

학령 전기 기침이형천식 환자에서의 전형적인 천식 증상 발생과 기관지 과민성의 연관성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이주경 · 이의준 · 송준혁 · 서동인 · 고영률

=Abstract=

Relationship between Bronchial Hyperresponsiveness and Development of Asthma in Preschool Children with Cough Variant Asthma

Ju Kyung Lee, MD, Eui Jun Lee, MD, Jun Hyuk Song, MD,
Dong In Suh, MD, Young Yull Koh, MD, PhD

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

Purpose : A significant proportion of patients with cough variant asthma (CVA) eventually develops asthma. The aim of this study was to investigate the relationship between bronchial hyperresponsiveness (BHR) and development of asthma in preschool children with CVA.

Methods : We reviewed the medical records of children aged 5 to 7 years who presented with chronic cough and had regular check-up by the school age. All children had methacholine bronchial challenge test (MBCT) at preschool age with a modified auscultation method. The end-point was defined as the appearance of wheezing and/or oxygen desaturation. Positive BHR was defined as end-point concentration (EPC) ≤ 8 mg/mL. MBCT was performed at the school age with spirometric method. Positive BHR was defined as PC₂₀ ≤ 8 mg/mL. We collected information on the development of wheezing or dyspnoea from the medical records.

Results : Thirty-six children with CVA were analyzed. During follow-up (2.1 ± 0.9 years), 9/36 children developed wheezing or dyspnoea (group A), and 27/36 children did not (group B). EPC (geometric mean, 95% confidence interval) was significantly lower in group A than group B (1.59 mg/mL, 0.93 to 2.70 mg/mL vs. 3.43 mg/mL, 2.34 to 5.03 mg/mL; $P=0.02$, respectively). The prevalence of positive BHR at school age was significantly higher in group A than group B (77.8% vs. 22.2%, $P<0.01$).

Conclusion : These results suggest that the increase and the persistence of BHR may have an important role in the development of asthma during the course of CVA in preschool children. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:364-373]

Key Words : Asthma, Bronchial hyperresponsiveness, Children, Cough, Development, Methacholine, Preschool

서 론

접수 : 2012년 8월 3일, 수정 : 2012년 8월 21일

승인 : 2012년 10월 6일

책임저자 : 고영률, 서울시 종로구 대학로 101

서울대학교병원 소아청소년과

Tel : (02) 2072-3631, Fax : (02) 747-5130

E-mail : kohyy@plaza.snu.ac.kr

기침은 매우 흔한 호흡기 증상으로서 대개 8주 이상 지속되는 기침을 만성 기침이라 한다.¹⁾ 만성 기침은 종종 천식 기도의 중요한 특징인 기관지 과민성과 공존한다.²⁾ 특히,

일부 환자들에서는 천명, 호흡 곤란 등의 전형적인 천식 증상의 동반 없이 만성 기침만이 유일한 증상으로 관찰된다. 이러한 환자 군은 소위 기침이형천식이라 분류되며, 기관지 확장제 및 항염증제 치료에 대한 반응이 좋은 것으로 알려져 있다.^{3,4)}

기침이형천식 환자들의 상당수에서는 경과 관찰 중에 천명, 호흡 곤란과 같은 전형적인 천식의 증상이 동반된다.⁵⁾ Koh 등⁶⁾은 이러한 환자들에서 천명의 발생에 즈음하여 기관지 과민성이 유의하게 증가되어 있음을 보고하였다. 기관지 과민성은 천식 환자들에서 천명을 비롯한 호흡기 증상과 비교적 좋은 상관 관계를 보이며, 특히 기관지 과민성의 정도가 높은 환자들에서 천식 증상과의 연관성이 더 뚜렷하다.^{7,8)} 이러한 사실은 기침이형천식 환자들의 경과 중에 나타나는 전형적인 천식의 증상이 천식 환자들과 임상적으로 유사할 뿐 아니라, 기관지 과민성의 증가가 관련된다는 점에서 서로 공통되는 기전이 있음을 암시한다.

학령 전기 소아들에서도 만성 기침은 자주 관찰되는 증상이다.^{9,10)} 그러나 학령 전기 소아들에서 기관지 과민성의 평가에 기반하여 기침이형천식을 진단하는 것은 학령기 이후 환자들에 비해 어려움이 있다. 이들에서는 기존의 폐활량계를 이용한 방법으로 기관지 과민성을 신뢰성 있게 측정하기가 어렵다.¹¹⁾ 또한 상기도 감염이 상대적으로 빈번하기 때문에, 천명에 비해 비특이적인 증상인 기침은 기관지 과민성의 평가 및 지속적인 경과 관찰로 이어지지 않는 경우가 빈번하다. 이에 학령 전기 소아들에서 기침이형천식의 진단은 기관지 과민성의 평가 없이 만성 기침의 존재 및 임상적 배제 진단을 통해 이루어지기도 한다.¹²⁾

그러나 학령 전기 기침이형천식 환자들에서 기관지 과민성을 평가하고 추적 관찰하는 것은 이들의 진단 및 경과 관찰에 있어서 좀더 명확한 근거를 제공해 준다는 점에서 중요하다.¹³⁾ 이에 저자들은 천명을 동반하지 않은 만성 기침을 주소로 본원에 내원하였던 학령 전기 환자들에 대한 후향적 의무기록 분석을 통해서 이들 연령 환자들에서 기관지 과민성의 변화와 전형적인 천식 증상 발생의 관계에 대해 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상 및 분류

2004년 3월부터 2009년 3월까지 천명 및 호흡 곤란 없이 8주 이상 지속되는 만성 기침을 주소로 서울대병원 어린

이병원 소아호흡기 알레르기 클리닉을 방문한 만 6세 미만의 학령 전기 환자들 중, 본원에서 시행한 학령 전기 메타콜린 기관지 과민성 검사에서 기관지 과민성을 보였으며 학령기인 만 7세 이후까지 경과 관찰이 가능하였던 기침이형천식 환자들을 대상으로, 이들의 의무기록을 검토하고 검사 결과를 정리하였다. 기침이형천식과 유사한, 만성 기침의 원인이 될 수 있는 다른 질환들을 배제하고자 신체 검진상 후비루가 있거나 청진상 호흡음이 정상이 아니었던 경우, 단순 흉부 X-ray 및 sinus 필름에서 이상 소견이 발견되었던 환자는 대상에서 제외하였다. 대상 환자들은 구토, 음식물을 게워내는 증상, 흉부 통증이나 압박감 등 위식도 역류를 시사하는 증상이 없었고 과거력상 기관지 폐이형성증, 기관지 확장증, 면역 결핍 질환, 심장 질환, 발달 장애가 없었다.

대상 환자들의 의무 기록 분석을 통해 학령 전기부터 학령기에 이르는 동안 천명, 호흡 곤란과 같은 전형적인 천식 증상이 동반된 환자들을 group A, 그렇지 않았던 환자들을 group B로 분류하였다. 의무기록상 보호자가 환자의 호흡 시 쉼쉼거리는 소리를 직접 들었던 경우 및 본원 이외 의료기관을 포함하여 의사의 청진을 통해 천명이 확인된 경우를 모두 천명의 발생이 동반된 것으로 간주하였고 환자가 본원 또는 타 병원 응급실을 방문할 정도의 호흡 곤란이 있었던 경우에 호흡 곤란의 발생이 동반된 것으로 간주하였다. 또한 학령 전기부터 학령기에 이르는 동안 대상 환자들에게 처방되었던 항염증제의 종류 및 기간에 대해, 의무기록 및 처방내역을 확인하여 정리하였다. 본 연구는 폐 기능 검사 결과의 분석을 비롯한 후향적 의무기록 분석에 대해 서울대학교 의과대학 및 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 심의를 통과하였다.

2. 연구 방법

1) 학령 전기 메타콜린 기관지 과민성 검사

학령 전기 메타콜린 기관지 과민성 검사로는 흉부 청진과 산소 포화도 측정을 이용하였다. 대상 환자들은 흡입 스테로이드제, 항류코트리엔 제제, 항히스타민 제제를 포함한 모든 약물을 최소한 검사 2주일 전에 중단하였다. 검사 시행 전 6주 이내에 호흡기 감염이 있었던 경우에는 검사를 미루었다.

학령 전기 메타콜린 기관지 과민성 검사에서는 메타콜린의 흡입을 위하여 Cockcroft 등¹⁴⁾의 평상 호흡 방법을 이용하였다. 메타콜린을 완충 생리 식염수에 녹여 각 농도(0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL)로 희석하였고 DeVilbiss 646 네블라이저(DeVilbiss HealthCare, Somerset, PA, USA)

를 사용하여 20 psi의 압력하에 각 농도마다 0.13 mL/min \pm 10%로 분무되어 나오는 연무제를 코와 입 위로 느슨하게 장착된 마스크 속으로 지속적으로 2분간 흡입하도록 하였다.

메타콜린을 흡입하기 전에 흉부 청진을 하여 천명이 들리지 않는 것을 확인하고 산소 포화도 측정기(Radical, Masimomet Co., Irvine, CA, USA)의 전극을 손가락에 고정시키고 기저 산소 포화도가 98% 이상임을 확인한 다음, 산소 포화도의 측정을 지속하고 있는 상태에서 검사를 진행하였다. 위의 각 메타콜린 농도 흡입 직후 90초 동안에 기도 부위와 양쪽, 앞 뒤 폐야에서 두 명의 의사가 각각 청진기로 천명이 들리는지 확인하였으며 두 명의 의사의 청진 소견이 일치하지 않았을 때는 반응이 나타나지 않은 것으로 간주하였다. 또한 각 농도의 메타콜린 흡입 직후부터 3분 동안 가장 낮은 산소포화도를 측정하였다.

각 메타콜린 농도에서 청진 상 천명이 들리거나, 산소 포화도가 기저치의 5% 이상 감소하면 반응이 있는 것으로 정의하였다. 이 때 반응이 제일 처음 나타난 메타콜린 농도를 중점 농도로 정의하였고 중점 농도가 8 mg/mL 이하인 경우를 학령 전기에 기관지 과민성이 있는 것으로 판정하였다.¹⁵⁾

2) 폐활량계를 이용한 학령기 폐 기능 검사와 메타콜린 기관지 과민성 검사

학령 전기에 기관지 과민성이 있었던 환자들은 학령기인 만 7세 이후에 폐활량계를 이용하여 미국 흉부 학회의 지침을 준수하여 메타콜린 기관지 과민성 검사를 시행하였다.¹⁶⁾ 환자들은 흡입 스테로이드제, 항류코트리엔 제제, 항히스타민 제제를 포함한 모든 약물을 최소한 검사 2주일 전에 중단하였다. 검사 시행 전 6주 이내에 호흡기 감염이 있었던 경우에는 검사를 미루었다.

폐 기능은 microspirometer (HF-298, Chest Co., Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 메타콜린 기관지 과민성 검사는 Chai 등¹⁷⁾에 의해 기술된 방법을 변형하여 시행하였다. 간단히 설명하면 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal French dosimeter (Laboratory for Applied Immunology, Baltimore, MD, USA)를 사용하여 20 psi 압력하에 0.6초 동안 9 μ L \pm 10%의 연무제가 DeVilbiss 646 nebulizer를 통해 분무되도록 하였다. 각 환자는 완충 생리 식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰으며 각 농도 흡입 후 60-90초에 1초간 최대 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)을 측정하였다. 메타콜린 흡입 후 FEV₁이 완충 생리 식염수 흡입 후 FEV₁ (baseline FEV₁)에 비해 20% 이상

감소할 때까지 농도를 증가시켰으며, 메타콜린 농도의 증가에도 FEV₁이 20% 이상 감소하지 않은 경우에는 메타콜린 농도 100 mg/mL에 이를 때까지 검사를 진행하였다. 메타콜린 흡입 후 FEV₁이 기저 FEV₁에 비해 20% 감소하였을 때의 메타콜린 농도를 계산하여 PC20이라 하였고 PC₂₀이 8 mg/mL이하인 경우를 학령기에 기관지 과민성이 있는 것으로 판정하였다.¹⁸⁾

3) 혈액 검사 및 피부 단자 시험

대상 환자들은 학령 전기 기관지 과민성 검사와 함께 혈액 검사 및 피부 단자 시험을 실시하였다. 혈액 검사에서는 혈청 총 immunoglobulin E (IgE)치 및 말초혈액 호산구 수와 혈청 호산구 양이온 단백질(eosinophil cationic protein, ECP)을 측정하였다. 피부 단자 시험은 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 개 털 및 고양이 털, 곰팡이 2종(*Alternaria tenuis*, *Aspergillus fumigatus*), 떡갈나무(oak), 오리나무(alder), 개암나무(hazel), 호밀(rye), 돼지풀(ragweed), 쑥(mugwort), 바퀴벌레를 포함하는 13종 주요 흡입 항원(Allergopharma, Reinbek, Germany)을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염수를 각각 양성 대조, 음성 대조로 사용하였다. 전박부 내측에 항원 용액 점적 후 소독된 주사침을 사용하여 단자를 시행한 다음 15분 뒤에 판독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기를 결과로 사용하였다. 각 항원에 대해 팽진이 3 mm 이상이면 양성 대조군보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다. 한 개 이상의 항원에 양성 반응을 보이는 경우를 아토피라 정의하였다.

4) 통계 분석

학령 전기 기관지 과민성 검사에서의 중점 농도와 학령기 기관지 과민성 검사에서의 PC₂₀은 상용 로그를 취한 값을 구하여 통계에 이용하였으며 그 결과는 기하 평균값(평균, 95% confidence interval [CI])으로 제시하였다. 평균 비교를 위하여 Student's *t*-test를 사용하였으나 중점 농도 및 흡입 스테로이드제의 사용 기간은 정규 분포를 따르지 않아 Mann-Whitney test를 사용하였다. 빈도 검증 및 odds ratio (OR)의 산출은 chi-square test를, 경향분석을 위하여 chi-square test (linear by linear association)를 사용하였다. 중점 농도와 PC20사이의 상관 관계는 Spearman 상관 분석을 사용하였다. 학령기 기관지 과민성 검사에서 메타콜린 최대 농도인 100 mg/mL를 흡입해도 기저치의 20% 이상에 해당하는 FEV₁의 감소가 관찰되지 않았던 경우에는 통계적 분석을 위하여 PC₂₀을 200 mg/mL으로 간주하였다. 통계 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk,

NY, USA)를 사용하여 시행하였고 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자들의 특성 및 분류

학령 전기부터 학령기까지 본원에서 경과 관찰이 가능하였던 기침이형천식 환자들은 총 36명이었다. Group A에 해당하였던 환자는 총 9명으로, 8명에서 천명이 1명에서는 호흡 곤란이 동반되었다. 이외 27명의 환자들은 전형적인 천식 증상의 동반이 없어 group B로 분류되었다. Group A와 group B에서 연령, 성별 및 경과 관찰 기간 등은 유의한 차이를 보이지 않았다. (Table 1)

환자들은 기관지 과민성 검사 이후, 항류코트리엔제(group A, 6/9명; group B, 20/27명) 또는 흡입 스테로이드제(group A, 2/9명; group B, 2/27명)를 사용하였고 일부(group A, 1/9명; group B, 5/27명)는 조절제 사용 없이

경과 관찰하였다. 사용 약제의 종류는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. ($P=0.73$) 항염증제는 임상적으로 호흡기 증상의 호전이 지속되었을 때 중단하였으며, 항류코트리엔제는 group A에서 평균±표준편차 16.0±7.0개월, group B에서 11.4±5.1개월 동안 사용하였고 사용 기간은 두 군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. ($P=0.09$) 흡입 스테로이드제의 사용 기간 역시 group A에서 평균±표준편차 18.5±10.5개월, group B에서 20.5±5.0개월로 두 군 사이에 의미 있는 차이는 없었다. ($P=0.89$)

2. 학령 전기 기관지 과민성 검사

Group A와 group B는 학령 전기 기관지 과민성의 정도에서 유의한 차이를 보였다. 메타콜린 중점 농도의 기하 평균은 group A에서 1.59 mg/mL (0.93-2.70 mg/mL), group B에서 3.43 mg/mL (2.34-5.03 mg/mL)로 group A에서 유의하게 낮았다. ($P=0.02$) (Table 2) 그러나 메타콜린 중점 농도에 도달했을 당시에 천명으로 인해 검사가 중단된 환자의 비율은 두 군 사이에 유의한 차이가 없었다. (4/9 vs.

Table 1. Demographic Characteristics of the Two Groups

	Group A (n=9)	Group B (n=27)	P-value
Gender (M/F)	8/1	18/9	0.20
Age (yr)	6.0±1.1	6.1±0.8	0.77
Atopy (%)	57.7	66.7	0.64
Serum ECP (ng/mL)	16.0 (12.3-20.9)	19.1 (8.6-42.6)	0.55
Total IgE (IU/mL)	94.0 (53.4-165.5)	185.1 (49.6-690.3)	0.25
Years of follow-up	2.1±0.9	2.0±0.9	0.74
Height (cm)	128.8±4.8	126.1±5.2	0.18

Data are presented as absolute numbers, mean±standard deviation, or geometric mean (95% confidence interval). The patients who developed asthma during the course of follow-up period were listed as group A; those who did not were listed as group B. ECP, eosinophil cationic protein; IgE, immunoglobulin E.

Table 2. Results of Bronchoprovocation Test in the Two Groups

Variable	Group A (n=9)	Group B (n=27)	P-value
EPC(mg/mL)	1.59 (0.93-2.70)	3.43 (2.34-5.03)	0.02
EPC≤2 mg/mL at preschool age (%)	88.9	40.7	0.01
PC ₂₀ (mg/mL)	1.75 (0.28-10.76)	32.91 (17.55-61.71)	<0.01
Positive BHR at school age (%)	77.8	22.2	<0.01
FEV ₁ (%pred)	90.6±14.0	97.2±12.1	0.18

Data are presented as geometric mean (95% confidence interval) or mean±standard deviation. The patients who developed asthma during the course of follow-up period were listed as group A; those who did not were listed as group B. EPC, end-point concentration; PC₂₀, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second; BHR, bronchial hyperresponsiveness; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

14/27, $P=0.70$)

학령 전기 기관지 과민성 검사에서 메타콜린 종점 농도가 각 1 mg/mL 이하, 2 mg/mL, 4 mg/mL, 8 mg/mL에 해당하는 환자들을 소그룹으로 나누어 분석하였을 때에는 메타콜린 종점 농도가 낮은 군에 속하는 환자에서 향후 group A에 속하게 될 가능성이 유의하게 높았다. ($P=0.02$) (Fig. 1) 또한 학령 전기 기관지 과민성 검사에서 메타콜린 종점 농도 ≤ 2 mg/mL인 경우 학령기 천식 증상 발생의 OR는 11.64였다. ($P=0.01$) (Table 3)

3. 학령기 기관지 과민성 검사

대상 환자들에서 학령 전기 기관지 과민성 검사의 시행 후로부터 학령기 기관지 과민성 검사를 시행하기까지의 기

간은 평균 \pm 표준편차 2.1 \pm 0.9년이었다. 기저 폐 기능 검사에서 FEV₁의 성별, 연령, 키에 따른 정상 예측치에 대한 백분율은 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. Group A에서 메타콜린 PC₂₀의 기하 평균(95% CI)은 1.75 mg/mL (0.28-10.76 mg/mL)로 이는 group B에서의 32.91 mg/mL (17.55-61.71 mg/mL)에 비해 의미 있게 낮은 값을 보였다. ($P<0.01$) (Table 2) Group A와 group B의 이러한 차이는 censored value의 채움을 필요로 하였던 환자들 ($n=8$)을 제외한 후에도 통계적으로 유의하였다. (1.75 mg/mL [0.28-10.76 mg/mL] vs. 15.39 mg/mL [8.39-28.27 mg/mL], $P<0.01$)

학령 전기 기관지 과민성 검사에서의 메타콜린 종점 농도와 학령기 기관지 과민성 검사의 메타콜린 PC₂₀은 의미 있

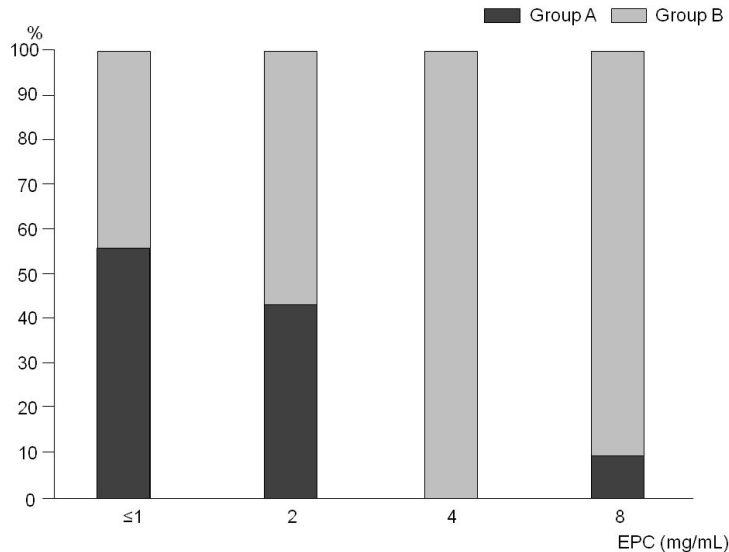


Fig. 1. Frequency of development of asthma according to the level of methacholine endpoint concentration (EPC) at the preschool age. The patients who developed asthma during the course of follow-up period were listed as group A; those who did not were listed as group B. The development of asthma was significantly associated with the level of EPC (chi-square test for linear trend, $P=0.02$).

Table 3. Odds Ratios of Risk Factors for Asthma Development in School Age

Factor	Odds ratio	95% CI	P-value
EPC ≤ 2 mg/mL	11.64	1.27-106.8	0.01
EPC ≤ 4 mg/mL	3.37	0.36-31.56	0.27
Positive BHR at school age	12.25	2.00-75.23	<0.01
Atopy	1.47	0.30-7.19	0.64

CI, confidence interval; EPC, end-point concentration; BHR, bronchial hyperresponsiveness.

는 상관 관계를 보이지 않았고 이는 group A와 group B를 따로 분석하였을 때에도 차이가 없었다.(Fig. 2)

학령 전기에 기관지 과민성을 보였던 환자들의 상당 수 (63.9%)는 학령기에 기관지 과민성을 보이지 않았다. 그러나 group A에서는 group B에 비해 학령기까지 기관지 과민성을 보이는 환자의 빈도가 유의하게 높았다.(77.8% vs. 22.2%, $P<0.01$) (Table 2) 또한 학령기까지 기관지 과민성이 지속되는 경우, 학령기 천식 증상 발생의 OR는 12.25였다.($P<0.01$) (Table 3)

4. 혈액 검사 및 피부 반응 검사

Group A와 group B 사이에 말초혈액 호산구 수, 혈청 총 IgE, ECP 의 농도는 유의한 차이를 보이지 않았다.(Table 1) 대상 환자들 중 1명을 제외한 35명의 환자들에서 학령 전기에 피부 반응 검사가 실시되었고 이들 중 21명의 환자들은 피부 반응 검사에서 양성을 보였다. Group A와 group B 사이에 학령 전기 아토피의 빈도는 유의한 차이를 나타내지 않았다.(57.7% vs. 66.7%, $P=0.64$) (Table 1) 또한

아토피 여부에 대한 학령기 천식 증상 발생의 OR 역시 통계적 유의성을 나타내지 않았다.(Table 3)

고 찰

본 연구의 결과, 학령 전기 기침이형천식 환자들 중 다수에서 이후 학령기에 이르는 동안 천명, 호흡 곤란 등의 전형적인 천식 증상이 동반되었다. 이들은 이후 전형적인 천식의 경과를 보이지 않았던 환자들에 비해 학령 전기 기관지 과민성이 유의하게 증가되어 있었고, 경과 관찰 중 학령기에 이르는 동안까지 기관지 과민성이 지속되는 비율 또한 유의하게 높았다. 본 연구는 학령 전기 기침이형천식 환자들에서 전형적인 천식 증상 발생 여부와 함께 기관지 과민성의 정도를 추적 관찰한 국내 첫 보고이다.

본 연구는 후향적 연구로서 평균 2년 여의 경과 관찰이 가능하였던 기침이형천식 환자들을 대상으로 하였고 이들 중 전형적인 천식의 증상이 발생하였던 환자의 비율은 전체 대상 환자의 약 25%였다. 이는 다른 전향적인 연구들로부터

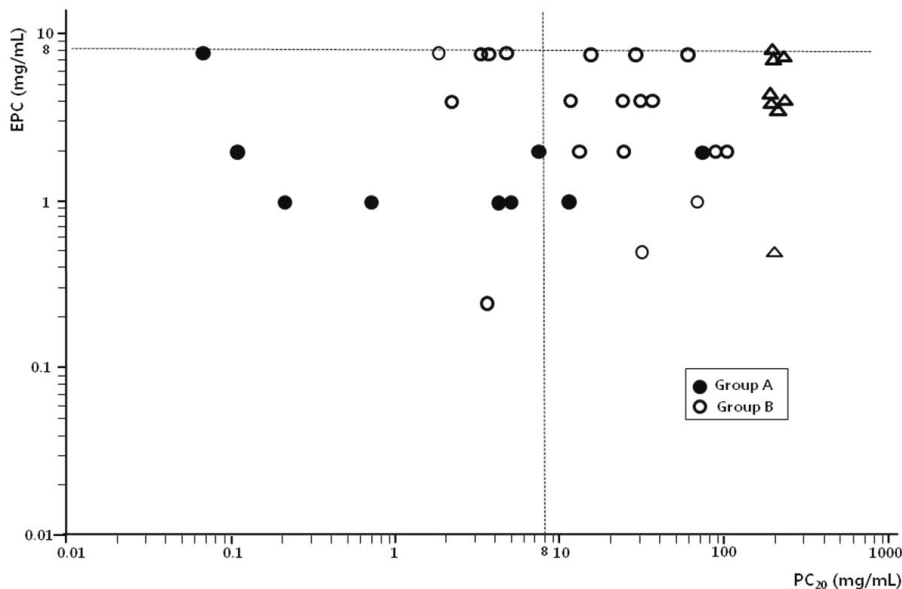


Fig. 2. Individual values of end point concentration (EPC) and methacholine provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (PC_{20}). The patients who developed asthma during the course of follow up period were listed as group A; those patients who did not were listed as group B. Censored value were included as 200 mg/mL (Δ). Positive bronchial hyperresponsiveness (BHR) indicated by horizontal and vertical dotted line. There was no significant correlation between end-point concentration (EPC) and PC_{20} . ($P=0.50$) However, Group A showed significantly lower EPC and significantly higher prevalence of positive BHR at school age than group B ($P=0.02$, $P<0.01$, respectively).

보고된 결과들과 비교적 일치하는 결과로서 학령 전기 기침 이형천식 환자들의 약 54%에서 3년 이상의 경과 관찰 기간 동안 전형적인 천식이 발생하였음을 보고한 이전 연구에 비해 낮은 비율이지만, 2년 간의 경과 관찰 기간 동안 학령기 기침이형천식 환자들의 약 24%에서 전형적인 천식 증상이 관찰되었음을 보고한 다른 연구에서의 결과와 잘 일치한다.^{5,6)}

본 연구에서 학령 전기 기침이형천식 환자들 중 특히 메타콜린 중점 농도가 낮은 군은 향후 전형적인 천식으로 진행되는 비율이 유의하게 높았다. 이는 기침이형천식 환자들에서 기관지 과민성의 증가가 이후 전형적인 천식 증상의 발생과 관계가 있다는 이전의 연구 결과들과 잘 부합하는 결과이다. Koh 등⁶⁾은 기침이형천식이 있는 7-15세의 소아들을 4년 동안 관찰한 결과, 도중에 기관지 과민성의 증가를 보인 환자들에서 그렇지 않았던 환자들보다 천명이 동반되는 비율이 현저히 높았음을 보고한 바 있다. 또 다른 연구는 학령 전기 만성 기침 환자들에서 경피적 산소 분압을 이용한 기관지 과민성의 평가를 통하여, 이후 천식 증상을 보였던 군에서 그렇지 않았던 군에 비해 기관지 과민성이 유의하게 높았음을 보고하였다.¹⁹⁾ 또한 Fujimura 등⁴⁾은 기침이형천식 환자들의 경과 관찰 중 전형적인 천식으로 진행한 군에서 기저 메타콜린 PC₂₀이 현저히 낮았음을 보고하였다. 이러한 사실은 기침이형천식 환자들에서 치료 전 기관지 과민성의 평가가 경과 관찰 및 치료 방침 결정의 한 근거가 될 수 있음을 시사한다.¹³⁾

본 연구의 학령 전기 기관지 과민성 검사에서 메타콜린 중점 농도에 도달했을 당시 천명이 동반되었던 환자의 비율은 이후 전형적인 천식으로 진행한 군과 그렇지 않았던 군에서 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 이는 학령 전기 기관지 과민성 검사를 통해 천명이 더 쉽게 유발되는 환자들에서 이후 전형적인 천식의 증상이 동반될 가능성 또한 더 클 것이라 예측할 수는 없음을 의미한다. 이전의 보고에 따르면 기침이형천식 환자들은 전형적인 천식 환자들에 비해 천명에 대한 역치가 증가되어 있는 것으로 알려져 있다.²⁰⁾ 그러나 기침이형천식에서 이후 전형적인 천식으로 진행되는 환자들의 경우, 천명에 대한 역치의 감소가 수반되는 것으로 보이지는 않는다.²¹⁾ 학령기 이후 기침이형천식 환자들을 대상으로 한 이전의 연구는 이들의 경과 중에 나타나는 천명이 천명에 대한 역치의 감소로 인한 현상이 아니었음을 보고하였으며 이는 본 연구의 결과에 잘 부합한다.⁶⁾

본 연구에서 메타콜린 중점 농도와 메타콜린 PC₂₀ 사이에는 유의한 상관 관계가 발견되지 않았다. 상당수의 기침이

형천식 환자들은 학령기에 이르는 동안 기관지 과민성이 소실되었으며 특히 학령 전기에 기관지 과민성이 뚜렷하였던 환자들에서도 이러한 현상이 일부 관찰되었다. 이는 Braman 등²²⁾의 연구와도 유사한 결과로서 기침이형천식은 다양한 경과를 보이는 여러 군의 환자들로 구성될 것이라는 사실을 반영한다.^{22,23)} 한편 학령 전기에 경도의 기관지 과민성을 보인 환자들의 일부는 학령기에 이르러 기관지 과민성의 증가를 보였다. 기존의 여러 연구들은 기침이형천식의 진단으로부터 대개 2-3년 이내에 전형적인 천식 증상이 나타났음을 보고하고 있으므로, 이들에서는 이후 전형적인 천식 증상이 동반될 가능성이 있으나 본 연구의 범위에서는 확인되지 않았다.^{24,25)} 이외에 본 연구에서 기관지 과민성 검사의 시행 계절 등을 통제하지 못하였던 점, 학령 전기와 학령기에 메타콜린의 흡입 방법에 차이가 있었던 점 등은 학령 전기와 학령기 기관지 과민성의 상관 관계를 더 약하게 했을 가능성이 있다.^{26,27)}

본 연구에서 학령 전기 아토피 여부는 천식으로 진행한 군과 그렇지 않았던 군 사이에 의미 있는 차이를 보이지 않았다. 기침이형천식 환자들에서 아토피 성향이 이후 전형적인 천식의 진행에 영향을 미치는지에 대해서는 여러 연구들에서 일치된 결과를 보이고 있지 않다. Takemura 등²⁸⁾은 성인 기침이형천식 환자들 가운데 천명이 발생한 군에서 혈청 내 총 IgE 및 항원 특이 IgE의 증가와 다양한 항원에의 감작을 관찰하여, 아토피 성향이 향후의 천식 발생에 영향이 있을 것이라 추정하였다. 그러나 소아를 대상으로 한 다른 연구에서는 기침이형천식 환자들에서 피부 반응 검사 및 radio allergosorbent test로 평가한 아토피 성향이 이후 전형적인 천식으로의 진행 여부에 영향을 미치지 않아, 본 연구의 결과와 일치하고 있다.²³⁾

기침이형천식 환자들에서 호산구성 기도 염증의 정도는 전형적인 천식 증상의 발생과 연관이 있다고 알려져 있다. 본 연구에서는 전형적인 천식으로 진행한 군과 그렇지 않은 군 사이에 혈액 내 염증 지표의 차이는 없었으나, 이러한 결과는 말초혈액 호산구 수 및 ECP가 기도의 호산구성 염증을 반영하는 데에 한계가 있기 때문일 수 있다. 기도 염증을 보다 특이적으로 반영할 수 있는 지표인 호기 중 산화 질소 농도(fractional exhaled nitric oxide)는 기침이형천식 환자들에서 전형적인 천식 환자들에 비해 유의하게 낮았고²⁹⁾ Kim 등³⁰⁾의 연구에서 기침이형천식 환자들의 유도 객담 내 호산구 백분율이 높을수록 이후 전형적인 천식으로 진행할 확률이 높았음을 고려할 때, 기도 염증을 더 특이적으로 반영하는 염증 표지자를 측정했다면 두 군간 차이를 보였을

수 있다. 아울러 기존 보고에서 기침이형천식 환자들에서 항염증제 치료가 전형적인 천식 증상의 발현 시기를 유의하게 지연시켰다는 보고는 기도 염증과 전형적인 천식 증상의 발생이 서로 연관되어 있음을 시사한다.³¹⁾

본 연구에서 전형적인 천식 증상이 동반되지 않았던 기침이형천식 환자들 중 상당수는 학령기 이후에 기관지 과민성이 소실되었다. 기침이형천식 환자들의 경과에서 기관지 과민성이 소실될 수 있음은 이전의 여러 연구들에서도 보고된 바 있다.^{6,22)} 그러나 매우 다양한 유전적, 환경적 요인들이 기관지 과민성에 영향을 미칠 수 있기에 기침이형천식 환자들 중 특정 군에서 기관지 과민성이 소실되는 원인을 본 연구의 결과만을 통해 단언하기는 어렵다. 일반적으로 기도 염증과 기도 개형은 기관지 과민성의 변화 요인이 될 수 있음을 고려할 때,³²⁾ 본 연구에서 다루어지지 않았으나 기도 개형의 진행 유무가 기관지 과민성의 지속 및 소실에 영향을 주었을 수 있다. 실제로 기침이형천식 환자들에서도 전형적인 천식 환자들에 비해 심하지는 않으나 기도 개형이 동반됨이 보고된 바 있다.^{33,34)} 아울러 감작된 항원에 대한 지속적인 노출, 항염증 치료에 대한 반응의 개인차, 치료의 순응도 등도 결과에 영향을 주었을 가능성이 있으나 본 연구에서는 다루어지지 못했다.³⁵⁾

본 연구는 후향적 연구로서, 의무기록 및 기관지 과민성 검사 결과를 통해 기침이형천식으로 분류된 환자들을 대상으로 하였다. 따라서 대상 환자들에서 기침이 처음 시작된 연령이나 가족력 등에 대한 추가적인 정보의 수집 및 기도 염증에 보다 특이적인 지표를 통한 추가적 평가는 불가능하였다. 한편 본 연구에서는 호흡기 감염의 증거 없이 8주 이상 만성 기침이 있었던 경우를 대상으로 하여, 감염에 의한 일시적인 기관지 과민성을 보이는 환자들을 배제하고자 하였다. 바이러스 감염으로 인한 기관지 과민성의 일시적인 증가는 기도 상피의 손상 등과도 관련되며 대개 수 주 이내에 정상화된다.³⁶⁾ 그러나 천식이 없는 정상인에서 무증상의 바이러스 감염 또한 기관지 과민성을 증가시켰다는 보고가 있어, 대상 환자들 중 일부는 기관지 과민성이 일시적으로 증가된 상태에 있었을 가능성을 배제할 수 없다.³⁷⁾

본 연구는 학령 전기 만성 기침 환자들 중 일부에서 나타나는 전형적인 천식 발생이 학령 전기 기관지 과민성의 증가 및 기관지 과민성의 지속과 관련이 있음을 보였다. 이는 기침이형천식 환자들의 경과에서 기관지 과민성의 증가가 이후의 전형적인 천식 발생과 관련이 있다는 기존의 보고를 학령 전 연령에 이르기까지 확장시킨다. 또한 기관지 과민성 검사를 통상적으로 시행하기 어려운 학령 전기 만성 기침

환자들에서도 기관지 과민성의 정도를 확인하는 것이 이들의 진단 및 경과 관찰에 있어서 유용한 정보를 제공할 수 있음을 시사한다.

요 약

목 적: 기침이형천식 환자들의 상당수에서는 이후 전형적인 천식의 증상이 발생함이 알려져 있다. 기관지 과민성은 천식 기도의 특징으로써 천식 증상과 상관 관계를 보인다. 본 연구는 학령 전기 기침이형천식 환자들에서 기관지 과민성의 정도와 이후의 천식 증상 발생 여부 사이의 관계를 알아보고자 하였다.

방 법: 학령 전기에 만성 기침을 주소로 서울대병원 어린이병원 호흡기 알레르기 클리닉을 방문하여 학령기까지 경과 관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로 하였고 이들 중 기관지 과민성이 있었던 환자들을 기침이형천식으로 정의하였다. 학령 전기 메타콜린 기관지 과민성 검사는 청진 및 산소포화도 검사를 이용한 방법을 사용하였다. 청진 상 천명이 들리거나 산소 포화도가 기저에 비해 5% 이상 감소를 보인 시점의 메타콜린 농도를 종점 농도라 하고 종점 농도가 8 mg/mL 이하인 경우 기관지 과민성이 있는 것으로 판정하였다. 만 7세 이후에 폐활량계를 이용한 학령기 메타콜린 기관지 과민성 검사가 시행되었고 PC₂₀이 8 mg/mL 이하인 경우 기관지 과민성이 있는 것으로 판정하였다. 대상 환자들의 의무 기록을 통해 경과 중 천명 또는 호흡 곤란의 발생 여부를 확인하였다.

결 과: 36명의 기침이형천식 환자들에서 평균 2.1±0.9년 동안의 의무기록을 분석하였다. 이들 중 천명 또는 호흡 곤란이 발생하였던 군(n=9, group A)에서는 그렇지 않았던 군(n=27, group B)에 비해 학령 전기 메타콜린 종점 농도가 유의하게 낮았다.(P=0.02) 또한 group A에서는 학령기에 도달했을 때 기관지 과민성이 지속되는 빈도가 group B에 비해 유의하게 높았다.(P<0.01)

결 론: 본 연구에서 학령 전기 기침이형천식 환자들의 기관지 과민성의 정도 및 지속 여부는 이후의 전형적인 천식 증상 발생과 관련이 있었다. 이는 학령 전기 기침이형천식 환자들에서 기관지 과민성의 확인이 임상적으로 유용한 정보를 줄 수 있음을 의미한다.

참 고 문 헌

1. Khoshoo V, Edell D, Mohnot S, Haydel R Jr,

- Saturno E, Kobernick A. Associated factors in children with chronic cough. *Chest* 2009;136: 811-5.
2. Cloutier MM, Loughlin GM, DeCubellis SD, Crowder MH Chronic cough in children: a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 1981;67:6-12.
3. Hannaway PJ, Hopper GD. Cough variant asthma in children. *JAMA* 1982;247:206-8.
4. Fujimura M, Hara J, Myou S. Change in bronchial responsiveness and cough reflex sensitivity in patients with cough variant asthma: effect of inhaled corticosteroids. *Cough* 2005;1:5.
5. Todokoro M, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:652-9.
6. Koh YY, Jeong JH, Park Y, Kim CK. Development of wheezing in patients with cough variant asthma during an increase in airway responsiveness. *Eur Respir J* 1999;14:302-8.
7. Zhong NS, Chen RC, O-yang M, Wu JY, Fu WX, Shi LJ. Bronchial hyperresponsiveness in young students of southern China: relation to respiratory symptoms, diagnosed asthma, and risk factors. *Thorax* 1990;45:860-5.
8. Salome CM, Peat JK, Britton WJ, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian schoolchildren. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987;17:271-81.
9. Faniran AO, Peat JK, Woolcock AJ. Measuring persistent cough in children in epidemiological studies: development of a questionnaire and assessment of prevalence in two countries. *Chest* 1999;115:434-9.
10. Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM, Halonen M, Martinez FD. Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1259-65.
11. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:56-61.
12. Jung JA. Effect of inhaled corticosteroid and leukotriene receptor antagonist in cough-variant asthma patients under five years of age. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2005;15:263-9.
13. Galvez RA, McLaughlin FJ, Levison H. The role of the methacholine challenge in children with chronic cough. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79: 331-5.
14. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977; 7:235-43.
15. Suh DI, Yoo Y, Kim DK, Yu J, Kang H, Koh YY. Diagnostic value of bronchial hyperreactivity using chest auscultation and oxygen saturation measurement in preschool children with a history of wheezing. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2004;14:133-41.
16. 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.
17. 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.
18. Rasmussen F, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, Greene JM, Herbison GP, et al. Outcome in adulthood of asymptomatic airway hyperresponsiveness in childhood: a longitudinal population study. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:164-71.
19. Nishimura H, Mochizuki H, Tokuyama K, Morikawa A. Relationship between bronchial hyperresponsiveness and development of asthma in children with chronic cough. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:412-8.
20. Koh YY, Kang H, Yoo Y, Kim do K, Yu J, Kim CK. Wheeze detection as a measure of bronchial challenge in young children with cough-variant asthma and with classic asthma. *Acta Paediatr* 2007;96:1223-7.
21. Koh YY, Park Y, Jeong JH, Kim CK, Kim JT. Relationship of wheezing to airflow obstruction in asthmatic children and a history of cough-variant asthma. *J Asthma* 2002;39:307-14.
22. Braman S, Pordy W, Corrao W, Fox M, Downing E. Cough variant asthma: a 3-5 year follow-up [abstract]. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:133.
23. Matsumoto H, Niimi A, Takemura M, Ueda T, Tabuena R, Yamaguchi M, et al. Prognosis of cough variant asthma: a retrospective analysis.

- J Asthma 2006;43:131-5.
24. Choi JW, Jun JS, Kang IJ. Factors associated with the development of wheezing in late childhood with cough-variant asthma. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:171-8.
25. Nakajima T, Nishimura Y, Nishiuma T, Kotani Y, Funada Y, Nakata H, et al. Characteristics of patients with chronic cough who developed classic asthma during the course of cough variant asthma: a longitudinal study. Respiration 2005; 72:606-11.
26. van der Heide S, de Monchy JG, de Vries K, Bruggink TM, Kauffman HF. Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. J Allergy Clin Immunol 1994;93: 470-5.
27. Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1244-8.
28. Takemura M, Niimi A, Matsumoto H, Ueda T, Yamaguchi M, Matsuka H, et al. Atopic features of cough variant asthma and classic asthma with wheezing. Clin Exp Allergy 2007;37:1833-9.
29. Sato S, Saito J, Sato Y, Ishii T, Xintao W, Tanino Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. Respir Med 2008;102:1452-9.
30. Kim CK, Kim JT, Kang H, Yoo Y, Koh YY. Sputum eosinophilia in cough-variant asthma as a predictor of the subsequent development of classic asthma. Clin Exp Allergy 2003;33:1409-14.
31. Fujimura M, Ogawa H, Nishizawa Y, Nishi K. Comparison of atopic cough with cough variant asthma: is atopic cough a precursor of asthma? Thorax 2003;58:14-8.
32. Ward C, Pais M, Bish R, Reid D, Feltis B, Johns D, et al. Airway inflammation, basement membrane thickening and bronchial hyperresponsiveness in asthma. Thorax 2002;57:309-16.
33. Niimi A, Matsumoto H, Minakuchi M, Kitaichi M, Amitani R. Airway remodelling in cough-variant asthma. Lancet 2000;356:564-5.
34. Matsumoto H, Niimi A, Tabuena RP, Takemura M, Ueda T, Yamaguchi M, et al. Airway wall thickening in patients with cough variant asthma and nonasthmatic chronic cough. Chest 2007; 131:1042-9.
35. van der Heide S, van Aalderen WM, Kauffman HF, Dubois AE, de Monchy JG. Clinical effects of air cleaners in homes of asthmatic children sensitized to pet allergens. J Allergy Clin Immunol 1999;104:447-51.
36. Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA. Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. Am Rev Respir Dis 1976;113: 131-9.
37. Laitinen LA, Elkin RB, Empey DW, Jacobs L, Mills J, Nadel JA. Bronchial hyperresponsiveness in normal subjects during attenuated influenza virus infection. Am Rev Respir Dis 1991;143: 358-61.