burlingame, CA, USA)를 이용하여 발색반응을 관찰하면서 5분간 반응시킨 후 봉입하였다.

H&E와 HNE 염색을 마친 슬라이드는 광학 현미경을 사용하여 세포 밀도가 가장 높은 3곳을 선정하여 400배 배율로 관찰하였다. H&E 염색 slide에서는 전체 세포수, 호산구 개수를 측정하였고 HNE 염색에서는 전체 세포수, 호중구 개수를 측정하였다. 분류 방법은 H&E 슬라이드 3곳의 호산구 개수의 평균이 70개 초과(70/HPF), HNE 슬라이드 3곳의 호중구 개의 평균이 20개 초과(20/HPF)를 기준으로 하여 호산구 비용(EP), 호중구 비용(NP), 호산구-호중구 비용(EP+NP), 비호산구-비호중구 비용(nonEP+nonNP) 네 개의 그룹으로 분류하였다.

부비동 컴퓨터단층촬영의 점수화

모든 환자는 술전 부비동 컴퓨터단층촬영을 진행하였으며, 이 영상에 대해 Lund-Mackay (L-M) CT score 체계를 이용하여 점수화 하였다. 컴퓨터단층촬영의 관상 단면을 확인하여 양측 전두동, 상악동, 사골동, 접형동, 부비동 개구연합(ostiomeatal unit) 총 10곳의 공간을 혼탁정도에 따라 0, 1, 2점으로 점수를 배정하였다. 혼탁이 없는 경우는 0점, 부분적인 혼탁은 1점, 전반적인 혼탁은 2점으로 평가하였으며, 부

비동 개구연합 부위는 개방된 경우 0점, 완전 폐쇄된 경우에
는 2점으로 하였다.^{12,13)}

수술 전, 후 비내시경 소견의 점수화

모든 환자의 수술 직전 비내시경 소견 및 수술 후 가장 최근 방문한 외래에서의 비내시경을 Lund-Kennedy (L-K) endoscopic score 체계를 이용하여 측정하였다. 비내시경에서 우측, 좌측 비강 내 discharge, polyp, edema에 대해 0, 1, 2점의 점수를 각각 측정하였다. 특히 비용종의 경우 비용종이 없는 경우를 0점, 하비갑개의 상연까지 비용이 자란 경우 1점, 하비갑개의 하연 이상 자란 경우 2점으로 분류하여 양 측의 점수를 합산하여 평가하였다.¹²⁾

임상적 인자

기관지 천식, 아스피린과민증은 문진에서 의심되는 경우 호흡기내과에 진료를 의뢰하여 진단검사로 확진하였고, 수술 전 말초 혈액검사를 이용하여 total immunoglobulin E (IgE), serum eosinophil을 측정하였다. 알레르기 비염은 병력에서 수양성 비루, 비폐색, 재채기, 소양감 등의 증상이 3개월 이상 지속되고 알레르기 피부반응검사에서 팽진의 크기가 3 mm 이상이거나 다중 알레르기항원 동시검사법(multiple allergen simultaneous test) 및 immunoCAP 검사에서 알레르겐 titer 가 class 3 이상일 때 알레르기가 있는 것으로 간주하였다.

주관적 증상

수술 전과 수술 후 가장 최근 외래 방문 시, 비(rhinologic) 증상분야, 비외(non-rhinologic) 증상분야, 귀-안면부 증상 분야, 수면분야, 심리분야로 나누어 modified Sino-Nasal Outcome Test-22 (SNOT-22)를 이용하여 환자의 증상에 관한 설문조사를 시행하였다. 모든 설문 조사는 증상이 없을 때를 0점, 매우 불편한 경우를 5점으로 하였다.¹⁴⁾

통계학적 분석

통계학적 분석에는 SPSS version 18.0 (SPSS software, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 각 그룹별 흡연력, 천식, 아스피린 과민성 유무에 대한 차이를 확인하기 위해 chi-square test를 이용하였으며, 그룹별 serum IgE, serum eosinophil, L-M CT score, L-K endoscopic score, SNOT-22에 대한 차이 분석을 위해 일원배치 분산분석과 사후분석으로 Tukey method를 이용하였다. 비용 재발률 비교를 위해서 수술 후 L-K score에서 비용(polyp) 점수가 양 측 비강 합계 2점을 이상을 재발된 것으로 설정, log 순위와 kaplan-meier로 생존분석을 하였고, 모든 그룹 간 통계적인

유의한 차이는 *p*-value 0.05 미만인 경우로 선정하였다.

본 연구는 단국대병원 Institutional Review Board의 승인을 받았다(IRB No. 2019-04-004).

결 과

조직학적 분류

Ikeda 등⁹⁾이 사용한 호중구성 비용의 정의, 호중구수 >20/HPF를 이용하였으며, 염색법은 본원에서 선행적으로 연구하여 채택한 HNE를 이용하여 진행하였다.¹⁰⁾ 호산구성 비용의 정의에는 여러 가지가 있었으나 Nakayama 등¹¹⁾이 사용한 호산구수 >70/HPF를 이용하였다. 전체 207명 중 호산구-호중구성 비용(EP+NP)이 19명, 호산구성 비용(EP)이 57명, 호중구성 비용(NP)이 37명, 비호산구-비호중구성 비용(nonEP+nonNP)이 94명이었다(Fig. 1).

임상적 인자 및 비부비동 컴퓨터단층촬영 점수화

네 가지 그룹으로 나뉜 환자 군에서 각 그룹별 평균 나이, 남성과 여성의 비율, 수술 후 추적 관찰 기간, 흡연 유무, 천식 유무, aspirin 과민성 유무, 알레르기 검사 양성 유무, 혈액 내 total IgE 수치, 혈액 내 eosinophil 수치, 수술 전 비부비동 컴퓨터단층촬영 점수화(L-M score)를 살펴보았다(Table 1). 천식 유무에서는 호산구-호중구성 그룹(EP+NP)이 21.1%, 호산구성 그룹(EP)에서 26.3%, 호중구성 그룹(NP)에서 2.7%, 비호산구-비호중구성 그룹(nonEP+nonNP)에서 9.6%로 호산구성 비용이 포함되어 있는 호산구-호중구성 그룹과 호산구성 그룹에서 확연하게 높은 비율로 나타났다(*p*<0.01). 아스피린 과민성 호흡기질환(aspirin exacerbated respiratory disease, AERD) 유무에서도 호산구-호중구성 그룹(EP+NP)이 15.8%, 호산구성 그룹(EP)에서 8.8%, 호중구성 그룹(NP)에서 1.1%로 호산구성 비용이 포함된 그룹에서 높은 비율로 나타났다(*p*<0.01).

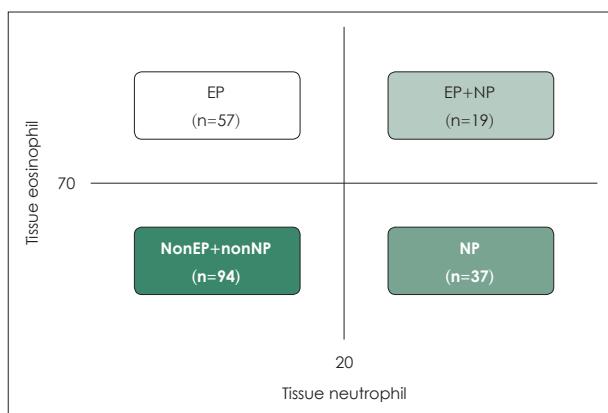


Fig. 1. Distribution of nasal polyp groups based on histological endotype: eosinophil >70/HPF, neutrophil >20/HPF. EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp.

에서 0%, 비호산구-비호중구성 그룹(nonEP+nonNP)에서 0%로 호산구-호중구성 그룹과 호산구성 그룹에서 통계적으로 유의하게 높은 비율로 나타났다($p<0.001$). 마지막으로 말초 혈액 내 eosinophil 분율 수치에 관하여 서도 호산구-호중구성 그룹(EP+NP)이 4.84 ± 4.58 , 호산구성 그룹(EP)에서 5.93 ± 4.14 , 호중구성 그룹(NP)에서 3.14 ± 2.97 , 비호산구-비호중구성 그룹(nonEP+nonNP)에서 3.75 ± 2.90 으로 나타나 호산구성 비율을 포함한 그룹에서 말초 혈액 내의 호산구 수치가 높게 나타났다($p<0.001$). 천식 유무, 아스피린 과민성 유무, 말초 혈액 내 호산구 수치 이외의 인자에 관하여서는 통계적으로 유의성이 관찰되지 않았다.

비내시경 소견의 점수화

비내시경 소견의 경우 L-K score를 이용하였으며, 수술 전(pre op), 후(post op), 전에서 후를 뺀 값(delta)을 네 개의 그룹에 대입하여 측정하였다. L-K score는 polyp, discharge,

edema 정도를 모두 합산하여 점수화 한 것으로 우선은 비용 종 값(L-K polyp score) 만을 이용하여서도 네 그룹에 대입하여 계산해 보았다. L-K polyp score를 살펴보면 수술 전(pre op)에서 네 그룹 간 유의미한 차이를 보이지 않았다(Fig. 2A). 수술 후(post op)에서는 호중구성 그룹(NP)과 비호산구성-비호중구성 그룹(nonEP+ nonNP) 사이를 제외하고 모두 유의미한 차이가 측정되었으며($p<0.001$), 호산구-호중구성 그룹(EP+NP)이 호산구성 그룹(EP)보다 높은 L-K polyp score를 보여 수술 후 예후가 좋지 않음을 나타내었다(Fig. 2B). L-K polyp score의 수술 전후 delta 값을 비교해 보았을 때 호산구성-호중구성 그룹(EP+NP)과 호중구성 그룹(NP) 간 및 호산구성-호중구성 그룹(EP+NP)과 비호산구성-비호중구성 그룹(nonEP+ nonNP) 사이에서만 유의미한 차이를 나타났다($p<0.05$) (Fig. 2C).

L-K score에서 polyp, discharge, edema를 모두 고려한 total score의 경우, 수술 전에는 호산구성 그룹(EP)이 비호

Table 1. Demographics and clinical characteristics of four nasal polyp groups; EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP

	EP+NP (n=19)	EP (n=57)	NP (n=37)	Non-EP+NP (n=94)	p-value
Mean age (years)	45.21 ± 17.73	47.51 ± 10.06	43.86 ± 17.36	45.61 ± 14.56	0.68
Sex					
Male	15 (78.9)	43 (75.4)	28 (75.7)	71 (75.5)	
Female	4 (21.1)	14 (24.6)	9 (24.3)	23 (24.5)	0.99
F/U duration (days)	299.26 ± 245.95	450.09 ± 658.30	475.03 ± 408.15	356.67 ± 341.16	0.33
Smoking	7 (36.8)	21 (38.2)	16 (43.2)	39 (41.9)	0.94
Asthma	4 (21.1)	15 (26.3)	1 (2.7)	9 (9.6)	<0.01
AERD	3 (15.8)	5 (8.8)	0 (0)	0 (0)	<0.001
Skintest positive	12 (63.2)	41 (71.9)	24 (66.7)	60 (63.8)	0.77
Serum IgE	423.19 ± 701.32	473.23 ± 702.31	283.71 ± 429.24	273.86 ± 360.71	0.11
Serum eosinophil	4.84 ± 4.58	5.93 ± 4.14	3.14 ± 2.97	3.75 ± 2.90	<0.001
L-M score, pre	15.11 ± 7.23	16.28 ± 6.26	15.73 ± 6.76	15.84 ± 6.49	0.92

Data are presented as mean±standard deviation or n (%). AERD, asthma exacerbated respiratory disease; EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp

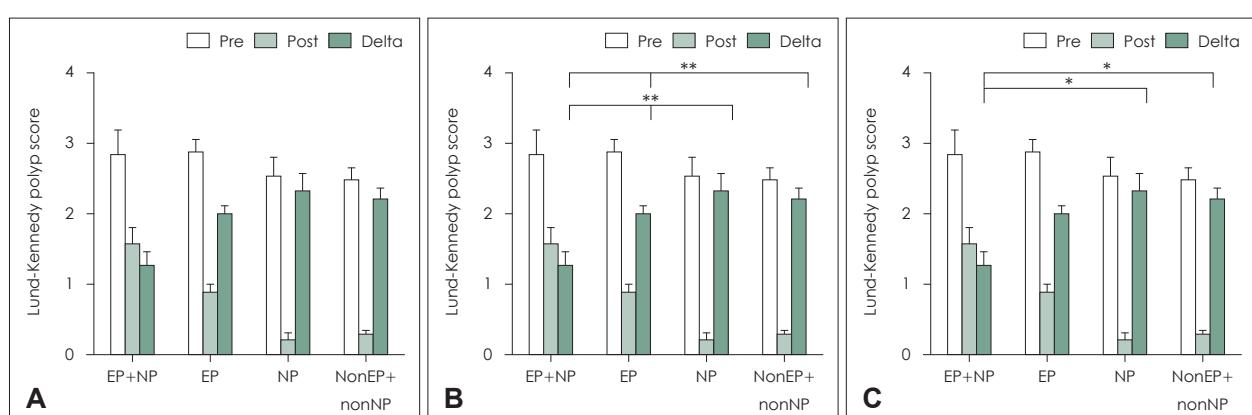


Fig. 2. Comparison of Lund-Kennedy (L-K) polyp score between four nasal polyp groups; EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP. A: L-K polyp score, pre-op. B: L-K polyp score, post op. C: L-K polyp score, pre-post op (delta). EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp.

산구-비호중구 그룹(nonEP+nonNP)보다 통계적으로 유의미하게 높은 점수가 나타났다($p<0.05$) (Fig. 3A). L-K score 총 점수에서 수술 후(post op)의 경우 호산구성-호중구성 그룹(EP+NP)과 호산구성 그룹(EP)을 제외하고 나머지 그룹 간에는 통계적으로 유의미한 차이가 보였다($p<0.05$) (Fig. 3B). 끝으로 L-K score total에서 delta 값의 경우 호중구성 그룹(NP)과 비호산구-비호중구 그룹(non EP+nonNP)을 제외하고 모두 유의미한 차이를 나타내었다($p<0.05$) (Fig. 3C). 또한, 호산구-호중구 그룹(EP+NP), 호산구 그룹(EP), 호중구 그룹(NP), 비호산구-비호중구 그룹(nonEP+nonNP)로 갈수록 높은 L-K score total의 delta 값이 나타나는 경향성을 보였으며, 특히 호산구-호중구 그룹(EP+NP), 호산구 그룹(EP) 간에도 유의미하게 값의 차이를 보여($p<0.05$) 호산구-호중구 그룹(EP+NP)이 호산구 그룹(EP)에 비해 수술 이후 불량한 예후를 나타내는 것으로 드러났다(Fig. 3).

주관적 증상

주관적 증상의 경우 SNOT-22를 이용하였으며, 네 가지 그

룹에서 각자의 그룹 안에서 수술 전과 수술 이후를 비교하였을 때 수술 이후 주관적 증상이 줄어드는 모습을 보였으나 그룹끼리 주관적 증상을 비교하였을 때 수술 전(pre op), 수술 후(post op), 수술 전과 수술 후의 차이(delta)를 나타낸 점수에서 유의미한 차이가 없었다($p>0.05$). SNOT-22의 비과적 증상(rhinologic domain)만을 점수화하여 비교하였을 때 역시 네 그룹 간 통계적으로 유의미한 증상 차이를 보이지 않았다($p>0.05$) (Fig. 4).

수술 전 후 비용 재발율

L-K score에서 polyp만을 고려한 polyp score를 가지고 수술 전(pre op), 수술 후(post op)를 비교하여 용종이 다시 재발하였는지를 살펴보았으며, 이를 가지고 Kaplan-Meier 생존분석을 진행하였다. 호중구성 그룹(NP), 비호산구-비호중구성 그룹(nonEP+nonNP), 호산구성 그룹(EP), 호산구+호중구 그룹(EP+NP)으로 갈수록 비용-증의 수술 이후 재발율이 높은 것으로 유의미하게 나타났다($p<0.01$) (Fig. 5).

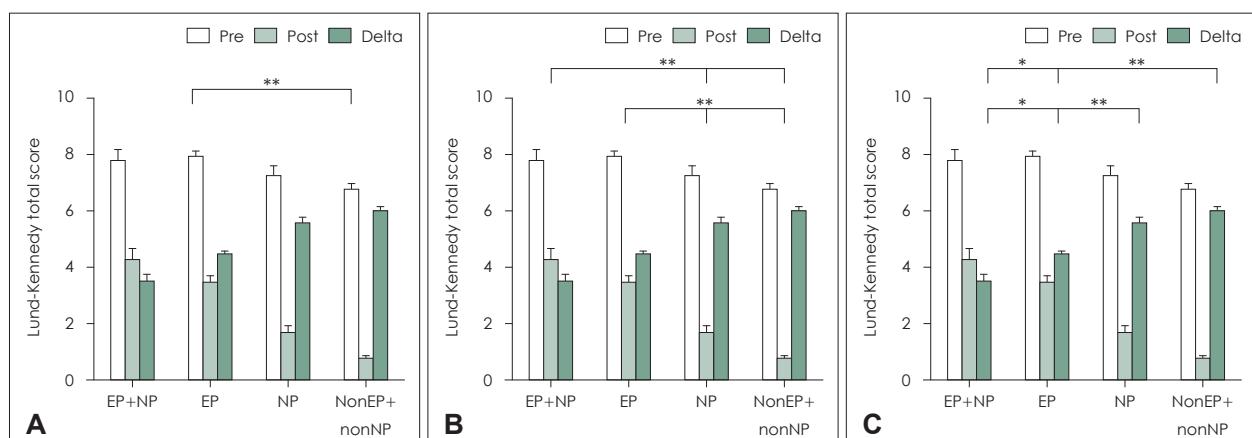


Fig. 3. Comparison of Lund-Kennedy (L-K) total score between four nasal polyp groups; EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP. A: L-K total score, pre-op. B: L-K total score, post op. C: L-K total score, pre-post op (delta). EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp.

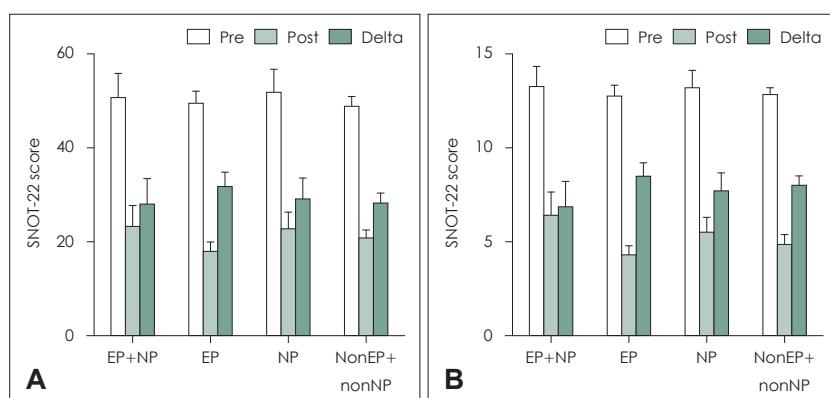


Fig. 4. Comparison of SNOT-22 score between four nasal polyp groups; EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP. A: SNOT-22 total score. B: SNOT-22 rhinologic domain score. EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp; SNOT-22, sino-nasal outcome test.

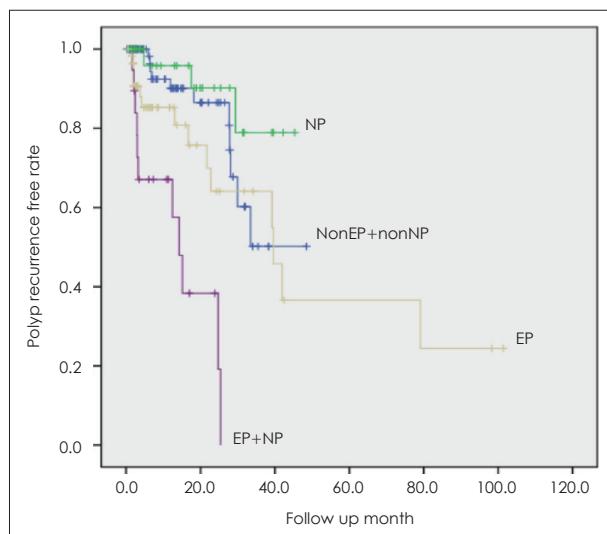


Fig. 5. Comparison of Kaplan-Meier (K-M) nasal polyp recurrence free rate between four nasal polyp groups; EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP ($p<0.01$). EP, eosinophilic polyp; NP, neutrophilic polyp.

고 칠

만성 부비동염에서 내재형에 따른 분류는 크게 호산구성 비용과 비호산구성 비용으로 나누어진다. 호산구성 비용의 경우 일반적으로 주관적 증상이 심하면서 치료에 반응이 떨어지는 것으로 알려져 있으며, Th2 면역 반응에 의하여 활성화되는 여러 전구물질에 의해 일련의 염증반응이 일어나 천식, 아스피린 과민성과도 연관성이 있음이 밝혀져 있다.¹⁵⁻¹⁷⁾ 임상적으로 호산구성 비용의 유무를 밝혀내는 것은 치료의 방향성을 결정하는 것에도 큰 영향을 끼친다고 할 수 있으나, 위의 연구들은 서구권에서 백인들을 주로 대상으로 시행한 연구로 임상 양상이 아시아인과 정확하게 일치하지 않는 문제가 있다. 아시아권에서 진행한 논문들에서는 특히 Th1/Th17과 같은 기존과는 다른 면역반응이 매개되는 모습을 보여 Ikeda 등⁹⁾은 Th17과 연관성이 있는 호중구성 비용종의 중요성을 대두하여 비부비동염의 분류에서 호산구수 >100 eosinophil/HPF 및 호중구수 >20 neutrophil/HPF를 기준점으로 세워 호산구성, 호중구성, 비호산구-호중구성으로 subgroup을 새로이 제시한 바 있다. 또한 최근에는 호중구성 비용의 경우 interleukin-36R pathway에 의해 호중구성 염증 반응이 활성화 되며 경구용 스테로이드 치료에 저항성을 보이는 등 호중구성 비용만으로도 부비동염 치료에 예후가 좋지 못한 경우를 보일 수 있음이 밝혀졌다.¹⁸⁾ 따라서 본 연구에서는 아시아인에서 호중구성 비용이 갖는 임상적 중요성을 보고자 Nakayama 등¹⁰⁾이 사용한 H&E 염색에서 호산구수 >70 eosinophil/HPF 및 본원에서 연구한¹⁰⁾ HNE 염색

상태에서 호중구수 >20 neutrophil/HPF을 기준으로 환자군을 호산구 그룹(EP), 호중구 그룹(NP), 호산구-호중구 그룹(EP+NP), 비호산구-비호중구 그룹(nonEP+nonNP)으로 분류하였다.

네 가지 그룹에서 임상인자인 평균 나이, 남성과 여성의 비율, 수술 후 추적 관찰 기간, 흡연유무, 천식 유무, aspirin 과민성 유무, 알레르기 skin test 양성 유무, 혈액 내 total IgE 수치, 혈액 내 eosinophil 수치, 수술 전 비부비동 컴퓨터단층 촬영 점수화(L-M score)를 살펴보았다(Table 1). 천식 유무, 아스피린 과민성 호흡기질환(AERD) 유무, 말초 혈액 내 eosinophil 분율 수치에서 호산구-호중구 그룹(EP+NP) 및 호산구 그룹(EP)이 호중구 그룹(NP), 비호산구-비호중구 그룹(nonEP+nonNP) 보다 유의미하게 높은 수치를 기록하였다. 천식과 호산구성 비부비동염의 연관성은 IL-5를 이용하는 Th2 면역에 의해 서로 연관됨이 잘 알려져 있으며,^{19,20)} Fan 등²¹⁾이 시행한 중국 논문에 따르면 중국인의 비부비동염에서 천식이 동반되는 경우는 2%-3% 정도로 보고되고 있다. 반면, 본 연구에서는 총 207명 중 19명이 천식으로 나타나 9% 정도로 나타났으며 이는 Kim 등²²⁾이 진행한 한국인의 호산구성 비용 비율이 17년 사이 24%에서 50% 정도로 증가함으로 같이 천식의 유병률 또한 같이 증가한 것으로 생각된다. AERD의 경우 Steinke 등²³⁾에 의해 interleukin (IL)-4, IL-5, IL-13 pathway를 호산구성 비용과 같이 공유함으로 호산구가 포함된 그룹에서 AERD가 높게 나타날 수 있음이 본 연구에서도 확인되었다. 말초 혈액 내 호산구 증다증 역시 호산구성 비용의 특징 중 하나로 본 연구 결과에서도 기존과 동일하게 호산구성 그룹에서 유의미하게 높은 혈중 호산구 수치를 보여주었다.^{24,25)} 다만 말초 혈액 내 total IgE의 경우 본 연구에서는 네 가지 그룹과 어떠한 연관성을 보여 주지 않았는데, 이는 IgE의 생성이 혈액 수치를 전반적으로 관장하는 골수나 임파선에서 만들어진 것이 아니라 비부비동의 점막에서 발생하는 국소적인 반응으로 논문마다 논란이 있지만 local IgE level이 반드시 systemic IgE level의 상승을 보여주지 않는다는 의견과 일치한다.²⁶⁾ 수술 전 L-M score의 경우 네 가지 그룹과는 연관성이 없는 것으로 나타났다. 원인을 생각해 보자면, Japanese Epidemiological Survey of Refractory Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis (JESREC) score의 경우에는 사골동의 shadow가 상악동의 shadow보다 높을 때 scoring을 하여 eosinophilic rhinosinusitis를 의심하게 된다. 이는 명확한 이유는 나타나 있지 않지만 비강 내부에서 하비갑개와 비강 내 구상돌기(uncinate process)가 다른 비강 내 부위에 비해 plasminogen activator와 면역반응 molecule의 구성이 비약적으로 높게 구성되어 있어 비용

종을 형성하는 데 큰 기여를 한다고 보기 때문이며,^{27,28)} 본 연구에서는 이를 고려하지 않고 기존의 고식적인 L-M scoring system을 이용함으로 비용종의 형성과는 무관하게 결과가 나타나게 된 것으로 생각된다.

비내시경 소견의 경우 L-K score를 이용하였으며, 수술 전(pre op), 후(post op), 전에서 후를 뺀 값(delta)을 네 개의 그룹에 대입하여 측정하였다. 우선, L-K score 비용종 값(L-K polyp score)만 살펴 보았을 때, 수술 후(post op)에서는 호중구성 그룹(NP)과 비호산구성-비호중구성 그룹(nonEP+nonNP) 간을 제외하고 모두 유의미한 차이가 측정되었다 ($p<0.05$). EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP 그룹 순서로 갈수록 비용종이 수술 이후 재발이 잘되지 않는 경향을 보이고 있으며 호산구-호중구성 그룹(EP+NP)이 호산구(EP) 단독으로 이루어진 그룹보다도 비용의 재발이 높게 나타남으로 이는 호산구성만으로 이루어진 그룹보다 호중구와 호산구가 모두 존재하는 비용이 예후가 나쁘다는 것을 의미한다. 이는 기존의 Kim 등²⁹⁾이 연구한 호중구가 동반된 비용종이 예후가 나쁜 것과 연관지울 수 있겠다.

L-K total score의 delta 값의 경우에도 호중구성 그룹(NP)과 비호산구-비호중구 그룹(nonEP+nonNP) 간을 제외하고 모두 유의미한 차이를 나타내었다 ($p<0.05$). EP+NP, EP, NP, nonEP+nonNP로 갈수록 높은 L-K score total의 delta 값이 나타나는 경향성을 보이며, 마찬가지로 호산구-호중구 그룹(EP+NP)이 호산구 그룹(EP)보다 낮은 delta 값을 유의미하게 보여 ($p<0.05$) 호산구-호중구 그룹(EP+NP)이 호산구 그룹(EP)에 비해 수술 이후 불량한 예후를 나타내는 것으로 드러났다 (Fig. 3).

SNOT-22를 이용한 주관적 증상에 대한 검사 결과는 네 그룹간 차이가 없었으며 (Fig. 4), 이는 환자가 느끼는 개인의 증상이 각각 다를 수 있으며 반드시 객관적 임상평가와 일치하지 않을 수 있음을 보여주었다.

Kaplan-Meire를 이용한 그룹별 비용종의 재발율을 보면, EP+NP, EP, nonEP+nonNP, NP의 순서로 갈수록 재발이 잘 되지 않음을 나타내고 있다 ($p<0.01$) (Fig. 5). 호산구 단독보다 호산구와 호중구가 같이 있는 비용 그룹에서 재발이 찾은 것은 기존의 연구와 일치하나, 호중구 단독의 경우에는 비용종의 재발율이 낮게 나타나 있다. 그러나 최근 연구에는 호중구성 비용의 치료법인 Th1/Th17 targeting 치료법이 내성이 있는 비용종 치료에 효과를 줄 수 있다고 할만큼 호중구성 비용의 중요성이 커지고 있어,³⁰⁾ 호중구 단독의 비용에서도 지속적인 추적 관찰과 대상인원 확대를 통해 더 많은 연구가 진행되어야 할 것이다. 또한, 환자들마다 L-K score 및 SNOT-22의 수술 전, 후 추적관찰 기간이 서로 달라 결

과값에 영향을 미칠 수 있어 이 점을 보완한 추가연구의 필요성이 제기된다.

본원에서는 아시아인에게 많이 발생하는 호중구성 비용종에 대해 염색법과 더불어 그 정의를 내리고¹⁰⁾ 이를 바탕으로 비용종의 내재형을 네 가지 그룹으로 분류하여 그 예후 및 특징을 연구해 보았다. 호산구성 비용종(EP)에 비해 호산구+호중구성 비용종(EP+NP)의 수술적 치료 이후 예후가 불량함을 확인할 수 있었으며, 단순히 호산구만 가지고 환자를 분류할 것이 아니라 호중구성 비용을 환자의 예후에 고려해야 될 것이며, 추후 호중구성 단독 비용에 대한 병태생리와 치료법에 대한 폭넓은 연구가 필요하다고 생각된다.

Acknowledgments

This research was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF), funded by the Ministry of Education [2021R1I1A1A01052298]. This research was supported by a grant of the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI22C0612).

This research was also supported by the Bio&Medical Technology Development Program of the National Research Foundation (NRF) funded by the Korean government (MSIT) (RS-2023-00220408).

This research was supported by Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Science, ICT & Future Planning (2020R1A2C1012105).

Author Contribution

Conceptualization: Ji-Hun Mo. Data curation: Kwang-Hyun Byun, Jun-Sang Bae, Eun-Hee Kim. Formal analysis: Kwang-Hyun Byun. Funding acquisition: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Investigation: Chae-Young Kim, Shin-Hyuk Yoo. Methodology: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Project administration: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Resources: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Software: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Supervision: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Validation: Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Visualization: Chae-Young Kim, Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo. Writing—original draft: Kwang-Hyun Byun, Shin-Hyuk Yoo. Writing—review & editing: Chae-Young Kim, Shin-Hyuk Yoo, Ji-Hun Mo.

ORCIDs

Chae-Young Kim	https://orcid.org/0009-0009-6375-5367
Kwang-Hyun Byun	https://orcid.org/0000-0002-5076-6026
Shin-Hyuk Yoo	https://orcid.org/0000-0002-5083-8720
Ji-Hun Mo	https://orcid.org/0000-0003-1331-364X

REFERENCES

- 1) Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis endotyping: Sharpening the focus on inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1457-9.
- 2) Tomassen P, Vandeplass G, Van Zele T, Cardell LO, Arebrou J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(5):1449-56.E4.
- 3) Hamilos DL, Leung DY, Wood R, Meyers A, Stephens JK, Barkans J, et al. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of granulocyte-macrophage

- colony-stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92(1 Pt 1):39-48.
- 4) Zhang N, Van Zele T, Perez-Novo C, Van Bruaene N, Holtappels G, DeRuyck N, et al. Different types of T-effector cells orchestrate mucosal inflammation in chronic sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(5):961-8.
 - 5) Hellquist HB. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 1996;17(5):237-42.
 - 6) Davidsson A, Hellquist HB. The so-called 'allergic' nasal polyp. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1993;55(1):30-5.
 - 7) Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(3):478-84.E2.
 - 8) Kim JW, Hong SL, Kim YK, Lee CH, Min YG, Rhee CS. Histological and immunological features of non-eosinophilic nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(6):925-30.
 - 9) Ikeda K, Shiozawa A, Ono N, Kusunoki T, Hirotsu M, Homma H, et al. Subclassification of chronic rhinosinusitis with nasal polyp based on eosinophil and neutrophil. *Laryngoscope* 2013;123(11):E1-9.
 - 10) Kim H, Yoo SH, Byun KH, Mo J. Clinical characteristics of chronic rhinosinusitis with nasal polyp according to histopathological endotypes and staining method for neutrophilic polyp classification and its clinical implication. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2024;67(2):79-86.
 - 11) Nakayama T, Yoshikawa M, Asaka D, Okushi T, Matsuwaki Y, Otori N, et al. Mucosal eosinophilia and recurrence of nasal polyps - new classification of chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2011; 49(4):392-6.
 - 12) Lund VJ, Kennedy DW. Staging for rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(3 Pt 2):S35-40.
 - 13) Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137(4):555-61.
 - 14) Kennedy JL, Hubbard MA, Huyett P, Patrie JT, Borish L, Payne SC. Sino-nasal outcome test (SNOT-22): a predictor of postsurgical improvement in patients with chronic sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111(4):246-51.E2.
 - 15) Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(6):1435-41.E3.
 - 16) Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112(5):877-82.
 - 17) Dennis SK, Lam K, Luong A. A review of classification schemes for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis endotypes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2016;1(5):130-4.
 - 18) Wen W, Liu W, Zhang L, Bai J, Fan Y, Xia W, et al. Increased neutrophilia in nasal polyps reduces the response to oral corticosteroid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(6):1522-8.E5.
 - 19) Mygind N, Dahl R, Bachert C. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy. *Thorax* 2000;55(Suppl 2):S79-83.
 - 20) Rinia AB, Kostamo K, Ebbens FA, van Drunen CM, Fokkens WJ. Nasal polyposis: a cellular-based approach to answering questions. *Allergy* 2007;62(4):348-58.
 - 21) Fan Y, Chen S, Qu X, Zuo K, Li X, Huang J, et al. A lower prevalence of asthma among patients with chronic rhinosinusitis in southern China. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(2):520-2.E5.
 - 22) Kim SJ, Lee KH, Kim SW, Cho JS, Park YK, Shin SY. Changes in histological features of nasal polyps in a Korean population over a 17-year period. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149(3):431-7.
 - 23) Steinke JW, Liu L, Huyett P, Negri J, Payne SC, Borish L. Prominent role of IFN- γ in patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(4):856-65.E3.
 - 24) Wang MJ, Zhou B, Li YC, Huang Q. [The role of peripheral blood eosinophil percentage in classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi* 2013;48(8):650-3. Chinese
 - 25) Bhattacharyya N, Fried MP. Peripheral eosinophilia in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol* 2001;22(2):116-20.
 - 26) Bakshaei M, Fereidouni M, Nourollahian M, Movahed R. The presence of fungal-specific IgE in serum and sinonasal tissue among patients with sinonasal polyposis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271(11):2871-5.
 - 27) Takabayashi T, Kato A, Peters AT, Hulse KE, Suh LA, Carter R, et al. Excessive fibrin deposition in nasal polyps caused by fibrinolytic impairment through reduction of tissue plasminogen activator expression. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(1):49-57.
 - 28) Tieu DD, Peters AT, Carter RG, Suh L, Conley DB, Chandra R, et al. Evidence for diminished levels of epithelial psoriasin and calprotectin in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(3):667-75.
 - 29) Kim DK, Kim JY, Han YE, Kim JK, Lim HS, Eun KM, et al. Elastase-positive neutrophils are associated with refractoriness of chronic rhinosinusitis with nasal polyps in an Asian population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2020;12(1):42-55.
 - 30) Kim DK, Kang SI, Kong IG, Cho YH, Song SK, Hyun SJ, et al. Two-track medical treatment strategy according to the clinical scoring system for chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018;10(5):490-502.