

□ 원 저 □

## 운동유발성 기관지수축의 정도와 Methacholine 유발시험의 민감도 및 최대기도협착과의 관련성

서울대학교 의과대학 소아과학교실

임 형 석 · 윤 경 애\* · 고 영 룰

= Abstract =

### Correlation of Exercise-Induced Bronchoconstriction to PC<sub>20</sub> and Maximal Airway Narrowing on the Dose-Response Curve to Methacholine

Hyung Suk Lim, M.D., Kyung Ae Yoon, M.D. and Young Yull Koh, M.D.

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background:** Exercise is one of the most common precipitants of acute asthma encountered in clinical practice. The development of airflow limitation that occurs several minutes after vigorous exercise, i. g. exercise-induced bronchoconstriction(EIB), has been shown to be closely correlated with the nonspecific bronchial hyperresponsiveness, which is the hallmark of bronchial asthma. All previous reports that assessed the correlation of EIB to nonspecific bronchial hyperresponsiveness have focused on airway sensitivity(PC<sub>20</sub>) to inhaled bronchoconstrictor such as methacholine or histamine. However, maximal airway narrowing(MAN), reflecting the extent to which the airways can narrow, when being exposed to high dose of inhaled stimuli, has not been studied in relation to the degree of EIB.

**Methods:** Fifty-six children with mild asthma(41 boys and 15 girls), aged 6 to 15 years(mean  $\pm$  SD, 9.9  $\pm$  2.5 years) completed this study. Subjects attended the laboratory on two consecutive days. Each subject performed the high-dose methacholine inhalation test at 4 p.m. on the first day. The dose-response curves were characterized by their position(PC<sub>20</sub>) and MAN, which was defined as maximal response plateau(MRP: when two or three data points of the highest concentrations fell within a 5% response range) or the last of the data points(when a plateau could not be measured). On the next day, exercise challenge, free running outdoors for ten minutes, was performed at 9 a.m.. FEV<sub>1</sub> was measured at graduated intervals, 3 to 10 minutes apart, until 60 minutes after exercise. Response(the maximal  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> from the pre-exercise value) was classified arbitrarily into three groups; no response((-) EIB:  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> < 10%), equivocal response (( $\pm$ )EIB: 10% <  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>

---

윤경애: 대림성모병원 소아과 근무

이 논문은 1992년도 서울대학교 병원 임상연구비(연구번호: 92임상-103)의 보조로 이루어 졌음.

<20%) and definite response((+) EIB:  $\wedge$  FEV<sub>1</sub> >20%).

#### Results:

1) When geometric mean PC<sub>20</sub> of the three groups were compared, PC<sub>20</sub> of (+) EIB group was significantly lower than that of (-)EIB group.

2) There was a close correlation between PC<sub>20</sub> and the severity of EIB in the whole group( $r=-0.568$ ,  $p<0.01$ ).

3) Of the total 56 subjects, MRP could be measured in 36 subjects, and the MRP of these subjects correlated fairly with the severity of EIB( $r=0.355$ ,  $p<0.05$ )

4) The MAN of (+) EIB group was significantly higher than that of (-)EIB group( $p<0.01$ ).

5) The MAN correlated well with the severity of EIB in the whole group( $r=0.546$ ,  $p<0.01$ ).

**Conclusion:** The degree of MAN as well as bronchial sensitivity(PC<sub>20</sub>) to methacholine is correlated well with the severity of EIB. The results suggest that the two main components of airway hyperresponsiveness may be equally important determinants of exercise reactivity, although the mechanism may be different from each other. The present study also provides further evidence that EIB is a manifestation of the increased airway reactivity characteristic of bronchial asthma.

**Key Words:** Exercise-Induced Bronchoconstriction, Methacholine Bronchoprovocation, PC<sub>20</sub>, Maximal Airway Narrowing, Maximal Response Plateau

## 서 론

운동 유발성 천식은 심한 운동을 하고 난 뒤 기관지가 수축되어 천식 증상이 나타나는 현상으로서 일상생활에서 비특이적으로 천식 증상의 유발 내지 악화시키는 요인으로 작용한다<sup>1,2)</sup>. 특히 소아에서는 성인에 비해 기도자체가 좁고, 왕성한 활동력을 가지고 있기 때문에, 운동 유발성 천식의 발생기회가 많고, 이에 따라 운동의 장애 혹은 제한으로 인해 성장기에 있어서 신체 발달 및 발육 부진과 정신사회적 문제들을 초래할 수 있다<sup>3)</sup>.

운동 유발검사는 이러한 운동 유발성 천식의 유무, 정도를 판별하기 위해 사용되며, 항원등의 면역학적 기전이 밝혀진 특이적 유발요인과 함께 실험적으로 유발되는 비특이적 천식의 모형으로도 사용된다<sup>4)</sup>. 근래에 항원 유발후의 후기 천식 반응의 중요성이 부각되면서 운동유발후에도 일부에서는 초기 천식 반응 뿐만 아니라 후기 천식 반응이 나타날 수 있음이 보고되고 있

나<sup>5,6)</sup>, 대부분에서 초기 천식 반응만을 나타내기 때문에 이를 운동 유발성 기관지 수축(Exercise Induced Bronchoconstriction:EIB)이라 한다<sup>7)</sup>.

기관지 천식의 가장 중요한 특징은 생리학적으로 비 특이적 기관지 반응도(Non-Specific Bronchial Responsiveness: NSBR)의 과민 상태이다<sup>8)</sup>. NSBR은 통상적으로 methacholine이나 histamine을 단계적으로 흡입한 후 폐기능 검사를 하여 표준화된 dose response curve에 의해 측정된다. 근래 보고에 의하면<sup>9~11)</sup> NSBR의 과민 상태는 2가지 요소로 구분할 수 있는데, 첫째로 기도 민감도(sensitivity)로서 이의 증가는 dose-response curve의 좌방이동으로서 나타나고 PC<sub>20</sub>으로 정량화 하며, 둘째로 최대 기도 협착(maximal airway narrowing: MAN)으로서 이의 상승은, methacholine이나 histamine의 흡입 농도를 올려도 더 이상 기도 협착이 없게되는 최대 반응 고원(maximal response plateau: MRP)의 상승이나 소실로서 나타난다. 여러 연구 결과들로서 전자보다는 후자가, 환자의 기도 폐색의 잠재적 정도를 반영한다는 점에서, 임상적으로

NSBR의 과민상태를 평가하기에 보다 적절한 척도로 제시되고 있다<sup>12,13)</sup>. 이와 같은 NSBR의 두가지 요소중 PC<sub>20</sub>는 EIB의 정도와 밀접한 상관관계가 있음이 여러 보고들에 의해서 밝혀져 있으나<sup>14,15)</sup>, 또 다른 요소인 MAN의 정도와 EIB의 상관관계에 대해서는 밝혀진 바가 없다. 이들의 상관관계를 추구하는 것은 EIB가 NSBR의 척도로서 사용될 수 있는 지를 확인시켜주는 동시에, MAN의 임상적 중요성을 평가하는데 좋은 자료가 될 것이다. 이 연구의 목적은 EIB의 정도와 NSBR의 과민도의 관계를 알아보고자 경한 천식 환자에서 EIB와 methacholine 유발시험으로 측정된 NSBR의 두가지 요소, 즉 PC<sub>20</sub>와 MAN과의 각각의 상관관계를 밝히는 데 있다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

서울대학교 병원 소아과에 내원한 56명의 천식 환자(41명 남아, 15명 여아)를 대상으로 하였으며, 환자들의 기본적인 특징은 Table 1과 같다. 모든 환자가 ATS의 진단기준<sup>16)</sup>에 부합하여 기침, 호흡곤란, 천명등의 전형적인 천식증상의 병력이 있었다. 천식의 심한 정도는, 가능한한 MRP를 구할 수 있도록, 임상적으로 경한 정도의 천식 환자를 선택하였으며, 대부분의 환자에서는 필요시에 흡입용 기관지 확장제, 즉  $\beta_2$  sympathomimetic 약제 투여로 증상이 조절되었으며 11명의 환자는 cromolyn sodium을 함께 사용하였다. 검사를 시행하기 전 최소한 24시간동안 흡입용 기관지 확장제나 기타 다른 약제의 사용은 금하였고, cromolyn sodium의 사용은 7일 동안 제한하였다. 검사일 전 적어도 4주 동안 상기도염의 병력이 있는 경우는 제외하였으며, 검사 당일 기저 폐기능의 수치는 모두 예측치의<sup>17)</sup> 70% 이상이었다.

### 2. 방 법

검사 1주일 전에 총 IgE(PRIST), 총호산구수가 측정되었으며 검사는 이를 연속으로 시행되었다. 첫날 오후 4시에 methacholine 유발시험을 시행하였으며 다음날 오전 9시에 운동유발검사가 시행되었다. 각 검사는 환

아가 병원에 도착한 다음 30분 휴식을 취한 후에 computerized spirometer(Microspiro-HI 298)을 사용하여 폐기능 검사를 시행하였고, 기저 FEV<sub>1</sub>이 예측치의 70% 이상이 되는 경우에만 검사를 계속 진행하였다. FEV<sub>1</sub>은 매번 3회 시행후 최대 FEV<sub>1</sub>을 분석시에 사용하였다.

### 3. Methacholine 유발 시험

고농도의 methacholine 유발시험을 Chai 등<sup>18)</sup>에 의한 방법을 수정하여 시행하였다.

Methacholine(Sigma Chemical)을 완충 생리식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 150mg/ml)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter를 사용하여 0.6초 동안 DeVilbiss 646 nebulizer로 부터 aerosol을 발생시켰고 압력은 20 psi이었다. 각 환자는 완충 생리식염수를 5번 흡입하고 5분간격으로 농도를 증가시켰다. 1회 흡입당 methacholine용액은  $0.008 \pm 0.0014$ ml(Mean  $\pm$  SD)의 출력을 보였으며, FEV<sub>1</sub>은 각 농도 흡입후 60~90초 사이에 측정되었다. FEV<sub>1</sub>이 완충 생리식염수 흡입후 보다 50% 이상 감소하였을때, MRP에 도달하였을때<sup>18)</sup>(즉, 최종 2 혹은 3 농도 흡입 후  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>의 차이가 5% 이하일때), 또는 최고 농도의 methacholine 농도에 도달하였을때 까지 흡입을 지속하였다. 각 농도 흡입 후 반응은 완충 생리식염수 흡입 후 FEV<sub>1</sub>으로 부터 저하된 FEV<sub>1</sub>의 percentage( $\Delta$ FEV<sub>1</sub>)로 표시하고 이를 세로축에 표시하고 가로축에는 log 척도로 표시한 methacholine 농도(mg/ml)를 배열하였다. 이와 같은 dose-response curve에서 FEV<sub>1</sub>이 20% 저하를 나타낸 농도를, 2개의 점 후 시점을 연결(interpolation)하여 PC<sub>20</sub>로 구하였고 MAN은 MRP가 형성된 경우는 고원이 형성된  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>의 2~3개의 평균값으로, MRP가 형성되지 않은 경우는 마지막 농도에서의 FEV<sub>1</sub>의 저하로 규정하였다.

### 4. 운동유발 시험

운동은 실외에서 10분간 자유달리기로 최대한 뛸게 하였으며 심박수가 160~180회/분임을 확인하였다. 운동시 외부환경은 온도 0~5℃, 습도 25~40% 이었다. 폐기능검사(FEV<sub>1</sub>)는 운동 직후, 5, 8, 11, 15, 20, 25,

30, 40, 50, 60분에 측정하였고 이들 시점중 최저 FEV<sub>1</sub>이 운동전 FEV<sub>1</sub>으로 부터 저하된 백분율( $\Delta$  FEV<sub>1</sub>)을 운동에 따른 반응으로 규정하였다. 운동에 따른 반응을 임의적으로 3군으로 구분하였는데, 무반응(−) EIB:  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> < 10%), 부정 반응(equivocal response,  $\pm$ ) EIB: 10% <  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> < 20%), 확정 반응(definite response,  $+$ ) EIB:  $\Delta$ FEV<sub>1</sub> > 20%)으로 구분하였다.

## 5. 통계 분석

PC<sub>20</sub>치는 분석전 log치로 변환시켰다. 운동에 따른 반응으로 구분한 3군 사이의 변수차이는 ANOVA (analysis of variance)로 검정되었다. 변수 사이의 상관성은 단순 회귀분석(simple regression analysis)로 분석하였고  $p < 0.05$ 를 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

전체 56명의 환자 중 3명의 환자에서는 고농도의 methacholine 유발시험에서도 PC<sub>20</sub>를 측정할 수 없었으며(즉 MRP가 20% 이하), 이를 포함한 8명의 환자에

서는 PC<sub>20</sub>이 과거 천식 병력에 불구하고 25mg/ml 이상을 나타내었다. MRP는 36명에서 측정할 수 있었으며 평균(1SD)은 33.2(10.3)% 이었고, 이들을 포함한 전체대상환자에서 MAN은 39.4(13.0)% 이었다(Table 1). 모든 환자에서 FEV<sub>1</sub>의 운동유발성 감소를 나타내었고, 그 범위는 1.5%에서 56.1%까지 었으며 평균은

Table 1. Baseline Characteristics of the Subjects

Sex Ratio(M:F)	41:15
Age(year)	9.9 $\pm$ 2.5*
Height(cm)	138.1 $\pm$ 15.5*
Weight(kg)	36.7 $\pm$ 12.4*
IgE(PRIST)(IU/ml)	338.8(87.1-1318.3)**
Eosinophil Count(/mm <sup>3</sup> )	416.9(158.5-1096.5)**
Methacholine Challenge Test	
Baseline FEV <sub>1</sub> (% Predicted)	97.7 $\pm$ 13.6*
PC <sub>20</sub> (n=53)(mg/ml)	5.37(1.48-19.50)**
MRP(n=36)(%)	33.2 $\pm$ 10.3*
MAN(n=56)(%)	39.4 $\pm$ 13.0*

\* Mean $\pm$ 1 SD

\*\* Geometric Mean(Range of 1 SD)

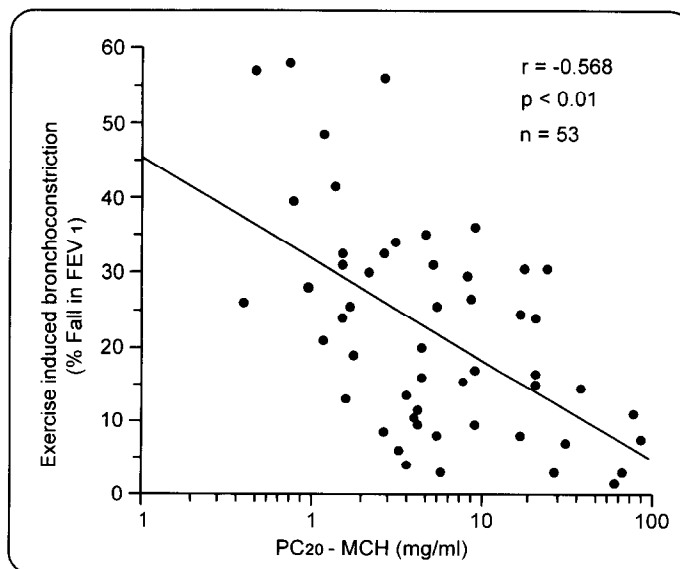


Fig. 1. Comparison of exercise response and methacholine sensitivity (PC<sub>20</sub>-MCH). Each point represents one subject. Values of PC<sub>20</sub>-MCH are plotted on a log scale.

Table 2. Characteristics of the Subjects According to the Response to Exercise Challenge

	(-)EIB	(±)EIB	(+)EIB
Number of Cases	17	13	26
Sex Ratio(M:F)	13:4	7:6	21:5
Age(year)*	9.5±2.3	9.6±2.3	10.3±2.7
Height(cm)*	136.6±17.1	137.6±14.2	139.3±15.5
Weight(kg)*	36.2±12.0	37.0±13.4	36.9±12.7
IgE(PRIST)(IU/ml)**	288.4 (66.1~1258.9)	281.8 (3.2~955.0)	416.9 (128.8~1349.0)
Eosinophil Count(/mm <sup>3</sup> )**	407.4 (138.0~1202.3)	288.4 (102.3~812.8)	524.8 (234.4~1174.9)
Methacholine Challenge Test			
Baseline FEV <sub>1</sub> * (% Predicted)	101.3±15.3	98.6±13.1	94.9±12.6
PC <sub>20</sub> ** (mg/ml)	11.24(n=15) (2.92~4.26)	6.17(n=12) (2.45~15.49)	2.96(n=26)*** (1.00~8.71)
MRP number	17	8	11
MRP*(%)	29.7±11.6	30.8±10.6	36.4±6.7
MAN*(%)	29.7±11.6	40.0±14.7	45.3±9.0***
Exercise Challenge Test			
Baseline FEV <sub>1</sub> * (% Predicted)	100.5±17.0	97.5±12.4	95.1±11.2
ΔV <sub>1</sub> *(%) (Range)	6.0±2.7 (1.5~9.8)	14.8±2.5 (10.7~19.7)	32.8±10.1 (20.7~56.1)

\* Mean ± 1 SD

\*\* Geometric Mean(Range of 1 SD)

\*\*\* p&lt;0.01, significant difference from (-)EIB(ANOVA)

20.5(13.9)%이었다. 최대 기도 수축은 모든 환자에서 운동 후 15분 내에 기록되었다. 환자들의 EIB의 정도에 따른 구분은 Table 2와 같다. 운동 유발시험에서 기저 FEV<sub>1</sub>치는 다른 군보다 (+)EIB 군에서 낮았으나 차이는 유의하지 않았다. 각 군간의 특성, 즉 성비, 연령, 신장, 체중, IgE(PRIST), 총호산구수의 차이는 유의하지 않았다.

Methacholine 유발시험의 기저치 FEV<sub>1</sub>은 각 군간에 차이를 보이지 않았고, PC<sub>20</sub>의 측정을 할 수 없었던 3명을 제외하고, 각 군간의 PC<sub>20</sub>의 기하평균을 비교해 보았을때, (+)EIB인 군의 PC<sub>20</sub>가 (-)EIB인 군보다 유의하게 낮았으며(p<0.01), (±)EIB인 군과는 유의한 차이를 보이지 않았다. 전체 군의 methacholine의 민감도와 EIB와의 관계는 Fig. 1과 같은데, methacholine

PC<sub>20</sub>과 EIB와는 유의한 상관관계가 있었다(r=-0.568, p<0.01).

(-)EIB인 경우는 모든 환자에서, (±)EIB인 경우는 13명 중 8명에서, 그리고 (+)EIB인 경우는 26명중 11명에서 MRP가 측정되었는데, 그 평균 수치는 각각 29.7(11.6)%, 30.8(10.6)%, 36.4(6.7)%이었으며, 각 군간의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2). (±)EIB인 군과 (+)EIB인 군에서 MAN의 평균치는 각각 40.0(14.7)%, 45.3(9.0)%이었고 (-)EIB인 군은 29.7(11.6)%로서, (+)EIB인 군의 MAN치가 (-)EIB인 군보다 유의하게 높았다(p<0.01)(Table 2). 전체 군에서 MAN과 EIB의 관계는 Fig. 2와 같은데, MAN은 EIB의 정도와 유의한 상관관계를 보였다(r=0.546, p<0.01).

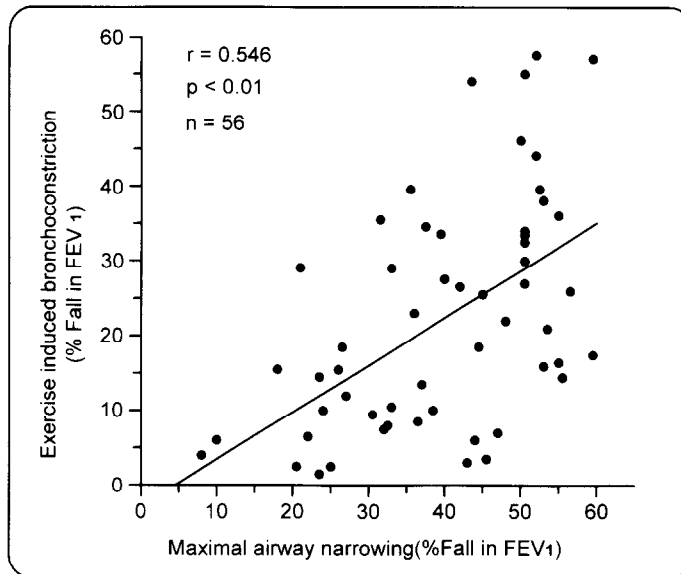


Fig. 2. Comparison of exercise response and maximal airway narrowing to methacholine. Each point represents one subject. Thirty-six subjects had a maximal response plateau. Twenty subjects did not reach the plateau.

## 고 찰

본 연구는 EIB의 정도와 NSBR의 척도로 사용되는 methacholine 유발시험의 민감도 및 MAN과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

Methacholine 유발시험은 오후 4시에, 운동 유발시험은 오전 9시에 시행하였는데, 이와 같은 시점차이는 본 연구가 운동유발전후의 methacholine 유발시험의 차이를 알아보고자하는 연구의 일환으로서(즉 methacholine 유발시험을 운동전후 동일한 시점에서 시행하기 위해서) 행하여 졌기 때문이다. 운동유발시험에 대해서는 잘 밝혀져 있지 않지만 methacholine 유발시험은 오전 시간보다 오후 시간에 PC<sub>20</sub>이 높게 나오는 것으로 알려져 있다<sup>19)</sup>. 그러나 본 연구에서는 모든 대상에서 methacholine 유발시험이 동일한 시간에 측정되었기 때문에 이 검사 성적과 EIB의 정도와의 연관성을 추구하는데는 별로 문제가 되지 않을 것으로 생각된다.

Methacholine 검사에서, 3명에서 PC<sub>20</sub>를 구할 수 없었고, 이들을 포함한 8명에서 천식 범위라 알려져 있는

PC<sub>20</sub>(>25mg/ml)을 초과했던 것은 가능한 한 MRP를 구하려고 임상적으로 경한 정도의 천식 환자들을 선택했던 것이라고 생각된다. 또한 천식환자의 NSBR은 일정한 것이 아니고 환경 변화나 약제(항염증 제제)의 투여로 NSBR이 호전된다는 보고에<sup>20,21)</sup> 합당하게 25 mg/ml 이상의 PC<sub>20</sub>을 나타낸 8명 중 6명에서는 검사 전 수개월동안 cromolyn sodium을 투여받았던 환자들이었다. 위와 같은 대상환자의 선택에도 불구하고 20명에서는 MRP를 구할수 없었는데, 이들 중 일부에서는 FEV<sub>1</sub>의 50% 이상 저하시점에서 고원(plateau)을 형성할 가능성도 있으나, 50% 이상의 폐기능 저하는 실행하기에 위험하였으므로 50% 이상이 되는 시점에서는 methacholine 흡입을 중단하고 이 시점의 FEV<sub>1</sub>의 저하를 MAN으로 설정하였다.

운동후후 폐기능이 최대 감소하는 시간은 각 보고에 따라 약간의 차이를 보이지만 운동후 5~10분 사이가 대부분인데<sup>22,23)</sup>, 본 연구에서는 5분에서 최저치를 기록하는 예가 가장 많았고 일부에서는 8분등을 기록하여 유사한 결과를 나타내었다. 본 연구에서는 운동유

발후 폐기능의 변화를 FEV<sub>1</sub>의 10%와 20%저하를 기준으로 (-)EIB, (±)EIB, (+)EIB로 구분하였다. 일반적으로 FEV<sub>1</sub>의 경우 15%저하를 기준으로 삼아 EIB의 유무를 판단하는 것이 통례이나<sup>7)</sup>, 일부는 20%를 기준으로 하는 보고도 있으며<sup>24)</sup>, 본 연구는 EIB의 단계에 따라 PC<sub>20</sub>이나 MRP의 변화가 있는지를 알아보고자 하는 의도로서 3단계로 구분하였다.

EIB와 Methacholine PC<sub>20</sub>와의 관련성은 여러 저자들에게 의해 보고되어 왔다. Kivilog<sup>14)</sup>은 EIB와 methacholine에 대한 민감도와는 유의한 상관 관계가 있다고 보고하였으며 Chatham 등<sup>15)</sup>은 EIB가 histamine에 대한 반응보다는 methacholine에 대한 반응과 더 유의한 상관 관계를 보인다고 보고하였다. 또한 EIB와 methacholine에 대한 반응을 비교하여 보면 EIB보다는 methacholine유발시험이 천식을 진단하는데 있어 더 예민하다고 알려져 있다<sup>14,25)</sup>. 본 연구에서도 (+)EIB인 군에서의 PC<sub>20</sub>은 (-)EIB인 군에서의 것보다 유의하게 낮았고, 전체 대상환자에서의 EIB의 정도와 PC<sub>20</sub>은 유의하게 상관관계를 나타내었고, methacholine유발시험 양성(PC<sub>20</sub><25mg/ml)이 56명 중 48명에서 보이고, EIB의 양성기준을 15%로 잡을때 EIB양성이 56명중 33명에서 나타나서 다른 연구들의 결과와 일치하였다.

NSBR의 또 다른 요소인 MAN은 고농도의 자극에 노출되었을때 기도가 폐쇄될 수 있는 범위를 가리키는 것으로 정상인에서는 비교적 적은 기도 폐쇄의 상태에서 MRP가 형성되는데 반해<sup>9,26)</sup>, 천식환자에서는 심한 기도폐쇄의 상태에서 MRP가 형성되거나 고원이 형성되지 않는다<sup>9)</sup>. 모형연구<sup>27)</sup>와 실험적 증거<sup>28)</sup>에 의하면 NSBR의 민감도 증가와 MAN의 증가는 최소한 일부분에서 서로 다른 병태생리학적 이상을 반영하는 것으로 생각된다. 즉 민감도의 증가는 기관지 근육 수축의 자극 증가, 예를 들어 염증성 매개체 자체 혹은 활성도의 증가, 또는 이상 자율신경계 조절 등과 연관되어 있는 것으로 생각되고<sup>29)</sup>, MAN은 기관지 근육의 수축성(contractility), 근육에 탄성(elastic) 혹은 점성(viscous) 부하(load), 점막하층의 두께등에 의해 결정되는 것으로 생각된다<sup>27,30)</sup>.

따라서 EIB의 정도와 MAN과의 관련성은, PC<sub>20</sub>과의 관련성과는 따로 추구해야 할 과제이다. 본 연구에서

MRP 형성은 (-)EIB인 군은 17명의 전부, (±)EIB인 군은 13명 중 8명에서, (+)EIB인 군은 26명 중 11명에서 나타났다((+) EIB vs (-) EIB,  $p<0.05$ ).

이들 36명에서 MRP 정도와 EIB 정도의 관련성은 유의한 상관 관계( $r=0.355$ ,  $p<0.05$ : 제시 안함)를 보였다. 그러나 대다수의 (+)EIB인 환자와 일부의 (±)EIB 환자에서 MRP형성을 하지 않았기 때문에 EIB의 전체 분포와 MAN의 관련성을 알아보기 위해서는 최대 반응치를 포함하는 것이 더 합리적이라 생각되었다. EIB의 정도와 MAN의 정도는 더 확연한 상관관계( $r=0.546$ ,  $p<0.01$ )를 보였다.

이와 같이 EIB의 정도는 methacholine의 민감도 뿐만 아니라 MAN의 정도와 밀접한 상관성을 가지고 있었다. 이같은 결과는 NSBR의 두가지 요소가, 비록 서로 다른 기전이지만, 운동에 대한 반응을 결정하는 요인으로 중요하게 작용함을 암시한다.

본 연구의 결과는 지금까지 논란이 되고 있는 EIB의 발생기전과 연관시켜 볼 때 시사하는 바가 있다. 즉 EIB의 발생은 첫째로, 기도 점막의 수분 증발이나 열 손실로 인한 기도점막의 삼투성의 증가에 따라 화학매개체의 방출로 인한 기관지 수축으로 설명되거나<sup>31,32)</sup>, 둘째로, McFadden에 의해 주장된 바와 같이 운동후 기도가 빠른 재충열(rewarming)되면서 천식환자의 과형성된 점막하 모세혈관이 투과성이 증가되고, 기도벽의 부종에 의해 나타나는 현상이라 설명되고 있다<sup>33,34)</sup>. 따라서 점막하층 두께가 MAN을 결정하는 요소중의 하나이고, MAN의 정도가 EIB의 정도와 밀접한 상관관계를 가진다는 소견은, EIB의 기전은 앞에 기술한 가설중 전자보다는 후자의 것이 더 타당하다 생각할 수 있다.

Macklem에 의해서 강조된 바와 같이 천식환자에서 NSBR의 평가에서 민감도의 변화보다는 MAN의 변화를 일으키는 요인 또는 이와 연관된 현상을 이해하는 것이 중요하다<sup>30,35)</sup>. 왜냐하면 MAN은 천식환자에서 기도가 얼마까지 폐쇄될 수 있는 지 하는 잠재성을 가리키고 천식증상의 정도가 주로 MAN에 의해 결정되기 때문이다. 따라서 methacholine이나 histamine 유발시험으로써 NSBR을 측정, 평가할때 PC<sub>20</sub> 뿐만 아니라 MRP 혹은 MAN의 측정, 평가가 중요시 되어야 하며,

향후 이에 대한 연구는 천식의 병태 생리에 대한 이해와 진단 및 치료를 향상시키는데 상당한 기여를 할 것이다.

## 요 약

**연구배경:** 운동유발성 천식은 운동에 의해서 기관지 수축이 나타나는 것으로, 일상생활에서 흔히 경험하는 천식발작의 형태로서, 특히 소아에서는 중요하다. 이러한 운동유발성 기관지 수축은 비특이적으로 발생한다는 점에서, 통상적으로 측정, 평가되는 histamine이나 metacholine에 의한 비특이적 기관지 반응도와 밀접한 관련을 생각할 수 있다. 비특이적 기관지 반응도 중 PC<sub>20</sub>으로 표시되는 기도 민감도는 운동유발성 기관지 수축의 정도와 비례하는 것이 밝혀져 있으나, 또 다른 요소인 최대 기도 협착의 정도와 운동유발성 기관지 수축(EIB)의 정도와의 연관성에 대해서는 연구된 바 없다.

**방법:** 56명의 천식 환자에서 고농도의 methacholine 유발시험에서의 PC<sub>20</sub>, 최대반응고원(MRP), 최대기도 협착(MAN)을 측정하고, 운동유발시험에서의 운동유발성 기관지수축을 측정하였다. 이들을 운동유발성 기관지 수축의 정도에 따라 3군으로 구분하여, 각군간의 PC<sub>20</sub>, MRP, MAN의 차이를 알아보고 전체 대상에서 운동유발성 기관지 수축의 정도와 PC<sub>20</sub>, MRP, MAN 각각과의 상관관계를 알아보았다.

### 결과:

1) 운동유발성 기관지 수축이 20% 이상인(+) EIB군의 PC<sub>20</sub>은, 10% 이하인 (-)EIB의 PC<sub>20</sub>보다 유의하게 낮았다( $p < 0.01$ ).

2) 전체 대상에서 methacholine PC<sub>20</sub>의 log치는 운동유발성 기관지수축의 정도와 유의한 역비례 관계를 나타내었다( $r = -0.568$ ,  $p < 0.01$ ).

3) 전체 56명중 36명에서 MRP를 구할수 있었는데, 이들에서 MRP와 운동유발성 기관지 수축의 정도는 유의한 상관관계를 보였다( $r = 0.355$ ,  $p < 0.05$ ).

4) (+)EIB인 군의 MAN은 (-)EIB군의 MAN보다 유의하게 높았다.

5) 전체 대상에서 MAN은 운동유발성 기관지 수축의 정도와 유의한 정비례 관계를 나타내었다( $r = 0.546$ ,  $p < 0.01$ ).

**결론:** 운동유발성 기관지 수축의 정도는 methacholine 유발검사로 측정된 PC<sub>20</sub>과 뿐만 아니라 MAN의 정도와 유의한 상관관계를 나타내었다. 이같은 결과는 비특이적 기관지 반응도를 결정하는 2가지 요소가, 비록 서로 다른 기전이지만, 운동에 대한 반응을 결정하는 요인으로 중요하게 작용함을 암시한다. 또한 NSBR을 평가할때 PC<sub>20</sub>뿐만 아니라 MRP 혹은 MAN의 측정이 가능한 포함되어야 할것이다.

## 참 고 문 헌

- 1) Hendrickson CD, Lynch JM, Gleeson K: Exercise-induced asthma: A clinical perspective. *Lung* **172**:1, 1993
- 2) McFadden ER Jr, Gilbert IA: Exercise-induced asthma. *N Engl J Med* **330**:1362, 1994
- 3) Bierman CW, Kawabori I, Pierson WE: Incidence of exercise-induced asthma in children. *Pediatrics* **56**:847, 1975
- 4) Anderson S, Tessier P, Smith CM, Malo JL: Part V, Nonspecific bronchial challenges, In Allegra L, Braga PC, Negro RD(Eds.) *Methods in Asthmology*, 1st Ed., p281, Berlin, Springer-Verlag, 1993
- 5) Boulet LP, Legris C, Turcotte H, Herbert J: Prevalence and characteristics of late asthmatic responses to exercise. *J Allergy Clin Immunol* **80**:655, 1987
- 6) Speelberg B, Panis EAH, Bijl D, Van Herwaarden CLA, Bruynzeel PLB: Late asthmatic responses after exercise challenge are reproducible. *J Allergy Clin Immunol* **87**:1128, 1991
- 7) Bar-Yishay E, Godfrey S: Chapter 47, Exercise-induced asthma, In Weiss EB, Stein MS(Eds.) *Bronchial Asthma. Mechanism and Therapeutics*, 3rd Ed., p 612, Boston, Little, Brown and Co,



- 1993
- 8) Sheffer AL: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. I. Definition and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* **88**:427, 1991
  - 9) Woolcock AJ, Salome CM, Yan K: The shape of the dose-response curve to histamine in the asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* **130**:71, 1984
  - 10) Sterk PJ, Timmers MC, Dijkman JH: Maximal airway narrowing in humans in vivo. Histamine compared with methacholine. *Am Rev Respir Dis* **134**:714, 1986
  - 11) Sterk PJ, Bel EH: The shape of the dose-response curve to bronchoconstrictor agents in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* **143**:1433, 1991
  - 12) Bel EH, Timmers MC, Zwinderman AH, Dijkman JH, Sterk PJ: The effect of inhaled corticosteroids on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in atopic asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* **143**:109, 1991
  - 13) Sont JK, Bel EH, Dijkman JH, Sterk PJ: The long-term effect of nedocromil sodium on the maximal degree of airway narrowing to methacholine in atopic asthmatic subjects. *Clin Exp Allergy* **22**:554, 1991
  - 14) Kivilog J: The correlation between exercise-induced bronchoconstriction and bronchial methacholine sensitivity in asthma. *Pediatrics* **56**:908, 1975
  - 15) Chatham M, Bleeker ER, Smith PL, Rosenthal RR, Mason P, Norman PS: A comparison of histamine, methacholine and exercise reactivity in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* **126**:235, 1982
  - 16) American Thoracic Society: Definition and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* **85**:762, 1962
  - 17) 윤 경애, 임 형석, 고 영률, 김 현: 우리나라 학동기 아동의 폐기능 검사 추정 정상치. *소아과* **36**:25, 1993
  - 18) Chai H, Farr RS, Froelich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer L, Spector SL, Townley RG: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* **56**:323, 1975
  - 19) Heaton RW, Gilett MK, Snashall PD: Morning-evening changes in airway responsiveness to methacholine in normal and asthmatic subjects: Analysis using partial flow volume curves. *Thorax* **43**:727, 1988
  - 20) Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR: Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* **2**:675, 1982
  - 21) Kerrebijn KF, van Essen-Zandvliet EEM, Neijens HJ: Effect of long-term treatment with inhaled corticosteroids and beta-agonists on the bronchial responsiveness in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* **79**:653, 1987
  - 22) Godfrey S, Silverman M, Anderson SD: The use of treadmill for assessing exercise-induced asthma and the effect of varying severity and duration of exercise. *Pediatrics* **56**:893, 1975
  - 23) Eggleston PA: The cycloergometer as a system for studying exercise-induced asthma. *Pediatrics* **56**:899, 1975
  - 24) Lin CC, Wu JL, Huang WC, Lin CY: A bronchial response comparison of exercise and methacholine in asthmatic subjects. *J Asthma* **28**:31, 1991
  - 25) Mellis CM, Kattan M, Keens TG, Levison H: Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* **117**:911, 1978
  - 26) Sterk PJ, Daniel EE, Zamel N, Hargreave FE: Limited bronchoconstriction to methacholine

- using partial flow-volume curves in nonasthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* **132**:272, 1985.
- 27) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD: Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* **133**: 1171, 1986
- 28) Sterk PJ, Bel EH: Bronchial hyperresponsiveness: the need for a distinction between hypersensitivity and excessive airway narrowing. *Eur Respir J* **2**:267, 1989
- 30) Macklem PT: A hypothesis linking bronchial hyperreactivity and airway inflammation: implications for therapy. *Ann Allergy* **64**:113, 1990
- 31) Lee TH, Assoufi BK, Kay AB: The link between exercise, respiratory heat exchange, and the mast cells in bronchial asthma. *Lancet* **1**:520, 1983
- 32) Finnerty JP, Holgate ST: Evidence for the roles of histamine and prostaglandins as mediators in exercise-induced asthma: the inhibitory effect of terfenadine and flurbiprofen alone and in combination. *Eur Respir J* **3**:540,1990
- 33) McFadden ER Jr: Exercise-induced asthma: assessment of current etiologic concepts. *Chest* **91**: 151, 1987
- 34) McFadden ER Jr: Hypothesis: exercise-induced asthma as a vascular phenomenon. *Lancet* **335**: 880, 1990
- 35) Macklem PT: The clinical relevance of respiratory muscle research. *Am Rev Respir Dis* **134**: 812, 1986
-