

호산구성 기관지염 환자의 임상적 경과: 전향적 관찰연구

순천향대학교 의과대학 내과학교실, 방사선학교실*

박종근 · 박성우 · 이재학 · 박종숙 · 서기현 · 이영목 · 이준혁 · 장안수 · 박재성* · 김양기 ·
박상준 · 어수택 · 김용훈 · 박춘식

Evaluation of clinical course in patients with eosinophilic bronchitis: A prospective follow up study

Jong-Kun Park, Sung-Woo Park, Jae-Hak Lee, Jong-Sook Park, Ki-Hyun Seo,
Young-Mok Lee, Jun-Hyuk Lee, An-Soo Jang, Jai-Soung Park, Yang-Ki Kim,
Sang-Joon Park, Soo-Taek Uh, Yong-Hoon Kim and Choon-Sik Park

Department of Internal Medicine and Radiology, Soon Chun Hyang University College of
Medicine, Bucheon, Korea*

Background : Eosinophilic bronchitis (EB) presents as a chronic cough and sputum eosinophilia without airflow limitation and bronchial hyperreactivity. The long-term clinical courses remain unknown.

Objective and Method : The aim of this study was to evaluate how frequently EB recurs and whether it develops into chronic airway obstruction. Cough severity, FEV₁, PC₂₀ methacholine and sputum eosinophil percentages were serially measured in 36 subjects for up to 48 months.

Result : Five subjects developed recurrent episodes of EB (RG) between 4 to 6 months after the first episode of EB. Asthma developed in the 9th month of the study in one of these subjects and a progressive FEV₁ reduction exceeding 20% was observed in two. Nineteen subjects had no recurrence of EB (NRG). However, sputum eosinophilia recurred between 4 and 24 months in 10 subjects of the NRG, though this was without cough or FEV₁ reduction. The follow-up eosinophil percentages were significantly higher in the RG than NRG group with recurrent sputum eosinophilia.

Conclusion : About 14% of EB cases experience repeated episodes of EB and in about 30%, the EB recurs as asymptomatic sputum eosinophilia. Moreover, the extent of sputum eosinophilia was found to be associated with the recurrence of eosinophilic bronchitis, which leads to an airflow rate deterioration. These results suggest that repeated episode of EB is a risk factor for the development of asthma or chronic airway obstruction. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 23: 740-8, 2003**)

Key Word : Eosinophilic bronchitis, Asthma, Sputum eosinophilia, Chronic airway obstruction.

This study was supported by a grant of the Korea Health 21 R & D Project. Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (01-PJ3-PG6-01GN04-0003)

통신저자 : 순천향대학교 부천병원 알레르기-호흡기내과 박춘식
경기도 부천시 원미구 중동 1174번지 (☎ 420-021)

e-mail : mdcspark@unitel.co.kr

접수 : 2003년 5월 2일, 통과 : 2003년 7월 10일

서 론

천식은 호산구, 비만세포 및 T-림프구로 인한 만성적인 기도염증과 가역적인 기류제한 및 기관지과민성을 특징으로 하는 질환이다.¹⁾ 그러나, 천식과 유사한 호산구성 기도 염증을 보이거나, 기관지과민성은 보이지 않고 정상 폐기능을 보임을 특징으로 하는 질환인 호산구성 기관지염은 만성기침 증후군의 흔한 원인들 중 하나로 알려져 있다.²⁻⁶⁾ 이 질환은 기도염증의 양상이나 흡입성 스테로이드에 대한 반응성이 유사하기 때문에^{2,4,7)} 천식의 아형으로 간주되기도 한다. 그러나, 호산구성 기관지염은 여러 가지 면에서 천식과 다른 면을 보인다. Adenosine 기관지유발시험에서 기관지과민성의 빈도가 천식보다 낮으며,^{7,8)} 기도내의 prostaglandin D와 히스타민의 농도가 호산구성 기관지염이 천식보다 현저히 높다는 결과로 각기 다른 기도 반응성을 설명하기도 한다.⁹⁾ 최근엔 호산구성 기관지염에서 천식에 비해 기도평활근 내의 비만세포의 수가 적은 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 그러나, 이 질환의 장기적인 자연경과가 밝혀져 있지 않기 때문에 호산구성 기관지염이 천식의 아형인지 또는 천식과 독립된 다른 질환인지는 아직 불분명한 상태이다. 본 연구자들은 세가지 대상군의 호산구성 기관지염 환자에서 6개월간의 추적 경과 관찰에서 기침과 동반된 객담내 지속적인 호산구의 비율 증가가 호산구성 기관지염의 반복과 연관이 있음을 관찰했다.⁵⁾ Hancox 등에 의하면 호산구성 기관지염을 진단받은 9명의 대상자를 5-10년간 추적 관찰한 결과 9명의 대상자중 한명에서 경증 천식이 발생되었음을 보고하였다.¹¹⁾ 그러나, 이들은 폐기능검사를 통해서 객관적으로 증명하지는 못하였다. 객담내 호산구증은 천식이나 호산구성 기관지염의 특이적인 진단소견은 아니다. 즉 만성 폐쇄성 폐질환을 가진 일부 환자들은 천식의 기왕력이 없이 객담내 호산구증을 보이기도 하고,¹²⁾ 비가역성 기도 폐쇄로 진행된 호산구성 기관지염의 보고도 있

다.¹³⁾ 이러한 결과로 보아 호산구성 기관지염이 만성 기도폐쇄로 진행될 수도 있음을 알 수 있다. 따라서 호산구성 기관지염의 자연경과 및 특성을 알기 위하여 많은 호산구성 기관지염 환자를 대상으로 임상적 검사를 병행한 전향적 추적 연구가 필요하다. 이에 본 연구자들은 36명의 호산구성 기관지염 환자들을 대상으로 기침의 정도 및 기관지확장제 사용 전후의 FEV₁, 메타콜린 기도과민성 검사, 객담내 호산구 비율 등의 변화를 48개월까지 장기간 추적 관찰하여 호산구성 기관지염 환자들을 평가하고 호산구성 기관지염이 천식이나 만성 기도폐쇄로 진행되는 여부를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1998년 1월부터 2002년 1월 사이에 4주 이상의 만성기침을 주소로 순천향 대학병원을 방문하여 호산구성 기관지염으로 진단받은 36명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들은 흡입성 혹은 전신성 스테로이드로 치료 받은 적이 없었으며 방문 첫날 미리 작성된 설문지를 통해 임상적 병력을 조사했다.¹⁴⁾ 흉부방사선검사 및 흡입용 알레르겐 피부단자 검사를 시행하였으며 혈액내 각기 다른 세포 및 Total IgE를 측정하기 위해 혈액을 채취하였다. 본 연구의 대상들은 3% 고장액을 이용하여 객담유도검사를 시행하였고,¹⁵⁾ 두 번째 방문에는 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였다. 호산구성 기관지염은 정상흉부 방사선 소견, 정상 폐기능검사 소견, 기관지과민성이 없을 것(> 8mg/mL of PC₂₀ methacholine), 객담내 호산구분율이 3% 이상인 경우 등으로 정의하였다. 호산구성 기관지염을 가진 환자들은 흡입성 스테로이드(하루 800 µg의 budesonide 또는 동량의 fluticasone)를 투여 받았으며, 투여 후 2주 동안에 완전히 기침을 해소된 경우에는 흡입성 스테로이드를 중단하였다. 그 후 2, 4, 6, 9, 12,

18, 24, 30, 36, 48개월 및 기침이 재발되는 경우에 유도객담내 세포분획검사, 폐기능검사 등을 정기적으로 시행하였다. 메타콜린 기관지 유발검사는 환자들이 2년 내에 기침이 없는 시기에 다시 한번 측정하였다. 각각의 연구 대상으로부터 얻어진 각종 자료 및 검사들은 순천향 대학병원 윤리위원회에서 공인하였다.

2. 연구 방법

기침지수는 빈도에 따라 다음과 같이 정의하였다: 기침 없음(0점), 매일 하는 기침은 아니나 일상생활에 지장은 주지않는 정도(1점), 일상 생활에 지장을 주는 정도의 기침(2점), 매일 기침을 하면서 일상생활에 지장을 주는 정도(3점), 매일 기침을 하며 수면장애까지 발생하는 경우(4점), 기침의 조절은 기침지수가 1점 이하로 낮아졌을 때로 정의하였다. 기관지확장제에 대한 양성 반응은 100 μ g의 살부타몰을 흡입한 뒤 FEV₁이 15%이상 증가하는 경우로 정의하였다. 메타콜린 기관지유발검사는 Juniper 등의 방법¹⁶⁾을 사용하였다. 아토피는 집먼지 진드기, 고양이 털, 개 털, 곰팡이, 바퀴, 풀, 나무, 두드러기 쭉 화분등이 포함된 48가지 일반적인 흡입성 알레르겐을 사용한 피부단자(Bencard, Brentfort, U.K.)로 확인하였으며 히스타민과 대조해 보았을 때 팽진이 같거나 큰 경우를 양성으로 간주하였다. 말초혈액 백혈구의 전체 및 각각의 세포의 수는 coulter counter를 사용하여 분석하였다. IgE는 방사선면역측정법으로 측정하였다. 객담은 Pin 등에 의해 기술된 대로 고장액(3, 4 and 5%)의 분무액으로 유도하였고¹⁵⁾ 배출된 신선한 객담은 Pizzichini 등에 의해 기술된 과정을 거쳤다.¹⁷⁾ 간략하게 기술하면, 보다 불투명하고 젤 같은 부분은 일정량의 Dulbecco's phosphate buffered saline(D-PBS)에 이보다 8배 많은 양의 0.05% dithiothreitol(DTT) (Sputolysin; Calbiochem Corp., San

Diego, CA)을 첨가한다. 이 혼합물을 48 μ m 크기의 세공을 가진 나일론 그물(BNSH Thompson, Scarborough, ON, Canada)에 통과시킨다. 균질화된 시료는 원심분리기로 돌린 후, Diff-Quik 용액(American Scientific Products, Chicago, IL, USA)으로 염색을 했다. 두 명의 조사자는 500개의 세포를 측정하고, 객담 내에 편평 상피세포가 10% 미만인지 확인하였다.

3. 통계처리

모든 자료는 평균±표준편차(SD)로 표시하였다. SPSS/PC+program(Chicago, Illinois)을 사용하였고, 각 그룹간의 차이는 Student T test를 사용하여 비교하였으며 시간-의존성 매개변수 변화는 paired T test를 적용하였다. p -value < 0.05인 경우를 통계학적으로 의미가 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1. 대상의 임상적 양상

36명의 호산구성 기관지염 환자를 대상으로 하였고 본 연구 대상자들의 임상 양상은 Table 1에 요약하였다. 나이는 20대에서 60대 사이에 분포되었다. 기침지수는 첫 방문시에 3 또는 4점 이었고, 기침 지속기간은 1-18개월이었다. 13명에서 아토피를 보였으며 이 중 일곱 명은 북아메리카 집먼지진드기(*Dermatophagoides farina*) 또는 유럽 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*)에서, 한 명은 *Aspergillus species*에, 다른 한 명은 쭉과 두드러기 쭉의 화분에 반응을 보였다. 쭉과 두드러기 쭉의 화분에 양성 반응을 보인 환자의 경우 기침은 화분이 많은 계절과는 무관하였다. 모든 대상자에서 FEV₁과 FVC의 검사 결과는 모두 예상치의 80%이상이었다. 기관지 확장제 사용후의 FEV₁은 모든 대상에서 증가하였고, 증가량은 15% 미만이었다. 메타콜린

기관지유발검사는 12.9 mg/ml로 측정된 한 명을 제외한 모든 대상에서 25 mg/ml이상으로 측정되었다.

2. 호산구성 기관지염의 추적 관찰기간동안의 임상경과

기침은 흡입성 스테로이드를 사용한 뒤 2개월 내에 75%(n=27)에서 호전되었으며, 4개월 내에 모든 대상자에서 호전되었다(Fig. 1A, 1B, 1C). 대상들의 추적 관리기간은 6개월 24명, 12개월 19명, 24개월 8명, 36개월 6명이었으며, 분석을 위한 객담 채취를 6개월에 20명, 12개월에 12명, 24개월에 6명, 36개월에 4명에서 시행하였다(Fig. 1D, 1E, 1F). 4개월째 4명과 6개월째 1명 등 총 5명에서 객담내 호산구가 3%이상 증가되고, 기침지수가 1점 증가되는 기침이 재발하였다(Recurrent eosi-

nophilic bronchitis group: RG)(Fig. 1A, arrowheads). 3명의 대상자는 각각 9개월, 18개월, 24개월째에 두 번째 재발성 호산구성 기관지염을 경험하였다(Fig. 1A, arrows). 9개월째 재발한 경우는 천식 증상이 동반되었고, FEV₁이 예상치의 55%까지 감소되었다. 다른 두 명은 두 번째 호산구성 기관지염이 재발한 뒤 각각 5개월과 24개월간 추적 관찰 중 더 이상의 재발은 없었다(Fig. 1A). 19명은 6-48개월간 추적 관찰 중 기침이 재발되지 않았다(Non-recurrent eosinophilic bronchitis group: NRG)(Fig. 1B). 그러나, 객담내의 호산구는 첫 방문시의 기침이 호전된 후에도 NRG군 대상자의 절반에서 다시 증가되었다(Fig. 1E). 다른 12명의 대상자들은 첫 4개월 내에 본 연구에서 제외되었다(Dropped group: DG)(Fig. 1C, 1F).

Table 1. Demographic and physiological profiles of the study subjects

	Total	RG	NRG	DG
Number	36	5	19	12
Sex (M:F)	17:19	2:3	10:9	5:7
Age (year)	46.8±12.5	56.0±5.6 [†]	47.3±14.3	42.2±9.6 [†]
Cough score	3.7±0.5	3.6±0.5	3.7±0.5	3.7±0.5
Sx. Duration (month)	6.9±4.6	5.5±3.4	7.8±4.6	6.0±5.0
Atopy (number)	13	1	8	4
Nasal symptom	12	1	8	3
Smoking (CS:NS:ES)*	5 : 21 : 10	0 : 5 : 0	3 : 8 : 8	2 : 8 : 2
FEV ₁ (% predicted)	101.1±16.4	105.2±19.6	101.4±17.7	98.9±13.8
FVC (% predicted)	96.9±15.6	105.0±16.9	96.1±15.2	94.8±15.9
PC ₂₀ (mg/ml)	23.0±4.9	19.0±8.6	25.0±0.0	25±0.0
Blood eosinophil (/ul)	283±197	420±335	258±144	245±177
Sputum eosinophil (%)	13.3±14.3	8.4±9.5	10.3±9.4	20.3±19.9
Serum IgE (u/ml)	135±223	211±359	137±222	76±79

Data are presents as mean±S.D

RG : Recurrent eosinophilic bronchitis group represents a group of subjects who developed second episode of eosinophilic bronchitis., NRG : Non-recurrent eosinophilic bronchitis group represents a group of subjects who did not developed eosinophilic bronchitis during follow up period., DG : Dropped group represents a group of subjects who dropped out of the follow - up before 4 months of the study

* : CS:NS:ES represents current smoker, non-smoker and ex-smoker, respectively

[†] : p<0.05

12명의 마지막 방문시의 기침증상 점수는 0점이었다(Fig. 1C). 임상지표는 나이를 제외하고는 다른 군과 유사한 결과를 보였으며(Table 1) RG군이 DG군보다 평균 나이가 더 높았다($p < 0.05$). RG군에서 59세의 비흡연 대상자 1명은 9개월에 FEV₁의 현저한 감소와 함께 천식발작이 발생되었다(Fig. 2). 이 환자는 본 연구를 시작하기 전 2개월 동안 기침증상이 있었고, 아토피가 없었으며, 흡입성 스테로이드를 1개월간 사용한 후 객담내 호산구가 3%미만으로 감소되었으나 4개월째에 객담내 호산구가 16.5%까지 증가되면서 기침이 재발되었다. 재발된 기침은 흡입성 스테로이드를 사용함으로써

또다시 잘 조절되었다. 그러나, 9개월째에 천명음을 동반한 호흡곤란이 발생되면서 FEV₁이 예측치의 55%까지 감소되었으며, 기관지확장제 반응에 양성을 보였다(18%). 흡입성 스테로이드를 재사용한 후, 천식증상 및 FEV₁의 호전 소견을 보였으며, 객담내 호산구의 비율도 감소하였다.

3. 객담 내 호산구증과 기류 제한 및 기침증상 점수와의 연관성

첫 방문시의 객담내 호산구 비율은 RG군($8.4 \pm 9.5\%$ vs. $4.3 \pm 2.0\%$, $p < 0.05$, Fig. 1D), NRG군($10.3 \pm 9.4\%$ vs. $5.6 \pm$

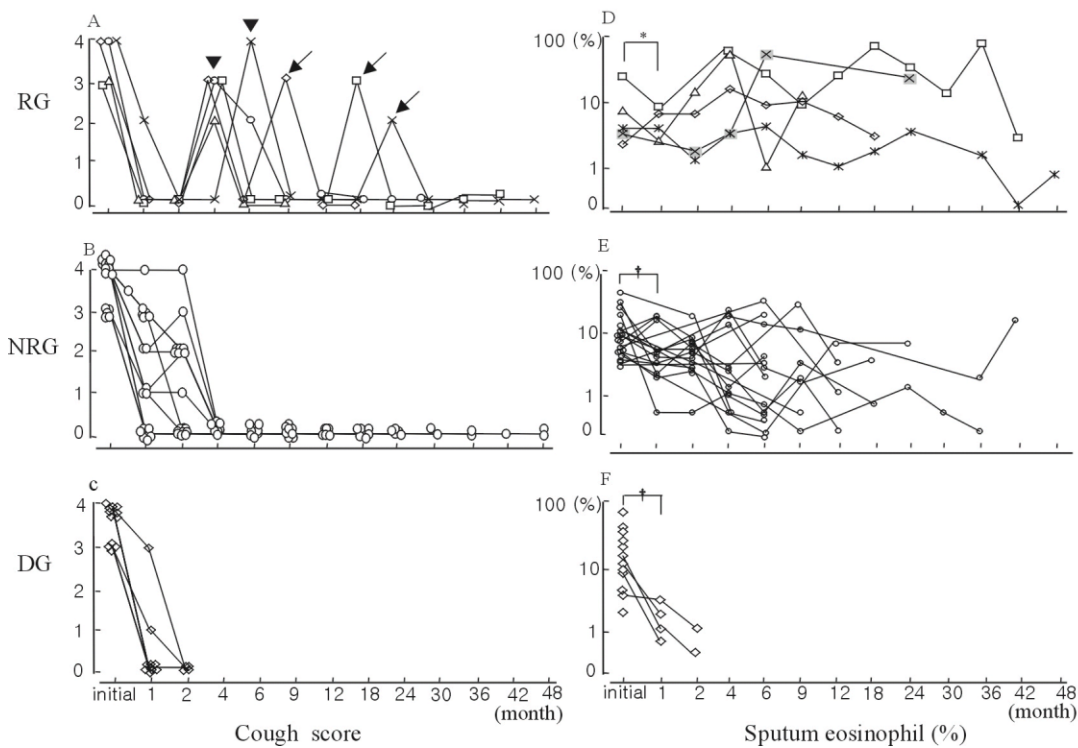


Fig. 1. Time-dependent changes of cough score(A,B and C) and sputum eosinophil%(D,E and F) in recurrent group(RG), non-recurrent group(NRG) and dropped group(DG) of the patients with eosinophilic bronchitis. Recurrent cough with sputum eosinophilia exceeding 3% occurred after withdrawal of the inhaled steroid(RG: Fig. 1A, arrow heads). Three subjects experienced second episode of recurrent eosinophilic bronchitis(Fig. 1A, arrows). Nineteen subjects did not experience a recurrent coughing episode over a follow up period ranging from 6 to 48 months(non-recurrent eosinophilic bronchitis group: NRG)(Fig. 1B, 1E). The other twelve subjects dropped out of study within the first 4 months(Fig. 1C, 1F).

* : $p < 0.05$, : $p < 0.01$.

6.2%, $p < 0.01$, Fig. 1E), DG군($20.2 \pm 19.9\%$ vs. $11.1 \pm 20.6\%$, $p < 0.01$, Fig. 1F) 모두에서 1개월 후에 현저하게 감소되었다. 동시에 기침증상 점수도 세 군에서 모두 현저하게 감소되었고(3.6 ± 0.5 vs. 0.4 ± 0.9 , $p < 0.01$, and 3.7 ± 1.4 vs. 1.1 ± 1.3 , $p < 0.01$, and 3.7 ± 0.5 vs. 0.33 ± 0.89 , $p < 0.01$), (Fig. 1A, 1B, 1C), 따라서 객담내 호산구 비율과 기침의 정도간에 연관성이 있음을 알 수 있었다. 그러나, 10명의 NRG군 대상자에서 객담내 호산구증(3%)이 다시 증가되었으나 기침은 동반하지 않았다. 이러한 결과로 인해 기도내 호산구증이 항상 기침의 발생과 연관이 있는 것이 아님을 알 수 있었다. NRG군을 객담내 호산구 증가의 유무에 따라 두 개의 소군으로 나누어(NRG with recurrent sputum eosinophilia: NRG-group 1, and NRG without recurrent sputum eosinophilia: NRG-group 2), 세 대상군(RG, NRG-group 1, NRG-group 2)의

객담내 호산구 비율과 FEV₁의 장기적인 변화를 추적 관리기간동안 비교하였다. RG군 대상

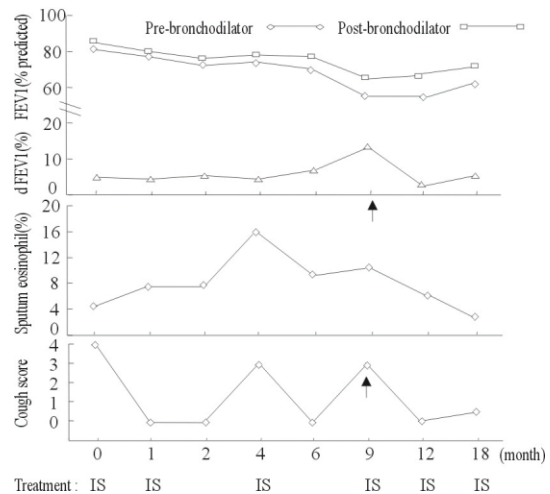


Fig. 2. Time-dependent - changes of physiologic and clinical parameters of a subject developing asthma. dFEV₁(%): % change of FEV₁ after short acting bronchodilator inhalation, IS : use of inhaled steroid, ↑ : development of asthma symptoms

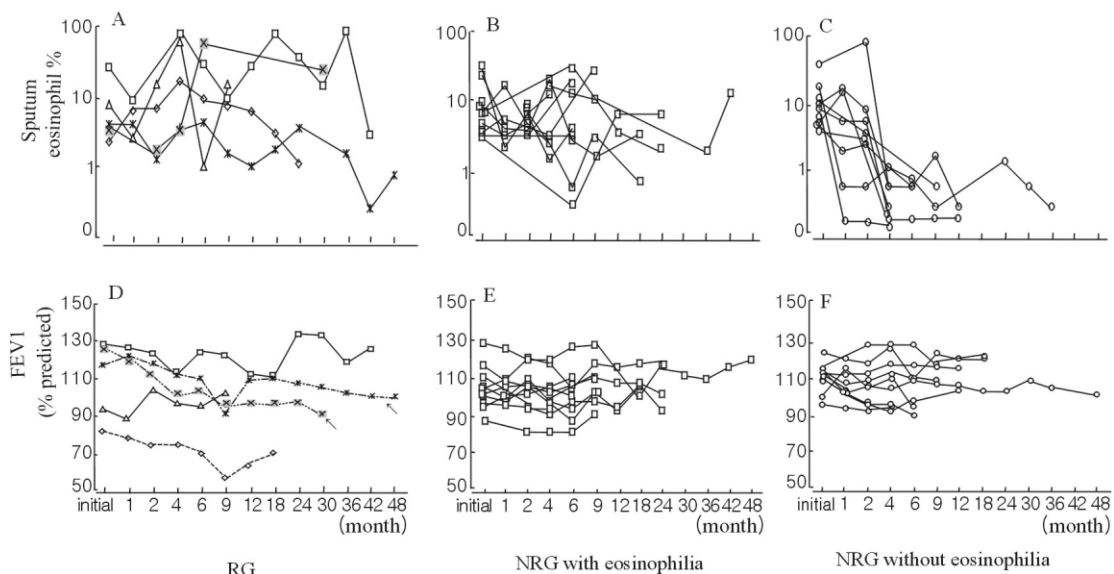


Fig. 3. Time - dependent changes of sputum eosinophil % and FEV₁(% pred) in recurrent group(RG) and non-recurrent group(NRG) of the patients with eosinophilic bronchitis. NRG was divided into two subgroups according to follow up - sputum eosinophil(3%). In two subjects of RG, FEV₁ was progressively decreased up to 27% and 37%(Fig. 3D, arrows).

자의 2명에서 점진적인 FEV₁의 감소가 관찰되었다(27% and 37%, Fig. 3D, arrows). 그러나, 두 개의 NRG 소군에서는 장기적인 FEV₁의 변화가 없었다(Fig. 3E, 3F). 이러한 결과로 호산구성 기관지염을 가진 환자의 일부만이 만성 기도 폐쇄와 연관이 있음을 알 수 있다. 메타콜린 기관지유발검사는 첫 진단 후 2년 이내에 기침이 없는 기간에 재검사를 시행하였고, 천식으로 진행된 1명을 제외한 4명의 RG군을 포함하여 19명의 대상에서 25 mg/ml 이상을 보였다.

고 찰

본 연구에서 흡입성 스테로이드를 끊고 난 뒤 4개월 내에 36명의 대상자 중에서 5명(14%)에서 호산구성 기관지염이 재발되었다. 5명 중 2명은 여러 번의 호산구성 기관지염 재발을 경험하였다. 이러한 결과로 흡입성 스테로이드를 끊고 난 뒤 6개월 내에 증상이 재발한 호산구성 기관지염 환자의 수는 적으며, 아울러 반복적인 재발이 발병 빈도와 연관이 있음을 알 수 있다. 아울러, RG군 대상자의 한 명은 첫 번째 호산구성 기관지염이 발생한지 5개월 후에 천식발작이 발생되었다. Hancox 등은 후향적 연구 방법을 통해 5-10년 동안 호산구성 기관지염을 가진 12명의 환자를 추적 관찰 한 결과, 한 명이 천식 증상으로 진행된 것을 알 수 있었으나, 폐활량 측정을 통한 객관적인 증명은 하지 못했다.¹¹⁾ 또한 그들은 재발성 호산구성 기관지염에 의한 것이 아닌 위-식도 역류, 후비루 증후군 또는 기관지 확장증 등에 의해 발생한 4명의 대상을 보고하였다. 본 논문은 처음으로 객담 분석과 폐기능 분석을 통하여 호산구성 기관지염의 재발과 천식으로의 이행에 대한 전향적 추적 관찰 연구이다.

결론을 보면, 연구 대상의 14%에서 호산구성 기관지염의 재발을 경험하였고(RG group), 이들 중 약 30%가 기침증상 없이 반복해서 객

담내 호산구수가 높게 나타났다(NRG-group 1). Puolijoki H 등은 평균 4.4년 동안 추적 기간 동안 만성기침 증후군 환자의 16%가 천식으로 진행된다고 보고하였다.¹⁸⁾ 그러나, 그들은 객담내 세포분획 검사를 하지 않았으므로 호산구성 기관지염 환자가 얼마나 속해 있는지 알 수가 없었다. 호산구성 기도 염증은 호산구성 기관지염 환자에서 기침의 정도와 밀접한 관계가 있다.¹⁹⁾ 본 연구에서 첫 방문시의 기침의 정도와 호산구 비율은 흡입성 스테로이드를 사용하고 1달 뒤 추적 관찰시 동시에 감소하였다. 이는 기침이 호전되는 것과 객담내의 호산구의 감소와 밀접한 관계가 있음을 말해준다. 그러나, 본 연구에서 객담의 호산구증과 기침의 발병과의 연관성에 모순되는 부분이 있다. 10명의 NRG 대상자들을 4-24개월 동안 추적 관찰시 기침을 동반하지 않는 독립된 객담내 호산구증(>3%)을 보였다. 이 군에서의 객담내 호산구증의 정도는 비교적 일시적이었으며, 흡입성 스테로이드가 필요하지는 않았다. 이를 통해 호산구성 염증이 호산구성 기관지염 환자에서 기침의 발병과 항상 연관이 있는 것이 아님을 알 수 있다. 비용종을 가진 환자를 관찰함으로써 하부 호흡 증상과 기도 호산구증은 별개임을 알 수 있다.²⁰⁾ 비용종을 가진 환자들의 기도과민성과 호산구성 기관지염증의 정도는 천식 환자에서와 비슷하지만, 하부 호흡기 증상은 없다. 결과들을 종합해 보면, 기도 내에 호산구증 외에 기침 발생에 다른 기여인자가 작용한다고 생각된다.

객담내 호산구증은 호산구성 기도 염증을 반영하며, 천식의 중증도와 비례하고^{19,21)} 만성 폐쇄성 폐질환에서 기류제한을 일으키며, 재발성 호산구성 기도 염증을 가진 대상들에서 재발 동안 FEV₁이 감소됨을 알 수 있다. RG군과 NRG군에서의 처음 FEV₁ 수치는 거의 비슷했으나 RG군의 두 명에서 20%이상의 FEV₁의 점진적인 감소를 보였다. 더군다나, FEV₁이

감소된 대상에서는 객담내 호산구증과 기침을 동반하였다. 아울러 NRG 1 군과 2 군보다 RG군에서 FEV₁의 변화가 더 크게 나타났다. 이러한 결과로 호산구성 기관지염의 재발은 기류변화를 동반한다고 말할 수 있겠다. 이런 결과를 볼 때, 본 연구의 RG군이 천식 또는 만성 천식성 기관지염의 구성요소를 가지고 있을 가능성을 고려해야 하나, 본 연구의 RG군의 모든 대상자들은 비흡연자이므로 추적 관찰기간동안의 객담내 호산구증의 재발과 FEV₁의 변화의 원인이 흡연은 아니다. 그러나, 최근 흡연력이 없는 안정화된 만성 폐쇄성 폐질환을 가진 환자에서 객담내 호산구증이 관찰되었으므로,²²⁾ 본 연구의 RG군이 만성 기관지염의 구성 요소를 가지고 있을 가능성은 여전히 남아있다.

천식에서의 기관지과민성과 기도 호산구증과의 연관성은 잘 정립되어 있다.²³⁾ 본 연구에서, 메타콜린 기관지 과민성 검사는 2년 이내에 다시 측정하였으며, 모든 연구 대상에서 25 mg/ml 이상이였다. 호산구성 기관지염에서 기도과민성이 없는 이유는 알 수 없다. 구조학적으로나 세포 분석을 통해 천식과 호산구성 기관지염의 기저막의 두께, 점막하의 호산구, T 림프구수를 비교했을 때 서로 유사함을 알 수 있고,¹⁰⁾ 호산구성 활성 사이토카인, 케모카인, T 세포 활성 인자의 발현에도 서로 차이가 없다.²⁴⁾ 그러나, 비만세포의 평활근 내 침윤은 정상 대조군이나 호산구성 기관지염보다 천식에서 유의하게 높아서 평활근 내의 비만세포의 부족이 호산구성 기관지염에서 기도과민성이 나타나지 않는 중요한 인자일 것으로 여겨진다.¹⁰⁾ 만성 기관지염은 점막으로 침윤된 호산구의 수는 천식과 비슷하지만 기도에서 탈과립된 세포는 적었다.²⁵⁾ 그러나, 호산구성 기관지염에서는 객담내 cys-LT와 ECP가 천식과 비슷한 소견을 보였고, 이는 호산구성 기관지염의 기도에서의 탈과립의 정도가 천식과 같음을 의미한다.

결론적으로 호산구성 기관지염 환자는 대부분

양호한 임상 경과를 보이며, 재발되지 않는 것으로 나타났으나 일부에서는 객담내 호산구증과 기침이 재발된다. 본 연구의 추적 관찰 기간동안 FEV₁ 감소가 재발성 호산구성 기관지염을 가진 대상자에서는 있었지만, 재발이 없었던 호산구성 기관지염 대상자에서는 없었다. 이러한 결과로 볼 때 호산구성 기관지염의 재발 여부는 만성 기도폐쇄 발생의 위험 인자이며, 재발성 호산구성 기관지염 환자에서 발생할 수 있는 폐쇄성 기류변화를 예방하기 위하여 장기간의 흡입성 스테로이드 치료를 하는 것이 도움이 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Global Initiative for Asthma, Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. 1995.
- 2) Gibson PG, Dolovich J, Denburg JA, Ramsdale EH, Hargrove FE. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989;17: 1346-8
- 3) Carney IK, Gibson PG, Murnee-Allen NK, Salto N, Olson LG, Hensley MJ. A systematic evaluation of mechanisms in chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:211-6
- 4) Brightling CE, Ward R, Goh KL, Wardlaw AJ, Pavord JD. Eosinophilic bronchitis is an important cause of chronic cough. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:406-10
- 5) Joo JH, Park SJ, Park SW, Lee JH, Kim DJ, Park CS, et al. The clinical feature of eosinophilic bronchitis. *Korean J Internal med* 2002;17: 35-41
- 6) Wark PA, Gibson PG, Fakes K. Induced sputum eosinophils in the assessment of asthma and chronic cough. *Respirology* 2000;5:51-7
- 7) Gibson PG, Hargreave FE, Girgis-Gabardo A, Morris M, Denburg JA, Dolovich J. Chronic

- cough with eosinophilic bronchitis: examination for variable airflow obstruction and response to corticosteroid. *Clin Exp Allergy* 1995;25:127-32
- 8) Meer GD, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV₁. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-31
- 9) Brightling CE, Ward R, Woltmann G, Bradding P, Sheller JR, Dworski R, et al. Induced sputum inflammatory mediator concentrations in eosinophilic bronchitis and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:878-82
- 10) Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID, et al. Mast cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002;346:1699-1705
- 11) Hancox RJ, Leigh R, Kelly MM, Hargreave FE. Eosinophilic bronchitis *Lancet*; 358: 1104: 2001.
- 12) Hargreave FE, Leigh R. Induced sputum, eosinophilic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:553-7
- 13) Brightling CE, Woltmann G, Wardlaw AJ, Pavord ID. Development of irreversible airflow obstruction in a patient with eosinophilic bronchitis without asthma. *Eur Respir J* 1999;14:1228-30
- 14) Ferris BG. Epidemiology standardization project II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:10-35
- 15) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Gabardo AG, Denburg JA, Hargreave FE. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992;47:25-9
- 16) Juniper EF, Cockcroft DW, Hargreave FE. Histamine and methacholine inhalation tests: A laboratory tidal breathing protocol. 2nd edn, Lund, Sweden, Astra Draco AB, 1994.
- 17) Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE. Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:308-17
- 18) Puolijoki H, Lahdensuo A. Chronic cough as a risk indicator of bronchopulmonary disease. *Eur J Respir Dis* 1987;71:77-85
- 19) Brightling CE, Ward R, Wardlaw AJ, Pavord ID. Airway inflammation, airway responsiveness and cough before and after inhaled budesonide in patients with eosinophilic bronchitis. *Eur Respir J* 2000;15:682-6
- 20) Lamblin C, Gosset P, Salez F, Vandezande LM, Derez T, Darras J, et al. Eosinophilic inflammation in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104:85-92
- 21) Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, Barneon G, Gharanian N, Enander I, et al. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323: 1033-9
- 22) Rutgers SR, Postma DS, Hacken NHT, Kauffman HF, Mark TW, Timens W, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000;55: 12-8
- 23) Pavord ID, Pizzichini MM, Pizzichini E, Hargreave FE. The use of induced sputum to investigate airway inflammation. *Thorax* 1997;52: 498-501
- 24) Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Pavord ID, Wardlaw A, et al. TH2 cytokine expression in bronchoalveolar lavage fluid T lymphocyte and bronchial submucosa is a feature of asthma and eosinophilic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;110:899-905
- 25) Lacoste JY, Bousquet J, Chanez P, Vyve TV, Lafontaine JS, Lequeu N, et al. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma, chronic bronchitis, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:537-48