

기침형 천식에서 항염증 흡입제 치료 경과에 따른 기도과민성 변화에 대한 고찰

순천향대학교 의과대학 내과학교실

문승혁, 기신영, 김용훈, 박춘식

= Abstract =

Perspective of Bronchial Responsiveness According to an Inhaled Anti-inflammatory Treatment in Cough Asthma

Seung Hyug Moon, M.D., Shin Young Ki, M.D., Yong Hoon Kim, M.D., Choon Sik Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Collage of Medicine, Cheonan, Korea.

Background : It is known that airway inflammation is present in most patients with asthma, but the relationship between symptoms and the severity and nature of airway inflammation has not been established. Cough variant asthma is defined as an asthma in which the dominant symptom is cough, and the condition can be successfully treated with inhaled steroids. This study was performed to evaluate the time course of bronchial responsiveness according to an inhaled anti-inflammatory therapy and the factors which affect the resolution of bronchial responsiveness, and an efficacy of nedocromil to cough asthma.

Method : A prospective study for the investigation of bronchial responsiveness according to an inhaled anti-inflammatory treatment in sixty-one cough asthmatics was performed. Twenty-three entered budesonide ($400\mu\text{g} \times 2/\text{day}$), twenty-two entered nedocromil ($4\text{mg} \times 2/\text{day}$) and sixteen patients entered combined group. The bronchial hyperresponsiveness (BHR) was estimated by methacholine challenge test using counted breath method. The symptom was estimated by 'symptom score'. Reevaluation of BHR and symptom was performed at 2 month after treatment, and if BHR was not resolved at this time, regarded as a non-responder, and then follow-up of BHR and symptom was performed at 4- and/or 6 month after treatment.

Results : The improvement of BHR and symptom was significant in 2 month ($p < 0.05$), but there was no change of them during follow-up period of 4- and/or 6 month in non-responders. In comparison of allergic markers such as serum total IgE, peripheral eosinophil count and skin test reactivity between responders and non-responders, there was no difference in each other. However, in comparison of other factors such as cumulative pack-years, symptom duration, age, gender, and the initial degree of PC20, there was a significant difference in each other ($p < 0.05$). The percent of patients with the resolution of BHR in 2 month was not different in each group ($p = 0.95$). There was no significant difference in the degree of improvement of BHR and symp-

tom in each group.

Conclusion : Bronchial responsiveness and symptom was not significantly improved in non-responders during follow-up period of 4- and/or 6 month. The effect of inhaled nedocromil was equivalent to that of inhaled steroid in cough asthmatics, and the response to combined treatment is not superior to that achieved by either of these agents used alone. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1012-1021)

Key words : 'Bronchial responsiveness in cough asthma

서 론

기관지 천식의 아형으로서 '숨겨진 천식' (hidden asthma)으로 불리우던 기침형 천식은 질환에 대한 의사들의 인지도가 높아지면서 유병율이 증가되고 있다^{1,2)}. 기침형 천식 진단에는 대개 천명음이나 호흡곤란을 동반하지 않는 만성기침을 나타내는 병력이 중요하며 기도과민 혹은 기침-수용체 과민을 보이는 비특이성 기관지 유발검사 결과외에는 대개 정상 폐기능 검사 결과를 나타내는 소견 등의 관찰이 매우 유용하다³⁾. 1내지 2주간의 스테로이드 사용후 치료반응을 평가하여 호전여부에 따라 임상적 진단이 가능하기도 하다. 기침형 천식 환자의 삼분지 일내지 반수에서 후에 호흡곤란이나 천명음을 동반하는 전형적인 기관지 천식으로 이행되는 임상경과를 보이는 것으로 알려져 있다³⁾.

기관지 천식은 기도에 발현된 복합적인 세포성 혹은 화학-매개물 등의 영향으로 기도내 만성적인 면역학적 염증을 보이는 기저병리를 특징으로 하며 이러한 결과로서 기도과민성을 포함한 기관지수축에 따른 호흡기 증세를 나타낸다^{4,5)}. 기침-수용체는 주로 큰 기관지에 위치하여 염증-매개물 자극이나 혹은 기관지수축에 따른 기계적변형 등에 의해 자극될 수 있으며 기관지수축반사와 밀접한 관계를 보이거나 독립적으로 작용할 수 있다⁶⁾. 기도과민은 기도내의 통합적인 생리반응의 결과로 나타나며 환자의 폐기능 상태, 외부환경에 대한 과민성, 성별, 인종, 흡연 등이 이러한 기도과민에 영향을 줄 수 있는 것으로 보고되고 있다⁷⁾. 기도 염증을 반영할 수 있는 기도 과민도는 천식의 주요 특성으로⁸⁾ 인식되고 있으며 기관지천식에서의 기도 염증의 자연경과나 혹은 기도 염증의 심각도와 증

세 발현 정도간의 관련성은 현재까지 명백하지않다^{9,10)}. 기도의 만성적인 면역학적 염증이 기관지 천식의 기저 병리 현상으로 인식되면서 기도내 염증 조절이 천식 치료의 주된 치료양식으로 인정되고 있다. 특히 스테로이드 흡입제가 가장 효과적인 것으로 알려져 있으며^{11,12)} 다른 흡입 항염증제로서 nedocromil sodium 은 베타길항제나 cromolyn sodium 보다 천식치료에 효과적이고 특히 경증 및 중증도의 천식환자에서 초기 치료제로 선택될 수 있는 것으로 보고되고 있다^{13,14)}.

저자들은 기침형 천식환자에서 전향적으로 흡입 항염증제 치료에 따른 기도과민도 경과를 관찰하고 기도과민도 호전여부에 영향을 미치는 인자들을 평가하고자 하였으며 기침형 천식환자에서 nedocromil의 치료 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상 및 방법

본원에 1995년 8월부터 1997년 8월까지 만성기침을 주소로 내원한 기침형 천식환자 61명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 기침형 천식의 진단은²⁾ 뚜렷한 천명이나 호흡곤란없이 4주이상의 건성기침을 호소하며 병력 및 흉부 방사선사진에서 기침을 유발할 만한 뚜렷한 기저질환이 없고, 기저폐기능검사에서 노력성폐활량과 1초간 노력성 호기량이 예측치의 75% 이상으로서 메타콜린 기관지 유발 검사 결과 양성반응을 보인 경우로 하였다. 대상환자 23명에서 budesonide ($400\mu\text{g} \times 2/\text{day}$), 22명에서 nedocromil ($4\text{mg} \times 2/\text{day}$) 군에 속하였으며 16명에서 병합 치료를 시행하였다. 기도과민여부는 메타콜린 기관지

유발검사로 평가하였다. 이는 DeVilbiss 646 Dosimeter를 사용하여 일정 농도의 메타콜린을 흡입노력 시작과 함께 분출되어 잔기용량으로부터 총폐용량까지 호흡시 0.6초간 흡입시킨 후 10초간 숨을 멈추게하고 60초후에 폐기능을 측정하였다¹⁵⁾. 양성반응 평가에는 Corrao 식을¹⁶⁾ 따라 정해진 농도의 (5mg/ml 및 25mg/ml) 메타콜린을 흡입하여 200 축적용량단위 (Cumulative Dose Unit) 이하에서 FEV1 이 생리식염수로 유발한 경우와 비교하여 20% 이상 감소한 경우로 하였다. 증세변화여부는 문진시 증세-점수도를 산출, 평가하였다. 즉, 증세-점수도는 문진한 증세 정도에 의해 0점부터 3점까지 다음과 같이 정하였다. 기침이 없던 경우 0점, 기침발작이 일주간 2일이하이면서 기침으로 인한 수면장애가 한달에 2회이하인 경우 1점, 기침발작이 일주간 2일이상이면서 기침으로 인한 수면장애가 한달에 수일이상 있는 경우 2점, 거의 매일 기침발작이 있으면서 이로인해 빈번한 수면장애가 동반되는 경우 3점으로 하여 평가하였다. 내원 당시 모든 환자에서 기관지유발검사후에 Bencard사의 흡입성항원 50종에 대해 피부단자시험을 시행하였다. 각 항원에서 일어난 팽진의 장경을 15분후에 측정하여 대조 히스타민 (1 mg/ml) 시약의 경우보다 큰 경우 양성으로 간주하였다. 각군에서 2개월간 흡입치료후 기도과민도와 증세-점수도를 재평가하였으며 기관지유발검사 결과 양성반응을 보이는 경우를 임의적으로 비관해군 (non-responder) 으로 정하여 이들을 대상으로 각각 치료후 4개월 혹은 6개월째에 기관지유발검사를 재시행, 평가하였다. 모든 환자에서 방문시마다 엄격하게 금연을 권유하였고 기침의 급성 악화시 단기-베타길항제인 살부타몰 흡입제의 간헐적인 사용을 허용하였다. 방문시 최근에 상기도감염에 이환된 병력이 있는 경우 증세 관해후 적어도 1개월 이후에 기관지유발검사를 시행토록 하였다.

2) 유의성 검정

통계처리는 맥켄토시사 Statview 512 통계프로그램

을 이용하였다. 측정값은 평균 \pm 표준편차로 표시하였으며 각군사이의 비교에는 chi-square 혹은 student's t-test를 이용하여 p 값이 0.05 미만일 때 통계상의 유의성을 인정하였다.

결 과

1) 대상환자 특성

각군에서의 평균 연령은 budesonide 군에서 48.1세, nedocromil 군 44.0세, 병합치료군 40.4세 였다. 기침발현 평균기간은 각각 7.5년, 4.5년, 5.4년으로 각군에서 차이가 없었다. 평균 흡연력은 각각 11.1, 10.2, 9.9 갑-년으로 각군에서 차이가 없었다. 내원당시 평균 FEV1 % 치는 각군에서 정상범위를 보였으며 각군간에 차이는 없었다. 각군에서 내원당시 증세-점수도간에 차이는 없었다. 내원당시 메타콜린 PC20¹⁷⁾ (mg/ml) 평균치는 각각 3.0, 4.8, 2.9 mg/ml로 각군간에 차이는 없었다 (Table 1).

2) 흡입 치료후 경과

치료 2개월째 기관지과민반응 관해를 보인 정도는 budesonide 군에서 30.4%, nedocromil 군 31.8%, 병합치료군에서 37.5% 로 각군간에 차이가 없었다 ($p=0.95$) (Fig. 1). 비관해군을 포함한 각군에서 메타콜린 기관지과민반응 정도는 치료 2개월후 내원당시에 비해 각각 4.24, 2.44, 6.91 배로 유의하게 감소하였다 ($p<0.05$) (Fig. 2). 증세-점수도는 치료 2개월후 내원당시에 비해 각군에서 유의하게 감소하는 ($p<0.05$) (Fig. 3) 증세 호전을 나타내었다. 치료 2개월째 기관지과민반응의 관해를 보이지 않았던 비관해군에서 메타콜린 축적용량단위 및 증세-점수도는 내원당시에 비해 치료 2개월째에 유의한 호전을 보였다 ($p<0.01$) (Fig. 4). 비관해군들에서 메타콜린 축적용량단위 및 증세-점수도는 치료 2개월째와 각각 치료 4개월 혹은 6개월째와 비교하여 유의한

Table 1. Patients characteristics in each group

	Budesonide	Nedocromil Sodium	Combined
case	23	22	16
age	48.1 ± 18.6	44.0 ± 16.9	40.4 ± 13.4
duration(yr)	7.5 ± 9.0	4.5 ± 6.6	5.4 ± 6.1
smoking(pack-year)	11.1 ± 16.4	10.2 ± 16.9	9.9 ± 16.9
sex(M : F)	10 : 13	8 : 14	8 : 8
PC20(mg/ml)	30. ± 4.10	4.82 ± 5.08	2.94 ± 2.68
FEV1(%pred)	91.50 ± 11.79	102.29 ± 12.71	93.92 ± 11.94
symptom score	1.50 ± 0.13	1.53 ± 0.19	1.80 ± 0.20

(mean ± SD)

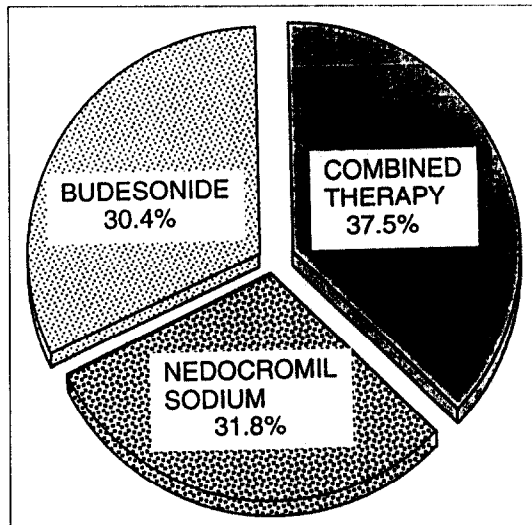


Fig. 1. The percentum of responder in each group after 2 month of an inhaled treatment($p=0.95$).

호전은 없었다(Fig. 4).

3) 비관해군과 관해군간에 각 인자의 비교결과

치료 2개월째 기관지과민반응 관해를 보인군에서 알러지 인자로 표현한 혈중 총 IgE는 관해군 및 비관해군에서 각각 693.97 ± 954.12 IU/ml 및 753.12 ± 899.57 IU/ml 였으며, 말초혈액 호산구수는 각각

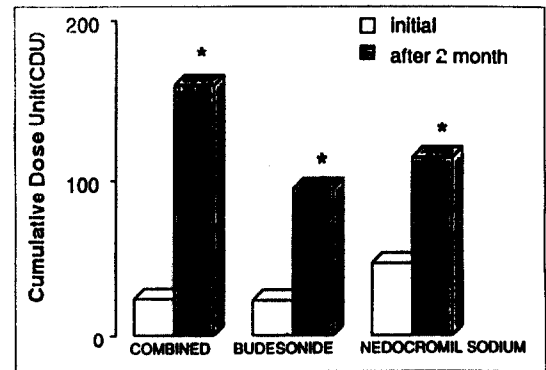


Fig. 2. The improvement of bronchial hyperresponsiveness in each group after 2 month of an inhaled treatment (* $p<0.05$).

770 ± 669.11 /ml 및 645.53 ± 515.07 /ml로 양군간에 차이는 없었고 관해군과 비관해군의 피부반응 양성율은 각각 33.3% 및 50%로 차이가 없었다 ($p=0.157$). 여성에서 관해율은 33.33% (12/36)였으며 남성은 24% (6/25)로 상호간에 유의한 차이를 보여 ($p=0.007$) 이는 여성 및 남성에서 각각 흡연정도가 3.43 ± 8.73 및 19.92 ± 19.60 갑-년 ($p<0.05$) 으로 유의한 차이를 보인데서 기인한 것으로 것으로 해석하였다. 치료시작전 중세발현기간은 관해군에서는 2.84 ± 3.36 , 비관해군에서는 7.17 ± 8.39 년, 흡연력은 각각 2.78 ± 8.26 및 13.67 ± 17.98 갑-년이였으며, 연령은 각각 35.78 ± 11.53 및 48.28 ± 17.35 세

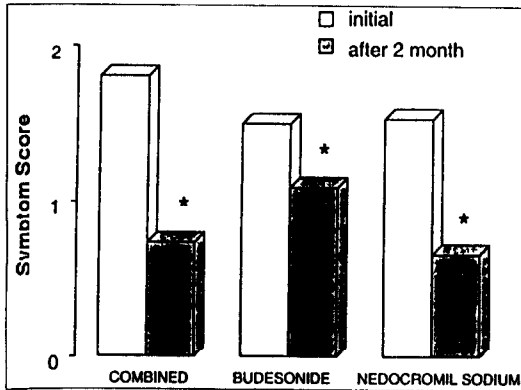


Fig. 3. The improvement of symptom score in each group after 2 month of an inhaled treatment (* $p < 0.05$).

로 양군간에 유의한 차이를 보였다 ($p < 0.05$). 즉, 증세발현기간이 짧을수록, 흡연력이 적을수록, 연령이 적을수록 기도과민도의 관해율이 높았다(Fig. 5). 내원당시 메탈콜린 PC20 치는 비관해군에서 2.12 ± 2.06 mg/ml로 관해군에서 6.80 ± 5.90 mg/ml에 비해 유의하게 낮은 결과를 보였으며($p < 0.05$) (Fig. 6),

본 연구에서 기침형천식환자를 대상으로 내원당시 비교한 증세-점수도와 PC20 치와는 서로간에 상관관계는 없었다 ($r^2 = 0.05$).

고 찰

기관지천식 유병율은 9% 로 보고되고 있으나 기침형 천식을 포함하여 아직까지도 기관지천식의 진단율이 실제보다 낮고^{18,19)} 천식 진단에도 불구하고 특히 경증 천식환자들에서 부적절한 치료가 천식관리에 문제점으로 지적되고 있다. 기침형천식은 주로 대기도에 위치하게 되는 기침-수용체의 기도내 염증매개물 등에 의한 자극으로 유발되는 만성적 마른 기침을 주 증상으로 하며 기도염증을 반영하는 기도과민도를 특징적으로 보인다^{3,20)}. 성인에서 만성기침환자의 25%가 천식으로 발생되며²¹⁾ 만성기침의 원인으로 만성기관지염이나 직업성 요인 혹은 심부전등으로 오인되는 경우가 흔하며¹⁸⁾ Brown 등은²²⁾ 만성기침을 호소하는 환자에서 후에 기관지천식으로 진단할 수 있었고 관찰된 환자 대개에서 천명음을 동반하지 않았다고 보고하였

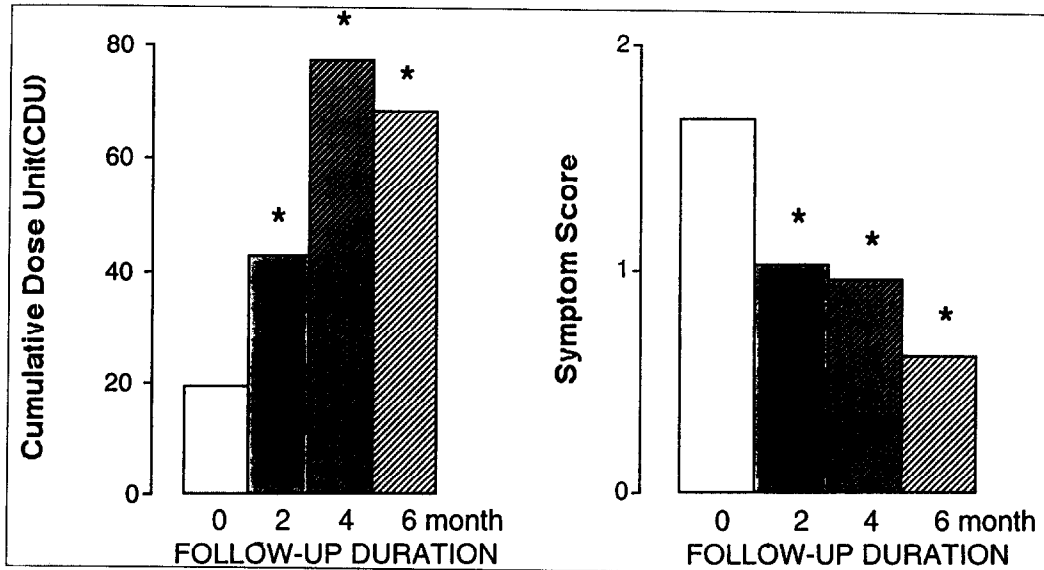


Fig. 4. Time course of cumulative dose unit and symptom score according to an inhaled treatment in non-responders during 6 month (* $p < 0.01$ vs. initial CDU and symptom score).

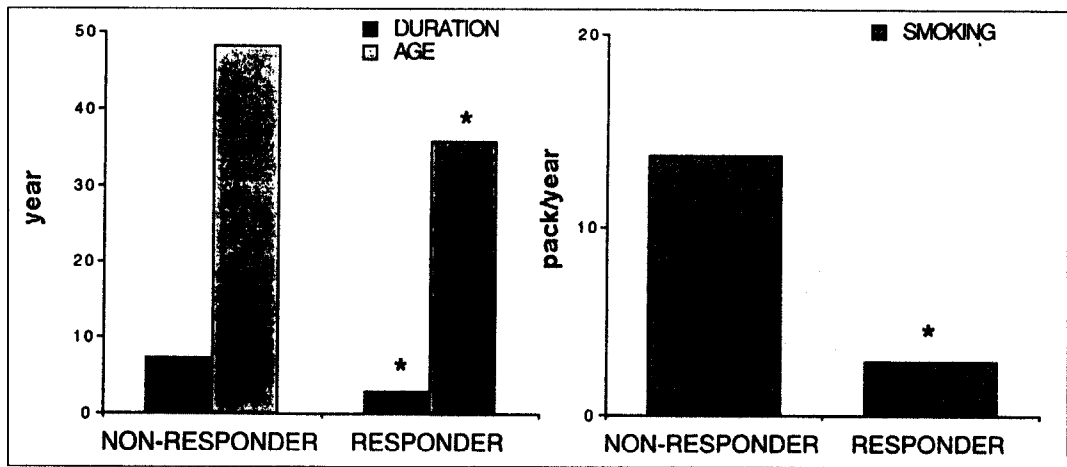


Fig. 5. Factors related to the response of bronchial hyperresponsiveness (* $p < 0.05$ vs non-responder).

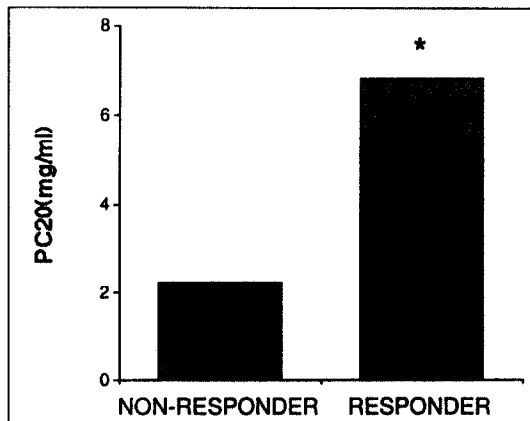


Fig. 6. The difference of initial PC 20 value between responders and non-responders(* $p = 0.001$).

다. Holinger 등은²³⁾ 소아 만성기침의 가장 흔한 원인을 기관지천식으로 보고하였고 만성기관지염으로 진단되었던 소아들에서 천식진단범주에 합당한 소견이 중복됨을 관찰하여 특히 기침형천식이 부적절하게 진단될 수 있음을 지적한 바 있다. 본 연구에서 관찰된 기침형 천식환자들의 평균연령은 44세로 증세발현 기간으로 판단하여 기침형천식으로 진단되기까지는

평균 6년이 걸린 것으로 생각되었다. 이와같이 성인에서 만성기침을 호소할 때 반드시 천식의 가능성을 고려하여 보다 적극적인 진단노력이 요구되는 바이다. 기도 과민도는 기도 염증과 함께 천식의 주요 특성으로⁸⁾ 인식되고 있으며 천식으로 진단되지 않는 일부 군에서 기침, 천명음 혹은 호흡곤란등의 발생과 관련이 있는 것으로 간주되고 있다²⁴⁾. 이러한 기도 과민도는 기도 상피세포 탈락 상태, 기도내 화학-매개물 분비, 자율신경계 지배 등에 영향을 받으며 cytokine 등에 의해 초래될 수 있는 기도구조의 변화 즉, 기도 평활근 증식이나 기도 구성체 섬유화 결과로 기관지 확장에 대한 기계적 부담의 증가 등을 포함하는 통합적인 생리반응을 의미하며 환자의 폐기능 상태, 외부 환경 자극여부, 흡연 등이 기도 과민도에 영향을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 기도 과민도가 기도염증을 반영할 수 있으나 기도내 염증과 폐기능손상정도나 증세발현 혹은 기도과민도등간에 관련성은 명백하게 확립되어 있지 않다^{25, 26)}.

본 연구에서는 내원당시 시행되었던 PC20와 증세간에는 유의한 관계가 없었고 대상환자군에서 항염증 흡입제 치료시작후 2개월째 기도 과민도는 평균 4.5 배로 호전되었으며 치료 4개월 및 6개월째까지의 기

도 과민도 추적검사결과 2개월제와 비교하여 유의한 차이가 없어 치료 2개월제에 기도 과민도 호전은 고 평부에 달하는 결과를 보였다. 일반적으로 항염증 흡입제 치료후 기도과민도의 관해에는 수개월에서 수년이 걸릴 수 있으며 기관지의 구조적 변화가 기도과민도의 관해를 저해하는 요인으로 작용할 수 있다²⁷⁾. Hargreave 등은 치료의 필요성을 기도 과민도 평가만으로 결정할 수 없음을 시사하였으며²⁸⁾ 최근 Barnes 등이²⁹⁾ 기도 염증을 반영하는 새로운 지표로서의 호기 NO 농도 측정의 유용성을 제시하였다. 현재까지 흡입 항염증제의 적정 치료기간에 대한 동의는 결정되지 않았으나³⁰⁾ van Schayk 등은³¹⁾ 폐기능이 유지되고 있는 천식환자들에서는 흡입 항염증제의 2년정도 사용을 제안하였다. 특히 기침형천식환자들에서는 많은 수에서 한시적인 항염증 치료로 완전 관해를 보여 추가적인 치료가 요구되지 않는다고 하였다³²⁾. 본 연구 대상환자군에서는 흡입 항염증제 사용후 기도과민도나 증세의 호전이 2개월제 고평부를 보였고 4개월 혹은 6개월간의 추적관찰기간동안 일부 호전되는 경향을 보여 기침형 천식환자들에서 최소 2개월 이상의 지속적인 항염증제 사용이 요구될 것으로 사료되었다.

알려지여부나 알레르겐에 대한 노출이 기도과민도를 증가시킬수 있는 것으로 생각되고 있으며³³⁾ 본 연구결과 흡입 항염증제 치료에 따른 기도 과민도 관해에는 아토피성 천식이나 비-아토피성 천식사이에 차이가 없는 것으로 보였다. 흡연은 기도 과민도를 증가시킬 수 있는 단독인자로 간주되고 있으며^{7, 34)} 특히 흡연력 (cumulative pack-years) 이 기도과민도와 유의한 상관성을 보인다²⁴⁾. 연령이 증가하면서 기도과민도는 증가되는 것으로 관찰되고있으며 이를 Burney 등은³⁵⁾ 고령에서 결과적으로 흡연력이 증가되어 나타나는 것으로 해석하였다. 본 연구결과 기침형천식환자에서 흡연력이 많을수록 혹은 고령일수록 흡입 항염증제 치료에 따른 기도 과민도 관해에 부정적인 영향을 보여주었다. 내원당시 기도 과민도가 심할수록 혹은 증세발현 병력이 길수록 흡입 항염증제 치료 2

개월제 평가된 기도 과민도 관해에 부정적인 영향을 보여 진단당시 기도 염증을 반영하는 기도 과민도가 심할수록 충분한 기간의 기도내 항염증 치료가 요구되며 대상환자들에서 보인 정상 폐기능에 비교하여 기도과민도로 표현한 기도 염증은 지속되고 있던 것으로 생각되었다.

경미한 임상경과를 보이는 초기 천식환자들에서도 기관지 조직검사나 객담검사 혹은 기관지폐포세척액 검사등에서 유의한 염증소견이 관찰되고 일부에서 지속성 천식단계로 이행되어 결과적으로 비가역성의 폐기능 손상이³⁵⁾ 초래될 수 있으므로 항염증치료제의 조기사용 (early intervention) 이 천식 치료 및 천식관리에 중요한 개념으로 정립되고 있다²⁷⁾. 대표적인 흡입 항염증제인 흡입성 스테로이드제는 다른 흡입성 베타2항제나 항콜린제 혹은 cromone 등에 비해 기도 과민도, FEV1, 일중최대기류변동, 천식악화빈도나 기도 염증 등에 우월한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다^{11, 12)}. Busse 등의³⁶⁾ 흡입 스테로이드제 용량에 따른 치료효과를 본 결과에 따라 본 연구에서는 budesonide 800 μ g 을 추천하였으며 추가적인 budesonide 용량 증가가 본 연구결과에 유의한 차이를 초래하지 않을 것으로 생각하였다. nedocromil sodium 은 알레르겐-유발 초기 및 후기염증반응에 유의한 영향을 미치며 비-알러지요인에 의한 기관지수축을 막거나 cromolyn에 비해 비만세포 억제작용이 강하며 호산구에서의 Leukotriene C4 분비를 저해시키며 PAF의 작용을 저해시킬 수 있는 효과적인 항염증제이다³⁷⁾. Peter 등이³⁸⁾ 상기도감염후 악화된 소아천식환자들에서 nedocromil 사용으로 급성천식의 관해를 관찰하였으나 Manoliitsas 등은³⁹⁾ nedocromil 사용으로 기도 염증인자들의 유의한 변화를 관찰하지 못하였다. 본 연구에서는 대상환자인 기침형천식환자에서 흡입 항염증제로서 nedocromil 은 기도 과민도 및 증세호전에 budesonide 와 차이가 없었으며 병합치료가 단독치료에 비해 우월하지는 않았다.

요약하여 기침형천식환자들에서 흡입성 항염증제인

budesonide나 nedocromil을 안전하게 추천할 수 있을 것으로 사료되며 내원당시 증세발현기간이 짧을수록, 흡연력이나 연령이 낮을수록 혹은 기도 과민도가 약할수록 흡입 항염증치료에 따른 기도 과민도 관해를 조기에 관찰하였고 아토피성 천식과 비-아토피성 천식사이에는 차이가 없는 것으로 보였다.

요 약

배 경:

기관지 천식은 기도에 발현된 복합적인 세포성 혹은 화학-매개물 등의 영향으로 기도내 만성적인 면역학적 염증을 보이는 기저병리를 특징으로 하며 이러한 결과로서 기도과민성을 포함한 기관지수축에 따른 호흡기 증세를 나타내므로 기도내 염증조절이 중요하게 인식되고 있다. 기침형 천식은 뚜렷한 호흡곤란이나 천명음없이 주로 만성기침만을 호소하며 기도 과민을 특징적으로 보인다. 스테로이드는 대표적인 항염증 흡입제로 인정되고 있으며 nedocromil sodium은 cromolyn에 비해 효과적인 항염증제로 알려져있다. 저자들은 기침형 천식환자들에서 전향적으로 흡입 항염증제 치료에 따른 기도과민도 변화 경과를 관찰하고 기도과민도 호전여부에 영향을 미치는 인자들을 평가하고자 하였으며 기침형 천식환자에서 nedocromil의 치료 효과를 평가하고자 하였다.

대상 및 방법:

기침형 천식환자 61명을 대상으로 전향적으로 조사하였다. 23명에서 budesonide ($400 \mu\text{g} \times 2/\text{day}$), 22명에서 nedocromil ($4 \text{ mg} \times 2/\text{day}$) 군에 속하였으며 16명에서 병합치료를 하였다. 기도과민성은 DeVilbiss 646 Dosimeter를 이용한 메타콜린 기관지 유발검사로 평가하였다. 증세변화여부는 본조사에서 정해진 양식에 따라 문진하여 증세-점수도를 산출하여 평가하였다. 각군에서 2개월간 흡입치료 후 시행된 기관지유발검사 결과 양성반응을 보이는 경우 임의로 비-관해군 (non-responder)으로 정하여 이들을 대상으로 각각 치료후 4개월 혹은 6개월째에 기관지유

발검사를 재시행, 평가하였다.

결 과:

각군간의 평균 연령 및 성별에는 차이가 없었으며 기침발현 평균기간은 각각 7.5, 4.5, 5.4년으로 차이가 없었다. 각군에서 내원당시 평균흡연력 및 평균 FEV1% 치는 차이가 없었으며 내원당시 메타콜린 PC20 (mg/ml) 평균치는 각각 3.0, 4.8, 2.9으로 각군간에 차이는 없었다. 각군에서 내원당시 증세-점수도에 차이는 없었다. 치료 2개월째 기도 과민도 관해를 보인 정도는 budesonide 군에서 30.4%, nedocromil 군 31.8%, 병합치료군에서 37.5%로 각군간에 차이가 없었다 ($p=0.95$). 각군에서 기도 과민도는 2개월 치료후 내원당시에 비해 각각 4.24, 2.44, 6.91 배로 유의하게 감소하였으며 ($p<0.05$), 증세-점수도는 각군에서 유의하게 감소하여 ($p<0.05$) 증세 호전을 보였다. 치료 2개월째 기도 과민도의 관해를 보이지 않았던 환자들에서 메타콜린 축적용량단위 및 증세-점수도는 내원당시에 비해 2개월째에 유의한 호전을 보였으나 ($p<0.01$) 각각 4개월 혹은 6개월째 재평가한 결과 2개월째와는 차이가 없었다. 치료 2개월째 기도 과민도 관해를 보인군에서 혈중 총 IgE, 말초혈액 호산구수 및 피부반응 양성율은 관해를 보이지 않았던 군과 차이가 없었으나 치료시작전 증세발현기간 정도, 흡연력, 연령, 성별 등에서는 양군간에 유의한 차이를 보였으며 ($p<0.05$) 내원당시 메타콜린 PC20 치는 관해군에서 유의하게 높은 결과를 보였다 ($p<0.01$).

결 론:

치료 2개월째에 기도 과민도 관해를 보이지 못한 군에서는 이후의 관찰기간동안 기도 과민도 및 증세-점수도는 각각 2개월째와 차이가 없었으며 치료시작전 증세발현기간, 연령, 흡연력, 성별, PC20 등은 기도 과민도 관해에 유의한 영향을 미치는 것으로 사료되었다. 기침형 천식환자에서 병합치료가 budesonide나 nedocromil 단독치료에 비해 우월하지 않는 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Konig P : Hidden asthma in childhood. *Am J Dis Child* 135 : 1053, 1981
2. O'Conne EF, Rojas AR, Sachs MI : Cough-type asthma *ANNALS OF ALLERGY* 66 : 278, 1991
3. McFadden ER Jr : Exertional dyspnea and cough as precludes to acute attacks of bronchial asthma. *N Engl J Med* 292 : 555, 1975
4. Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST : Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 : 806, 1989
5. Beasley R, Pearce N, Roche WR : Pathology of asthma and its clinical implications. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92 : 148, 1993
6. Braman SS, Corrao WM : Cough : differential diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 8 : 177, 1987
7. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST : The role of allergy and nonspecific airway hyper-responsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 140 : 225, 1989
8. Hargreave FE : Late-phase asthmatic responses and airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 83 : 525, 1989
9. Cockcroft DW, Bersheid BA, Murdock KY : Unimodal distribution of bronchial responsiveness to inhaled histamine in a random human population *Chest* 83 : 751, 1983
10. Chapman ID, Foster A, Morley J : The relationship between inflammation and hyper-reactivity of the airways in asthma. *Clin. Exp. Allergy.* 23 : 168, 1993
11. Wempe JB, Teengs JP, Koeter GH : Effects of budesonide and bambuterol on circadian variation of airway responsiveness and nocturnal symptoms of asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 90 : 349, 1992
12. Price JF, Weller PH : Comparison of fluticasone propionate and sodium cromoglygate for the treatment of childhood asthma. *Respir. Med.* 89 : 363, 1995
13. Creticos P, Burk J, Norman P, Findlay S : The use of twice daily nedocromil sodium in the treatment of asthma. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 95 : 829, 1995
14. Lal S, Dorow PD, Chatterjee SS : Nedocromil sodium is more effective than cromolyn sodium for the treatment of chronic reversible obstructive airway disease. *Chest* 104 : 438, 1993
15. Chai H, Farr RS, Froehlich LA : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J. Allergy. Clin. Immunol* 56 : 323, 1975
16. Myers JR, Corrao WM, Braman SS : Clinical applicability of a methacholine inhalational challenge. *JAMA.* 246 : 225, 1981
17. Ryan G, Dolovich MB, Hargrave FE, Newhouse MT : Standardization of inhalation provocation tests : Two techniques of aerosol generation and inhalation compared. *Am. Rev. Respir. Dis.* 123 : 195, 1981
18. Clough JB, Holgate ST : The natural history of bronchial hyperresponsiveness. *Clin Rev Allergy* 7 : 257, 1989
19. Banerjee DK, Lee GS, Malik SK : Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Dis Chest* 81 : 23, 1986
20. Corrao WM, Braman SS, Irwin RS : Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma *N Engl J Med* 300 : 633, 1979
21. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR : Chronic persistent cough in the adult : the spectrum and fre-

- quency of causes and successful outcome of specific therapy *Am Rev Respir Dis* 123 : 413, 1981
22. Brown SE : What to do when patients complain of chronic cough. *J Resir Dis.* 7 : 21, 1986
23. Holinger LD : Chronic cough in infants and children. *Laryngoscope* 96 : 316, 1986
24. Rijcken B, Schouten JP, Weiss ST, Van der Lende R : The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 136 : 62, 1987
25. Haley KJ, Drazen JM : Inflammation and airway function in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 1, 1998
26. Crimi E, Spanevello A, Ind PW, Brusasco V : Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 157 : 4, 1998
27. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 157(Suppl.) : 3, 1998
28. Hargreave FE, G. Ryan MB, Dolovich J : Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma : measurement and clinical significance. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 68 : 347, 1991
29. Barnes PJ, Kharitonov SA : Exhaled nitric oxide : a new lung function test. *Thorax* 51 : 233, 1996
30. Juniper EF, O'Byrne PM, Hargreave FE : Effect of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on airway hyperresponsiveness in non-steroid dependent asthmatics. *Am Rev Respir Dis.* 142 : 832, 1990
31. van Schayck CP, Molema J, van Weel C : Periodic treatment regimens with inhaled steroids in asthma or chronic obstructive pulmonary disease : is it possible. *JAMA* 274 : 161, 1995
32. Johnson D, Osborn LM : Cough variant asthma : a review of the clinical literature. *J Asthma* 28 : 85, 1991
33. Burney PG, Britton JR, Chinn S : Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population : results from a community study. *Thorax* 42 : 38, 1987
34. Mullen JB, Wiggs BR, Wright JL : Non-specific airway reactivity in cigarette smokers. Relationship to airway pathology and baseline lung function. *Am Rev Respir Dis.* 133 : 120, 1986
35. Haahtela T, Persson T, Selroos O, Sovijarvi A : Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med.* 331 : 700, 1994
36. Busse WW : Dose-related efficacy of Pulmicort Turbuhaler in moderate to severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 93(Suppl.) : 186, 1994
37. Wasserman SI : Immunopharmacologic profile of nedocromil sodium. *Allergy Proc.* 16 : 67, 1995
38. Konig P, Eigen H, Ellis MH, Shapiro G, Welch M, Scott C : The effect of nedocromil sodium on childhood asthma during the viral season. *Am J Respir Crit Care Med.* 152 : 1879, 1995
39. Manolitsas ND, Wang J, Trigg CJ, Davies RJ : Regular albuterol, nedocromil sodium and bronchial inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 152 : 1925, 1995