Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 44, No. 4, Aug, 1997

□원 저□

만성 기침 환자에서 기관지와 흉곽외 기도의 Methacholine 유발검사의 의의

고려대학교 의과대학 내과학교실

심재정, 김제형, 이승룡, 권영환, 이소라, 이상엽, 이상화, 서정경, 조재연, 인광호, 유세화, 강경호

= Abstract =

Methacholine Responsiveness of Bronchial and Extrathoracic Airway in Patients with Chronic Cough

Jae Jeong Shim, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Young Hwan Kwan, M.D., So Ra Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Jung Kyung Suh, M.D., Jae Youn Cho, M.D., Kwang Ho In, M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kyung Ho Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

Background : Chronic cough, defined as a cough persisting for three weeks or longer, is a common symptom for which outpatient care is sought. The most common etiologies of chronic cough are postnasal drip, asthma, and gastroesophageal reflux. Methacholine challenge is a useful diagnostic study in the evaulation of chronic cough, particularly useful in chronic cough patients with asthmatic symptom. Patients with chronic cough may have dysfunction of bronchial and extrathoracic airways. To evaluate if dysfunction of the bronchial and extrathoracic airways causes chronic cough, we assessed bronchial (BHR) and extrathoracic airway (EAHR) responsiveness to inhaled methacholine in patients with chronic cough.

Method : 111patients with chronic cough were enrolled in our study. Enrolled patients had no recorded diagnosis of asthma, bronchopulmonary disease, hypertension, heart disease or systemic disease and no current treatment with bronchodilator qr corticosteroid. Enrolled patients consisted of 46 patients with cough alone, 24 patients with wheeze, 22 patients with dyspnea, 19 patients with wheeze and dyspnea. The inhaled methacholine concentrations causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 s ($PC_{20}FEV_1$) and 25% fall in maximal mid-inspiratory flow ($PC_{25}MIF_{50}$) were used as bronchial and extrathoracic hyperresponsiveness.

Results : There were four response patterns to methacholine challenge study : BHR in 27 patients, EAHR in 16 patients, combined BHR and EAHR in 8 patients, and no hyperresponsiveness in 60 patients. In patients with cough alone, there were BHR in 3 patients, EAHR in 9 patients, and combined BHR and EAHR in 2 patients. In patients with wheeze and/or dyspnea, there were BHR in 24 patients, EAHR in 7 patients, and BHR

and EAHR in 6 patients. Compared with patients with wheeze and/or dyspnea, patients with cough alone had more common EAHR than BHR. In patients with wheeze and/or dyspnea, BHR was more common than EAHR.

Conclusion : These results show that among patients with hyperresponsiveness to methacholine, those with dyspnea and/or wheezing had mainly bronchial hyperresponsiveness, whereas those with chronic cough alone had mainly extrathoracic airway hyperresponsiveness.

Key words : Chronic cough, Airway hyperresponsiveness

서 론

만성 기침은 3주이상 기침이 지속되는 질환으로 임상에서 흔한 증상이다[1]. 기침은 생리적으로 유해한 물질이 호흡기로 들어오는 것을 방지하고 폐와 기관지에 존재하는 해로운 물질을 제거하는 기전으로서 정상적인 생체의 방어작용들 중의 하나이다[2]. 그러나 이러한 기침이 장기간 지속되는 경우에는 원인을 규명하여야 한다. 만성 기침에 대한 정의는 확립되어져 있지 않으나, 바이러스성 상기도 감염을 배제하기 위하여 통상적으로 3주 이상 기침이 지속되는 경우를 말한다[1~3]. 비흡연 성인의 14%~23%에서 만성 기침이 발병되는 것으로 보고 되었으며, 미국 외래 환자의 다섯 번째로 흔한 증상이며, 소아에서는 가장 흔한 증상 중의 하나이다[1~5]. 만성 기침의 원인은 연령에 따라 다소 차이가 있으나, 일반적으로 후비루증(posterior nasal dripping : PND), 천식, 위식도 역류증, 기관지염 등으로 인한 것으로 알려져 있으며, 이러한 질환이 중복되는 경우도 많은 것으로 보고되어 있다[2~5]. 만성 기침은 기관지 천식을 감별하기 위하여 기관지 과민반응 검사를 시행하게 된다[3]. 기관지 과민 반응 검사 중에 발작적 성문의 수축 (paroxysmal glottic closure) 등으로 인하여 기관지 천식과 유사한 급작스런 기침, 천명과 호흡곤란이 발생되는 경우가 있는 것으로 보고되어 있다[6]. 이러한 흉부외 기도 과민 반응은 성문의 만성 염증시에도 발생하는 것으로 보고되어 만성 기침에도 작용할 것으로 사료된다. 그러나 통상의 기관지 과민 반응에 대한 유발검사는 FEV_1을 측정하지만 흉곽외 기도의 과민반응은 간과하여 측정하지 못하는 단점이 있다[6~7]. 흉곽외 기류의 장애를 측정하는 방법으로 최대 흡기류(maximal inspiratory flow)의 50%인 MIF_{50}은 흉곽외 성문의 기류의 수축 정도를 반영하는 것으로 알려져 있다[7~8].

이에 본 연구는 만성 기침 환자를 대상으로 기관지와 흉부외 기도의 methacholine 유발검사를 시행하여 기도 과민 반응을 평가하여 상관 관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 2개월 이상 기침이 있는 111명의 환자를 대상으로 하였으며, 남자 55명, 여자 56명으로 평균 연령은 37.4±13.0세였다. 대상 환자는 심혈관 질환, 전신 질환 등이 없었으며, 과거에 기관지 천식을 진단 받은 병력이 없고, 기관지 확장제나 스테로이드를 사용한 병력이 없었던 환자였다.

기침이나 천명 또는 간헐적인 호흡곤란 등의 호흡기 증상은 문진으로 확인하였고, 기침만 존재한 환자 46명, 기침과 천명이 있는 환자 24명, 기침과 호흡곤란이 있는 환자 22명, 기침, 천명 및 호흡곤란이 있는 환자 19명이었다(Table 1).

대상환자의 폐기능검사는 FEV_1 (%) 106.4±15.2, FVC (%) 100.1±12.8, FEV_1/FVC (%) 106.3±13.1로 정상이었다(Table 2). Methacholine 유발검사는 0.0625에서 25mg/ml의 2배수 농도를 흡입한 5분후[9] 기관지 과민 반응은 $PC_{20}FEV_1$으로 측정

Table 1. Characteristics of enrolled patients

Age, yr.(mean±SD)	37.4±13.0
Woman, No.(%)	56(50.5)
Smokers, No.(%)	13(11.7)
pack-year	8.3±7.2
Symptoms	
Duration, mo.(mean±SD)	7.01±4.27
cough only(%)	46(41.4)
cough+wheeze(%)	24(21.6)
cough+dyspnea(%)	22(19.8)
cough+dyspnea+wheeze(%)	19(17.2)
Pulmonary function test, % predicted(±SD)	
FEV_1	106.4±15.2
FVC	100.1±12.8
FEV_1/FVC	106.3±13.1

하였고, 흉곽외 기도 과민 반응은 최대 중간흡입 기류 속도인 MIF_{50}으로 측정하여 연속 3회 감소하고 25% 이상 감소한 $PC_{25}MIF_{50}$으로 측정하였다(Fig. 1). 25mg/ml이하의 농도에서 양성인 경우를 기관지(brochial hyperresponsiveness : BHR) 및 흉부외 기도(extrathoracic airway hyperresposiveness: EAHR)에 각각 과민 반응이 있다고 판독하여 대상 환자의 증상과의 상관 관계를 확인하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과

1. Methacholine에 대한 기도 과민 반응

만성 기침 환자 111명 중에 남자 55명과 여자 56명이였다. 대상환자 중에 13명인 11.7%가 흡연자였으나, 최근 1년내에 흡연을 시작한 사람은 없었다. 기침의 기간은 평균 7.01±4.27개월이었다(Table 1). 대상 환자 111명 중에 54.1%인 60명은 methacholine에 대한 기도 과민 반응은 없었으나, 51명인 45.9%는 기도 과민 반응이 있었다.

흉곽외 기도 과민 반응(EAHR)은 methacholine 유발 시험에 대해 평균 0.97±3.48mg/ml에서 16명이 반응하여, 만성 기침 환자의 14.4%가 양성이었으며, 기관지 과민 반응(BHR)은 만성 기침 환자 24.3%인 27명이 methacholine 유발 시험에 대해 평균 2.36±2.35mg/ml에서 양성을 나타났다. 만성 기침 환자의 7.2%인 8명은 methacholine 유발 시험에 대하여 흉곽외 기도와 기관지 과민 반응이 모두 양성을 보였다(Table 3). BHR와 EAHR이 모두 음성인 환자는 총 60명으로, 기침만 있는 환자 32명, 기침과 천명이 있는 환자 10명, 기침과 호흡곤란이 있는 환자 11명, 기침, 천명 및 호흡곤란이 모두 있는 환자는 7명이었다(Table 4).

2. 만성 기침과 동반한 증상에 따른 methacholine에 대한 기도 반응

만성 기침 환자의 동반된 증상은 천명이 동반된 경우는 24명, 호흡곤란이 동반된 경우는 22명이었으며,

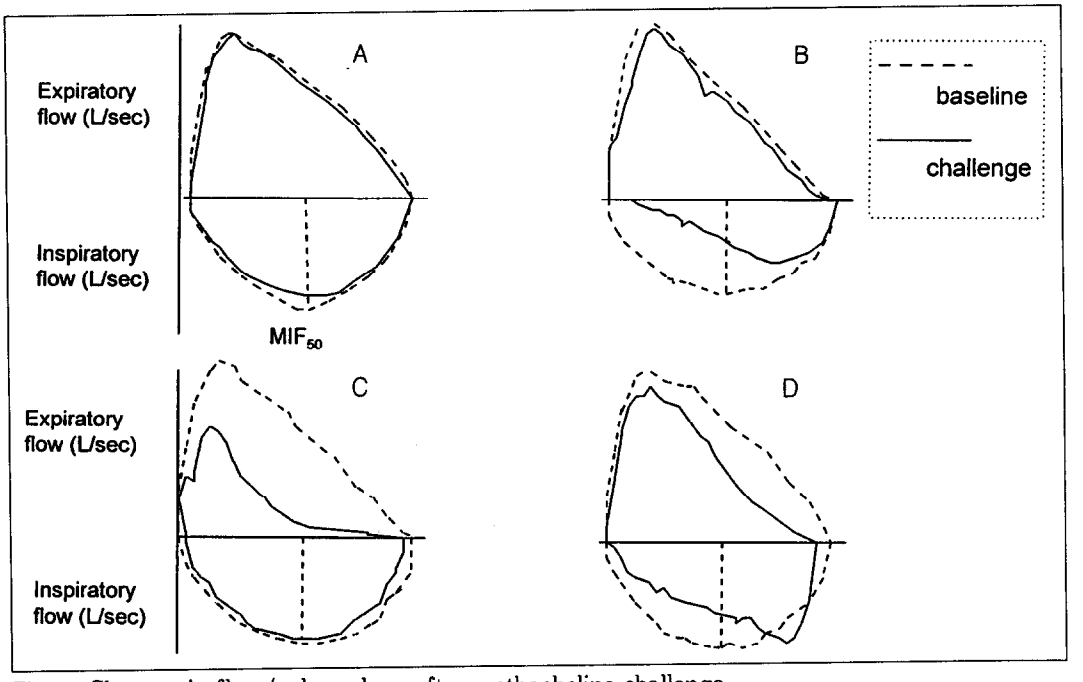

Fig. 1. Changes in flow/volume loop after methacholine challenge
A : no airway hyperresponsiveness, B : extrathoracic airway hyperresponsiveness,
C : bronchial hyperresponsiveness, D : bronchial and extrathoracic hyperresponsivenss

Table 2. Positivity of methacholine bronchial (BHR) of extrathoracic(EAHR) hyperresponsiveness

	number(%)	$PC_{20}FEV_1$ or $PC_{25}MIF_{50}$+
No-AHR*	60(54.1)	
EAHR**	16(14.4)	0.97±3.48
BHR***	27(24.3)	2.36±2.35
EAHR+BHF	8(7.2)	2.32±1.31
		3.07±1.55

천명과 호흡곤란이 모두 동반된 경우는 19명이었다. 만성 기침 환자 46명은 천명이나 호흡곤란 없이 기침만 있었던 환자였다.

천명이나 호흡곤란없이 기침만 있었던 환자 46명 중 30.4%인 14명은 methacholine에 대한 기도 과민 반응이 있었으며, 이들 중에 흉곽외 기도 과민 반응이 9명으로 가장 많았다. 천명이 동반된 만성 기침 환자 24명 중 14명인 58.3%가 methacholine에 대한 기도 과민 반응이 있었으며, 기관지 과민 반응은 14명중 10명으로 가장 많았다. 호흡곤란이 동반한 22명중 11명이 기도 과민 반응이 있었으며, 이중 기관지 과민 반응이 7명으로 가장 많았다. 또한 만성 기침과 같이 천명과 호흡곤란이 모두 동반한 19명중 12명이 기도 과민 반응이 있었으며, 기관지 과민 반응이 가장 많았다. 호흡곤란이나 천명을 동반한 만성 기침 환자는 기관지 과민 반응이 많으나, 단순한 만성 기침 환자는 흉곽외 기도 과민 반응이 많았다(Table 4).

고 안

만성 기침은 미국에서 외래 환자의 다섯 번째로 많은 증상이며, 만성 기침의 치료로 드는 비용도 매년 6억 달러를 차지하는 흔한 질환이다[1~5]. 기침의 발생 기전

Table 3. Correlation of main symptoms and methacholine hyperresponsiveness(%)

	cough only (n=46)	cough+wheeze (n=24)	cough+dyspnea (n=22)	cough+wheeze+dyspnea (n=19)
No-AHR*	32(69.6)	10(41.7)	11(50.0)	7(36.8)
Positive AHR+	14(30.4)	14(58.3)	11(50.0)	12(63.2)
EAHR**	9	2	3	2
BHR***	3	10	7	7
EAHR+BHR	2	2	1	3

*no airway hyperresponsiveness, **extrathoracic airway hyperresponsiveness
***bronchial hperresponsiveness, +airway hyperresponsiveness.

은 후두, 기관, 큰기관지에 분포하는 기침 수용체에 대한 자극으로부터 발생된다. 기침 수용체는 주로 분저부에 많고 물리적 화학적 자극에 의하여 미주신경을 통하여 전달되나, 기침발생에 있어서 상부 기도인 후두부의 수용체에서 전달되는 신경이 가장 중요한 것으로 알려져 있다[13,14].

만성 기침의 원인적 진단은 Irwin 등[2,5]에 의하면 80%~100%에서 가능하고, 84%~98%가 치료가능한 것으로 보고하였다. 이들은 만성비염으로부터 발생된 후비루증이 만성 기침 환자의 대부분을 차지하고, 천식이 다음으로 많은 것으로 보고하여, 후비루증과 기관지 천식은 만성 기침 환자의 75%를 차지하는 것으로 보고하였다. 비염으로 인한 후비루증이 대부분이므로 항히스타민제 등의 decongestant를 만성 기침 환자의 치료 초기에 투여하는 것을 권장하고 있다[2~5]. 만성 기침의 원인은 91%가 후비루증, 천식, 위식도 역류 및 만성 기관지염인 것으로 보고하였다[4,5]. 병력, 진찰소견 및 흉부 X-선으로 만성 기침의 원인이 진단이 되지않을 때는 methacholine 등의 기관지 유발검사와 지속적 식도 pH감시가 기침의 진단에 유용한 것으로 알려져 있다[3]. 본 연구의 대상 환자는 3주이상 마른 기침이 지속되었으나, 흉부 X-선은 이상없고 약물의 복용력은 없었다.

만성 기침의 원인 진단을 위하여 methacholine 기관지 유발 검사를 시행하여 기도의 과민 반응을 측정하는 것을 권장한다[2~5]. 그러나 통상의 기관지 과민반응에 대한 기관지 유발 검사는 FEV_1을 측정하지만 흉곽외 기도의 과민반응을 간과하여 측정하지 못하는 단점이 있다[7~8]. 흉곽외 기류의 장애를 측정하는 방법으로 최대 흡기류 (maximal inspiratory flow)의 50%인 MIF_{50}은 흉곽외 성문의 기류의 수축 정도를 반영하는 것으로 알려져 있다. 흉곽외 기도 과민 반응을 측정하는 표준화된 검사법은 없으나 Bucca 등[6,7]에 의하면 MIF_{50}이 25%감소하는 methacholine농도인 $PC_{25}MIF_{50}$이 흉곽외 기도인 성문의 기도 과민반응을 측정할 수 있음을 보고하였다. 긴장이나 자극성의 물질 흡입 및 방어적 성문의 수축 등에도 MIF_{50}는 일시적으로 감소될 수 있으므로 methacholine 농도의 증가에 따른 연속 3회이상 감소하여 25%가 감소하는 경우를 흉곽외 기도 과민 반응이 있다고 보고하였다.

본 연구에서도 methacholine을 흡입한 후 기관지 과민 반응을 측정하기 위하여 $PC_{20}FEV_1$을 측정하였으며, 흉곽외 기도 과민 반응을 측정하기 위하여 $PC_{25}MIF_{50}$을 측정하였다.

흉곽외 기도 과민 반응은 여러 질환에서 발생될 수 있는 것으로 알려져 있다. 기관지 천식에서 기관지 과민 반응이 상부 기관지 과민 반응을 일으켜 흉곽외 기도 과민 반응을 유발할 수 있으며, Angiotesin-converting enzyme (ACE) 억제제로 인한 만성 기침 환자에서는 마른기침과 함께 흉부외 기도 과민 반응이 있는 것으로 보고되었다[10~13]. ACE억제제는 brady-

kinin의 분해를 억제하여 bradykinin이 미주신경의 감각신경인 C-fiber 말단부에서 염증 신경단백질을 분비하여 상부기도의 염증으로 인하여 기침이 발생되는 것으로 설명하고 있다[13,14]. 상부 기도의 염증이 심할수록 흉부외 기도 과민 반응이 많고 기침도 악화되는 것으로 알려져 있다[15]. Bucca 등[6,7]의 연구에 의하면 후비루증이나 인후염 등의 국소적 염증에 의한 신경 수용체의 지속적인 자극이 흉곽외 기도의 기능 이상을 유발하여 흉곽외 기도 과민 반응을 일으킬 수 있는 것으로 제시하였다. 본 연구에서 만성 기침 환자는 동반된 호흡기 증상으로 천명과 호흡곤란이 있었다. 대상환자 111명 중에 기침만 있는 환자 46명, 기침과 천명이 있는 환자 24명, 기침과 호흡곤란이 있는 환자 22명, 기침, 천명 및 호흡곤란이 있는 환자 19명이었다. 만성 기침 환자의 methacholine에 대한 기도과민 반응 검사에 대한 결과는 만성 기침 환자의 54.1%가 methacholine에 대한 기도 과민 반응은 없었으나, 45.9%는 기도 과민 반응이 있었다. 기침만 있는 만성 기침 환자는 기도 과민 반응이 30.4%가 양성인 반면에 천명이나 호흡곤란, 또는 양자 모두 동반된 만성 기침 환자는 각각 58.3%, 50% 및 63.2%로 양성율이 보다 높았다. 기도 과민 반응도 기침 단독 환자는 대부분 흉곽외 기도 과민 반응이 있었고 천명이나 호흡곤란이 동반된 환자는 주로 기관지 과민 반응이 있었다. 기침형 천식에서 유일한 증상으로 만성 기침이 있는 경우는 만성 기침 환자의 30%~40%가 이에 속한다고 알려져 있다[16]. 만성 기침 환자를 장기적으로 추적하면 일부에서는 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 천식 증상을 보이기도 하나, 기관지 과민 반응은 전형적인 천식환자에서 보다 덜 심한 것으로 보고되어 있다[16]. 기침형 천식의 진단은 기관지 확장제를 흡입하여 폐기능이 호전되면 진단이 용이하나 본 연구에서와 같이 폐기능이 정상인 경우는 진단이 용이하지 않을 것으로 사료된다. 기침형 천식의 진단에서 기관지 유발검사를 시행하여 진단하는 방법에도 비특이적인 검사이므로 위양성율이 높아 두차례이상 반복 평가를 요구한다는 견해도 있다. 본 연구 대상 환자 중에 천명이나 호흡곤란의 병력이 있는 환자는 확인할 수 없었지만, 다수가 기침형 천식으로 포함되었을 것으로 사료된다. 따라서 천명이나 호흡곤란을 동반한 만성 기침 환자의 기도 과민 반응이 기관지 과민 반응의 양성율이 높았을 것으로 사료된다. 그러나 기침 단독의 만성 기침 환자는 기도 과민 반응이 30.4%로 천명이나 호흡곤란이 동반된 만성 기침 환자보다 기도 과민 반응이 낮게 나타났으며, 주로 흉곽외 기도 과민 반응의 양성율이 높았다. 이는 Bucca 등[6,7]이 제시한 후비루증 등으로 인한 인후나 후두의 만성적인 자극이 흉곽외 기도의 과민 반응을 일으켰을 것으로 사료된다.

이상의 결과로 methacholine에 대한 기도 과민 반응의 평가시에 $PC_{25}MIF_{50}$를 포함하여 측정함으로써 기관지 과민 반응 뿐만 아니라 흉곽외 기도 과민 반응을 측정할 수 있었다. Methacholine에 양성 반응인 환자중 호흡곤란이나 천명이 동반된 만성 기침환자에서는 주로 기관지 과민 반응이 나타났으며, 기침 단독 증상인 환자에서는 주로 상기도인 흉곽외 기도 과민 반응이 존재함을 알 수 있었다. 만성 기침 환자의 진단에서 기침 단독 증상인 경우는 상기도 과민 반응이 기침에 관여할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

만성 기침은 임상에서 흔한 증상으로 대부분은 후비루증(posterior nasal dripping : PND), 천식, 위식도 역류증, 기관지염 등으로 인한 것으로 알려져 있다. 만성 기침 환자 중 일부분은 기침과 동반하여 천명이나, 호흡곤란 등과 같은 기관지 천식과 유사한 증상을 호소하는 경우가 많아 기관지 과민반응 검사를 시행하게 된다. 기관지 과민반응 검사는 대부분 FEV_1을 측정하지만 흉곽외 기도의 과민반응은 측정하지 못하는 단점이 있다. 본 연구는 만성 기침 환자를 대상으로 기관지와 흉부외 기도의 methacholine 유발검사를 시행하여 기도 과민 반응을 평가하여 상관 관계를 알

아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

대상 환자는 2개월 이상 기침이 있는 111명의 환자를 대상으로 하였으며, 남자 55명, 여자 56명으로 평균 연령은 37.4±13.0세였다. 대상 환자는 심혈관 질환, 전신 질환 등이 없었으며, 과거에 기관지 천식을 진단 받은 병력이 없고 기관지 확장제나 스테로이드를 사용한 병력이 없었던 환자였다. 기침이나 천명 또는 간헐적인 호흡곤란 등의 증상은 문진으로 확인하였고, 기침만 존재한 환자 46명, 기침과 천명이 있는 환자 24명, 기침과 호흡곤란이 있는 환자 22명, 기침, 천명 및 호흡곤란이 있는 환자 19명이었다. 대상환자의 폐기능검사는 FEV_1(%) 106.5±15.3, FVC(%) 100.1±12.8, FEV_1/FVC(%) 106.3±13.1로 정상이었다. Methacholine 유발검사는 0.0625에서 25 mg/ml의 2배수 농도를 흡입한 5분후 기관지 과민반응은 $PC_{20}FEV_1$으로 측정하였고, 흉곽외 기도 과민반응은 최대 중간흡입 기류속도인 MIF_{50}으로 측정하여 연속 3회 감소하고 25%이상 감소한 $PC_{25}MIF_{50}$으로 측정하여 25mg/ml이하의 농도에서 양성인 경우를 기관지(BHR) 및 흉부외 기도(EAHR)에 각각 과민 반응이 있다고 판독하여 대상 환자의 증상과의 상관 관계를 확인하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

결 과 :

대상 환자 총 111명중에 기관지 과민반응(BHR)이 27명, 흉곽외 기도 과민반응(EAHR)이 16명, BHR과 EAHR이 함께 있는 환자 8명으로 과민 반응이 있는 환자는 총 50명이었으며, 그외의 61명은 기관지와 흉부외 기도의 과민반응이 없었다.

BHR 또는 EAHR이 양성인 환자 50명중에 기침만 있는 환자는 BHR이 3명, EAHR이 9명, BHR과 EAHR이 같이 있는 환자는 2명으로 EAHR이 가장 많았으며, 기침과 천명이 있는 환자는 BHR이 10명, EAHR이 2명 및 BHR과 EAHR이 같이 있는 환자는 2명으로 BHR 이 가장 많았고, 기침과 호흡곤란이 있는 환자는 BHR이 7명, EAHR이 3명, BHR과 EAHR 이 같이 있는 환자는 1명으로 BHR이 가장 많았다. 기침, 천명 및 호흡곤란이 모두 있는 환자는 BHR이 7명, EAHR이 2명, BHR과 EAHR이 같이 있는 환자는 3명으로 BHR이 가장 많았다.

BHR와 EAHR이 모두 음성인 환자는 총 61명이었으며, 기침만 있는 환자 32명, 기침과 천명이 있는 환자 10명, 기침과 호흡곤란이 있는 환자 11명, 기침, 천명 및 호흡곤란이 모 두 있는 환자는 7명이었다.

결 론 :

Methacholine에 양성 반응인 환자중 호흡곤란이나 천명이 동반된 만성 기침환자에서는 주로 기관지 과민반응이 나타났으며, 기침 단독 증상인 환자에서는 주로 상기도인 흉곽외 기도 과민 반응이 존재함을 알 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Patrick H, Patrick F : Chronic cough. Medical Clinics of North America **79(2)** : 361-372, 1995
2. Iriwin RS, Rosen MJ, Braman SS : Cough, a comprehensive review. Arch Intern Med **137** : 1186-1191, 1977
3. Pratter MR, Bartter T, Aker S, DuBois J : An algorithmic approach to chronic cough. Ann Inern Med **119** : 977-983, 1993
4. Corrao WM : Chronic cough ; an approach to management. Comp Ther **12** : 14-19, 1986
5. Irwin RS, Curley FJ, French CL : Chronic cough. The spectrum and frequency of causes, key components of the diagnostic evaluation, and outcome of specific therapy. Am Rev Respir Dis **141** : 640-647, 1990
6. Bucca C, Rolla G, Brussino L, De Rose V, Bugiani M : Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? Lancet **346** : 791-795, 1995

7. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Caria E, Oliva A : Histamine hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with asthmatic symptoms. Allergy **46** : 147-153, 1991
8. Garcia-Pach n E, Marti J, Mayos M, Casan P, Sanchis J : Clinical significance of upper airway dysfunction in motor neuron disease. Thorax **49** : 896-900. 1994
9. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol **56** : 323-327, 1975
10. Bucca C, Rolla G, Pinna G, Oliva A, Bugiani M : Hyperresponsiveness of the extrathoracic airway in patients with captopril-induced cough. Chest **98** : 1133-1137, 1990
11. Boulet L, Milot J, Boulet M, Georges F, Laviolette M : Airway inflammation in nona-sthmatic subjects with chronic cough. Am J Respir Crit Care Med **149** : 482-489, 1994
12. Israili ZH, Hall WD : Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin- converting enzyme inhibitor therapy. A review of literature and pathophysiology. Ann Inern Med **117** : 234, 1992
13. Kaufman MP, Coleridge HM, Coleridge JCG, Baker DG : Bradykinin stimulates afferent vagal c fibers in intraplumonary airways of dogs. J Appl Physiol **48** : 511-517, 1980
14. Coleridge HM, Coleridge JCG : Afferent vagal C fiber innervation of the lungs and airways and its functional significance. Rev Physiol Biochem Pharmacol **99** : 1-110, 1984
15. Bucca C, Rolla G, Scappaticci E, Baldi S, Arossa W : Histamine responsiveness of intra (IA) and extra (EA) thoracic airway in patients with asthmatic symptoms. Am Rev Respir Dis **139** : A 449, 1989
16. Doan T, Patterson R, Greenberger PA : Cough variant asthma : usefulness of a diagnostic-therapeutic trial with prednisone. Ann Allergy **69** : 505-509, 1992