

## 만성기침환자의 메타콜린에 의한 기관지과민도 및 아토피와의 관련성

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소 면역학부  
조 영 주

= Abstract =

### Methacholine Induced Bronchial Hyperreactivity and Atopic State in Patients with Chronic Cough

Young Joo Cho

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University,  
Ewha Medical Research Center*

**Objectives** : We investigated the prevalence of bronchial hyperreactivity and atopic state in patients with chronic cough to see the cause and clinical significance of those factors in chronic cough.

**Methods** : We studied 92 individuals who had presented with paroxysmal cough over 3 weeks without dyspnea or wheezing. Methacholine bronchial provocation test and allergic skin test with paranasal sinus X ray, symptoms, serum IgE levels and peripheral eosinophils were measured and analysed.

**Results** :

1) Forty eight percent of patients showed positive hyperreactivity to methacholine provocation, 11 percent had postnasal drip syndrome and 9 percent had both of them. Three percent of patients were thought to have gastroesophageal reflux. However 29% has do specific causes for their cough.

2) Forty four percent of patients were atopic patients and others were non-atopics. There were no significant differences of symptom score, serum IgE levels and peripheral eosinophil count between the two groups.

3) Sixty two percent of atopic patients and 40 percent of non-atopic patients were cough variant asthma with positive reaction to methacholine provocation test. However there was no significant difference of mean PC20 of methacholine between the two group.

**Conclusion** : These results indicated that airway responsiveness and atopic stated are important factors for chronic cough. However they were not predictable on the basis of clinical and ordinary laboratory findings.

**KEY WORDS** : Chronic cough · Cough variant asthma · Postnasal drip syndrome.

## 대상 및 방법

### 1. 대상환자

1996년 10월부터 1997년 3월까지 이대목동병원 알레르기클리닉을 내원한 환자중 3주 이상의 만성 기침을 주소로 하고 과거력상 천식을 진단 받은 적이 없는 환자중 이학적 검사, 흉부 및 부비동 방사선 촬영 및 폐활량검사를 하여 FVC 및 FEV1이 예상치의 100%이상으로 이상소견이 없는 비흡연 환자 102 명을 대상으로 하였다.

### 2. 검 사

대상환자 모두에게 55종의 흡입항원으로(Bencard, 영국) 알레르기 단자피부시험을 시행하였고, 혈청 총 IgE(PRIST) 및 혈중 총 호산구수를 측정하였다. 메타콜린 기관지 유발시험은 변형된 Chai의 방법<sup>8)</sup>으로 acetyl methacholine chloride(Sigma, 미국)를 0.9% 생리식염수로 희석하여 2.5mg/ml에서 최고 50mg/ml까지 사용하였으며, Devilbiss 646 nebulizer와 French-Rosenthal Dose meter를 이용하여 5회씩 흡입하게 하였다. 폐기능은 1초간 노력성 호기량(FEV1.0)을 측정하여 기준치인 생리 식염수 흡입시의 최고 FEV1.0치보다 20% 떨어진 농도인 PC20를 산출하여 비교 분석하였다.

### 3. 임상분류

#### 1) 후비루증후군

환자중 환자 스스로 후비루 증상을 감지하고, 부비동 방사선촬영상부비동염의 소견이 있으며, 이학적검사시 후비루가 관찰된 환자를 후비루 증후군으로 정의하였다.

#### 2) 위역류의심군

대상환자중 메타콜린 기관지유발검사상 음성이고 후비루증후군 증상이 없으며 식후 기침이 유발되고, Omeprazol과 cisapride 2주간 투여로 증상이 호전되는 환자를 위역류의심군으로 분류하였다.

### 4. 증상지수

기침 증상의 정도를 객관화하기 위하여 Table 1같이 증상지수 표를 만들어 기록하였다. 즉 1회의 연속적 기

기침은 호흡기방어기전의 일종으로 비정상적인 분비물과 이물질을 제거하여 기도의 개통성을 유지시키는 복합적인 생체반사현상이다. 이러한 생리적인 기침은 자가제어성으로 큰 문제가 없으나 장기적으로 지속되는 만성기침은 원인을 반드시 규명하여야 한다. 만성기침에 대한 정의는 확립되어있지는 않지만 일반적으로 발작적인 기침이 적어도 3주이상 지속되는 경우로 정의되고 있다<sup>1)</sup>. 그 원인은 비호흡기적 원인과 호흡기적 원인등 다양하며, 최근 중요시되고 있는 원인 질환으로 기침형천식(cough variant asthma), 부비동염에 의한 후비루증후군, 위식도역류, 심인성등이 알려져있다<sup>2,3)</sup>.

기관지과반응성은 여러 가지 자극에 대하여 기관지 수축이 과도하게 일어나는 현상으로서 기관지천식의 특징중의 하나이다. 하지만 근래의 연구결과들에 의하면 기침과 기관지 수축은 서로 별개의 반사현상으로 서로 다른 자극에 의하여 유도되며, 서로 다른 약제에 의하여 억제된다는 것이 관찰되었다<sup>4)</sup>. 기관지천식환자중 기도협착의 증거 없이 기침만이 유일한 증상인 기침형천식환자가 상당부분 차지한다<sup>5)</sup>. 따라서 만성기침환자에서 기침이 발생하는 병태생리를 이해하고 적절한 치료를 위해서 기관지과반응성과의 관련성을 파악하는 것이 필요하다. 또한 기침형천식의 진단이 늦어질 경우 만성 기침을 일으키는 다른 원인으로 오인되어 반복적인 대증요법으로 병의 진행을 초래할 수 있고 환자의 고통이 심하여 이의 적극적인 진단 및 치료가 중요시되고 있다<sup>6)</sup>.

한편 흡인성 알레르겐은 알레르기성 비염 및 천식의 주요 원인으로 기관지과민도를 유발하는 특이인자이다<sup>7)</sup>. 따라서 기침형천식 혹은 원인이 밝혀지지 않는 만성기침환자의 경우 기관지과민도의 원인으로 알려져 있는 흡인성 알레르겐의 관련성을 분석함은 만성기침의 원인 및 치료방향을 설정하는데 에 많은 도움을 줄 것이다.

저자는 알레르기클리닉을 방문한 만성기침환자에게 기관지유발검사 및 알레르기피부반응검사를 시행하여 기관지과민도 측정의 의의와 아토피와의 관계를 분석하여 만성기침의 원인 및 병태생리를 이해하는데 도움

**Table 1.** Symptom score index

| Score | No. of cough per one attack | No. of cough attack per day | No. of cough attack per/day |
|-------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1     | < 5                         | < 2                         | 0                           |
| 2     | 5                           | 2- 5                        | 1- 2                        |
| 3     | 5- 10                       | 5- 10                       | 2- 5                        |
| 4     | >10                         | >10                         | >5                          |

침(기침발작)시의 기침의 횟수 및 하루에 이러한 기침발작의 총횟수, 밤에서 새벽까지의 기침발작의 회수를 기준으로 정도별로 3가지를 각각 4단계로 나누어 총점수로 증상의 정도를 판단하였다. 증상이 제일 심한 경우가 총점 12점으로 하였다.

### 5. 통계처리

결과들은 mean±SD로 표시하였고, 두군의 IgE 및 증상지수, PC20의 비교는 Wicoxon Signed-Sum test로 Macintosh의 statview program으로 통계처리하였다. p 값이 0.05미만일 때 유의한 것으로 간주하였다.

## 결 과

### 1. 원인적 분류

대상환자 92례중 남자가 32례, 여자가 60례 이었으며, 평균나이는 32±14세였다. 유병기간이 1년 미만이었던 환자는 30례였으며, 37명은 증상이 3년이상 반복적으로 나타났으며 나머지 25례에서는 증상이 1년이상 연중 지속되었으며 최근의 만성기침의 유병기간은 8±10주였다. 환자의 3%에서 호산구증다증이 있었다(Table 2). 10명(10.9%)의 환자는 후비루증후군에 합당하는 소견이 있었다. 메타콜린 기관지유발검사상 PC20가 50mg/ml이하로 양성반응을 보인 기침성 천식환자는 44례(47.8%)였고, 후비루증후군과 기침형천식이 모두 있었던 환자는 8(8.7%)이었다. 위역류의삼증 환자는 3명(3.3%)이었으며 원인을 알 수 없는 환자가 총 27례(29.3%)였다.

### 2. 알레르기피부반응검사

피부반응검사결과 항원의 팽진의 크기가 히스타민 대조액과 비교하여 같거나 큰 경우 양성으로 판정하였다. 검사상 한개 이상의 항원에 양성을 보인 환자는 총 39례 이었으며 24례가 집먼지 진드기에 양성, 2례가 바

**Table 2.** Characteristics of the patients

|                                   |           |
|-----------------------------------|-----------|
| Sex(M/F)                          | 32/60     |
| Age(years)                        | 32±14     |
| Duration(Weeks)                   | 8±10      |
| Eosinophilia(%)                   | 3         |
| Baseline pulmonary function test  |           |
| FVC(% of predicted)               | 105.5±5.6 |
| FEV1(% of predicted)              | 101.9±6.1 |
| Skin Test(% of positive reaction) | 37.0%     |

**Table 3.** Methacholine bronchial hyperresponsiveness and clinical features in atopic and non-atopic patients

|                  | Atopy group | Non-atopy group | p     |
|------------------|-------------|-----------------|-------|
| No.(%)           | 39(44%)     | 50(56%)         |       |
| Age(years)       | 32 ±11      | 35 ±10          | >0.05 |
| MBPT positive(%) | 24(62%)     | 20(40%)         |       |
| PC20(mg/ml)      | 19.4±10.8   | 22.5±8.5        | >0.05 |
| IgE(IU/ml)       | 328.5±234   | 185 ±96         | >0.05 |
| Symptom score    | 10.3±4.9    | 13.2±9.8        | >0.05 |
| PND(%)           | 10(26%)     | 8(16%)          |       |

퀴벌레에, 2례는 집먼지진드기 및 바퀴벌레에, 3례는 쑥꽃가루에, 8례는 쑥 꽃가루와 집먼지진드기에 양성반응을 나타냈다. 위역류의삼증환자 3례를 제외한 89례의 환자중 피부반응검사상 집먼지진드기, 바퀴벌레 혹은 화분알레르겐에 양성을 보인 환자들을 아토피군, 피부단자시험상 음성이었던 환자들을 비아토피군으로 분류하여 비교하였다. 각 군간의 나이는 아토피군의 경우 32±11세, 비아토피군은 35±13세로 유의한 차이는 없었고, 혈청 총 IgE도 아토피군은 328.5±234IU/ml, 비아토피군은 185±96IU/ml로 유의한 차이가 없었다. 기침의 유병기간은 2개월에서 12개월로 다양 하였으며, 기침의 정도는 모든 환자에서 매우 심하여 증상지수는 각각 10.3±4.9, 13.2±9.8로 유의한 차이는 없었다(Table 3).

### 3. 메타콜린 유발시험

메타콜린 기관지유발검사상 PC20가 50mg/ml이하로 양성반응을 보인 환자는 44례로 만성기관지염환자 10명을 제외한 전체환자의 40%였다. 아토피군과 비아토피군으로 나누어 비교해 보면, 아토피환자 34명중 24명(62%)에서, 비아토피군 48명중 20명(41%)에서 PC20가 50mg/ml이하에서 양성반응을 보며, 아토피군에서 기관지과과민도를 보인 환자가 많았다. 하지만 기관지유

발검사상 양성반응을 보인 환자의 PC20의 기하평균은 아토피환자에서는  $19.4 \pm 10.8 \text{mg/ml}$ , 비아토피군에서는  $22.5 \pm 8.5 \text{mg/ml}$ 로 유의한 차이는 없었다. 대부분 검사 시 심한 기침이 동반되었고, 유발검사후 기관지확장제 흡입에 모두 기저치의 90%이상으로 회복되었다.

## 고 찰

만성기침은 적어도 3주이상 지속되는 기침으로 주로 발작적으로 나오며, 특히 심한 경우 야간에도 지속되어 수면에 지장을 주는 등 환자에게 매우 큰 불편과 고통을 준다. 이런 환자의 경우 대부분 이학적 검사 및 흉부 방사선촬영, 폐기능검사등을 시행 시 별이상이 나타나지 않으며 의사들도 대부분 만성기관지염으로 진단하고 진해제나 거담제등의 대증요법을 선택하는 경향이 있다. 하지만 본 연구에서 보여진 바와 같이 만성기침 환자의 47.8%환자가 기관지과민도의 증가가 원인이 되고있으며 이들의 증상이 기관지과민도의 증가에 의한다면 이들을 기침형천식으로 진단해야할 것이다. 만성기침의 원인별 분류는 연구대상의 설정에 따라, 보고에 따라 차이가 있는데, 일반적으로 성인의 경우 흡연이 중요한 원인이며 비흡연자 성인의 경우 후비루증후군이 흔한 원인이라는 보고가 많다<sup>2,3)</sup>. 하지만 본 연구는 내과의 알레르기 클리닉을 방문한 비흡연자를 대상으로 하였으므로 흡연등에 의한 만성기관지염환자가 적은 이유로 생각된다. 본 연구에서는 후비루증후군은 다른 보고에 비하여 적은 비율을 나타냈다<sup>9)</sup>. 이는 대상 환자에 따른 차이로 성인에서는 소아에 비하여 만성부비동염이 적는데 기인하는 것으로 생각된다. 기관지천식이란 임상적으로 가역적인 기도폐쇄에 의한 증상과 병태 생리학적으로는 기도의 염증반응과 이에 따른 기도의 과민반응이 특징인 질환이다. 증상으로는 호흡곤란과 천명, 혹은 이를 동반한 기침을 주로 나타내나 기침만을 유일한 증상으로 하는 경우가 약 6%에 달한다고 보고된 바있다<sup>4)</sup>. 이러한 천식을 기침형천식(cough type asthma, cough variant asthma, hidden asthma)라고 하며 1972년 Glauser에 의해 처음 사용되었다<sup>10)</sup>. 이러한 기침형천식은 특히 어린이 만성기침의 가장 흔한 원인으로 알려져 있으며, 노인에게서도 치료에 반응하지 않는 만성기침의 67%가 이에 해당한다는 보고도 있었다<sup>11)</sup>. 하지만 근래에는 청장년 층에서도 이

러한 기침형천식이 증가하고 있으며 국내에서도 성인의 만성기침의 중요원인이라는 보고가 증가되고 있다<sup>12)</sup>. 기침형 천식의 발병기전은 아직 논란이 많으며, 전형적인 천식과 달리 기관지 수축보다는 기침반사 기전으로 기침수용체가 다량 분포되어 있는 상기도점막의 염증및 협착에 의하여 주로 유발된다고 생각되고 있다<sup>13)</sup>. 이렇게 반응하는 부위나 정도에는 차이가 있을 수 있지만 전형적인 천식이나 기침형천식 모두 기도의 염증반응이 관계되어 기관지유발시험에 의한 기관지의 과민도의 증가가 동반되어 진단시 메타콜린이나, 운동등에 의한 유발시험이 매우 유용하다고 되어있다<sup>14)</sup>. 본 연구에서 메타콜린 기관지유발검사 양성기준을 일반 기관지천식에서 적용하는 25mg/ml보다 50mg/ml로 하였는데 이는 본원 알레르기클리닉에서 정상인 50명을 대상으로 메타콜린유발검사를 시행한 결과 50mg/ml이하에서 양성을 보인 사람은 없었으며, 일반적으로 기침형천식환자가 천식환자보다 기관지과민도가 심하지 않으므로 본 연구에서와 같이 50mg/ml를 택하여 분석을 하였다. 저자가 보고한 바로는<sup>15)</sup> 이런 기침형 천식환자들에게 기관지확장제는 큰 효과가 없으나, 강력한 항염증제인 prednisolone과 steroid inhaler를 사용한 경우 매우 효과적으로 증상이 감소하였으며, 이를 볼 때 이런 기침성천식의 병인에 기도의 염증작용이 주요 기전임을 알 수 있다<sup>16)</sup>.

기관지천식환자중 보고에 따라 차이는 있지만 50~80%의 환자가 알레르기성이다<sup>7)</sup>. 본 연구에서도 이러한 만성기침과 알레르기와의 관계를 보기 위하여 공기중 흔한 알레르겐으로 피부반응검사를 하였는데 44%가 아토피성이었다. 또한 아토피환자의 만성기침과 비아토피성환자의 만성기침에 어떤 차이가 있는지 분석하였다. 혈청 총IgE나 호산구수, 증상지수에는 차이가 없었으나, 비아토피성환자에 비하여 아토피성환자에서 기관지반응도가 증가되어있는 기침형천식환자가 많았다. 하지만 양성인 환자에서 메타콜린 평균 PC20에는 차이는 없었다. 아토피환자의 경우 지속적인 알레르겐의 노출에 의하여 기관지염증이 더 많이 지속된 연유가 야인이 사료되며 실제로 아토피의 여부의 기침형천식환자의 향후 예후에 대한 영향은 좀더 장기간의 관찰이 필요할 것으로 생각된다. 이런 사실을 종합해보면 만성기침환자의 반정도에서는 기침형천식이 원인이 되며, 이들에게서 아토피의 여부가 많이 관련한다는 것을 알 수

있었다. 만성기침환자중 3% 환자가 위역류에 의한 만성기침으로 이는 Irwin등<sup>2)</sup>의 10~18%에 비하여 적은 수였다. 이는 본연구에서는 위식도역류를 증명하기 위한 식도 운동성 및 산도 변화를 측정하지 못하여 적게 측정된 것으로 생각된다. 만성기침환자의 29서는 확실한 원인이 없었는데 이는 다른 연구결과와 일치하는 소견이었다<sup>2)</sup>. 앞으로 이 환자의 원인을 찾기 위한 연구가 진행되어야 하겠다.

## 요 약

### 목 적 :

만성기침환자에서의 메타콜린기관지유발검사에 의한 기관지과민도 및 아토피의 연관성을 분석하여 원인을 규명하고 만성기침의 진단과 치료의 지표를 얻는 것을 목적으로 하였다.

### 방 법 :

3주간의 발작성기침을 주소로 내원한 비흡연 환자 92명에게 흉부, 부비동방사선촬영, 혈청 IgE치수, 호산구수, 폐기능, 메타콜린기관지유발시험 및 알레르기피부반응검사를 시행하여 원인을 분석하고 이를 아토피와 비아토피환자군으로 나누어 분석하였다.

### 결 과 :

1) 대상환자 92례중 메타콜린 기관지유발검사상 양성반응을 보인 기침형천식환자는 44례(47.8%)였고, 10명(10.9%)의 환자는 후비루증후군 이었고, 후비루증후군과 기침형 천식이 모두 있었던 환자는 8명(8.7%), 위역류의심증 환자는 3명(3.3%)이었으며 원인을 알 수 없는 환자가 총 27례(29.3%)였다.

2) 알레르기 피부반응검사상 한개 이상의 항원에 양성을 보인 아토피환자는 환자는 총39례(44%)이었으며 혈청 총 IgE는 아토피군은  $328.5 \pm 234$  IU/ml, 비아토피군은  $185 \pm 96$  IU/ml로 유의한 차이가 없었다. 기침의 유병기간은 2개월에서 12개월로 다양 하였으며, 기침의 정도는 모든 환자에서 매우 심하여 증상지수는 각각  $10.3 \pm 4.9$ ,  $13.2 \pm 9.8$ 로 유의한 차이는 없었다.

3) 아토피군과 비아토피군으로 나누어 메타콜린 기관지유발검사결과를 비교해 보면, 아토피환자 34명중 24명(62%)에서, 비아토피군 48명중 20명(40%)에서 양성반응을 보여, 아토피군에서 기관지과과민도를 보인 환자가 많았다. 하지만 기관지유발검사상 양성반응

을 보인 환자의 PC20의 기하평균은 아토피환자에서는  $19.4 \pm 10.8$  mg/ml, 비아토피군에서는  $22.5 \pm 8.5$  mg/ml로 유의한 차이는 없었다

### 결 론 :

만성기침환자의 반정도에서는 기침형천식이 원인이 되며, 이들에게서 아토피의 여부가 많이 관여한다는 것을 알 수 있었다. 하지만 일반적인 임상소견과 검사중 이를 예견할 수 있는 소견은 없으며 앞으로 확실한 원인을 찾을 수 없었던 만성기침 환자의 원인을 찾기위한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Patrick H, Patrick F : *Chronic cough. MCNA* 1995 ; 79 : 360-372
- 2) Irwin RS, RosenMJ : *Cough ; A comprehensive review. Arch Intern Med* 1977 ; 137 : 1186-1191
- 3) Slavin RG : *Relationship of nasal disease and sinusitis to bronchial asthma. Ann Allergy* 1982 ; 49 : 76-80
- 4) Pender ES, Pollack CV : *Cough variant asthma in children and adults : Case reports and review. J Emerg Med* 1990 ; 8 : 727-731
- 5) Fujimura M, Sakamoto S, Kamio Y, Maysuda T : *Cough receptor sensitivity and bronchial responsiveness in normal and asthmatic subject. Eur Respir J* 1992 ; 5 : 291-295
- 6) Braman SS, Carrao WM : *Cough ; Differential diagnosis and treatment. Clinics Chest Med* 1987 ; 8 : 177-188
- 7) Mygind N : *Essential allergy 1st ed. Blackwell Scientific Publications, 1986 ; 93-100*
- 8) Chai H, Farr RS, Forehilich LA, Mathisan DA, et al : *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures J Allergy Clin Immunol* 1975 ; 56 : 323-358
- 9) Rachelefsky GS, Kstz RM, Siegel SC : *Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. Pediatrics* 1984 ; 73 : 626-529
- 10) Gauser FL : *Cough variant asthma. Ann Allergy* 1972 ; 30 : 457-459
- 11) Johnson D, Osborn LM : *Cough variant asthma. A review of clinical literature. J Asthma* 1991 ; 119 : 977-983
- 12) 최승원 · 유 빈 · 문희범 : 만성기침환자에서의 기

도과민성. 알레르기 I 95 ; 15 : 223-9

- 13) Koh YY, Chae SA, Min KU : *Cough variant asthma is associated with a higher wheezing threshold than classic asthma. Clin Exp Allergy* 1993 ; 23 : 696-701
- 14) Corrao WM : *Methacholine challenge in the evaluation of chronic cough. Allergy Proc* 1989 ; 10 : 313-315
- 15) 박성숙 · 조영주 : 기침형천식환자에서의 단기스테로이드 치료에 의한 기관지관민도 및 증상의 변화. *알레르기* 1996 ; 16 : 38-46
- 16) Irwin RS, French CL, Curley FJ, Zawacki JK : *Chronic cough due to gastroesophageal reflux. Am Otol Rhinol Laryngol* 1992 ; 101 : 742-749