

# 소아 아토피천식 환자에서 메타콜린 PC<sub>20</sub>와 천식 조절 상태 사이의 연관성

윤신애<sup>1</sup>, 윤지용<sup>1</sup>, 김 현<sup>2</sup>, 한윤수<sup>1</sup>충북대학교 의과대학 소아청소년과학교실<sup>1</sup>, 예방의학교실<sup>2</sup>

## Relationship between methacholine PC<sub>20</sub> level and asthma control status among pediatric patients with atopic asthma

Shin-Ae Yoon<sup>1</sup>, Ji-Yong Yoon<sup>1</sup>, Heon-Kim<sup>2</sup>, Youn-Soo Hahn<sup>1</sup>Departments of <sup>1</sup>Pediatrics and <sup>2</sup>Preventive Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

**Purpose:** Although methacholine PC<sub>20</sub> helps clinicians to identify asthma, there are practical limitations in using methacholine PC<sub>20</sub> to assess asthma control. We assessed the relationship between methacholine PC<sub>20</sub> levels and asthma control status in child patients with atopic asthma.

**Methods:** We enrolled 153 children of 8 to 15 years of age with atopic asthma and measured methacholine PC<sub>20</sub> of these children when their asthma was controlled. We followed up these patients for more than 2 years with measurements of asthma control score, lung function, bronchodilator response (BDR), and fractional exhaled nitric oxide (FeNO).

**Results:** The geometric mean of methacholine PC<sub>20</sub> in the study population was 2.81 mg/mL. Lower methacholine PC<sub>20</sub> was found to be associated with lower lung function, higher rate of BDR greater than 12%, higher level of BDR, higher rate of FeNO levels greater than 23 ppb, higher FeNO, higher numbers of asthma aggravation per year, and higher rate of asthma control test scores of 19 or less.

**Conclusion:** These data provide evidences that the degree of methacholine PC<sub>20</sub> is linked to disease severity in children with atopic asthma. Thus, regular and close monitoring of asthma control should be required for patients with lower levels of methacholine PC<sub>20</sub>. (*Allergy Asthma Respir Dis* 1(1):35-40, 2013)

**Keywords:** Asthma, Child, Airway hyperresponsiveness, Lung function, FeNO

## 서 론

기도 과민성은 기도 염증과 함께 천식의 주요 병태 생리학적 특징이며, 실제로 거의 모든 천식 환자에서 확인된다.<sup>1,2)</sup> 그러나 천식 환자들 사이에 기도 과민성 정도의 차이가 존재하며, 이와 같은 차이는 보통 천식의 중증도와 비례하여 기도 과민성이 심한 환자가 더 심한 기도질환을 가지고 있다고 추정된다.<sup>1)</sup> 메타콜린을 이용한 기관지유발검사(methacholine challenge test)는 천식 증상을 보이는 환자에서 기관지 과민성을 확인하기 위해 가장 많이 실시된다. 천식 환자는 천식이 없는 정상인에서는 폐기능 저하를 유발하지

않는 낮은 농도의 메타콜린에 대해 폐기능의 저하를 나타낸다. 1초 간노력성호기량(volume expired in the first second, FEV<sub>1</sub>)을 20% 이상 저하시키는 메타콜린 농도인 PC<sub>20</sub> (provocative concentration causing 20% fall in FEV<sub>1</sub>)는 천식의 진단에 이용되며, 실제로 메타콜린 PC<sub>20</sub>를 이용한 천식 진단은 우수한 민감도와 음성 예상치를 보여주었다.<sup>3,4)</sup>

그러나 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성은 기도 개형과 같이 흡입 스테로이드에 의해 쉽게 개선되지 않는 요인에 의해 영향을 받는다.<sup>5)</sup> 이와 같은 이유로 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성은 현재 진행 중인 기도 염증과 이에 연관된 천식의 중증도를 제대로

Correspondence to: Youn-Soo Hahn

Department of Pediatrics, Chungbuk National University College of Medicine, 52 Naesudong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-804, Korea

Tel: +82-43-269-6042, Fax: +82-43-264-6620, E-mail: yshahn@chungbuk.ac.kr

• This work was supported by the research grant of Chungbuk National University in 2011.

Received: December 18, 2012 Revised: March 6, 2013 Accepted: March 6, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

<http://www.aard.or.kr>

반영하지 못 할 수 있다. 또한 천식이 조절되었다고 평가된 많은 환자들에서 기도 과민성이 확인되기 때문에<sup>6,7)</sup> 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 현재 이용되고 있는 천식치료 지침에 포함되지 않는 이유로 생각된다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 비록 천식의 존재 여부를 확인하는 검사로 이용되기는 하지만 천식 환자를 감시하는 도구로서의 역할은 상대적으로 제한적일 수 있다. 이는 메타콜린 PC<sub>20</sub>가 천식 환자의 향후 천식 상태를 예측할 수 있는 도구로서 유용한가에 대한 연구의 필요성을 제기한다.

메타콜린 PC<sub>20</sub>의 임상적 의의를 평가하기 위해선 일정 기간 동안 메타콜린 PC<sub>20</sub>에 따른 임상 경과, 폐기능, 기도 염증의 차이에 대한 연속적인 관찰이 필요하다. 본 연구에서는 국내 천식 소아 환자들을 대상으로 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 평가한 천식 악화 빈도, asthma control test (ACT) 점수, 폐기능, 기관지확장제반응, fractional exhaled nitric oxide (FeNO) 사이의 연관성을 분석하여 메타콜린 PC<sub>20</sub>값에 따른 천식 조절 상태의 차이를 비교하고자 하였다.

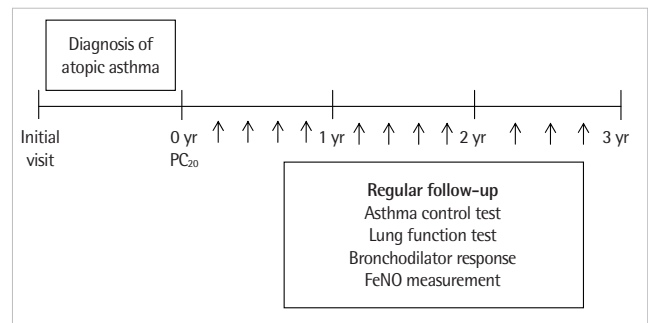
## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 2008년 1월부터 2009년 6월 사이에 기침, 호흡곤란, 천명 등의 천식 증상으로 충북대학교병원 소아청소년과에 내원한 8-15세 사이의 아토피천식 소아 환자 153명을 대상으로 하였다. 대상 소아들에서는 피부 단자 시험 또는 혈청 특이 immunoglobulin E (IgE) 검사에서 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, 바퀴, 개와 고양이, 상피 6종의 알레르겐 중 한 가지 이상에서 알레르겐에 대한 감작이 증명되었으며, National Asthma Education and Prevention Program 가이드라인<sup>8)</sup>에 따라 기관지 확장제에 대한 12% 이상의 FEV<sub>1</sub> 증가가 나타나거나 메타콜린 유발시험에서 8 mg/mL 이하의 PC<sub>20</sub> 값이 관찰되어 천식이 진단되었다. 16명은 기관지 확장제에 대한 12% 이상의 FEV<sub>1</sub> 증가 소견으로 천식으로 진단되었으며, 나머지 147명은 메타콜린 유발시험에서 8 mg/mL 이하의 PC<sub>20</sub> 값이 관찰되어 천식으로 진단되었다. 본 연구에는 메타콜린 PC<sub>20</sub> 측정 후 천식 조절제(스테로이드 제제, 류코트리엔 길항제, 테오필린)를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 천식 조절에 대한 평가가 가능했던 환자들만이 포함되었다. 본 연구는 연구 대상 소아들의 보호자들에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 충북대병원 임상시험 윤리위원회의 심의를 통과하였다.

### 2. 연구 방법

본 연구의 진행 과정은 Fig. 1과 같다. 모든 소아들에 대해 3개월



**Fig. 1.** Study schedule. PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second; FeNO, fraction of exhaled nitric oxide.

동안의 흡입 스테로이드 치료가 시행된 후 중단되었다. 흡입 스테로이드로는 budesonide/formoterol fumarate dihydrate가 사용되었으며, 체중이 30 kg 미만의 소아에서는 80/4.5 mg을 30 kg 이상의 소아에서는 160/4.5 mg을 1일 2회 사용되었다. 이 후 흡입 스테로이드가 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 최소 20점 이상의 ACT/childhood-ACT (C-ACT) 점수가 확인되면 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 측정되었다. 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값 측정 후 대상 소아들의 천식 상태에 대한 평가는 2-4개월 간격으로 시행되었으며, 천식 치료는 Global Initiative for Asthma 가이드라인에 따라 시행되었다.<sup>9)</sup> 연구 기간 동안 천식의 악화가 관찰된 소아에 대해서는 흡입 스테로이드가 최소 2개월 이상 사용되었으며, 천식 증상이 소실되었다고 판단되었을 때 흡입 스테로이드의 사용이 중단되었다. 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 흡입 스테로이드를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 대상 소아들의 ACT/C-ACT 점수, 폐기능, 기관지확장제 반응, FeNO가 대상 소아들의 PC<sub>20</sub> 값을 모르는 연구자에 의해 평가되었다. 연구가 완료된 후 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 평가한 천식 악화 빈도, ACT/C-ACT 점수, 폐기능, 기관지확장제반응, FeNO 사이의 연관성이 분석되었다.

### 3. ACT 점수 측정

12세 이상의 소아에 대해서는 2004년 Nathan 등<sup>10)</sup>이 제시한 방법을 이용하여 ACT 점수를 측정하였다. 이 방법은 주간 및 야간 증상, 속효성 증상 완화제 사용 여부, 주간 활동에 대한 천식의 영향을 묻는 5개의 항목으로 구성되어 있다. 8-12세 사이의 소아에 대해서는 2007년 Liu 등<sup>11)</sup>이 검증한 C-ACT를 이용하여 점수를 측정하였다. C-ACT는 소아가 직접 선택하는 4개의 항목과 부모가 선택하는 3개의 항목으로 구성되어 있으며, 각각의 항목들은 전체 천식 증상, 기침, 천명, 야간 및 주간 증상에 대한 질문으로 이루어져 있다.

### 4. 폐기능검사

폐기능검사는 Vmax SensorMedics (Yorba Linda, CA, USA)를

이용하여 시행되었다. 폐기능검사를 시행하기 전에 대상 소아들에 대해 최소 8시간 이상 속효성 기관지확장제가, 그리고 최소 36시간 이상 지속성 기관지확장제가 투여되지 않았다. 노력성폐활량(functional vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량(FEV<sub>1</sub>), 최대중간호기량(forced expiratory flow between 25% and 75% of functional vital capacity, FEF<sub>25-75%</sub>), FEV<sub>1</sub>/FVC를 측정하였으며, FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75%</sub>의 추정 정상치에 대한 백분율인 %FVC, %FEV<sub>1</sub>, %FEF<sub>25-75%</sub>는 Third National Health and Nutrition Examination Survey에서 제시한 8-16세 사이의 정상 멕시코계 미국인 소아들에서의 수치를 이용하여 계산되었다.<sup>12)</sup> 메타콜린 PC<sub>20</sub>와 기관지확장제반응은 European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS)에서 제시한 방법에 따라 측정되었다.<sup>13,14)</sup> 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL의 농도로 희석하였고, DeVilbiss 646 nebulizer (DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, USA)를 이용하여 에어로졸을 발생시켰다. 각 환자에서 완충 생리식염수를 5분 동안 흡입시킨 후 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 비교 기준으로 하였고, 각 농도의 메타콜린을 5분 간격으로 순차적으로 높여가면서 5분 동안 흡입시킨 후 60-90초 사이에 FEV<sub>1</sub>을 측정하였다. FEV<sub>1</sub>이 비교 기준치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켰고, 용량반응 곡선에서 로그-선형 보간법을 이용하여 PC<sub>20</sub>를 구하였다. 기관지확장제반응을 평가하기 위해선 기저 상태에서 FEV<sub>1</sub>을 측정한 후 400 µg (4 puff)의 살부타몰(Ventolin Evohaler, Glaxo-SmithKline, London, UK)을 spacer (AeroChamber Plus, Trudell Medical International, Ontario, CA, USA)를 통해 흡입하고 15분 후 FEV<sub>1</sub>을 재측정하였다.<sup>15)</sup> 기관지확장제 흡입 전후의 FEV<sub>1</sub> 변화량을 기관지확장제 흡입 전 FEV<sub>1</sub> 값에 대한 비율로 나타낸 것을 기관지확장제반응으로 정의하였다.

## 5. FeNO 측정

FeNO는 ATS/ERS 기준<sup>15)</sup>에 따라 광화학측정법(chemilumines-

cence)의 원리를 이용한 NIOX mino (Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 사용하여 측정하였다. 측정 대상인 소아는 측정기구에 부착된 마우스피스를 물고 총 폐활량까지 흡기하여 폐 내로 흡입된 공기 중의 NO가 최대한 제거되도록 하였으며, 지속적으로 마우스피스 문 상태에서 50 mL/sec의 기속으로 10초 동안 호기하도록 하였다. 이와 같은 방법으로 3회 측정된 FeNO의 평균값을 분석에 이용하였다.

## 6. 통계

통계 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 결과는 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 제시하였으나, 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 정규 분포를 따르지 않아 상용로그를 취해 통계에 이용하였으며, 그 결과는 기하평균과 표준편차 범위로 제시하였다. 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 천식 약화 빈도, ACT/C-ACT 점수가 20점 미만인 비율, 폐기능검사 결과, 기관지확장제반응 결과, FeNO 결과와의 상관 관계는 Pearson's correlation을 사용하여 검정하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상 환자들의 특성

연구에 참여한 소아는 총 153명이었다(Table 1). 이 중 남자는 112명, 여아가 41명이었으며, 평균 연령은 11.4세, 평균 추적 관찰 기간은 2.7년이었다. 대상 소아들에서 *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria*, 바퀴, 개와 고양이, 상피 항원 6종 중 평균 2.3종에 대해 혈청 특이 IgE가 증명되었다. 연구 시작 시점에서 실시한 대상 환자들의 메타콜린 PC<sub>20</sub>의 기하평균은 2.81 mg/mL이었다.

### 2. PC<sub>20</sub> 값과 폐기능 사이의 연관성 분석

천식 조절제를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 대상 소아들의 폐기능을 10회에 걸쳐 측정하여 평균값을 구하였으며, 이 값을 이용하여 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 폐기능 사이의 상관관계를 분

**Table 1.** Baseline characteristics of the study population (n=153)

Characteristic	Value
Age (yr)	11.4±2.9
Sex (male:female)	112:41
Exposure to smoke	52 (33.9)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	19.6±3.7
Mean duration of follow-up (yr)	2.7±0.8
Total serum immunoglobulin E (IU/mL)	699±740
No. of sensitizing inhalant allergens	2.3±0.8
PC <sub>20</sub> * (mg/mL)	2.81±5.9

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%).

PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

\*Geometric mean.

**Table 2.** Association of spirometric values with the level of methacholine PC<sub>20</sub>

Variable	ln PC <sub>20</sub> *	
	r	P-value
%FVC	0.08	0.31
%FEV <sub>1</sub>	0.26	0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC	0.28	<0.001
%FEF <sub>25-75</sub>	0.41	<0.001

FVC, forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FEF<sub>25-75</sub>, forced expiratory flow between 25% and 75%; PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in FEV<sub>1</sub>.

\*Logarithm of PC<sub>20</sub>.

**Table 3.** Association of bronchodilator response with the level of methacholine PC<sub>20</sub>

Variable	ln PC <sub>20</sub> *	
	r	P-value
Rates of BDR above 12%	-0.32	<0.001
Highest BDR	-0.32	<0.001

BDR, bronchodilator response; PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

\*Logarithm of PC<sub>20</sub>.

**Table 4.** Association of FeNO levels with the level of methacholine PC<sub>20</sub>

Variable	ln PC <sub>20</sub> *	
	r	P-value
Rates of FeNO higher than 23 ppb	-0.27	<0.001
Highest FeNO	-0.18	0.023

FeNO, fraction of exhaled nitric oxide; PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

\*Logarithm of PC<sub>20</sub>.

석하였다(Table 2). 그 결과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 %FEV<sub>1</sub> ( $r = 0.258$ ,  $P = 0.001$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = 0.279$ ,  $P < 0.001$ ), %FEF<sub>25-75%</sub> ( $r = 0.413$ ,  $P < 0.001$ ) 모두와 유의한 양의 상관관계를 보였다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자일수록 기도 폐쇄 정도가 더 심하다는 것이 관찰되었다. 그러나 %FVC는 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 연관성을 보이지 않았다( $r = 0.084$ ,  $P = 0.307$ ).

### 3. PC<sub>20</sub> 값과 기관지확장제 반응 사이의 연관성 분석

대상 소아들의 기관지확장제반응을 10회 측정하여 12% 이상의 기도 가역성이 관찰된 비율을 구하였으며, 이 값을 이용하여 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 기관지확장제반응 사이의 상관관계를 분석하였다(Table 3). 또한 각각의 대상 환자들에서 10회 측정한 기관지확장제 반응 중 최고값과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값 사이의 상관관계도 분석하였다. 그 결과 12% 이상의 기도 가역성이 관찰된 비율( $r = -0.315$ ,  $P < 0.001$ )과 기관지확장제반응 중 최고값( $r = -0.321$ ,  $P < 0.001$ )은 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 음의 상관관계를 보여 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 상승된 환자일수록 기관지확장제반응이 증가된다는 것을 확인할 수 있었다.

### 4. PC<sub>20</sub> 값과 FeNO 사이의 연관성 분석

대상 소아들의 FeNO를 10회 측정하여 23 ppb 이상이었던 비율을 구하였으며, 이 값을 이용하여 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 FeNO 사이의 상관관계를 분석하였다(Table 4). 또한 각각의 대상 환자들에 대해 10회 측정한 FeNO 값 중 최고값과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값 사이의 상관관계를 분석하였다. 그 결과 FeNO가 23 ppb 이상이었던 비율( $r = -0.272$ ,  $P < 0.001$ )과 FeNO 최고값( $r = -0.184$ ,  $P = 0.023$ )은 메

**Table 5.** Association of asthma aggravations with the level of methacholine PC<sub>20</sub>

Variable	ln PC <sub>20</sub> *	
	r	P-value
Aggravation numbers per year	-0.35	<0.001
Rates of asthma control test scores of 19 or less	-0.37	<0.001

PC<sub>20</sub>, provocative concentration causing 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

\*Logarithm of PC<sub>20</sub>.

타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 음의 상관관계를 보여 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 상승된 환자일수록 FeNO로 평가한 기도 염증이 증가되어 있음을 확인할 수 있었다.

### 5. PC<sub>20</sub> 값과 천식 악화 횟수 및 ACT/C-ACT 점수 사이의 연관성 분석

대상 소아들에서 1년 동안 발생한 천식 악화 횟수와 10회 측정한 ACT/C-ACT 점수가 20점 미만인 비율을 구하였으며, 이 값들을 이용하여 PC<sub>20</sub> 값과 천식 악화 횟수 및 ACT/C-ACT 점수 사이의 연관성을 분석하였다(Table 5). 그 결과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 1년 동안 발생한 천식 악화 횟수( $r = -0.349$ ,  $P < 0.001$ )와 ACT/C-ACT 점수가 20점 미만인 비율( $r = -0.370$ ,  $P < 0.001$ )과 음의 상관관계를 나타내었다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자일수록 천식의 악화가 빈번하며, 천식이 조절되지 않은 빈도가 높다는 것을 알 수 있었다.

## 고 찰

본 연구에서는 기관지 과민성 지표인 메타콜린 PC<sub>20</sub>와 천식 상태 사이의 연관성을 알아보기 위하여 소아 천식 환자들을 대상으로 2년 이상에 걸쳐 임상 증상 점수, 폐기능, 기관지확장제 반응, FeNO를 주기적으로 평가한 후 메타콜린 PC<sub>20</sub>와 이들 인자들 사이의 상관관계를 분석하였다. 그 결과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자일수록 천식 증상이 심했으며, 폐기능 저하, 기관지확장제 반응 증가, FeNO 증가가 더 현저하였다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 정도가 심할수록 천식의 상태가 더 심하다는 것을 확인할 수 있었다.

본 연구에서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값과 %FEV<sub>1</sub>, %FEF<sub>25-75%</sub>, FEV<sub>1</sub>/FEV<sub>1</sub> 사이에 양의 상관관계가 관찰되어 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 정도가 심할수록 기도 폐쇄가 심하다는 것이 관찰되었다. 이는 기존의 기도 폐쇄가 심한 환자에서는 같은 크기의 수축에도 더 쉽게 기도 폐쇄가 악화될 가능성이 크다는 것을 의미하며, PC<sub>20</sub> 값은 기저 상태에서의 폐기능과 상관관계를 갖는다는 이전의 보고<sup>16-19)</sup>와 상충하는 소견으로 생각된다. 또한 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 기관



지확장제 반응이 12% 이상 증가한 빈도와 기관지확장제 반응 중 최고값과 음의 상관관계를 나타내어 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮을수록 기저 상태의 기도 수축의 정도가 더 심할 것으로 생각된다. 왜냐하면 기도가 최대로 이완된 상태에서는 기관지확장제를 흡입하여도 FEV<sub>1</sub>의 증가가 작기 때문에 기관지확장제 반응의 크기는 기저 상태의 기도 수축 정도에 의존적이기 때문이다.<sup>20)</sup> 뿐만 아니라 기관지확장제 반응이 기도 염증을 반영한다고 보고되었기<sup>21-23)</sup> 때문에 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 정도가 심할수록 기관지확장제 반응이 증가한다는 사실은 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자들에서 관찰되는 기도 폐쇄에 기도 염증이 기여할 가능성이 크다는 것을 암시한다.

그러나 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 높은 환자들에서 관찰된 기도 가역성 증가는 기도 과민성이 높은 환자들의 기도 염증이 더 심하다는 직접적인 증거는 될 수 없기 때문에 기도 염증을 평가할 수 있는 FeNO 측정과 같은 방법이 필요하다. FeNO로 평가한 기도 염증과 기관지 과민성 사이의 연관성을 관찰한 이전의 연구들에서는 서로 상충되는 결과들이 보고되었다.<sup>24-27)</sup> 본 연구에서는 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성과 기도 내 호산구 염증과의 연관성을 관찰하기 위해 FeNO를 지속적으로 측정하여 기도 과민성과 FeNO 사이의 연관성을 관찰하였다. FeNO는 유도객담 내 호산구 수와 유의한 상관관계를 나타내며,<sup>28-30)</sup> 본 연구자들의 국내 소아 천식 환자들을 대상으로 한 이전의 연구<sup>31)</sup>에서 FeNO는 아토피가 증명된 환자들에서만 상승하고 그 값이 23 ppb 이상일 때 천식 존재에 대한 민감도와 특이도가 가장 우수하였다. 따라서 본 연구에서는 FeNO가 23 ppb 이상인 빈도와 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 사이의 연관성을 분석하였다. FeNO가 23 ppb 이상인 빈도와 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 사이의 음의 상관관계는 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성과 기도 내 호산구 염증 사이에 연관성을 보여주었다. 또한 10회 측정된 FeNO 중 최대값과 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값 사이에도 음의 상관관계가 관찰되었다. 이와 같은 결과들은 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성이 기도 염증과 연관성을 갖는다는 증거로 생각된다.

현재 사용되고 있는 천식의 치료 지침은 증상과 폐기능에 근거하고 있다.<sup>8,9)</sup> 그러나 증상과 폐기능에 근거하여 천식이 조절되었다고 판단되는 환자들 중에는 기도 과민성과 기도 염증이 증명되는 경우가 많다.<sup>6,7)</sup> 본 연구의 대상이었던 환자들에서도 치료에 의해 천식이 조절되어 ACT/C-ACT 점수가 20점 이상이었지만 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값의 기하학적 평균이 2.81 mg/mL로 상당히 낮았다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성은 현재의 천식 조절 상태를 잘 반영하지는 못한다는 것을 알 수 있다. 그러나 일정 기간 이상 반복하여 관찰하였을 때 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값은 ACT/C-ACT 점수가 20점 미만인 비율과 1년 동안 발생한 천식 악화 회수와 연관성을 보여 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮을수록 천식 조절에 실패한 경우가 많고 메

타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 천식 악화의 예측 인자로서의 기능을 함을 알 수 있었다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자들에서는 비록 현재 증상이 없어도 미래에 기도 염증과 연관된 천식 악화의 가능성이 높기 때문에 비록 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값을 천식의 치료 지침으로 사용하지는 않지만 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮은 환자들에 대해서는 천식 조절 여부에 대한 면밀한 관찰이 필요하고 환자와 보호자에게도 천식 악화의 가능성에 대해 주지시켜야 할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 1회 측정된 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값으로 기도 과민성을 평가했다는 점이다. 동일 환자에서도 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 변할 수 있기 때문에 1회 측정된 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 환자의 기도 과민성을 대표할 수 없었을 가능성이 있다. 그러나 본 연구는 기도 과민성 정도에 따른 천식 상태를 비교한 연구이기 때문에 1회 측정된 메타콜린 PC<sub>20</sub>의 임상적 유용성을 평가하는데 있어서 큰 문제점은 없을 것으로 판단된다. 또 다른 제한점은 치료의 효과가 반영되지 않은 점이다. 연구에 포함된 환자 중 천식 악화가 관찰된 환자들은 흡입 스테로이드 제제로 치료를 받았기 때문에 치료 여부와 치료 받은 시점의 영향을 받아 비교된 인자들에 차이가 발생했을 가능성이 있었다고 생각된다. 따라서 본 연구에서는 천식 조절제를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 비교된 인자들에 대한 평가를 시행하여 치료에 의한 영향을 최소화하려고 노력하였다.

본 연구에서는 소아 아토피천식 환자에서 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값이 낮을수록 천식 악화의 빈도가 더 높았으며 폐기능 저하, 기도 가역성 증가, FeNO 증가가 더 현저하다는 것을 확인할 수 있었다. 따라서 메타콜린 PC<sub>20</sub>로 평가한 기도 과민성 정도가 심한 환자들에 있어서는 현재 천식 증상의 발현이 없어도 폐기능 저하와 기도 염증이 더 심하고 천식 악화 가능성이 높기 때문에 천식 조절 여부에 대한 주기적이고 면밀한 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

## REFERENCES

1. Busse WW. The relationship of airway hyperresponsiveness and airway inflammation: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):4S-10S.
2. Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:551-9.
3. O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 2009;39:181-92.
4. Sumino K, Sugar EA, Irvin CG, Kaminsky DA, Shade D, Wei CY, et al. Methacholine challenge test: diagnostic characteristics in asthmatic patients receiving controller medications. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:69-75.e6.
5. Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:363-9.
6. Sont JK, Han J, van Krieken JM, Evertse CE, Hooijer R, Willems LN, et al. Relationship between the inflammatory infiltrate in bronchial biopsy specimens and clinical severity of asthma in patients treated with inhaled steroids. *Thorax* 1996;51:496-502.
7. Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Duranti R, Scano G. Sputum analysis,

- bronchial hyperresponsiveness, and airway function in asthma: results of a factor analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 1):232-7.
8. National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007 [Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; [cited 2012 Nov 13]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
  9. The Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated Dec. 2011 [Internet]. The Global Initiative For Asthma; c2011 [cited 2012 Nov 13]. Available from: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
  10. Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P, et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.
  11. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
  12. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
  13. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
  14. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
  15. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.
  16. Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
  17. Weiss ST, Van Natta ML, Zeiger RS. Relationship between increased airway responsiveness and asthma severity in the childhood asthma management program. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:50-6.
  18. Ichinose M, Takahashi T, Sugiura H, Endoh N, Miura M, Mashito Y, et al. Baseline airway hyperresponsiveness and its reversible component: role of airway inflammation and airway calibre. *Eur Respir J* 2000;15:248-53.
  19. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV(1). *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:327-31.
  20. Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:385-92.
  21. Synek M, Beasley R, Frew AJ, Goulding D, Holloway L, Lampe FC, et al. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:224-30.
  22. Szeffler SJ, Leung DY. Severe asthma: pathogenesis and clinical management. New York: Marcel Dekker; 1996.
  23. Suh DI, Lee JK, Lee JH, Koh YY. Bronchodilator response and its relationship to bronchial hyperresponsiveness in children with allergic rhinitis/asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;20:59-67.
  24. Short PM, Lipworth SI, Lipworth BJ. Relationships between airway hyperresponsiveness, inflammation, and calibre in asthma. *Lung* 2011;189:493-7.
  25. Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, Woodcock A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:398-404.
  26. Crimi E, Spanevello A, Neri M, Ind PW, Rossi GA, Brusasco V. Dissociation between airway inflammation and airway hyperresponsiveness in allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:4-9.
  27. Reid DW, Johns DP, Feltis B, Ward C, Walters EH. Exhaled nitric oxide continues to reflect airway hyperresponsiveness and disease activity in inhaled corticosteroid-treated adult asthmatic patients. *Respirology* 2003;8:479-86.
  28. Berlyne GS, Parameswaran K, Kamada D, Efthimiadis A, Hargreave FE. A comparison of exhaled nitric oxide and induced sputum as markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:638-44.
  29. Brightling CE, Symon FA, Birring SS, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma. *Thorax* 2003;58:528-32.
  30. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-7.
  31. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med* 2012;106:1103-9.