

유도 객담검사의 진단적 의의

연세대학교 의과대학 내과학교실

홍 천 수

객담은 기관 및 기관지에서 생산되는 분비물로서, 건강한 사람이 하루에 하기도에서 생산하는 총량은 약 100ml정도이며, 재흡수, 중발에 의해서 성문(glottis)에 도달하는 양은 1일 10ml정도이고 그나마 무의식적으로 삼켜버리게 된다. 객담은 생산되는 기도의 부위에 따라 분비물의 조성과 물리적 성상에 상당한 차이가 있다. 즉 성문 근처의 분비물은 점액전(mucus plug)을 형성하고 점조도가 높지만 고체성분은 비교적 적다. 주기관지(main bronchus)근처의 분비물은 점조도가 가장 낮은데 고체성분의 함유량은 성문근처의 분비물보다 많다. 기관지경을 간신히 삽입할 수 있는 부위의 분비물은 점조도가 높고 고체성분도 가장 많다. 객담속에는 분비선에서 분비된 장액과 점액, 배세포 분비물, 여출 및 삼출된 혈액성분, 염증성 산물 즉 탈락 상피세포, 식세포, 백혈구, 세포의 붕괴산물, 세균 산출물 등이 포함되어 있다¹⁾.

객담을 이용한 호흡기계 질병의 진단범위는 매우 광범위하며, 주로 자연 배출된 객담 속에 포함된 암세포 및 균을 찾아냄으로 암, 폐결핵, 기타 각종 감염성 폐질환의 진단에 이용하고 있다. 객담속에 포함된 염증세포 중에서 중성구는 특별한 질병이 아닌 경우에도 많이 발견되고 또 구강에서부터 기관지 및 폐포에까지 사소한 급성 염증만 있어도 많은 수가 검출될

수 있어 객담 도말후 단순 염색으로 검색하는 경우 질병을 감별하는데 특이성이 인정되고 있지 못하다. 자연 배출 객담이 질병 진단에 유용하지만 검체확보가 어려운 경우에 유도객담을 진단에 이용할 수 있으며, 폐암의 조기진단과 후천성 면역 결핍증 환자에서 Pneumocystitis carinii의 검출에 이용되었다²⁻⁴⁾.

호산구는 정상인의 객담 속에도 소수($50 \pm 72/\text{mm}^3$) 발견된다⁵⁾. Gollash(1889)가 기관지 천식의 객담속에서 증가된 것을 보고한 후 Brown(1958)과 Chodosh(1970)은 기관지 천식의 진단에 객담 호산구의 중요성을 강조하였다^{6,7)}. 객담에서 호산구가 많이 관찰되는 질병은 호산구 침습성 폐질환 즉 allergic bronchopulmonary aspergillosis, chronic eosinophilic pneumonia, hypereosinophilic syndrome, parasitic infestation, drug reaction, Churg-Strauss syndrome 등이고, 알레르기성 비염, 호산구성 기관지염(eosinophilic bronchitis)에서도 관찰된다. 기관지천식 환자의 객담에서는 호산구 lysophospholipase의 결정체형인 Charcot-Leydon crystal, 콜크마개 따개 모양을 한 농축점액(inspissated mucus)인 Curschmann's spirals, 기도상피세포의 덩어리(clump)인 Creola bodies 및 많은 수의 호산구가 관찰된다. 객담에서 Creolar body의 관찰은 상피세포층의 손상

을 반영하며 기관지 파민성의 정도와 Creola score와는 밀접한 상관성이 있다고 보고되었다⁸⁾.

객담내의 호산구는 만성 기관지염과 기관지 천식의 감별에 있어 기관지 천식의 특징적인 소견이라고 하였으며⁵⁾ William(1961)은 기관지천식 환자의 87%가 객담내 호산구가 10% 이상이라고 하였고 만성 기관지염 및 폐기종 환자의 84%는 객담 호산구가 10% 이하이었으며 만성 기관지염 및 폐기종 환자 56명중 6명 만이 스테로이드 투여에 효과가 있었는데 이들은 모두 객담속에 호산구가 10% 이상이었다⁹⁾고 보고하였다. 한편 Chodosh(1970)는 객담소견으로 만성 기관지염, 만성 천식, 만성 천식성 기관지염의 감별을 시도하였다. 1) 만성 기관지 염의 객담 속에는 탈락된 기관지 상피세포는 세포질이 회박하고, 핵은 퇴화(pyknotic nuclei), 섬모도 거의 소실된 상태이며, 염증세포는 중성구가 75~95%, 호산구는 2% 미만이었으며, 기관지 천식에서는 탈락 상피세포는 큰 덩어리를 이루고 세포질은 팽창되었으나 섬모가 많이 있었고, 천식성 기관지염 환자의 객담은 만성 기관지염환자의 객담과 비슷하였으나 탈락 상피세포가 거의 없었으며 상피세포의 세포질은 팽창(edematous)되어 있었다고 보고하였다⁷⁾.

이상과 같이 기관지천식에서 객담내 호산구의 검출이 진단과 치료반응의 예측에 좋은 지표가 되고 있으나 자연 배출객담의 연구는 여러 점에서 어려운 것이 사실이다. 즉 많은 천식환자에서 좋은 객담을 얻기가 쉽지 않고, 농축된 점액내에서 정상 모양을 갖춘 세포를 얻기가 어려운데, 중요한 이유는 대부분의 객담이 침과 코 분비물로 혼합되어 있기 때문이다. 이런 상황에서 Hargreave FE 그룹에서는 과거 수년간 기관지 천식의 진단과 치료감시에 객담 호산구의 유용성을 연구하였으며 검사법을 표준화하였다. 이들의 연구에 의하면 기관지천식

환자는 객담내 호산구가 평균 69%라고 하였으며, 만성 기관지염은 0.5%라고 하였다. 그러나 두 질병을 객담 호산구만으로 감별하는 것은 부적합하다고 하였는데¹⁰⁾, 이는 기관지천식과 만성 기관지염이 겹친 상태 즉 만성 기침을 호소하지만 천명은 없고, 기관지파민성도 없으나 객담속에 많은 호산구가 발견되고 스테로이드 치료에 효과가 좋은 호산구성 기관지염(eosinophilic bronchitis)를 관찰할 수 있기 때문이라고 하였다¹¹⁾.

객담을 자연배출하기 어려운 천식환자를 대상으로 유도객담을 취해서 조사한 바, 76% 환자에서 객담 검출이 가능하였고, 유도 객담을 위하여 고장성 식염수를 흡입해도 심한 폐기능의 변화는 관찰할 수 없었고, 호산구 및 metachromatic cell 검출에 반복성이 좋았으며, 정상인과 비교하여 호산구 및 metachromatic cell의 구성비가 천식환자에서 월등히 높았고, 유도객담내 호산구수는 폐기능(FEV1)과 역상관성이 있어 기관지 천식의 진단과 기도염증 평가에 도움이 된다고 하였다¹²⁾.

한편 국내에서 이정하가 객담속의 호산구를 정량측정하여 보고하였으며 천식환자의 객담 속에는 호산구 수가 가장 높았으나, 급성 상기도염, COPD, 폐결핵에서도 정상인에 비해 증가되어 있었다⁵⁾. 저자 등도 기관지천식 환자에서 자연 배출객담내 호산구 백분율을 측정하여 기관지 천식상태와의 상관성을 조사보고한 바 있다¹³⁾. 경구 스테로이드를 사용하고 있지 않는 천식환자를 대상으로 조사한 바, 중등증 환자가 경증환자에 비해서 객담 호산구 백분율과 혈중 호산구 수가 더 높았으며($34.6 \pm 30.4\%$ vs $18.9 \pm 24\%$, $p < 0.05$, $730 \pm 486/\text{mm}^3$ vs $304 \pm 277/\text{mm}^3$, $p < 0.05$), PFR($68.2 \pm 1.6\%$ vs $94.7 \pm 10.3\%$ ($p < 0.05$))은 더 낮았다. 수 예에서 경과관찰 중에 객담 호산구의 변화를 관찰하였으며 증상의 변화와 관련하여 다양한

변화를 보였다.

객담내 호산구 검사는 기관지천식에서 기도 염증을 확인하고 환자상태를 평가하고 경과를 관찰하는데 매우 유용한 지표가 된다. 기도 염증을 확인하는 방법에 객담검사 이외에도 기관지 내시경을 이용한 brushing cytology, bronchial washing, bronchoalveolar lavage 또 기관지 접막 조직검사가 이용되고 있다. 그러나 기관지 내시경을 통한 검사는 침습적 방법임으로 쉽게 시행할 수 없고 또 경과를 관찰할 목적으로 자주 반복해서 시행할 수도 없다. 자연 배출 객담을 이용한 검사도 유용하지만 환자에게서 체집하기가 어려운 경우가 많고 특히 증상이 경미하거나 조절되고 있는 환자에서는 객담획득이 용이하지가 않다.

유도 객담은 고장성 식염액(3~5% NaCl)을 흡입시켜 객담을 채집한다. 고장성 식염액은 비반세포에서 히스타민 분비를 일으켜 기도 수축을 유도할 수 있으나, 특히 기관지 점액분비를 촉진시킴으로 객담생산을 증가시키고 배출을 용이하게 한다. 고장성 식염액 흡입시 나타나는 이런 생리적 현상을 이용하여 객담유도에 이용하고 있다.

유도된 객담이 자연 배출객담과 비교하여 세포성분이나 액상성분에 차이가 있는지는 매우 관심있는 분야이며, 보고에 의하면 액상(fluid phase)내 ECP(eosinophil cationic protein), tryptase의 농도와 세포성분에 차이가 없다고 하였다¹⁴⁾.

유도객담의 반복성에 대하여 많은 보고가 있었으며 세포성분 뿐 아니라, 액상성분도 재현성이 좋다고 보고하였다. 결과적으로 유도객담검사는 재현성이 좋은 기도염증을 확인할 수 있는 검사법이라고 보고하였다^{15, 16)}.

정상인과 천식환자에서 유도객담 검사결과와 기관지세척(bronchial washing), BAL의 결과를 비교 조사한 바, 객담내에서 non-squa-

mous cells, ECP, albumin, mucin-like glycoprotein이 bronchial washing, BAL에 비해서 높았다. 유도 객담내 세포들 중에서 호산구가 차지하는 백분율과 ECP농도는 기관지 세척의 소견과 비슷한 결과를 보였으며, 천식환자에서 유도객담 검사는 기관지경 검사결과와 유사한 소견을 보인다고 보고하였지만 유도객담검사가 비침습적이고 더 시행하기 쉽고 반복검사가 가능하고 더 좋은 시료를 얻을 수 있다고 보고하였다¹⁷⁾.

객담의 액상에 관한 연구로 객담내 호산구 과립단백질 농도의 측정이 보고되었으며, 천식 환자의 객담은 MBP(major basic protein), ECP, EDN(Eosinophil derived neurotoxin)가 증가되어 있다¹⁸⁾. 객담 ECP의 측정은 정상인에서 0.024~5.66mg/L이고, 객담 ECP 농도는 환자의 FEV1의 저하(impairment)와 상관성이 있음이 보고되었다. 한편 객담 ECP와 객담 호산구 수와는 상관성이 없었으며 또 혈중 ECP는 객담 ECP 농도를 예측할 수 없었다. ECP 농도는 객담속에서 호산구 탈과립의 지표(marker)가 되며, 이 지표는 기도폐쇄와 관련성이 있다¹⁹⁾.

이상에서 살펴 본 바와 같이 객담내 호산구 및 호산구 과립물질은 기관지천식에서 특징적으로 관찰되는 소견임으로 이것의 천식에 대한 진단적 가치에 대해서 많은 연구가 있었다. Pizzichini 등¹⁹⁾은 객담의 자연 배출이 불가능한 환자의 80%에서 유도 객담배출이 가능하였고, mucin분해제로 이용하는 dithiothreitol를 처리해도 세포성분이나 액상 성분연구에 지장이 없었고, 재현성이 좋아 하부기도 염증의 평가와 감시에 사용할 가치가 있다고 평가하였다. 한편 정상인과 비폐쇄성 기관지염 소견을 보인 흡연자중에는 아무도 객담 호산구가 2% 이상인 예가 없었으며 객담 호산구가 2% 이상인 예는 모두 기관지천식이라고 하였다. 이 기준

을 적용하면 기관지천식의 probability가 90%라고 하였다. 이들의 보고에 따르면 객담 호산구 %가 말초 혈액 호산구 수 및 혈청 ECP에 비해서 기관지천식의 감별 진단에 더 유용하였다. 객담 호산구 백분율은 천식진단의 예측도가 객담 ECP보다도 높았으나 통계적 차이는 없었다²⁰⁾.

ECP의 측정은 Kit화 되어 있어 환자 진료에 이용할 수 있게 되었다. 저자들도 유도객담을 dithiothreitol(1:10회석)로 처리한 후 얻은 세포성분으로 염증세포를 분석하여 유도 객담내 호산구 백분율과 객담내 ECP의 농도와의 상관성을 조사하였고 기관지 천식의 진단 및 환자의 기도염증 상태의 경과관찰에 대한 지표로서의 유용성을 조사하였다. 유도 객담 호산구 백분율의 기관지천식 진단에 대한 민감도는 85.4%, 특이도는 92.6%이었고, 이는 객담 ECP(민감도 68.3%, 특이도 55.5%) 보다 더 높았다. 경과 관찰하는 동안 유도 객담 호산구의 변화는 PFR의 변화와 밀접한 관련성이 있음을 관찰하였다($r = -0.7238$, $p < 0.01$)^{21, 22)}.

유도 객담내 호산구 백분율의 조사는 검사시술이 수월하고, 가격이 저렴한 것등 장점이 많지만, 정성적인 상태를 나타낼 뿐으로 기관지의 전반적인 염증상태를 반영하는 정량적인 평가가 어렵기 때문에, 유도객담의 상태(quality)와 염증세포의 분포밀도를 평가함으로써 간접적인 보완을 시도하고 있다. 그럼으로 객담내 ECP의 농도가 객담내 호산구 활성화의 정량적 상태를 반영할 수 있을지에 대하여 조사하였으나 잘 반영하지 못하는 것으로 생각되었다²²⁾.

지금까지는 천식환자의 객담에 관한 연구가 객담속에 포함된 호산구 세포에 대해서만 주로 관심을 보였으나, 현재는 객담 속의 중성구 등 호산구 이외의 염증세포, 면역글로불린, 화학매체 및 cytokines를 조사함으로써 기관지천식의 병태생리 및 면역병리, 기도염증의 기전에 관

한 연구를 전체적인 관점에서 접근하려는 시도가 이루어지고 있다.²³⁾

Turnbull(1977)은 천식환자의 객담에서 히스타민, IgE를 측정하였고 기관지염 환자와 피부시험 조기반응 양성 천식환자의 객담속에 이들이 상당량이 들어 있다고 보고하였다²⁴⁾. Kim 등은 기관지천식 환자의 객담에서 집먼지 진드기 특이 IgE가 검출된다고 하였으며 이것은 혈청에서 여출-삼출된 것이 아니고 국소에서 생산되는 것이라고 보고하였다²⁵⁾.

최근에는 객담속에 들어 있는 측정 가능한 여러 parameter를 모두 측정하고, 또 자극시험 동안에 이를 양의 변화를 측정하여 호흡기 알레르기 질환의 병태생리 연구에 이용하고 있다^{18, 26)}. 즉 Konno 등은 천식환자의 객담내에서 IL-1 β , IL-5, IL-6, IL-8, RANTES, TNF α , ECP를 측정한 바, 증상이 있는 환자의 객담속에는 훨씬 높은 량이 포함되어 있음을 조사하고 그럼으로 이런 염증성 cytokines이 천식 악화에 관여할 것이라고 보고하였다²⁷⁾.

한편 유도 객담에 관한 연구가 기관지천식뿐 아니고 COPD, cystic fibrosis 및 만성기관지염의 병태생리 연구에까지 확대되고 있다²⁸⁾.

이상에서 살펴본 바와 같이 현재까지의 유도 객담의 연구는 세포성분에서의 호산구 조사 및 액상에서 호산구 과립단백질의 측정으로 기관지 천식의 진단과 기도염증의 감시에만 이용되는 형편이었으나, 점차 염증성 cytokines의 측정, 점액 성분의 연구등으로 천식의 병태생리 연구쪽으로 진행되고 있다. 또 유도 객담검사의 시술의 수월성, 우수한 결과 및 반복성, 하부기도 염증 상태 반영의 효율성이 인정됨으로 만성기관지염, 폐기종 등 여러 호흡기 질환의 병태생리 연구에 까지 적용범위가 확대되고 있는 상황이다.

참 고 문 헌

- 1) 강석영. 객담학: 담의 병태생리와 임상. 복지문화사, 1983
- 2) Frost JK, Ball WC Jr, Levin ML, Tockman MS, Baker RR, Carter D, Eggleston JC, Erozan YS, Gupta PK, Khouri NF, Marsh BR, Stitik FP: Early lung cancer detection: results of the initial(prevalence) radiologic and cytologic screening in the Johns Hopkins study. Amer Rev Resp Dis 130:549-54, 1984
- 3) Pitchenik AE, Ganjei P, Torres A, Evans DA, Rubin E, Baier H: Sputum examination for the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 133:226-9, 1986
- 4) Bigby TD, Margolskee D, Curtis JL, Michael PF, Sheppard D, Hadley WK, Hope-well PC: The usefulness of induced sputum in the diagnosis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Am Rev Respir Dis 133:515-8, 1986
- 5) 이정하. 객담증 호산성 백혈구에 관한 연구. 고려대학교 의과대학잡지 12:521-30, 1975
- 6) Brown HM: Treatment of chronic asthma with prednisolone: significance of eosinophils in the sputum. Lancet ii:1245-7, 1958
- 7) Chodosh S: Examination of sputum cells. New Engl J Med 282:854-8, 1970
- 8) Motojima S, Kushima A, Ogata H, Tateishi K, Fukuda T, Makino S: Relationship between presence of Creola bodies and airway hyperresponsiveness in patients with bronchial asthma. Jpn J Allergol 39:377-83, 1990
- 9) William DA: Asthma and bronchitis with emphysema. Acta Allergologica 15:400-6, 1961
- 10) Gibson PG, Girgis-Gabardo A, Morris MM, Mattoli S, Kay JM, Dolovich J, Denburg J, Hargreave FE: Cellular characteristics of sputum from patients with asthma and chronic bronchitis. Thorax 44:693-9, 1989
- 11) Gibson PG, Dolovich J, Denburg J, Ramsdale EH, Hargreave FE: Chronic cough: Eosinophilic bronchitis without asthma. Lancet i:1346-8, 1989
- 12) Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J: Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. Thorax 47:25-9, 1992
- 13) 김철우, 김범수, 정소영, 남동호, 박중원, 홍천수: 기관지천식에서 객담호산구의 의미. 알레르기 15:36-50, 1995
- 14) Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE: Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. Am J Respir Crit Care Med 154:866-9, 1996
- 15) Pizzichini E, Pizzichini MM, Dolovich J, Hargreave FE: Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurement. Am J Respir Crit Care Med 154:308-17, 1996
- 16) In't Veen JC, de Gauw HW, Smits HH,

- Sont JK, Hiemstra PS, Sterk PJ, Bel EH: Repeatability of cellular and soluble markers of inflammation in induced sputum from patients with asthma. *Euro Resp J* 9:2441–7, 1996
- 17) Fahy JV, Wong H, Liu J, Boushey HA: Comparison of samples collected by sputum induction and bronchoscopy from asthmatics and healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 152:53–8, 1995
- 18) Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA: Analysis of cellular and biochemical constituents of induced sputum after allergen challenge: a method for study allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 93:1031–9, 1994
- 19) Virchow JC Jr, Holscher U, Virchow C Sr: Sputum ECP levels correlate with parameters of airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 146:604–6, 1992
- 20) Pizzichini E, Pizzichini MMM, Efthimiadis A, Dolovich J, Hargreave FE: Measuring airway inflammation in asthma: Eosinophils and eosinophilic cationic protein in induced sputum compared with peripheral blood. *J Allergy Clin Immunol* 99:539–44, 1997
- 21) Kim CW, Whang YW, Park JW, Jp YS, Choi BJ, Kang SM, Hong C-S: The significance of induced sputum eosinophil for diagnosis of bronchial asthma and for evaluation of the progress. Abstract book of 5th West Pacific Allergy Symposium and 7yh Korea–Japan Jopint Allergy Symposium (June 11–4 1997, Seoul), p. 121
- 22) Hong C-S, Park JW, Park YB: Eosinophil percentage and eosinophil cationic protein(ECP) concentration of induced sputum for the assessment of airway inflammation in bronchial asthma (BA). *J Allergy Clin Immunol* 99 (Part 2):S375, 1997 (Abstract)
- 23) Fahy JV, Kim KW, Liu J, Boushey HA: Prominent neutrophilic inflammation in sputum from subjects with asthma exacerbation. *J Allergy Clin Immunol* 95:843–52, 1995
- 24) Turnbull S, Turnbull LW, Leitch AG, Crofton JW, Kay AB: Mediators of immediate-type hypersensitivity in sputum from patients with chronic bronchitis and asthma. *Lancet* 10:526–9, 1977
- 25) Kim HY, Nahm DH, Suh CH, Park HS: Total and specific IgE production in induced sputum of non-atopic and weakly atopic asthmatics. Abstract book of 5th West Pacific Allergy Symposium and 7yh Korea–Japan Jopint Allergy Symposium (June 11–14 1997, Seoul), p. 129
- 26) Saetta M, Di Stefano A, Moestrelli P, Turato G, Mapp CE, Pieno M, Zangouchi G, Del Prete G, Fabbri LM: Airway eosinophilia and expression of IL-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 26:766–74, 1996
- 27) Konno S, Gonokami Y, Kurokawa M, Kawazu K, Asano K, Okamoto K, Adachi M: Cytokine concentrations in sputum of asthmatic patients. *Int Arch Allergy Immunol* 109:73–8, 1996
- 28) Keating VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ: Differences in interleukin-8

and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma.

Am J Respir Crit Care Medicine 153:530

- 4