

□ 원 저 □

천식 환자에서 M₂ 무스카린성 수용체 기능에 관한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실, 건국대학교 의과대학 내과학 교실*

권영환, 이상엽*, 박상면, 이신형, 신 철, 조재연,
심재정, 강경호, 유세화, 인광호

= Abstract =

Function of the Neuronal M₂ Muscarinic Receptor in Asthmatic Patients

Young Hwan Kwon, M.D., Sang Yeup Lee, M.D.*, Sang Myeon Bak, M.D.,

Sin Hyung Lee, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Youn Cho, M.D.,

Jae Jeong Shim, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D., Kwang Ho In, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Korea University, Seoul, Korea

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Konkuk University, Chungju, Korea**

Background : The dominant innervation of airway smooth muscle is parasympathetic fibers which are carried in the vagus nerve. Activation of these cholinergic nerves releases acetylcholine which binds to M₃ muscarinic receptors on the smooth muscle causing bronchocontraction. Acetylcholine also feeds back onto neuronal M₂ muscarinic receptors located on the postganglionic cholinergic nerves. Stimulation of these receptors further inhibits acetylcholine release, so these M₂ muscarinic receptors act as autoreceptors. Loss of function of these M₂ receptors, as it occurs in animal models of hyperresponsiveness, leads to an increase in vagally mediated hyperresponsiveness. However, there are limited data pertaining to whether there are dysfunctions of these receptors in patients with asthma. The aim of this study is to determine whether there are dysfunction of M₂ muscarinic receptors in asthmatic patients and difference of function of these receptors according to severity of asthma.

Method : We studied twenty-seven patients with asthma who were registered at Pulmonology Division of Korea University Hospital. They all met asthma criteria of ATS. Of these patients, eleven patients were catego-

Address for correspondence :

Kwang Ho In, M.D.

Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital

126-1, 5Ka, Anam-Dong, Sungbuk-Ku, Seoul, Korea, 136-075

Phone : 02-920-5316 Fax : 02-929-2045 E-mail : khin@ns.kumc.or.kr

alized as having mild asthma, eight patients moderate asthma and eight patients severe asthma according to severity by NAEPP Expert Panel Report 2(1997). All subjects were free of recent upper respiratory tract infection within 2 weeks and showed positive methacholine challenge test ($PC_{20} < 16\text{mg/ml}$). Methacholine provocation tests were performed twice on separate days allowing for an interval of one week. In the second test, pretreatment with the M₂ muscarinic receptor agonist pilocarpine ($180\mu\text{g}$) through inhalation was performed before the routine procedures.

Results : Eleven subjects with mild asthma and eight subjects with moderate asthma showed significant increase of PC_{20} from $5.30 \pm 5.23\text{mg/ml}$ (mean \pm SD) to $20.82 \pm 22.56\text{mg/ml}$ ($p=0.004$) and from $2.79 \pm 1.51\text{mg/ml}$ to $4.67 \pm 3.53\text{mg/ml}$ ($p=0.012$) after pilocarpine inhalation, respectively. However, in the eight subjects with severe asthma significant increase of PC_{20} from $1.76 \pm 1.50\text{mg/ml}$ to $3.18 \pm 4.03\text{mg/ml}$ ($p=0.161$) after pilocarpine inhalation was not found.

Conclusion : In subjects with mild and moderate asthma, function of M₂ muscarinic receptors was normal, but there was a dysfunction of these receptors in subjects with severe asthma. These results suggest that function of M₂ muscarinic receptors is different according to severity of asthma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2000, 49 : 486-494)

Key words : Hyperresponsiveness, M₂ muscarinic receptors, Asthma.

서 론

천식 유발에 관여하는 신경계 중 콜린성 신경계는 기도에 가장 많이 분포하는 신경으로 신경성 기관지 수축을 일으키고 기도의 조율과 분비를 조절하는데 중요한 역할을 한다¹.

콜린성 신경계로부터 분비된 아세틸콜린은 무스카린성(muscarinic)과 니코틴성(nicotinic) 수용체에 작용한다. 무스카린성 수용체는 M₁부터 M₅의 다섯가지가 존재하는 것으로 알려져 있으나, 이 중 M₁-M₃의 세 종류가 폐장에 분포되어 있으며, 기능도 잘 알려져 있다. M₁ 수용체는 부교감 신경절(ganglion)에, M₂ 수용체는 부교감 신경에 M₃ 수용체는 기관지 평활근에 분포한다²⁻⁶. 콜린성 신경계로부터 분비된 아세틸콜린은 M₃ 수용체에 작용하여 기관지 평활근을 수축시키고⁷⁻⁹ 기관지 평활근의 기저 긴장성 수축(baseline tonic contraction)을 유지시킨다^{7,8}. 한편 M₂ 무스카린성 자가수용체(autoreceptor)에 작용하여 아세틸콜린 분비를 억제한다^{9,10}.

아세틸콜린 분비를 억제하는 M₂ 무스카린성 수용체의 기능 이상은 아세틸콜린의 분비를 증가시키고, 이로 인해 기관지 수축이 유발된다¹¹⁻¹⁴. 기도과민성을 유발시킨 쥐나 개와 같은 실험동물 모형에서도 기관지 내 아세틸콜린이 증가되어있음이 밝혀졌다¹⁵. 이는 간접적으로 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 있음을 말해준다. 이처럼 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상은 여러 가지 실험동물 모형을 통해 밝혀져 있다.

천식 환자에서도 부교감 신경에 의한 기관지 평활근의 기본 긴장도가 증가되어 있고, 부교감 신경 자극에 의해 기관지 과민성이 유발된다는 것이 밝혀졌다¹⁶⁻¹⁸. 또한 M₂ 무스카린성 수용체가 존재한다는 것이 입증되었다¹⁸.

Minette 등¹⁹이 경증 천식 환자와 정상 대조군을 대상으로 M₂ 무스카린성 수용체 촉진제인 필로카핀 흡입 후 SO₂로 유발된 기관지 수축 정도를 비교해본 결과 천식 환자에서는 필로카핀 흡입이 기관지 수축을 억제하지 못하였다. 이는 천식 환자에서 아세틸콜린 분비를 억제하는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이

존재함을 입증한다.

반면 최근 Costello 등²⁰이 천식 증상이 없는 경증 천식 환자를 대상으로 필로카핀 흡입 전과 후에 히스타민(Histamine) 유발검사를 통해 얻은 PC₂₀ 값을 비교해본 결과 필로카핀 흡입 후 PC₂₀ 값이 유의하게 증가하였다. 이는 Minette 등이 보고했던 연구 결과와 다르게 M₂ 무스카린성 수용체 기능에 이상이 없다는 것을 입증한다.

이상의 결과를 토대로 본 저자 등은 Costello 등²⁰이 시행한 연구 결과가 이전의 결과와 다르게 나온 이유에 대해 천식 증상이 없는 경증 천식 환자만을 대상으로 검사를 시행했기 때문인 것으로 판단되어 M₂ 무스카린성 수용체 기능이 천식의 중증도에 따라 다를 것이라는 가설을 세우고 이를 알아보고자 경증, 중등증, 중증 천식 환자를 대상으로 M₂ 무스카린성 수용체 기능에 관한 연구를 시행하였다.

연구 방법

1. 대 상

고려대학교 안암병원 내과에 등록된 환자 중 미국 흉부 학회 기준²¹에 따라 천식으로 진단된 27명의 환자를 대상으로 하였다. 천식의 중증도는 미국 NAEPP Expert Panel Report 2(1997) 기준²²에 따라 경증, 중등증, 중증 천식으로 분류하였다. 대상 환자 27명 중 남자가 9명, 여자가 18명이었고, 평균 연령은 39.3세(18-66세)였다(Table 1). 환자들은 흡입용 스테로이드 제제와 흡입용 베타 2-항진제를 사용하고 있었으며 중증천식환자에서는 경구용 스테로이드 제제를 추가 사용하고 있었다. 연구대상은 2달 이상 임상적으로 안정된 상태로 유지되고 있는 환자였으며 검사 2주 내에 상기도 감염이 있는 환자, 메타콜린 유발검사(methacholine challenge test)에서 음성(PC₂₀ ≥ 16mg/ml)으로 나온 환자는 제외하였다. 두 번의 메타콜린 유발 검사기간 동안 환자가 사용한 천식약제는 동일하였다. 흡입용 베타 2-항진제는 메타콜린 유발

Table 1. Clinical characteristics of subjects

	Subjects (n=27)
Age (years)*	39.3 ± 12.3
Sex (M/F)	9/18
Asthma severity	
Mild	11
Moderate	8
Severe	8
Baseline PC ₂₀ (mg/ml)*	
Mild	5.30 ± 5.23
Moderate	2.79 ± 1.51
Severe	1.76 ± 1.50
Baseline FEV ₁ (% predicted)*	
Mild	92.5 ± 15.2
Moderate	84.8 ± 11.7
Severe	74.5 ± 7.9
FEV ₁ (% predicted)*	
at 1st challenge test	84.9 ± 14.1
FEV ₁ (% predicted)*	
at 2nd challenge test	81.0 ± 14.4

*Plus-minus values are mean ± SD

검사를 받기 최소한 12시간 전부터 사용을 금지하였다.

2. 방 법

경증 천식 환자 11명과 중등증 천식 환자 8명, 중증 천식 환자 8명을 대상으로 메타콜린 유발검사를 시행하여 PC₂₀을 구하고, 1주일 후에 M₂ 무스카린성 수용체 촉진제(agonist)인 필로카핀(pilocarpine) 180 μg을 흡입한 후에 메타콜린 유발검사를 시행하여 PC₂₀을 구해 두 값을 비교하였다²⁰. 메타콜린 유발검사는 변형된 Chai²³의 방법으로, SensorMedics사의 2200 Pulmonary Function Instrument와 BronchoChallenge soft ware program을 이용하여 PC₂₀을 구하였다. 메타콜린(Acetyl-beta-methylcholine

chloride, Sigma, USA)은 Devilbiss 사의 Pulmo-Aide compressor Nebulizer, Models 5650D와 SEM사의 Micro-Dosimeter, DSM 2082를 이용하여 20dpi로 총 5회, 45 μ g을 흡입하였다. 메타콜린은 0.9% 생리 식염수로 희석하여 0.075mg/ml에서 25mg/ml까지 9단계의 농도로 나누어 각 농도마다 5분 간격으로 증량하여 검사를 시행하였다. 각 농도의 메타콜린을 흡입 후 3분 후에 전자식 폐활량계(MINATO, Japan)로 FEV₁을 측정하여 최대치를 취하였다. PC₂₀값은 FEV₁이 기본치보다 20%가 감소하는 메타콜린 농도로 하였고, PC₂₀ 값이 16mg/ml 미만일 때를 기관지 과민성 양성으로 판정하였다²⁴. 필로카핀 흡입 후 메타콜린 유발 검사는 메타콜린 유발검사 2분전에 필로카핀 180 μ g을 흡입시킨 후 메타콜린 유발검사를 시행하였다. 검사 간격은 필로카핀을 사용하지 않은 상태에서 메타콜린 유발검사를 시행하여 PC₂₀을 구하고, 1주일 후 필로카핀 180 μ g을 흡입한 후 메타콜린 유발검사를 시행하여 PC₂₀을 구했다.

통계적 분석은 필로카핀 사용 전후의 PC₂₀ 값에 log를 취하여 비모수적 방법인 Wilcoxon signed rank test를 시행하여 통계적 유의성을 평가하였다. 천식의 중증도에 따라 경증, 중등증, 중증으로 나누어 유의성 검사를 시행하였다. 모든 계산은 SPSS software(version 8.0)을 이용하였고, p-value가 0.05 이하인 경우에 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

대상 환자 27명 중 경증 환자가 11명, 중등도 환자가 8명, 중증 환자가 8명이었다. 1차 메타콜린 유발검사 시 대상 환자의 평균 FEV₁(% predicted)은 84.9 \pm 14.1이었고, 2차 메타콜린 유발검사 시 평균 FEV₁은 81.0 \pm 14.4로 폐기능의 차이는 없었다. 경증, 중등증, 중증 천식 환자의 평균 FEV₁(% predicted)

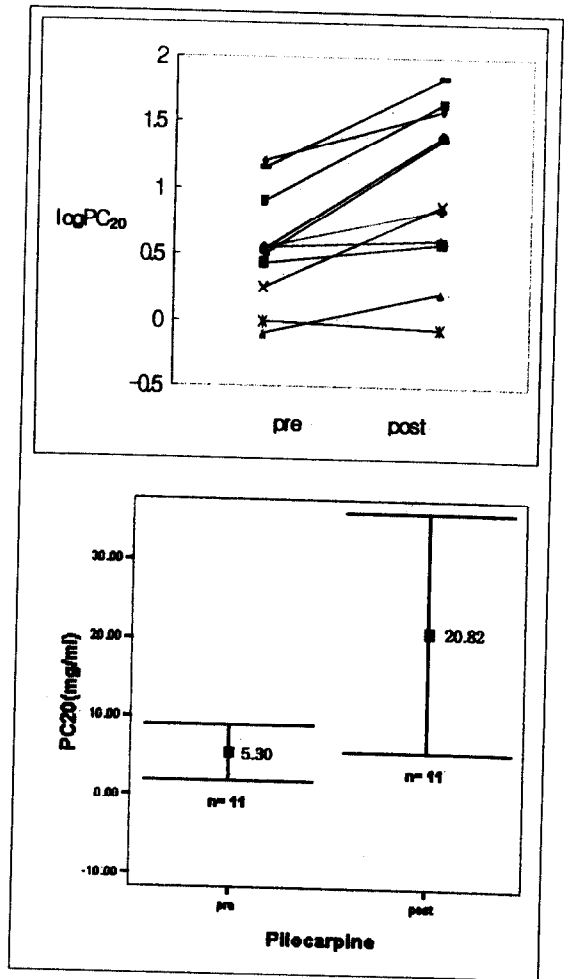


Fig. 1. Eleven subjects with mild asthma showed the significant increase of PC₂₀ after pilocarpine inhalation ($p=0.004$). Inhalation of pilocarpine inhibits methacholine induced bronchoconstriction. There seemed to be maintained normal function of the M₂ muscarinic receptors.

은 각각 92.5 \pm 15.2, 84.6 \pm 11.7, 74.5 \pm 7.9로 천식의 중증도가 심할수록 감소하였다. 또한 PC₂₀(mg/ml)의 평균값은 각각 5.30 \pm 5.23, 2.79 \pm 1.51, 1.76 \pm 1.50으로 경증 천식보다 중등증 및 중증 천식에서 감소하였으나, 중등증 천식과 중증 천식간에 차이는 없었다(Table 1).

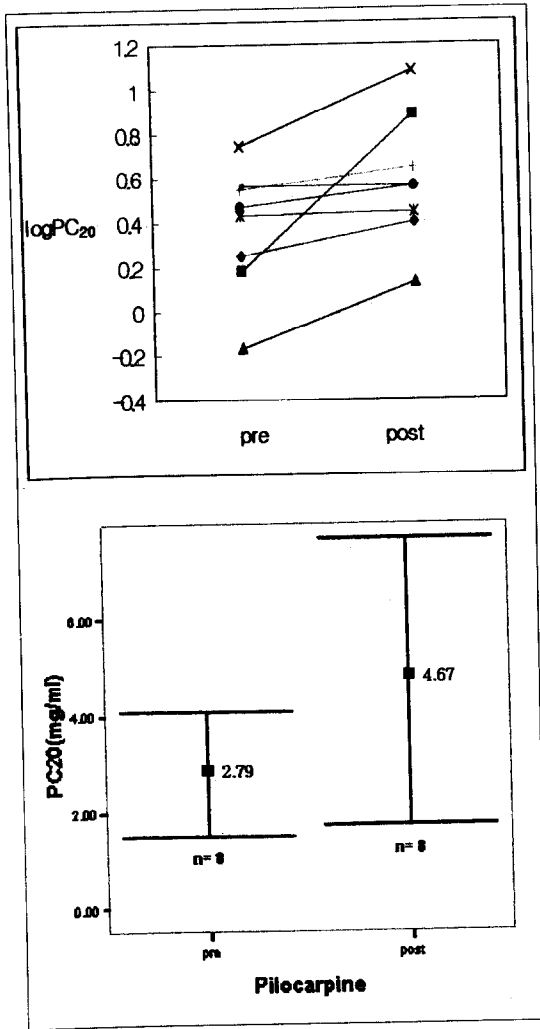


Fig. 2. Eight subjects with moderate asthma showed the significant increase of PC_{20} after pilocarpine inhalation ($p=0.012$). Inhalation of pilocarpine inhibits methacholine induced bronchoconstriction. There seemed to be maintained normal function of the M_2 muscarinic receptors.

2. M_2 무스카린성 수용체 기능 검사

경증 천식 환자의 필로카핀 흡입 전 PC_{20} 은 $5.30 \pm 5.23 \text{ mg/ml}$ (mean \pm SD)에서 필로카핀 흡입 후 $20.82 \pm 22.56 \text{ mg/ml}$ 로 유의하게 증가하였으며 ($p=0.004$)

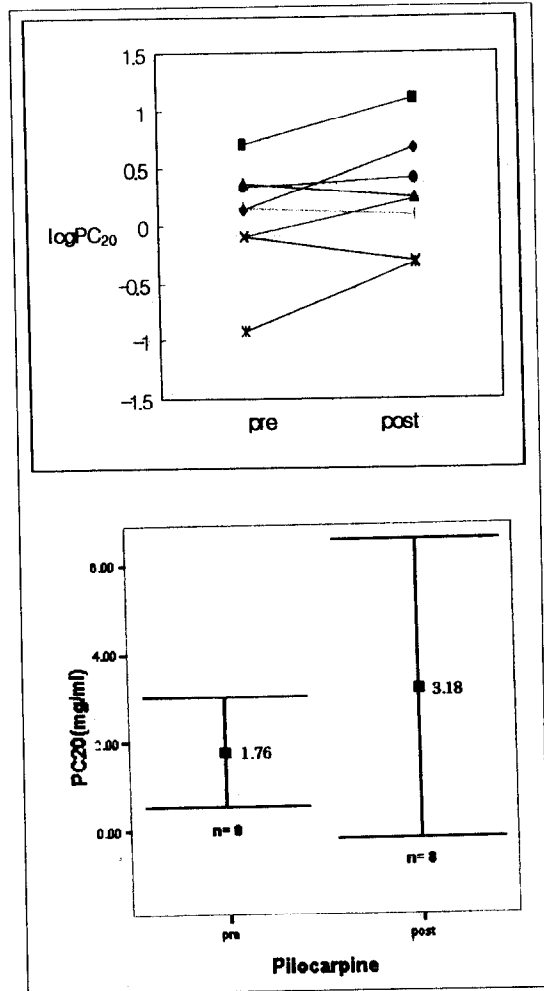


Fig. 3. Eight subjects with severe asthma did not show the significant increase of PC_{20} after pilocarpine inhalation ($p=0.161$). Inhalation of pilocarpine does not inhibit methacholine induced bronchoconstriction. These findings indicate that the neuronal M_2 muscarinic receptors are no responsive to agonists.

(Fig. 1), 중등증 천식 환자의 필로카핀 흡입 전 PC_{20} 은 $2.79 \pm 1.51 \text{ mg/ml}$ 에서 필로카핀 흡입 후 $4.67 \pm 3.53 \text{ mg/ml}$ ($p=0.012$) (Fig. 2)로 유의하게 증가하였다. 이는 필로카핀에 대한 M_2 무스카린성 수용체

기능이 정상임을 말해준다. 그러나 중증 천식 환자는 필로카핀 흡입 전 PC₂₀은 $1.76 \pm 1.50 \text{ mg/ml}$ 에서 필로카핀 흡입 후 $3.18 \pm 4.03 \text{ mg/ml}$ ($p=0.161$) (Fig 3)로 필로카핀 흡입 후에 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이는 필로카핀에 대한 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 있음을 시사한다.

이상의 결과를 볼 때 경증과 중등증 천식에서는 M₂ 무스카린 수용체 기능 이상이 없었으나, 중증 천식에서는 M₂ 무스카린 수용체 기능 이상이 있었다. 이는 M₂ 무스카린 수용체 기능이 천식 환자의 중증도에 따라 차이가 있음을 말해준다.

고 찰

부교감 신경에 의해 분비된 아세틸콜린은 M₃ 무스카린성 수용체 (muscarinic receptors)에 작용하여 기관지 수축을 유발한다²⁵. 반면 M₂ 무스카린성 수용체에 작용하면 아세틸콜린 분비를 억제한다^{9,25}. 만일 아세틸콜린 분비를 억제하는 M₂ 무스카린성 수용체에 기능 이상이 생기면 부교감 신경에서 아세틸콜린 분비가 증가되고, 이로 인해 기관지 수축이 유발된다¹¹⁻¹⁴. 천식의 주된 특징 중 하나인 기관지 과민성은 과다하게 분비된 아세틸콜린이 기관지 평활근을 수축하여 유발된다^{11,12}. M₂ 무스카린성 수용체에 기능 이상은 여러 가지 실험동물 모형에서 입증되었다¹¹⁻¹⁵.

천식 환자에서 부교감 신경에 의한 기관지 평활근의 기저 긴장도가 증가되어 있고, 부교감 신경 자극에 의해 기관지 과민성이 유발된다는 것이 밝혀졌다^{16,17}. 또한 M₂ 무스카린성 수용체가 존재한다는 것이 여러 가지 연구를 통해 입증되었다¹⁸.

Minette 등¹⁹이 경증 천식 환자와 정상 대조군을 대상으로 M₂ 무스카린성 수용체 촉진제인 필로카핀 흡입 후 SO₂로 유발된 기관지 수축 정도를 비교해본 결과 천식 환자에서는 필로카핀 흡입이 기관지 수축을 억제하지 못하였다. 이는 천식 환자에서 아세틸콜린 분비를 억제하는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 존재함을 입증한다.

반면 최근 Costello 등²⁰이 천식 증상이 없는 경증 천식 환자를 대상으로 필로카핀 흡입 전과 후에 히스타민 (Histamine) 유발검사를 통해 얻은 PC₂₀ 값을 비교해본 결과 필로카핀 흡입 후 PC₂₀ 값이 유의하게 증가하였다. 이는 Minette 등¹⁹이 했던 연구 결과와 다르게 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 없다는 것을 입증한다. 이와 같이 서로 상반된 결과가 나오는 이유에 대해 정확히 밝혀져 있지는 않지만 Costello 등²⁰이 천식 증상이 없는 경증 천식 환자만을 대상으로 검사를 시행하였기 때문인 것으로 추정된다. 또한 천식 환자에서 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 생기는 기전은 기관지 내 염증세포, 특히 호산구성 염증과 관련이 있으며, 조직학적 검사에서 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 기관지 내 신경에 침범한 호산구의 수와 관련성이 있는 것으로 나타났다¹⁴. 실제로 천식 환자에서 기관지 과민성은 기관지 내 염증의 정도와 일치한다²⁶⁻²⁹. 이러한 결과는 이 기관지 내 호산구성 염증이 심한 중증 천식일수록 심할 것이라고 추측케한다.

본 연구에서는 천식에서 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 천식의 중증도에 따라 다를 것이라는 가설을 세우고 이를 알아보고자 경증, 중등증, 중증 천식 환자를 대상으로 메타콜린 유발검사를 이용하여 M₂ 무스카린성 수용체 기능에 관한 연구를 시행하였다.

M₂ 무스카린성 수용체 기능을 보기 위해 필로카핀 흡입 전후에 각각 메타콜린에 대한 PC₂₀을 구해 두 값을 비교하였다. 천식의 중증도에 따라 경증, 중등증, 중증으로 나누어 비교해보면 경증과 중등증 천식의 경우 필로카핀 흡입 후 PC₂₀ 값이 통계적으로 유의하게 증가하였으나 (각각 $p=0.004$ 과 $p=0.012$), 중증 천식에서는 필로카핀 흡입 후 PC₂₀ 값이 유의한 차이를 보이지 않았다 ($p=0.161$). 이는 천식의 중증도에 따라 M₂ 무스카린성 수용체 기능이 다르다는 것을 말해준다. 경증과 중등증 천식의 경우 필로카핀 흡입 전 평균 PC₂₀ 값이 각각 $5.30 \pm 5.23 \text{ mg/ml}$ 와 $2.79 \pm 1.51 \text{ mg/ml}$ 로 기관지 과민성은 존재하나, M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상은 없는 것으로 나타났다. 이는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상 외에 기관

지 과민성을 일으키는 다른 원인이 있음을 말해준다. 반면 중증 천식에서는 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상이 있는 것으로 나타났다. 이는 천식의 중증도가 심할수록 기관지 내 호산구성 염증이 증가하고³⁰, 이로 인해 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상이 생긴 것으로 사료된다.

호산구가 기관지 과민성을 일으키는 기전은 여러 가지 동물 실험을 통해 밝혀져 있다³¹. 호산구 내에는 major basic protein, eosinophil cationic protein, eosinophil peroxidase 같은 하전된 단백질들(charged proteins)이 존재한다³². 이러한 단백질들은 M_2 무스카린성 수용체와 결합하여 M_2 무스카린성 수용체 촉진제(agonist)인 아세틸콜린이 결합하는 것을 차단한다³³. 그러나 M_3 무스카린성 수용체는 양성으로 하전된 단백질에는 영향을 받지 않는다. 결국 호산구로부터 나온 하전된 단백질들이 M_2 무스카린성 수용체와 결합하여 아세틸콜린이 M_2 무스카린성 수용체에 결합하는 것을 차단하고, 이로 인해 기관지 평활근 내 아세틸콜린 분비가 증가하여 기관지 과민성을 일으키게 된다. 호산구 단백질 중 eosinophil major basic protein은 선택적인 M_2 무스카린성 수용체의 길항제(antagonist)로 잘 알려져 있다³⁴. 사람에서도 동물 실험에서와 같이 기관지 내에 침윤된 호산구가 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상을 일으키고, 이로 인해 기관지 과민성을 일으킬 것으로 추측된다.

결론적으로 경증과 중등증 천식에서는 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상이 없었고, 중증 천식에서는 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상이 있었다. 이는 천식의 중증도에 따라 M_2 무스카린성 수용체 기능에 차이가 있음을 시사한다. 이러한 차이는 천식의 중증도에 따라 기관지 내 염증 정도, 특히 호산구성 염증 정도의 차이에 의해 생기는 것으로 추측된다. 본 연구에서는 기관지 내 호산구성 염증 정도를 실제로 확인하지는 못하였다. 그러나 향후 기관지 조직 검사나 기관지 폐포 세척 검사를 통해 기관지 내 호산구성 염증 정도를 확인하고, M_2 무스카린성 수용체 기능 이상과 관련성이 있는지 밝히는 것이 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

부교감 신경의 자극에 의해 유발된 기관지 수축은 M_2 무스카린성 수용체(muscarinic receptors)에 의해 억제된다. 기관지 과민성을 유발시킨 동물 모델에서는 아세틸콜린 분비를 억제하는 M_2 무스카린성 수용체 기능이 손상되어 아세틸콜린의 분비가 증가되고, 이로 인해 기관지 과민성을 나타낸다. 본 연구에서는 경증, 중등증, 중증 천식 환자를 대상으로 M_2 무스카린성 수용체 기능 이상이 있는지 여부와 천식의 중증도에 따라 M_2 무스카린성 수용체 기능에 차이가 있는지를 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

고려대학교 안암병원 내과에서 천식으로 진단 받은 27명을 대상으로 하였다. 이 중 경증 천식이 11명, 중등증 천식이 8명, 중증 천식 8명이었다. 천식 발작이 있거나, 2주 이내에 상기도 감염이 있는 환자, 메타콜린 유발 검사에서 음성($PC_{20} \geq 16\text{mg/ml}$)인 환자는 제외하였다. 대상 환자들은 메타콜린 유발 검사를 시행하여 PC_{20} 을 구하고, 1주일 후에 M_2 무스카린성 수용체 촉진제(agonist)인 필로카핀(pilocarpine) 180 μg 을 흡입한 후 1차 때와 같은 방법으로 PC_{20} 을 구해 두 값을 비교하였다.

결 과 :

대상 환자의 평균 연령은 39.3 ± 12.3 세였다. 천식의 중증도에 따라 결과를 분석해 보면 경증 천식 환자는 필로카핀 흡입 전 PC_{20} 은 $5.30 \pm 5.23\text{mg/ml}$ (평균 \pm 표준편차)에서 필로카핀 흡입 후 $20.82 \pm 22.56\text{mg/ml}$ 이었으며($p=0.004$), 중등증 천식 환자는 필로카핀 흡입 전 PC_{20} 은 $2.79 \pm 1.51\text{mg/ml}$ 에서 필로카핀 흡입 후 $4.67 \pm 3.53\text{mg/ml}$ ($p=0.012$)로 유의하게 증가하였다. 이는 필로카핀에 대한 M_2 무스카린성 수용체 기능이 정상임을 말해준다. 그러나 중증 천식 환자는 필로카핀 흡입 전 PC_{20} 은 $1.76 \pm 1.50\text{mg/ml}$ 에서 필로카핀 흡입 후 $3.18 \pm 4.03\text{mg/ml}$ ($p=0.161$)로 필로카핀 흡입 후에 통계적으로 유의한 차이가 없

었다. 이는 중증 천식에서는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 있음을 말해준다.

결론:

경증, 중등증, 중증증 대상으로 M₂ 무스카린성 수용체 기능을 조사해본 결과 경증과 중등증 천식에서는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 없었고, 중증 천식에서는 M₂ 무스카린성 수용체 기능 이상이 있었다. 이는 천식의 중증도에 따라 M₂ 무스카린성 수용체 기능에 차이가 있음을 말해준다.

참고문헌

1. Honjin R : On the nerve supply of the lung of the mouse with special reference to the structure of the peripheral vegetative and nervous system. *J Comp Neurol* 1956;105:587.
2. van Koppen CJ, Blankesteijn WM, Klassen ABM, et al : Autoradiographic visualization of muscarinic receptors in pulmonary nerves and ganglia. *Neurosci Lett* 1987;83:237-40.
3. van Koppen C, Blankesteijn W, Klassen A, et al : Autoradiographic visualization of muscarinic receptors in human bronchi. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;244:760-4.
4. Fryer AD, Elbon CL, Kim AL, et al : Cultures of airway parasympathetic nerves express functional M₂ muscarinic receptors. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1996;15:716-25.
5. Madison JM, Jones CA, Tom-Moy M, et al : Affinities of pirenzepine for muscarinic cholinergic receptors in membranes isolated from bovine tracheal mucosa and muscle. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:719-24.
6. Maeda A, Kubo T, Mishina M, et al : Tissue distribution of mRNAs encoding for acetylcholine receptor subtypes. *FEBS Lett* 1988;239:339-42.
7. Cabezas GA, Kessler GF, Yu DYD : Sympathetic nerve versus parasympathetic nervous regulation of airways of dogs. *J Appl Physiol* 1971;31:51-5.
8. Molfino NA, Slutsky AS, Julia-Serda G, et al : Assessment of airway tone in asthma. comparison between double lung transplant patients and healthy subjects. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1238-43.
9. Fryer AD, MacLagan J : Muscarinic inhibitory receptors in pulmonary parasympathetic nerves in the guinea-pig. *Br J Pharmacol* 1984;83:973-8.
10. Blaber LC, Fryer AD, MacLagan J : Neuronal muscarinic receptors attenuate vagally-induced contraction of feline bronchial smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1985;86:723-8.
11. Fryer AD, Costello RW, Yost BL, et al : Antibody to VLA-4, but not to L-selectin, protects neuronal M₂ muscarinic receptors in antigen-challenged guinea pig airways. *J Clin Invest* 1997;99:2036-44.
12. Fryer AD, Jacoby DB : Function of pulmonary M₂ muscarinic receptors in antigen challenged guinea-pigs is restored by heparin and poly-L-glutamate. *J Clin Invest* 1992;90:2292-8.
13. ten Berge RE, Santing RE, Hamstra JJ, et al : Dysfunction of muscarinic M₂ receptors after the early allergic reaction : possible contribution to bronchial hyperresponsiveness in allergic guinea-pigs. *Br J Pharmacol* 1995;114:881-7.
14. Costello RW, Schofield BH, Kephart GM, et al : Localization of eosinophils to airway nerves and effect on neuronal M₂ muscarinic receptor function. *Am J Physiol* 1997;114:881-7.
15. Walters EH, O'Byrne PM, Graf PD, et al : The responsiveness of airway smooth muscle in vitro from dogs with airway hyperresponsiveness in vivo. *Clin Sci* 1986;71:605-11.

16. Haddad E, Mak J, Belvisi M, Nishikawa M, Rousell J, and Barnes P: Muscarinic and beta-adrenergic receptor expression in peripheral lungs from normal and asthmatic patients. *Am J Physiol* 1996;270:L947-L973.
17. Cockcroft DW, Ruffin RE, Hargreave FE: Effect of Sch100 in allergen-induced asthma. *Clin Allergy* 1978;8:361-72.
18. Ayala LE, Ahmed T: Is there loss of a protective muscarinic receptor in asthma? *Chest* 1989;96:1285-91.
19. Minette PJ, Lammers JWJ, Dison CMS, McCusker MT, and Barnes PJ: A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not asthmatic subjects. *J Appl Physiol* 1989;67:2461-2465.
20. Keen HG, Hurst VJ, Harcroft J, Calverley PMA, Costello RW: Testing the function of the neuronal M₂ muscarinic receptor using a histamine challenge. *Thorax* 1998;53(Suppl 4):A40.
21. American Thoracic Society: Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-244.
22. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Institutes of Health. Bethesda. MD. 1997
23. 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* 1975;56:323-327.
24. Cockcroft DW: Bronchial inhalation tests I. Measurement of nonallergic bronchial responsiveness. *Ann Allergy* 1985;55:527-535.
25. Roffel AF, Elzinga CRS, Zaagsma J: Muscarinic M₃ receptors mediate contraction of human central and peripheral airway smooth muscle. *Pulm Pharm* 1990;3:47-51.
26. Kirby JG, Hargreave FE, Gleich GJ, Oyrne PM: Bronchoalveolar cell profiles of asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:379-383.
27. Jeffery PK, Wardlaw AJ, Nelson FC, Collins JV, Kay AB: Bronchial biopsies in asthma: an ultrastructural quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1745-1753.
28. Wardlaw AJ, Dunnette S, Gleich GJ, Collins JV, Kay AB: Eosinophils and mast cells in bronchoalveolar lavage in subjects with mild asthma. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:62-69.
29. Ferguson AC, Wong FWM: Bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children: correlation with macrophages and eosinophils in bronchoalveolar fluid. *Chest* 1989;96:988-991.
30. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JY, et al: Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990;323:1033-1039.
31. Evans CM, Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD, Costello RW: Antibody to eosinophil major basic protein protects M₂ receptor function in antigen challenged guinea pigs in vivo. *J Clin Invest* 1997;100:2254-2262.
32. Jacoby DB, Gleich GJ, Fryer AD: Human eosinophil major basic protein is an endogenous allosteric antagonist at the inhibitory muscarinic M₂ receptor. *J Clin Invest* 1993;91:1314-1318.
33. Hu J, Wang SZ, Forray C, El-Fakahany EE: Complex allosteric modulation of cardiac muscarinic receptors by protamine: a potential model of putative endogenous ligands. *Mol Pharmacol* 1992;42:311-324.