

원인을 알 수 없는 만성 기침의 기관지 생검소견과 경구 스테로이드의 효과

고려대학교 의과대학 내과학교실, 병리학교실*

이상엽, 정혜철, 김경규, 김제형, 권영환, 이승룡, 이소라,
조현득*, 이신형, 심재정, 조재연, 김한겸*, 강경호, 유세화, 인광호

= Abstract =

The Bronchial Biopsies and Steroid Response in Unexplained Chronic Non-Productive Cough

Sang Yeub Lee, M.D., Hye Cheol Jeong, M.D., Kyung Kyu Kim, M.D.,
Je Hyeong Kim, M.D., Young Hwan Kwan, M.D., Sung Yong Lee, M.D.,
So Ra Lee, M.D., Hyun Deuk Cho, M.D.,* Sin Hyung Lee, M.D.,
Jae Jeong Shim, M.D., Jae Yun Cho, M.D., Han Gyum Kim, M.D.,*
Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kwang Ho In, M.D.

Department of Internal Medicine, & Department of Pathology,
College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea*

Background : The purpose of this study was to examine the causes and pathologic process of chronic non-productive cough as an isolated symptom with a normal spirometry and chest radiograph by investigating clinicopathologic findings.

Method : We studied 25 adults with chronic non-productive cough over a 3-week period with a normal chest radiograph and pulmonary function tests without any other symptoms. Clinical assessment, cough score, chest and sinus radiograph, pulmonary function tests, methacholine challenge, allergic skin prick test, and bronchoscopy for bronchial biopsies were performed. Subjects were then treated with prednesolone 20 to 30 mg/day for 1 to 2 weeks.

Results : The experimental group was divided into two subgroups—those infiltrated with eosinophils, and those infiltrated with lymphocytes depending on eosinophil and lymphocyte counts, both of which were respectively higher than those of the control group. Eosinophils infiltrated group had mean numbers of eosinophil of 89.8 cells/mm³ while control group's mean was 0.4 cells/mm² ($p=0.005$). Lymphocyte infiltrated group was 4 patients whose mean was 84.3 cells/mm² with 28.4 cells/mm² of control group ($P=0.026$). In addition, the mean

thickness of the basement membrane of experimental group was $14.20 \pm 5.20 \mu\text{m}$ in contrast of control group whose mean was $3.50 \pm 1.37 \mu\text{m}$ ($P=0.001$). With the methacholine challenge test, 7 of the 21 eosinophil infiltrated subjects were diagnosed with cough variant asthma; the other 14 with eosinophilic bronchitis. Three subjects with eosinophilic bronchitis were atopic positive (21.4%) with the skin prick test. In the lymphocyte dominant group, all four subjects were diagnosed with lymphocytic bronchitis. Cough score was improved after steroid treatment in 22 of 25 subjects in the experimental group (88.0%).

Conclusion : These results suggest chronic non-productive cough as an isolated symptom with a normal spirometry and chest radiograph was associated with airway inflammation by eosinophil and lymphocyte infiltration. The causes for chronic non-productive cough were eosinophilic bronchitis, cough variant asthma, and lymphocytic bronchitis (written in frequency). They further suggest that therapeutic treatment with steroids can provide effective symptomatic relief. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 46 : 372-385)

Key words : Chronic cough, Airway inflammation, Eosinophilic bronchitis, Cough variant asthma.

서 론

기침은 가장 흔한 호흡기 증상 중 하나이며 호흡기의 정상적인 방어기전 중 하나로, 이물질이 흡인되는 것을 막고, 기도분비물을 밖으로 내보내는 역할을 한다. 하지만 이러한 기침이 장기간 지속되는 경우에는 원인을 규명하여야 하며, 특히 이물질 제거 없어 마른기침으로만 나타나는 경우에는 방어역할이 없는 아무 쓸모 것으로 환자가 장기간 이로 인해 고생하는 경우가 많다.

이와 같은 만성기침은 바이러스성 상기도 감염을 배제하기 위하여 통상적으로 3주 이상 기침이 지속되는 경우도 정의된다²⁾. 그 유병률은 비흡연 성인에서 약 14~23%로 보고되고 있으며¹⁾, 미국에서는 의사를 찾게되는 다섯 번째 흔한 증상이며 만성기침의 치료로 드는 비용도 매년 6억 달러를 차지하는 흔한 질환이다³⁾.

만성기침의 원인으로는 후비루 증후군, 기관지 천식, 위식도 역류, 만성기관지염, 기관지 확장증, 안지오텐신 전환효소 길항제 사용 등이 가장 흔한 질환으로 알려져 있다^{4,5)}. 그러나 특별한 원인을 발견할 수 없고, 다른 증상 없이 단지 만성기침만 있는 경우에 대해서는 그 임상상과 조직병리소견이 아직도 명확하

게 규명되어 있지 않다. 특히 우리 나라에서는 계통적인 연구는 드물며 조직병리학적 소견과 임상소견을 연관시킨 연구는 없었다.

이에 저자들은 특별한 원인을 밝힐 수 없고, 흉부 X-선 및 폐기능 검사가 정상이며, 다른 증상 없이 만성기침만을 호소하는 환자를 대상으로 임상상과 조직소견을 조사하여 그 병인기전과 원인을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 3주 이상 만성기침이 있으며 그 외에 다른 호흡기 증상이 없고 흉부 X-선 및 폐기능 검사상 정상이었던 25명의 환자들이었다. 대상 선정 제외 기준으로는, 첫째, 부비동 촬영 또는 문진을 통하여 만성비염에 의한 후비루 증후군, 위식도 역류가 있는 경우는 대상에서 제외하였다. 둘째, 천식과 같은 흉부 질환, 심혈관 질환 및 전신 질환의 과거력이 있는 경우와 안지오텐신 전환효소 길항제를 복용하는 경우는 대상에서 제외하였다. 셋째, 천명, 악설음과 같은 비정상 폐음이 들리는 경우는 대상에서 제외하였다.

대상 환자는 남자 10명, 여자 15명으로 평균 연령은 39.8세였고, 흡연가가 5명 비흡연가가 20명이었다. 정상 대조군은 남자 3명, 여자 2명으로 평균 연령은 57.2세였다.

2. 폐기능 검사

폐기능 검사는 미국 흉부학회의 지침에 따라 제시된 권고사항에 부합되는 SensorMedics 2200®(Sensor-Medics, USA.)을 사용하여 노력성 폐활량(FVC), 1초간 노력성 호기량(FEV₁), FEV₁/FVC, 최대호기 유속(PEF), 총 폐용량(TLC) 등을 측정하였다. 모든 폐기능 검사는 검사자 간의 오차를 피하기 위해, 훈련된 1명의 검사자에 의해서만 행하여 졌다.

3. 메타콜린 유발검사

메타콜린 유발검사는 변형된 Chai의 방법⁶⁾으로, acetyl methacholine chloride(Sigma, USA.)를 0.9% 생리식염수로 희석하여 0.075mg/ml 에서 25mg/ml 까지 9단계의 농도로 나누어 각각의 농도마다, DeVilbiss Pulmo-Aide Compressor/Nebulizer(SM instrument, USA.)와 Micro-Dosimeter(Sunrise medical, USA.)를 사용하여 각각 5회씩 흡입하게 하였다. 흡입후 1초간 노력성 호기량(FEV₁)을 측정하여 기준치인 생리식염수 흡입시의 최고 FEV₁치보다 20% 이상 감소한 농도로 부터 PC₂₀을 산출하였고, PC₂₀ 값이 16mg/ml 미만일 때 기관지 과민성 양성으로 판정하였다.

4. 알레르기 피부단자검사

알레르기 피부 단자검사는 집먼지진드기와 각종 수목 및 목초화분, 곰팡이, 동물 털이 포함된 흡입성 항원 약 55여종의 시약(Bencard, U.K.)을 사용하여 시행하였고, 15분 후 Bencard skin test reaction gauge를 이용하여 팽진과 홍반의 크기를 측정하였다.

Histamine 대조액에 정상적인 양성반응을 보이지만 알러젠에 반응이 없을 때를 음성, 홍반의 크기가 21mm이하인 것을 1+, 홍반의 크기가 21mm이상이며 histamine 대조액에 대한 알러젠의 팽진 크기의 비가 1미만 인 것은 2+, 팽진 크기의 비가 1이상이고 2미만 인 것은 3+, 팽진 크기의 비가 2이상이고 3미만 인 것은 4+로 분류하였다. 2+ 이상인 경우를 아토피 양성으로 판정하였다.

5. 기관지 조직검사

기관지 내시경검사는 시술 전 2% 리도카인 용액을 분무기를 통해 구강 내 분사(spray)하여 충분히 국소 마취를 한 후, pulse oximeter를 이용해 환자의 심박수와 산소 포화도를 감시하면서 굴곡성 기관지경(Olympus BF 1T30, Japan)을 이용하여 시행하였다. 우측 기관지의 제2, 제3 분지의 기관지 분기부(carina)에서 2~3편의 조직편을 얻었고, 조직은 10% formalin에 고정하고 paraffin에 embedding 시킨 후 6μm 두께로 잘라 hematoxylin-eosin 염색을 하여 광학현미경으로 확인하였다.

염증세포의 종류와 수는 광학현미경(Olympus BX 50, Japan) 200배 시야에서 염증침윤이 가장 심한 네 곳에서 마이크로미터(Olympus eyepiece micrometer, Japan)를 사용하여 1평방 밀리미터(mm²)당 세포 수를 측정하였다. 염증세포 중 세포핵을 감별할 수 있는 세포만 측정하였고, 핵의 형태와 세포질내 과립에 따라 조직구, 림프구, 호중구, 호산구, 형질구 등을 감별하였다. 기저막의 두께는 400배 시야에서 가장 두꺼운 부분을 마이크로미터를 사용하여 측정하였다.

6. 스테로이드 투여방법

모든 환자는 검사가 끝난 후 prednisolone 20~30mg/일을 1~2주 투여하였고, 1~2주간 간격으로 증상지수를 구하여 반응정도를 평가하였다. 반응 유무에 상관없이 모든 환자는 2주 투여한 후에는 감량하

Table 1. Cough verbal category descriptive scores

Score	Symptom description
0	No cough
1	Cough for one or two short periods only
2	Cough for more than two short periods
3	Frequent coughing but does not interfere with activities
4	Frequent coughing which interferes with activities
5	Cannot perform most usual activities due to severe coughing

여 중지하였다. 1주 투여만으로도 호전된 경우는 더 이상 유지하지 않고 감량하여 투여를 중단하였다.

스테로이드 투여 중에는, 증상에 영향을 줄 수 있는 다른 약제는 투여하지 않았다.

windows를 사용하였다. 정상 대조군과 대상군 사이의 평균의 비교는 t-test를 시행하였고, 각 군사이의 치료반응여부의 비교는 chi-square test를 시행하여 분석하였다.

7. 증상지수

치료에 대한 반응 정도를 객관화하기 위하여 기침증상 지수(Table 1)를 이용하였다⁷⁾. 스테로이드 투여 전

후의 증상의 정도를 증상지수로 객관화하여 평가하였고, 증상지수가 2단계 이상 회복되면 반응이 있는 것으로 판단하였다.

8. 통계적 분석

모든 통계적 분석은 컴퓨터프로그램 SPSS 7.5 for

결 과

1. 대상환자의 특성

대상 환자 25명중 남자는 10명, 여자가 15명이었다. 연령분포는 20~64세로 평균연령은 39.8세였다. 흡연가가 5명, 비흡연가가 20명이었다. 비흡연가 중 3명은 담배를 중단한지 2년 이상 된 ex-smoker였다(Table 2). 내원 당시의 증상기간은 3주에서 길게는 10년 이상이었으며, 2~6개월이 10예(40%)로 가장 높은 빈도를 보였다(Table 3).

Table 2. Clinical characteristics of subjects

	Subjects (n=25)
Mean Age (years)	39.8±12.0
Sex (M/F)	10/15
Smoking Hx (+/-)	5/20
Sx duration	2-6 months*
FEV ₁ (% predicted)	104±15.8
FVC (% predicted)	88.2±12.0
PEF (% predicted)	102.3±17.7
Provocation** (+/-)	7/18
Atopy (+/-)	5/20

*Most frequent duration, **Methacholine challenge

Table 3. Number of subjects according to duration of cough

Duration	No.	%
<1month	2	8
1~2 months	2	8
2~3 months	4	16
3~6 months	6	24
6 months-1 year	3	12
1 year-5 years	2	8
5 years-10 years	4	16
>10years	2	8

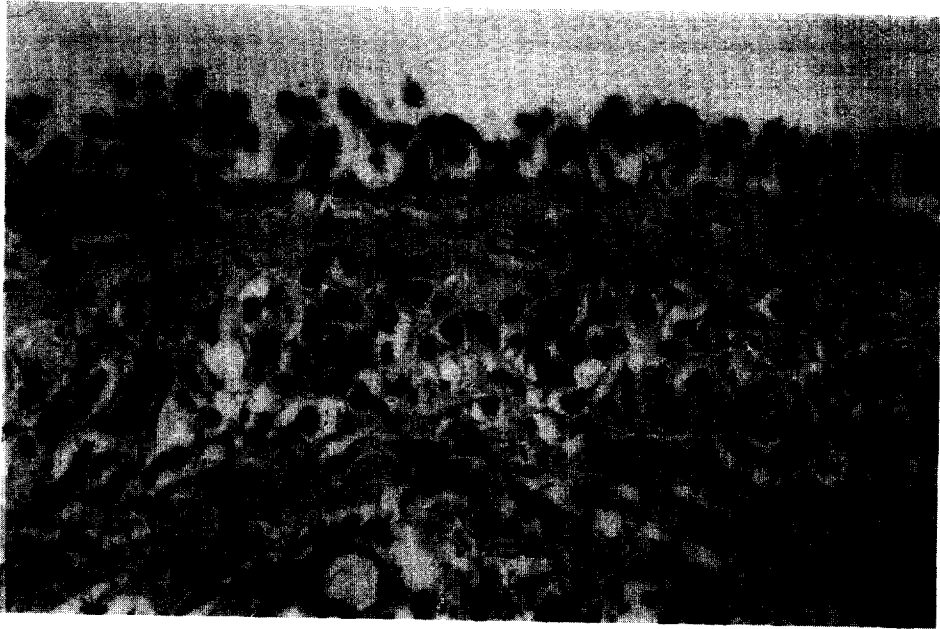


Fig. 1. The eosinophil dominant group. The bronchial mucosa shows eosinophil infiltration predominantly in the subepithelial connective tissue. Epithelial denudation and basement membrane thickening are also noted. ($\times 400$, H-E stain)

폐기능 검사 결과, 대상환자의 평균 FEV_1 , FVC, PEF(% predicted)는 각각 104 ± 15.8 , 88.2 ± 12.0 , 102.3 ± 17.7 이었다.

2. 메타콜린 유발검사 및 알레르기 피부단자검사

대상환자 25명중 메타콜린 유발검사 양성($PC_{20} < 16\text{mg/ml}$)인 예는 7예였고, PC_{20} 은 각각 0.94mg/ml , 1.53mg/ml , 1.77mg/ml , 3.67mg/ml , 5.88mg/ml , 8.91mg/ml , 10mg/ml 였다. 알레르기 피부단자 검사에서 5예가 아토피 양성이었다.

3. 기관지 조직검사

정상 대조군의 조직소견과 비교해 볼 때, 염증세포의 분포에 따라 대상군은 호산구 침윤이 저명한 경우(호산구 침윤군), 림프구 침윤이 저명한 경우(림프구 침윤군)의 두 군으로 구분이 되었다(Fig 1~3). 호산구 침윤군은 다른 염증세포 증가와 상관없이 호산구

수의 절대값이 정상 대조군 호산구 수의 평균값의 5배 이상이거나 호산구 분획이 전체세포의 5% 이상이면 호산구 침윤군으로 정의하였고, 림프구 침윤군은 다른 염증세포의 유의한 증가 없이 림프구 수의 절대값이 정상 대조군 림프구의 평균값의 2배 이상이거나 림프구 분획이 전체세포의 60% 이상으로 정의하였다. 호산구 침윤군이 21예로, 호산구 수는 평균 89.8 cells/mm^2 였고, 정상 대조군은 평균 0.4 cells/mm^2 였다 ($P=0.005$). 림프구 침윤군은 4예였으며, 림프구 수는 평균 84.3 cells/mm^2 였고, 정상 대조군은 평균 28.4 cells/mm^2 였다($P=0.026$)(Table 4).

대상환자 25명중 호산구 침윤군은 21명(84%)으로 대부분에서 호산구 침윤에 의한 염증소견을 보였다.

또한 정상 대조군의 기저막 두께가 평균 $3.50 \pm 1.37 \mu\text{m}$ 였던데 비하여 대상군에서는 평균 $14.20 \pm 5.20 \mu\text{m}$ 로 의미있게 두꺼운 소견을 보였다($P=0.001$).

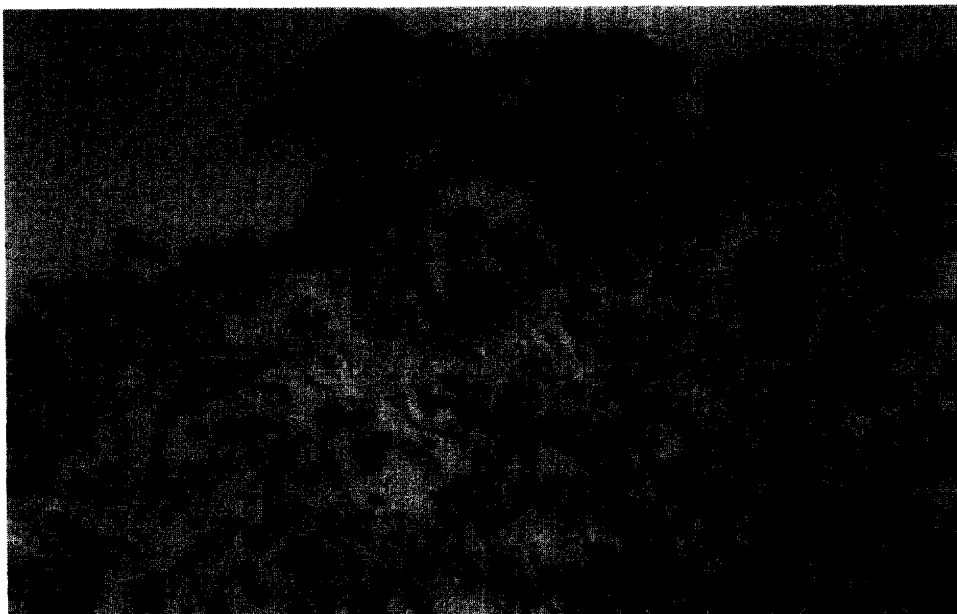


Fig. 2. The lymphocyte dominant group. The bronchial mucosa shows lymphocyte infiltration predominantly in the subepithelial connective tissue and basement membrane thickening. ($\times 400$, H-E stain)

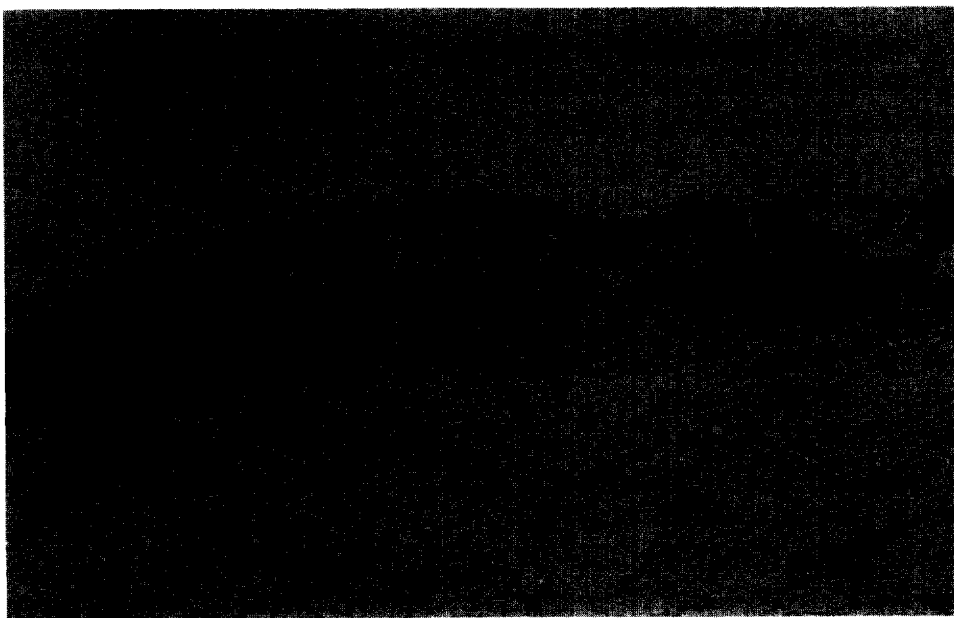


Fig. 3. The normal control group. The bronchial mucosa shows no definite inflammatory cell infiltration and basement membrane thickening. ($\times 400$, H-E stain)

Table 4. Mean of cell counts per surface in bronchial biopsies in each group according to dominant cell infiltration

Cells \ Groups	Eosinophil dominant (n=21)	Lymphocyte dominant (n=4)	Control (n=5)
Monocytes/ Macrophages	17.6(2.8%)	5.8(5.0%)	6.2(10.2%)
Lymphocytes	472.3(75.0%)	84.3**(73.0%)	28.4(46.6%)
Eosinophils	89.8*(14.3%)	0.8(0.7%)	0.4(0.6%)
Neutrophils	41.1(6.5%)	23.5(20.4%)	25.6(42.0%)
Plasmocytes	8.6(1.4%)	1.0(0.9%)	0.4(0.6%)
Total	629.4(100%)	115.4(100%)	61(100%)

*Statistically significant($p=0.005$), eosinophil dominant group versus control group

**Statistically significant($p=0.026$), lymphocyte dominant group versus control group

4. 메타콜린 유발검사 및 병리소견에 따른 임상상

메타콜린 유발검사와 병리소견으로 대상군의 만성 기침의 원인을 유추해보면, 호산구 침윤군 21예 중 메타콜린 유발검사가 양성인 경우는 7예로, 기침형 천식으로 진단할 수 있었고, 14예는 메타콜린 유발검사가 음성으로 호산구성 기관지염으로 진단할 수 있었다. 림프구 침윤군은 4예 모두 메타콜린 유발검사가 음성으로, 림프구 침윤에 의한 기관지염이 관찰되었다(Fig. 4). 호산구성 기관지염 14예 중 3예(21.4%)에서 아토피 양성이었다.

5. 스테로이드 치료에 따른 반응

대상환자 25명중 22명(88.0%)에서 스테로이드 투여 후 기침증상지수의 호전이 관찰되었다(Fig 5). 호산구성 기관지염 14예 중 12예(85.7%), 림프구 침윤에 의한 기관지염 4예 중 3예(75.0%), 기침형 천식 7예 전부(100%)에서 기침증상지수가 호전되어 질환 종류에 따른 반응의 차이는 없었다(Table 5). 병리소견으로 호산구 침윤군과 림프구 침윤군으로 구분 했을때, 증상지수가 호전된 경우가 각각 90.5%,

75.0%로 염증세포에 따른 차이는 없었다(Table 6). 스테로이드 치료에 반응이 없었던 3예 모두 비흡연가였으며, 증상기간이 각각 12년, 10년, 3개월이었다(Table 7).

고 찰

기침의 발생기전은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 자극 수용체와 여러 종류의 뇌신경이 관여하는 것으로 알려져 있다. 즉, 기침 수용체가 화학적, 기계적 자극에 노출되면 신경흥분이 미주신경분지인 상후두 신경과 설인신경을 통해 연수에 전달되고 원심성 신경 자극이 하행하여 횡경막, 늑간근, 복근에 작용하여 이들 호기근육을 수축시켜 흉막 및 폐포의 내압을 상승(300mmHg)시킨 뒤 순간적으로 성문을 개방시킴으로서 기도 내에 고속의 기류(25~280m/sec)가 생성되어 이물 혹은 염증 삼출물 등이 제거되게 하는 것이다⁸⁾. 이러한 기침 수용체는 기도 중 외부인자와 접촉이 가장 빈번한 기관 분기부(carina)와 후두, 기관, 큰 기관지에 많이 분포되어 있다^{9,10)}.

최근 보고에 의하면 만성기침은 기도 염증과 관련이 있는 것으로 알려져 있다^{11,12)}, 기도염증이 기침반사와

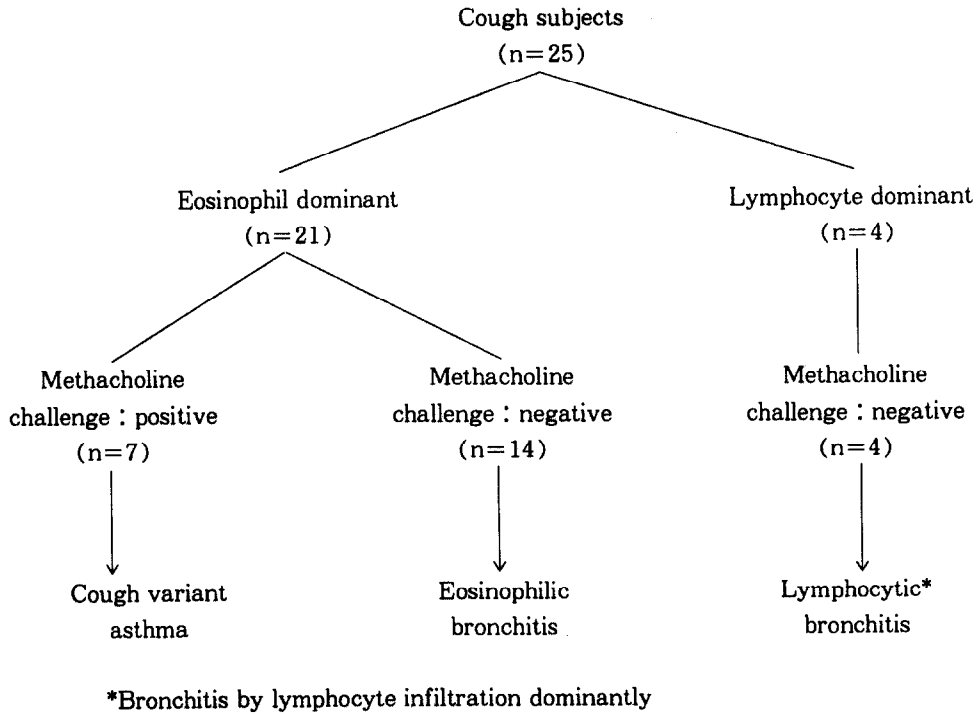


Fig. 4. Folw diagram of study analysis.

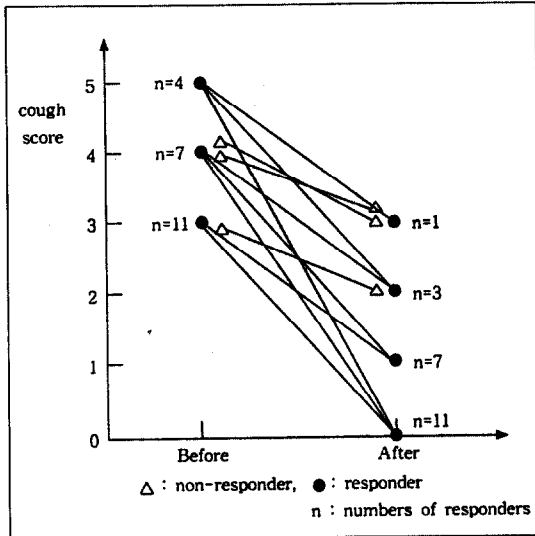


Fig. 5. The changes of cough score before and after steroid therapy.

기도반응에 어떻게 영향을 주는 지는 명확한 기전이 확립되어 있지 않으나 상피세포 손상이 기침반사반응을 증가시킨다는 가설이 유력하게 받아들여지고 있다¹²⁾. 즉, 염증세포 침윤에 의한 상피세포 손상으로 감각신경 말단이 탈락(denudation)되어 내부 또는 외부 자극에 대한 기침반사반응이 증가되는 것이다. 실제로 만성기침 환자의 병리소견에서 염증세포 침윤과 상피세포 손상을 관찰할 수 있으며, 스테로이드를 투여하였을 때 기침이 소실되는 것은, 스테로이드가 이러한 상피세포의 손상을 회복시키기 때문이며, 이것은 스테로이드가 기도 염증세포 침윤을 억제하므로 소실된 섬모가 재생되는 것으로 확인되었다¹³⁻¹⁵⁾. 따라서, 만성기침의 병인기전은 염증세포 침윤에 의한 기도염증과 이에 의한 상피세포손상으로 요약할 수 있겠다. 본 연구에서도 정상 대조군과 비교해 볼 때 대상군의 병리소견상 염증세포의 침윤이 증가되어 있었고, 기저막이

Table 5. Steroid response according to diseases

Diseases Response	cough variant asthma	Eosinophilic bronchitis	Lymphocytic bronchitis*
response	7(100%)*	12(85.7%)**	3(75.0%)
non-response	0	2(14.3%)	1(25.0%)

*Bronchitis by lymphocyte infiltration dominantly

*Not significant($p=0.165$), cough variant asthma versus lymphocytic bronchitis, and not significant($p=0.293$), cough variant asthma versus eosinophilic bronchitis

**Not significant($p=0.612$), eosinophilic bronchitis versus lymphocytic bronchitis

Table 6. Steroid response according to pathologic finding

Pathology Response	Eosinophil dominant	Lymphocyte dominant
response*	19(90.5%)	3(75%)
non-response	2(9.5%)	1(25%)

*Not significant($p=0.383$), eosinophil dominant group versus lymphocyte dominant group

Table 7. Characteristics of Steroid non-responders

Subject NO.	SEX	Age (yr)	Cough duration	Smo- king	Atopy	FEV ₁ (%)	FVC (%)	Dx
6	F	64	12yrs	-	-	106	91	Eos. bronchitis*
13	F	46	90ds	-	-	128	114	Eos. bronchitis
16	F	60	10yrs	-	-	121	107	Lym. bronchitis*

*Eosinophilic bronchitis, *Lymphocytic bronchitis

두꺼운 소견이 관찰되었다. 염증세포는 호산구 또는 림프구였으며, 따라서 다른 호흡기 증상이 없는 만성 기침은 주로 호산구와 림프구 침윤에 의한 기도염증과 관련이 있음을 알 수 있었다. 스테로이드에 의해 88%에서 증상지수가 호전되었고 염증세포의 종류에 따른 반응의 차이는 없었다. 스테로이드 투여에 반응을 하지 않은 경우는 3예로 호산구성 기관지염 2예, 림프구 침윤에 의한 기관지염 1예였다. 추적 조직검사를 하지 않아 그 원인을 확실히 밝혀낼 순 없으나, 3예 중 2예는 증상지속기간이 각각 10년, 12년으로, 장기간 지속되는 염증반응이 그 원인이 될 수 있겠고, 그 중 1예는 호중구 침윤의 병리소견이 관찰되어 감

염이 원인이 될 수도 있을 것으로 생각된다. 대상군 25예, 정상 대조군 5예로 통계적 유의성을 논하기에는 상대적으로 수가 적어 무리가 있을 수 있으므로 앞으로 더 많은 환자와 정상인을 대상으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

만성기침의 원인적 진단은 Irwin등^{1,5)}에 의하면 80~100%에서 가능한 것으로 보고하였고, 그 원인으로는 후비루 증후군이 가장 흔하며 그 이외에 기관지 천식, 위식도 역류, 기관지 확장증, 만성기관지염, 약물 등이 있다^{4,5)}. 원인 규명을 위해서는 체계적이 접근이 필요하고, 정확한 병력과 이학적 검사 그리고 가능성 있는 원인에 대한 다양한 접근이 요구된다. 본

연구의 대상환자는 3주 이상 기침이 지속되었고, 기침 외에는 다른 호흡기 증상이 없는 환자들이었다. 또한 후비루 증후군, 위식도 역류의 증상과 약물 복용력도 없었고, 흉부 X-선 및 부비동 X-선상 특이소견이 없었으며, 폐기능 검사상 정상 또는 정상에 가까운 환자들이었다. 원인질환은, 메타콜린 유발검사와 기관지 점막 조직 검사에 의하여 진단된 기침형 천식과, 호산구성 기관지염, 림프구 침윤에 기관지염이었다.

기침형 천식은 1972년 Glauser⁽⁶⁾에 의해 처음 명명되었으며, 현재 흡연가가 아니고, 3주이상 기침이 지속된 환자에서, 기침 외에 다른 증상이 없고, 진찰 소견이 정상이며, 정상 또는 정상에 가까운 폐기능 검사 소견을 보이면서 기관지 유발검사 상 양성반응을 보이는 경우로 정의된다⁽¹⁶⁻²⁰⁾. 만성기침의 29%, 천식 환자의 7~11%에 달한다고 보고된바 있으나^(20, 21), 많은 환자에서 진단이 되지 않고 간과되는 경우가 많다. 따라서 분명한 원인을 발견할 수 없는 경우, 야간 건성기침이나, 운동 후나 찬바람을 쏘인 후 기침이 유발되거나, 아토피의 가족력 또는 개인병력이 있다면 의심해 보아야 할 것이다^(17, 18, 20, 21). 본 연구에서 기침형 천식 7예중 2예(29%)에서 아토피 양성반응을 보였는데, 일반천식(classic asthma)에서는 25~35%로 알려져 있어 큰 차이는 없었다.

기침형 천식의 병인기전은 아직 논란이 많다. Corrao⁽¹⁷⁾ 등은 기침형 천식에서 기도염증이 기침을 발생시키지만, 정도가 심하지 않기 때문에 전형적인 천식 증상, 즉 호흡곤란, 천명, 기도 폐색은 발생하지 않는다고 하였다. O'Connell⁽²⁰⁾ 등은 기도염증의 위치와 관련이 있다고 하였는데, 기침 수용체는 대기도에 풍부하고 소기도일수록 적은데, 기침형 천식에서는 주로 기침 수용체가 풍부한 대기도에 염증이 있기 때문이라고 하였다. 염증의 정도가 증가하여 소기도까지 침범되면, 염증세포에서 나오는 매개물질의 농도가 증가하고, 혈관 투과성 증가, 점액선 비대로 점막부종, 점액생산이 증가되어 결국 천명, 호흡곤란이 발생하게 되고 일반 천식으로 발전한다고 하였다. 즉 기침형 천식은 전형적인 천식의 전구질환이라고 주장하였다^(17, 18, 20, 21).

Shim과 Williams⁽²²⁾ 등은 기침형 천식에서 일반 천식보다 천명음을 일으키는 한계치(threshold)가 높다고 하였다. 천명음이 들리는 최소정도의 기도 폐색의 한계치는 다양하다^(22, 23). 기침형 천식에서는 이와 같은 한계치가 일반천식보다 높고, 일반천식보다 천명음이 처음 들릴때의 FEV₁ 감소치의 평균이 높다. 평균 PC₂₀치는 기침형 천식과 일반 천식에서 차이가 없었는데, 기침형 천식에서 한계치가 높은 것은 기도과민성의 정도가 크기 때문이 아니라, 천명을 일으키는 기도 폐색의 정도가 다른 것에 기인됨을 증명하였다⁽²⁴⁾. O'Connell⁽²⁰⁾과 Pender⁽²⁵⁾ 등은 기침형 천식에서 기침 수용체의 과민성이 존재한다고 하였다. 즉, 일반천식에서 보이는 기도부종, 점액생산의 증가 없이 기침 수용체가 과민하기 때문에 천명음, 호흡곤란, 기도 폐색이 없다고 하였다.

기침형 천식의 진단은 메타콜린이나 운동에 의한 기관지 유발시험으로 확인할 수 있다^(9, 21, 26-29). 하지만 메타콜린 유발검사는 상기도 감염⁽³⁰⁾, 만성 폐쇄성 폐질환⁽³⁰⁾, 알레르기성 비염⁽³¹⁾에서 뿐만 아니라 정상인⁽³²⁻³⁴⁾에서도 위양성이 나타날 수 있고 연령, 흡연, 아토피⁽³⁵⁾, 기도의 내경⁽³⁶⁾에 의해서 영향을 받으므로 판정에 주의해야 할 것이다. 치료는 기관지 확장제에 증상 호전이 있지만 장기간 사용해야 반응이 있다고 보고^(37, 38)되고 있어, 근본적으로 스테로이드의 투여가 중요하다^(1, 20). 특히 급성기에는 스테로이드를 경구 투여한 후, 스테로이드 흡입제로 유지하는 것이 권고되고 있다⁽²⁰⁾. 본 연구에서는 스테로이드 경구 투여 후 증상지수가 모두 호전되었고, 스테로이드 흡입제로 유지치료는 하지 않았다. 과연 기침형 천식이 일반천식으로 이행하는지 추적 관찰해야 할 것으로 생각되며, 더 많은 환자를 대상으로 하여, 아토피와의 관련성, 치료에 따른 기도과민성의 변화 등의 경과 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

호산구성 기관지염은 1989년 Gibson⁽¹¹⁾ 등이 제안한 것으로, 만성기침외에 다른 증상이 없고, 정상 폐기능 검사, 정상 메타콜린 유발검사를 보이고, 기도 내 호산구성 염증반응을 보이는 질환으로 정의하였다⁽¹¹⁾.

흔치 않은 질환으로 천식에서 보이는 PEF(peak expiratory flow)의 일중 변화(diurnal variability), 히스타민, AMP(adenosine 5'-monophosphate), 메타콜린에 대한 기도반응이 없어서 호산구성 기관지염에서 보이는 기도염증과 기도과민반응사이에는 연관이 없을 것으로 생각되어지고 있다³⁹⁾. 그 병태 생리에 대해서는 아직 명확하게 밝혀져 있지 않으나, 아마도 호산구, 비만세포에 의한 기도염증이 기침을 발생시키는 하나, 천식의 특징인 기도과민반응과 기도폐색을 일으킬 만큼 충분하지 않다고 제안되고 있다³⁹⁾. 아토피와의 연관성에 대해서도 아직 대규모 연구가 없고, 명확하게 밝혀진 바가 없다. 김⁴⁰⁾ 등은 대상환자 17예중 11예(65%)에서 아토피와의 관련성을 보고하였으나, 본 연구에서는 14예중 3예(21%)로 상당한 차이를 보였다.

치료는 경구 혹은 흡입 스테로이드 제제의 사용이며, 증상호전 뿐 아니라 기도내의 호산구 침윤이 감소하고, 천식으로 진단되지 않는 범위(non-asthmatic range)에서의 PC₂₀치도 감소한다³⁹⁾. 본 연구에서도 경구 스테로이드를 사용하여 85.7%에서 증상지수가 호전되었다. 이 질환이 과연 새로운 질환인지, 아니면 천식의 전 단계인지 아직 명확하게 정립되어 있지 않는 상태로 충분한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

림프구 침윤에 의한 기관지염은 구체적인 원인질환을 밝혀낼 수 없었는데, 비특이적 염증반응으로 생각할 수 있겠다. 폐에서 림프구는 대식세포와 함께 염증반응과 면역반응의 중심적인 역할을 한다. 폐는 수많은 감염성, 비감염성 외부 항원에 의해 자극을 받는데, 대식세포는 탐식세포로서 비항원 특이성인데 비하여, 림프구는 self와 non-self를 감별하고, 항원 특이성을 갖는 정교한 방어작용을 한다. 즉, 항체생성, 세포 독작용, cytokine의 생성으로 외부 항원과 미생물의 감염에 대한 방어체계를 구성한다^{41, 42)}. 이러한 림프구는 주로 외부에서 들어온 항원이 mucociliary escalator, 대식세포, 호중구의 방어작용을 압도할 때 활성화되는데⁴³⁾, 본 연구에서처럼 만성기침에서 림프

구 침윤에 의한 기도염증반응은, 계속되는 항원에 노출되었거나, 노출된 항원의 양이 많아서 일차적인 mucociliary escalator, 대식세포, 호중구의 방어작용을 압도하였기 때문일 것으로 유추해볼 수 있겠으며, 기침이 계속되는 것도 이에 부합될 수 있을 것이다. 본 연구에서는 어떤 항원자극이 원인인지는 밝힐 수 없었다. 그러나, 4예 모두 아토피는 음성이었으며, 1예에서는 호중구 침윤이 동반 되어 있어 미생물 감염이 원인일 것으로 유추해 볼 수 있겠다. 전술한 바와 같이 만성 기침의 발생기전은 염증세포의 침윤과 이에 의한 상피세포의 손상 때문인데, 과연 림프구의 침윤이 상피세포의 손상을 발생시키는지는 아직 논란이 있고⁴⁴⁾, 명확한 결론이 내려져 있지 않은 상태로 이 부분에 대해서 더 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, 흉부 X-선 및 폐기능 검사가 정상이며, 다른 증상이 없는 만성기침은 염증세포 침윤에 의한 기도염증과 연관이 있으며, 염증세포는 대부분이 호산구와 림프구였다. 원인질환은 호산구성 기관지염, 기침형 천식, 림프구 침윤에 의한 기관지염이었다(이상 빈도순). 스테로이드 투여 후 88%에서 증상지수가 호전되었다.

본 연구가 국내외 연구와 다른 특기할 만한 점은, 만성 기침의 원인 질환으로 호산구성 기관지염을 새롭게 제안하였고, 최초로 조직학적으로 증명하였다는 데서 의의를 찾을 수 있겠다. 또한, 본 연구에서 기침형 천식이 7예였던데 비하여 호산구성 기관지염은 14예, 즉 2배로, 만성기침의 원인의 29%가 기침형 천식으로 보고되는 것에 비추어 본다면 진단되지 않은 더 많은 호산구성 기관지염이 있을 것으로 사료된다. 따라서 호산구성 기관지염을 진단하기 위한 더 많은 관심과 노력이 필요할 것이다.

요 약

연구배경 :

만성기침이란 기침이 적어도 3주 이상 지속되는 경우로, 원인으로는 후비루 증후군, 기관지천식, 위식도

역류, 기관지 확장증, 만성기관지염, 안지오텐신 전환 효소 길항제 사용 등이 있다. 하지만 특별한 원인을 발견할 수 없고, 다른 증상 없이 단지 만성기침만 있는 경우에 대해서는 그 임상상과 조직병리소견이 아직도 명확하게 규명되어 있지 않다. 이에 저자 들은 특별한 원인을 밝힐 수 없고, 다른 호흡기 증상이 없이 만성기침만을 호소하는 환자를 대상으로 임상상과 조직소견을 조사하여, 그 병인기전과 원인을 규명하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

대상환자는 3주 이상 만성기침 외에 다른 호흡기 증상이 없는 25명의 환자들이었고, 후비루증후군, 위식도 역류, 약물 복용력 및 흉부질환, 심혈관 질환, 전신질환이 없었으며, 과거에 기관지 천식을 진단 받은 병력이 없었고, 폐기능 검사, 흉부 X-선 검사상 특이 소견이 없었다. 남자 10명 여자 15명으로 평균연령은 39.8세였고, 흡연가가 5명, 비흡연가가 20명이었다. 폐기능 검사, 메타콜린 유발검사, 알레르기 피부 단자 검사, 기관지 내시경하 점막 조직 생검을 시행하였고, 조직 비교를 위하여 정상 대조군 5명에 대해서도 기관지 내시경하 점막 조직 생검을 시행하였다. 모든 검사가 끝난 후, prednisolone 20~30 mg/일 을 1~2주간 투여하였고, cough score로 치료반응 여부를 확인하였다.

결 과 :

정상 대조군의 조직소견과 비교해 볼 때, 염증세포의 분포에 따라 대상군은 호산구 침윤이 저명한 경우(호산구 침윤군), 림프구 침윤이 저명한 경우(림프구 침윤군)의 두 군으로 구분이 되었다. 호산구 침윤군이 21예로, 호산구 수는 평균 89.8 cells/mm²였고, 정상 대조군은 평균 0.4 cells/mm²였다($P=0.005$). 림프구 침윤군은 4예였으며, 림프구 수는 평균 84.3 cells/mm²였고, 정상 대조군은 평균 28.4 cells/mm²였다($P=0.026$). 정상 대조군의 기저막 두께가 평균 $3.50 \pm 1.37 \mu\text{m}$ 였던데 비하여, 대상군에서는 평균 $14.20 \pm 5.20 \mu\text{m}$ 로 의미있게 두꺼운 소견을 보였다($p=0.001$).

메타콜린 유발검사와 병리소견으로 대상군의 만성 기침의 원인을 유추해보면, 호산구 침윤군 21예 중 메타콜린 유발검사 양성인 경우는 7예로, 기침형 천식으로 진단할 수 있었고, 14예는 메타콜린 유발검사가 음성으로, 호산구성 기관지염으로 진단할 수 있었다. 림프구 침윤군 4예는 모두 메타콜린 유발검사가 음성으로, 림프구 침윤에 의한 기관지염이었다.

호산구성 기관지염 14예 중 3예(21.4%)에서 아토피 양성이었다.

대상환자 25예중 22예(88.0%)에서 스테로이드 투여 후 증상지수가 호전되었다. 호산구성 기관지염 14예 중 12예(85.7%), 기침형 천식 7예 중 7예(100%), 림프구 침윤에 의한 기관지염 4예 중 3예(75.0%)에서 증상지수가 호전되었다. 병리소견으로 호산구 침윤군과 림프구 침윤군으로 구분했을 때, 증상지수가 호전된 경우가 각각 90.5%, 75.0%로 염증세포의 종류에 따른 차이는 없었다.

결 론 :

흉부 X-선 및 폐기능 검사가 정상이며, 다른 증상이 없는 만성기침은 호산구 또는 림프구 침윤에 의한 기도염증과 연관이 있었다. 메타콜린 유발검사와 기관지 조직검사로 유추해 볼 때, 그 원인으로는 호산구성 기관지염, 기침형 천식, 림프구 침윤에 의한 기관지염이었다(이상 빈도순). 스테로이드 치료에 88%에서 증상지수가 호전되었다.

참고문헌

1. Irwin RS, Rosen MJ, Braman SS : Cough, a comprehensive review. Arch Intern Med 137 : 1186, 1997
2. Patrick H, Patrick F : Chronic cough. Med Clin North Am 79 : 316, 1995
3. O'Connell EJ, Li JT : Chronic cough. Immunol Allergy Clin North Am 16 : 1, 1996
4. Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR : Chronic persistent cough in adult : The spectrum and fre-

- quency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 123 : 413, 1981
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, 1990
6. Chai H, Farr RS, Forehilich LA, Mathisan DA, Mclean JA, Rosenthal PR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56 : 323, 1975
7. Chang AB, Newman RG, Carlin JB, Phelan PD, Robertson CF : Subjective scoring of cough in children : parent-completed vs child-completed diary card vs an objective method. *Eur Respir J* 11 : 462, 1988
8. 이준성 : 알레르기과 만성기침. *알레르기* 14(3) : 257, 1994
9. Braman SS, Corro WM : Cough : differential diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 8 : 177, 1987
10. Widdicombe JG : Sensory neurophysiology of the cough reflex. *J Allergy Clin Immunol* 98 : S84, 1996
11. Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE : Chronic cough : Eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1 : 1346, 1989
12. Boulet LP, Milot J, Boutet M, Georges F, Laviolette M : Airway inflammation in non-asthmatic subjects with chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 149 : 482, 1994
13. Lundgren R, Soderberg M, Horstedt P, Sterling R : Morphological studies of bronchial mucosal biopsies from asthmatics before and after ten years of treatment with inhaled steroids. *Eur Respir J* 1 : 883, 1988
14. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johansson SA : Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. *Am Rev Respir Dis* 145 : 890, 1992
15. Heino M, Karjalainen J, Ylikoski J, Laitinen A, Laitinen LA : Bronchial ciliogenesis and oral steroid treatment in patients with asthma. *Br J Dis Chest* 82 : 175, 1988
16. Glauser FL : Variant asthma. *Ann Allergy* 30 : 457, 1972
17. Corro WM, Braman SS, Irwin RS : Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. *N Engl J Med* 300 : 633, 1979
18. Hanaway PJ, Hopper DK : Cough variant asthma in children. *JAMA* 247 : 206, 1982
19. Johnson D, Osborn LM : Cough variant asthma : a review of clinical literature. *J Asthma* 28 : 85, 1991
20. O'connell EJ, Rojas AR, Sachs MI : Cough-type asthma : a review. *Ann Allergy* 66 : 278, 1991
21. Konig P : Cough variant asthma. *J Asthma* 28 : 83, 1991
22. Shim CS, Williams MH : Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 143 : 890, 1983
23. Kerem E, Canny G, Tibshirani R : Clinical-physiologic correlations in acute asthma of childhood. *Pediatrics* 87 : 481, 1991
24. Koh YY, Chae SA, Min Ku : Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. *Clin Exp Allergy* 23 : 696, 1993
25. Pender ES, Pollack CV : Cough-variant asthma in children and adults : case reports and review. *J Emerg Med* 8 : 727, 1990
26. Cloutier MM, Loughlin GM : Chronic cough in

- children : a manifestation of airway hyperreactivity. *Pediatrics* 67 : 6, 1981
27. Reisman JJ, Canny GJ, Levison H : The approach to chronic cough in childhood. *Ann Allergy* 61 : 163, 1988
28. Bierman CW, Shapiro GG : Clinical expression of bronchial hyperreactivity in children. *Clin Rev Allergy* 7 : 301, 1989
29. Postma DS, Koeter GH, de Vries K : Clinical expression of airway hyperreactivity in adults. *Clin Rev Allergy* 7 : 321, 1989
30. Parker CD, Bilbo RE, Reed CE : Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 115 : 452, 1965
31. Townley RG, Dennis M, Itkin IH : Comparative action of acetylcholine, histamine, and pollen antigens in subjects with hay fever and patients with bronchial asthma. *J Allergy* 36 : 121, 1965
32. Townley RG, Bewtra AK, Nair NM : Methacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 64 : 569, 1979
33. Cockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA, Gore BP : Sensitivity and specificity of histamine PC₂₀ determination in random selection of young college students. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 23, 1992
34. Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC : The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 142 : 549, 1990
35. Villacorte GV, Bewtra AK, Brodkey CD : Response to methacholine aerosol challenge—comparison of normals from atopic and non-atopic families. *Am Rev Respir Dis* 115 : S77, 1988
36. Britton J : Airway hyperresponsiveness and the clinical diagnosis of asthma : histamine or history. *J Allergy Clin Immunol* 89 : 19, 1992
37. Melis CM : Evaluation and treatment of chronic cough in children. *Ped Clin N Am* 26 : 553, 1979
38. Fujimura M, Kamio Y, Hashimoto T, Matsuda T : Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in patients with only chronic nonproductive cough : In view of effect of bronchodilator therapy. *J Asthma* 31 : 463, 1994
39. Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J : Chronic cough with eosinophilic bronchitis : examination for variable airway obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 25 : 127, 1994
40. 김태일, 남동호, 홍천수 : 호산구성 기관지염의 임상적 고찰. *알레르기* 14 : 34, 1994
41. BAL Cooperative Steering Committee : Bronchoalveolar lavage constituents in healthy individuals, idiopathic fibrosis, and selected comparison groups. *Am Rev Respir Dis* 141 : S169, 1990
42. Pabst R, Binns RM : Lymphocytes migrate from the bronchoalveolar space to regional bronchial lymph nodes. *Am J Respir Crit Care Med* 151 : 495, 1995
43. Berman JS, Center DM : Chapter 21, Lymphocyte and macrophage-mediated inflammation in the lung, *In* Fishman AP (Ed.) *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*, 3rd Ed., p275, McGraw-Hill, 1998
44. Ohashi Y, Motojima S, Fukuda T, Makino S : Airway hyperresponsiveness, increased intracellular spaces of bronchial epithelium, and increased infiltration of eosinophils and lymphocytes in bronchial mucosa in asthma. *Am Rev Respir Dis* 145(6) : 1469, 1992