

□ 원 저 □

기관지 반응성의 임상적 의의 및 메타콜린으로 유도된 천식 발작시 폐기능 변화와의 관계

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

류연주, 최영주, 곽재진, 이지아, 남승현, 박창한, 천선희

= Abstract =

Clinical Impact of Bronchial Reactivity and Its Relationship with Changes of Pulmonary Function After Asthmatic Attack Induced by Methacholine

Yon Ju Ryu, M.D., Young Ju Choi, M.D., Jae Jin Kwak, M.D.,
Ji A Lee, M.D., Seung Hyun Nam, M.D., Chang Han Park, M.D., Seon Hee Cheon, M.D.

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

Background : Bronchial reactivity is known to be a component of airway hyperresponsiveness, a cardinal feature of asthma, with bronchial sensitivity, and is increments in response to induced doses of bronchoconstrictors as manifested by the steepest slope of the dose-response curve. However, there is some controversy regarding methods of measuring bronchial reactivity and clinical impact of such measurements. The purpose of this study was to evaluate the clinical significance and assess the clinical use by analyzing the relationship of the bronchial sensitivity, the clinical severity and the changes in pulmonary function with bronchial reactivity.

Method : A total of 116 subjects underwent a methacholine bronchial provocation test. They were divided into 3 groups : mild intermittent, mild persistent, moderate and cough asthma. Severe patients were excluded. Methacholine PC20 was determined from the log dose-response curve and PC40 was determined by one more dose inhalation after PC20. The steepest slope of log dose-response curve, connecting PC20 with PC40, was used to calculate the bronchial reactivity. Body plethysmography and a single breath for the DLCO were done in 43 subjects before and after methacholine test.

Address for correspondence :

Seon Hee Cheon, M.D.

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University, College of Medicine,
70, Chongro 6-Ka, Chongro-ku, Seoul, 110-126, Korea

Phone : 02-760-5053 Fax : 02-760-5053 E-mail : shcheon@ewha.ac.kr

Results : The average bronchial reactivity was 38.0 in the mild intermittent group, 49.8 in the mild persistent group, 61.0 in the moderate group, and 41.1 in the cough asthma group. There was a weak negative correlation between PC20 and bronchial reactivity. A heightened bronchial reactivity tends to produce an increased clinical severity in patients with a similar bronchial sensitivity and basal spirometric pulmonary function. There were significant correlations between the bronchial reactivity and the initial pulmonary function before the methacholine test in the order of sGaw, Raw, FEV₁/FVC, MMFR. There were no correlations between the bronchial sensitivity and the % change in the pulmonary function parameters after the methacholine test. However, there were significant correlations between the bronchial reactivity and the PEF, FEV₁, DLCO.

Conclusion : There was weak significant negative correlation between the bronchial reactivity and the bronchial sensitivity, and the bronchial reactivity closely reflected the severity of the asthma. Accordingly, measuring both the bronchial sensitivity and the bronchial reactivity can be of assistance in assessing of the ongoing disease severity and in monitoring the effect of therapy. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2002, 52 : 24-36)

Key words : Bronchial asthma, Methacholine, Bronchial reactivity, Log dose-response curve

서 론

가역적 기도폐색성 질환인 기관지 천식은 천명을 동반한 호흡곤란의 증상이 있을 때는 병력 및 이학적 검사 소견만으로도 진단이 용이하나 문진상 천식이 의심되면서 진찰결과 정상 소견을 보이거나 흉부압박감, 기침 등의 비전형적인 증상을 호소할 경우 기관지 과민성(bronchial hyperresponsiveness)을 증명해야 판단이 가능하다. 기관지의 비특이적인 과민성은 천식환자들의 공통적인 특성으로 메타콜린, 히스타민, 세로토닌, bradykinin, prostaglandin F2 α 등의 약물과 운동, 과호흡, 냉기의 흡입, 먼지 등의 물리적 자극이 과민성 기도수축을 일으키고, 그 정도는 임상적 중증도 및 천식유발 약물의 투여량과도 관련이 있어, 이를 이용해서 약물에 의한 천식 유발검사가 천식 진단에 사용되고 있다^{1,2}.

메타콜린은 기관지 천식환자에서 정상인에 비해 100-1000배 예민하게 반응하며^{3,4}, 1940년대 중반 Tiffeneau 등⁵에 의해 처음으로 기관지 천식 진단에 도입된 이래 현재는 세계적으로 가장 널리 사용되고 있는 약물이다. 천식의 진단에서는 주어진 기도반응을 일으키기 시작하는데 필요한 기관지 수축제의 최소농

도를 기관지 감수성(bronchial sensitivity)이라 하며, FEV₁이 기저치보다 20% 이상 감소하는 메타콜린 농도인 PC20로 측정한다^{2,3,6}. 기관지 반응성(bronchial reactivity)은 기관지 수축제의 연속적 흡입에 따른 기도 수축반응의 증가로서 용량-반응곡선의 기울기로 표현되고, 기관지 감수성과 더불어 기관지 천식의 가장 중요한 특징인 기관지 과민성을 구성하는 요소로서 천식환자가 정상인과 구분되는 특징적인 차이점이다^{7,14-18}. 그러나, 기관지 반응성의 측정방법이나 임상적 유용성에 대해서 아직까지 정립된 이론이 없는 실정이다. 이제까지는 천식환자의 진단에 기관지 감수성만이 이용되어져왔으나 최근에는 기관지 반응성으로 천식의 진단 및 치료효과를 평가하려는 연구들이 시도되었으며⁷⁻¹⁴, 이는 천식환자들은 정상인에 비해 기관지 감수성보다 기관지 반응성이 더 특징적이며^{7,10,12-15}, 천식의 임상증상과 치료효과의 평가 등에서 감수성만을 지표로 하는 것은 충분치 못하다는 지적이 있어왔기 때문이다^{11,17-19}.

본 연구에서는 메타콜린 기관지 수축 유발검사를 받은 경증 및 중등증의 기관지 천식환자와 기침형 천식환자를 대상으로 기관지 감수성 및 기관지 반응성에 따른 임상증상의 중증도, 치료효과등과 메타콜린으로

유도된 천식발작시 폐기능 수치 변화와의 관계 등을 비교 분석하여 기관지 반응성의 임상적 유용성 및 의의를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 1998년 12월, 2000년 1월부터 12월까지 이대 부속 동대문병원 호흡기내과 외래로 내원하여 천식의 진단을 위한 메타콜린 천식유발 검사에서 양성판정을 받은 116명을 대상으로 하였으며, 이들 중 43명은 메타콜린 천식유도 전후에 spirometer, body plethysmography와 diffusion capacity를 측정하였다. 대상 환자 중에 남자는 57명, 여자가 59명으로 평균 연령은 40 ± 16 세 이었다.

천식의 중증도 분류는 천식의 치료 시작전 임상증상과 FEV₁ 혹은 PEF의 일중 변동치등을 고려한 National asthma education and prevention program (NIH publication, July, 1997)의 지침²⁰을 따랐다. 본 연구에서는 중증군을 제외한 경증 간헐성 55명, 경증 지속성 20명, 중등증 27명을 대상으로 하였고, 비교를 위해서 기침형 천식환자 14명을 포함하였다.

2. 방 법

1) 기관지 감수성의 측정

① Spirometer는 Sensor Medices 2100(USA)을 사용하여 Flow-volume 곡선을 구하고, 1초강제호기량(forced expiratory volume in 1 second; FEV₁), 강제 폐활량(forced vital capacity; FVC), 최고중간호기유속(maximal midexpiratory flow rate; MMFR), 최고호기유속(peak expiratory flow; PEF)을 측정하였다.

② AP50 Compressor(De villbiss, USA)와 20psi De vilbiss 646 Nebulizer를 이용하여 생리 식염수를 폐활량(vital capacity; VC)까지 5회 흡입

시키고 5분 경과후 측정된 FEV₁을 비교 기준으로 하여, 이미 만들어진 메타콜린 희석액을 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0mg/ml 순서대로 각각 5회씩 VC까지 흡입시키고 5분 경과후 FEV₁을 측정하여 FEV₁이 비교 기준치보다 20% 이상 감소하는 메타콜린 농도를 PC20로 하였다.

2) 기관지 반응성의 측정

① 대상환자의 메타콜린 PC20 농도가 8mg/ml이하로 양성이면, 메타콜린 농도를 1회 더 높여 흡입시켜 FEV₁을 측정하였고, log 용량-반응곡선을 얻었다. 19. 곡선의 형태는 기도의 수축반응이 PC20 이후로 급속히 둔화되어 두 개의 곡선을 이루는 경우(Fig. 1, B and C)와 자연스럽게 한 개의 곡선(Fig. 1, A)으로 이어지는 두 가지 유형을 보였으며, 각각 20명, 96명이었다. 이렇게 얻어진 log 용량-반응곡선에서 FEV₁이 비교 기준치보다 40% 감소한 PC40를 측정하였다¹⁹.

② 기관지 반응성은 log 용량-반응곡선에서 PC20와 PC40를 연결한 기울기로 측정했으며, 기울기를 구할 때 X축의 메타콜린 농도는 log값을 취하여 가감한 후 $\text{Slope} = 20 / (\log PC40 - \log PC20)$ 로 계산하였다¹⁹(Fig. 1).

3) Body plethysmography와 Diffusion capacity의 측정

총 대상환자 116명중에 43예를 대상으로 메타콜린 천식유발검사 전과 메타콜린 유발검사에서 양성반응이 관찰되면, 각각 spirometer로 측정한 폐기능외에, body plethysmography(Autobox 2800, sensor medics)와 single breath for DLCO를 시행하여, 폐활량(vital capacity; VC), 전폐기량(total lung capacity; TLC), 기능적 잔기량(functional residual capacity; FRC), 잔기량(residual volume; RV), 기도저항(airway resistance; Raw), sGaw(specific airway conductance), 폐확산능(diffusion capacity; DLCO)을 얻었다.

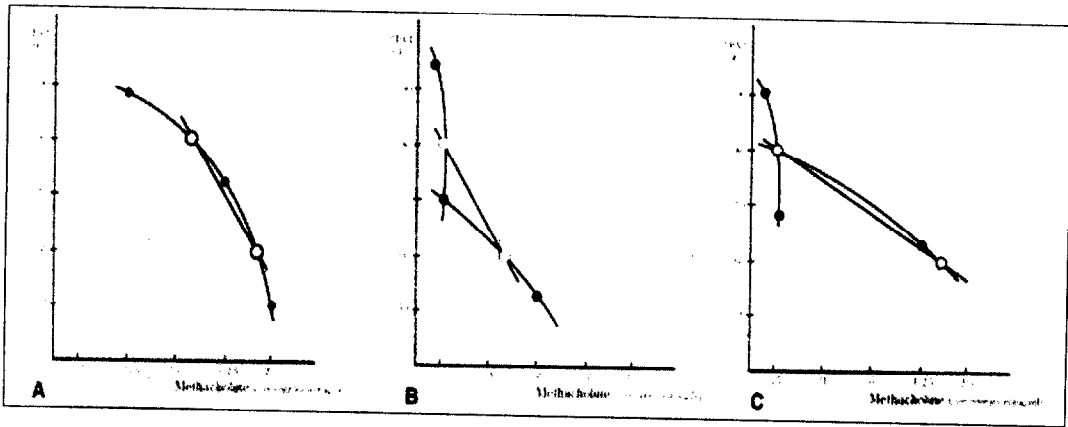


Fig. 1. Log dose-response curve and bronchial reactivity

Reactivity(slope) was calculated from the dose response regression line(●;closed circle means actual value, ○;open circle means presumptive value)

Table 1. Characteristics of patients and baseline spirometry according to asthma severity and cough asthma (n=116)

	Mild Intermittent (n=55)	Mild persistent (n=20)	Moderate (n=27)	Cough variant (n=14)
Age	37 ± 14	43 ± 16	42 ± 17	48 ± 15
Sex(M : F)	30 : 25	10 ± 10	13 : 14	4 : 10
FVC(L)	3.7 ± 0.86	3.5 ± 0.92	3.4 ± 0.86	3.1 ± 0.70
(%pred)	92 ± 11.9	89 ± 6.7	86 ± 13.6	91 ± 10.4
FEV ₁ (L/sec)	3.0 ± 0.81	2.8 ± 0.72	2.5 ± 0.71	2.5 ± 0.60
(%pred)	91 ± 12.1*	90 ± 10.1*	80 ± 10.0	93 ± 11.4*
FEV ₁ /FVC(%)	81 ± 9.1*	79 ± 8.4	75 ± 9.9	81 ± 4.7
MMFR(L/sec)	3.1 ± 1.41	2.6 ± 0.94	2.2 ± 0.98	2.6 ± 0.72
(%pred)	82 ± 28.2*	75 ± 23.8	60 ± 19.8	82 ± 18.8*
PEF(L/sec)	6.2 ± 2.01	5.8 ± 1.51	5.2 ± 1.83	5.5 ± 1.82
(%pred)	83 ± 19.2*	80 ± 12.9	71 ± 17.1	84 ± 16.5

*p < 0.05 compared to moderate group

4) 통계처리

통계처리는 SAS 통계 프로그램을 이용하여 분산분석, Student's t-test, Pearsons correlation coeffi-

cient의 방법을 이용하였고, 유의도(p value)는 0.05이하로 하였다.

Table 2. Methacholine PC20, PC40 and bronchial reactivity according to asthma severity and cough asthma(n=116)

	Mild intermittent (n=55)	Mild persistent (n=20)	Moderate (n=27)	Cough variant (n=14)
PC20(mg/ml)	1.41	1.15	0.56	1.86
LogPC20	0.15±0.461*	0.06±0.393	-0.23±0.363	0.37±0.467*
PC40(mg/ml)	5.75	3.02	1.21	7.24
LogPC40	0.76±0.521*	0.48±0.439	0.11±0.365	1.02±0.665*
Bronchial Reactivity	38.0±13.16*	49.8±9.77	61.0±13.16	41.1±24.6*

*p<0.05 when compared to the moderate group

결 과

1. 대상환자의 특성과 기본 폐기능 검사

각 군의 성별, 연령별 분포는 기침형 천식환자군에서 연령이 약간 높은 경향을 보이고, 여자가 남자의 두배 이상인 것을 제외하고 특별한 차이는 없었다. 폐기능 검사상 FEV₁은 기침형 천식군 93±11.4%, 경증 간헐성군 91±12.1%, 경증 지속성군 90±10.1%, 중등증군 80±10.0% 순으로 감소하였다. 또한, FVC, FEV₁/FVC, MMFR, PEF 등의 기저 폐기능도 중등증 천식에서 가장 낮았으며, 기침형 천식은 경증 간헐성군과 유사하였다(Table 1).

2. 기관지 감수성과 기관지 반응성

메타콜린 기관지 수축 유발검사에서 PC20는 기침형 천식군 1.86mg/ml, 경증 간헐성군 1.41mg/ml, 경증 지속성군 1.15mg/ml, 중등증 천식환자군 0.56mg/ml 이었고, PC40는 각각 7.24mg/ml, 5.75mg/ml, 3.02mg/ml, 1.21mg/ml이었다. PC20와 PC40 모두 천식의 중증도가 높을수록 수치가 낮았고, 기침형 천식환자에서 가장 높았다(p=0.005).

기관지 반응성은 경증 간헐성, 경증 지속성, 중등증

군의 순으로 각각 38.0±13.16, 49.8±9.77, 61.0±13.16이었으며, 천식의 중증도가 높을수록 곡선의 기울기가 급격해져 기관지 반응성이 더 컸다(p<0.0001). 기침형 천식은 41.1±24.60으로 경증 간헐성군과 유사하였다(Table 2).

3. 기관지 반응성 및 기관지 감수성의 임상적 경증도와의 관련성

메타콜린 PC20로 측정된 기관지 감수성과 log 용량-반응곡선의 기울기로 측정된 기관지 반응성은 경미한 역 상관관계를 보였으며(r=-0.34, p<0.01)(Fig. 2), 유사한 PC20값을 보이는 환자들에서도 기관지 반응성의 값은 다양하였다.

기관지 반응성과 천식의 임상적 중증도와의 관련성을 보기 위해서 68% 신뢰구간에서 +1SD를 벗어나는 기관지 반응성이 큰 15명을 A군, -1SD를 벗어나 기관지 반응성이 작은 16명을 B군으로 나누었다. 이 중에서 메타콜린 PC20를 기준으로 구분되는 천식의 중증도 분류상²¹⁾ 경증 천식의 시작 기준점인 PC20 2.0mg/ml 미만인 환자만을 대상으로 A에 속하는 11명을 I군, B에 속하는 13명의 환자들을 II군으로 분류하여 기저 폐기능과 임상적인 상태를 비교해 보았다(Table 3).

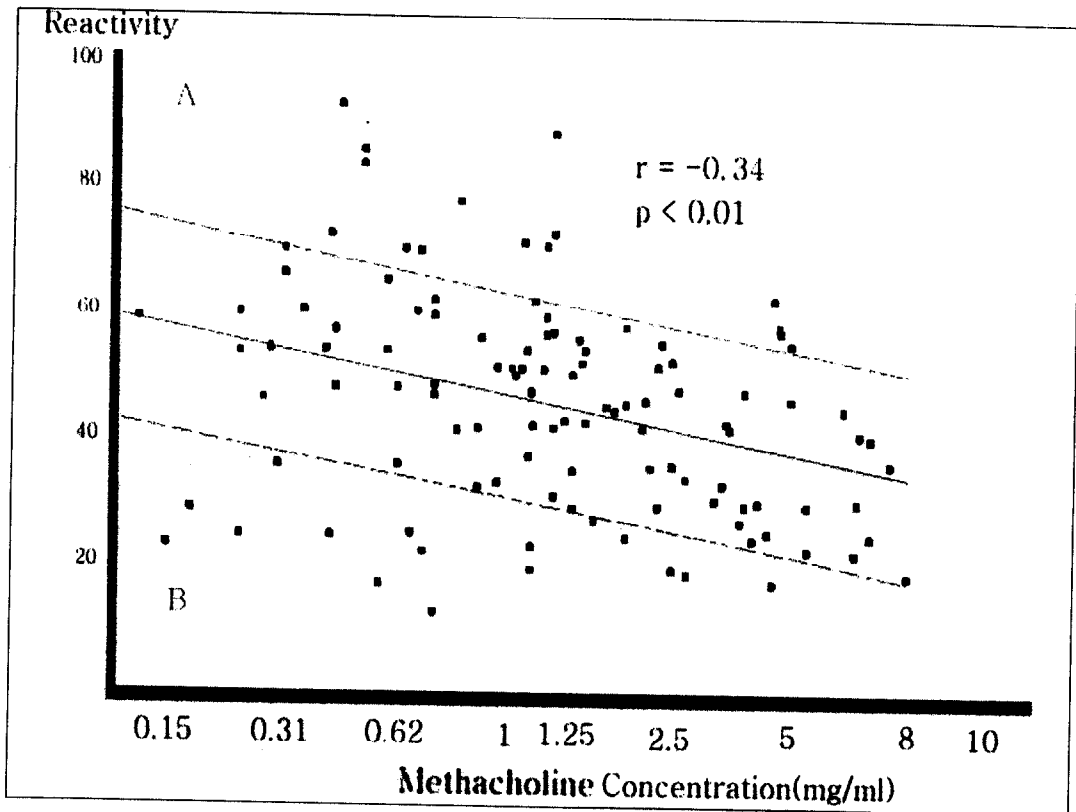


Fig. 2. Correlation between bronchial sensitivity and bronchial reactivity(n=116) Group A : reactivity > +1SD, Group B : reactivity < -1SD

기관지 반응성은 각각 78.0 ± 8.46 , 23.6 ± 5.71 로 현저한 차이를 보였고, 평균 연령과 남녀비율, 기저폐 기능 및 PC20는 유사하였으며, PC40는 각각 1.18, 3.94mg/ml로 그룹 I에 속하는 환자들이 유의하게 낮았다. 기관지 반응성이 높은 I군의 환자들은 천식의 중증도 분류상 중등중군이 8명, 경중 지속성이 1명, 기침형 천식이 2명이었고, 8명이 응급실과 입원치료 경험이 있으며 이중 2명은 각각 3회와 5회의 입원한 병력이 있었다. 또한, 11명 모두가 스테로이드 흡입 치료를 하고 있었으며 이들 중 4명은 경구 스테로이드 투약치료를 유지하는 중이었고, 매달 꾸준한 투약 중에도 간헐적인 증상의 악화를 보였다. 기관지 반응성이 낮은 II군에 속하는 환자들은 경중 간헐성군이 10명, 중등중군 1명, 기침형 천식이 2명으로 구성되었고 대개 증상이 악화될 때마다 간헐적인 투약을 받

은 환자들로 이들 중 4명만이 스테로이드 흡입치료를 받고 있었고 경구용 스테로이드 복용환자는 없었다. 13명중에 4명이 입원과 응급실 내원 병력이 있었다 (Table 3).

4. 메타콜린 천식유도 후의 폐기능 변화

메타콜린 천식유발검사 후에 spirometry, body plethysmography와 폐확산능(DLCO)을 측정한 43명의 환자에서 메타콜린으로 유도된 천식발작 후의 폐기능 변화량을 살펴보았다. 변화 값을 백분율로 비교했을 때, 폐기능 변화량의 크기는 Raw $129 \pm 74.8\%$, sGaw $-57 \pm 16.5\%$, MMFR $-41 \pm 12.7\%$, RV $36 \pm 18.4\%$, FEV₁ $-27 \pm 7.6\%$, PEF $-22 \pm 20.7\%$, FRC $19 \pm 18.1\%$, FVC $-17 \pm 8.6\%$, DLCO $-15 \pm$

Table 3. Differences of basal PFT and patient's characteristics between group I and II (Group I : Group A in patients with $PC20 \leq 2.0\text{mg/ml}$, Group II : Group B in patients with $PC20 \leq 2.0\text{mg/ml}$)

	Group II	Group II (n=13)
Age	39 ± 24	46 ± 15
Sex (M:F)	7 : 4	9 : 4
PC20	0.65	0.50
(LogPC20)	(-0.19 ± 0.227)	(-0.31 ± 0.378)
PC40	1.18	3.94
(LogPC40)	(0.07 ± 0.236*)	(0.60 ± 0.512)
Bronchial reactivity	78.0 ± 8.46*	23.6 ± 5.71
FVC(%pred)	90 ± 14.5	91 ± 11.3
FEV ₁ (%pred)	86 ± 11.7	89 ± 13.3
FEV ₁ /FVC(%)	78 ± 9.9	78 ± 8.7
MMFR(%pred)	69 ± 2.7	74 ± 30.1
PEF(%pred)	81 ± 7.2	80 ± 8.9
MI : MP : Mo : CV**	0 : 1 : 8 : 2	10 : 0 : 1 : 2
ER or Adm [‡]	8/11	4/13
Steroid(inhaler : oral)	11 : 4	4 : 0

*p < 0.01 comparing to group II

**MI : mild intermittent, MP : mild persistent, Mo : moderate, CV : cough variant

[‡]ER or Adm : admission to ER or Hospital

12.7%, TLC 3 ± 9.3% 순이었다. 기도 저항성을 나타내는 Raw와 기도내경(airway caliber)을 반영하는 sGaw를 비교해보면, 천식 발작 시에 Raw는 증가하고 sGaw는 감소하는 변화를 가장 크게 보여, 기관지 과민성을 특징으로 하는 기관지천식 발작 시에 가장 예민한 폐기능 수치로 나타났다. 반면에 TLC는 발작 후의 크기 변화를 거의 보이지 않았다.

5. 기관지 감수성 및 기관지 반응성과 기저 폐기능 변수와의 상관관계

메타콜린 천식유발검사 전후 spirometry, body plethysmography와 DLCO를 측정된 43명의 환자를 대상으로 기관지 감수성을 나타내는 메타콜린 PC20와 기저 폐기능과의 상관관계를 구한 결과 R 값이

Raw -0.60, sGaw 0.54, FEV₁/FVC 0.37, MMFR 0.33 순으로 유의한 상관관계가 있었고, 기관지 반응성과 기저 폐기능 변수와의 상관관계에서 sGaw -0.53, Raw 0.46, FEV₁/FVC -0.38, MMFR -0.35 순으로 유의한 상관관계가 있었다(p < 0.05). 기관지 반응성과 기관지 감수성에서 모두 sGaw, Raw와 중등도의 상관관계를 보였고, FEV₁/FVC, MMFR과는 경미한 상관관계를 보였다(Table 4).

6. 기관지 감수성 및 기관지 반응성과 메타콜린 천식 유도 후의 폐기능 변화량과 상관관계

메타콜린 천식유발검사 전후에 spirometry, body plethysmography와 DLCO를 측정된 43명의 환자들에서 기관지 감수성과 천식발작 후의 폐기능 변화

Table 4. Correlations of baseline PFT with bronchial sensitivity and bronchial reactivity (n=43)

Initial parameter	Bronchial sensitivity	Bronchial reactivity
FVC	-0.06	0.05
FEV ₁	0.15	-0.16
FEV ₁ /FVC	0.37*	-0.38*
PEF	0.13	0.35
MMFR	0.33*	-0.35*
TLC	-0.17	0.04
FRC	-0.09	0.08
RV	-0.27	0.21
RV/TLC	-0.22	0.18
DLCO	-0.06	-0.15
Raw	-0.60**	0.46*
sGaw	0.54**	-0.53**

*p<0.05, **p<0.001

Table 5. Correlations of % change of PFT with bronchial sensitivity and bronchial reactivity (n=43)

%change parameter	Bronchial sensitivity	Bronchial reactivity
FVC	0.04	-0.19
FEV ₁	0.21	-0.44*
PEF	0.23	-0.49*
MMFR	0.08	-0.21
TLC	0.04	-0.11
FRC	-0.10	0.15
RV	-0.15	-0.09
DLCO	-0.30	-0.31*
Raw	-0.01	0.04
sGaw	-0.06	-0.03

*p<0.05

(% change)간에는 유의한 상관관계를 보이는 변수가 없었으나, 기관지 반응성과 천식발작 후의 폐기능 변화량(% change)은 PEF, FEV₁과 중등도의 유의한 상관관계를 보였으며, DLCO는 경미한 상관관계를 보였다(p<0.05)(Table 5).

고 찰

기관지 수축 유발검사는 Curry등²²이 정주 및 흡입 히스타민과 메타콜린에 의한 기관지 수축을 보고하고, 1940년대 중반 프랑스에서 Tiffeneau등⁵에 의해 천

식의 진단검사에 공인된 이후 현재까지 천식의 진단 및 중증도 분류, 약효와 임상경과등의 판정에 널리 이용되고 있다. 기관지 수축 유발검사는 정상인과 구분되는 천식환자의 특징인 비특이적인 기관지 과민성을 이용한 것으로, 이 검사에 사용되는 여러 가지 약제들 중에서 메타콜린은 기관지 수축반응의 재현성, 95% 이상의 천식환자에서 양성반응을 볼 수 있는 범용성, 10분 이내 비교적 단기간의 작용시간과 안전성 등으로 세계적으로 가장 널리 사용되고 있다.

기관지 과민성은 수축 유발 약제의 투여량과 임상적 중증도와 깊은 관련이 있으며, 수축유발약제의 투여량과 기도 수축반응간의 상관정도로 용량-반응곡선이 만들어지는데, 수축반응의 정도는 FEV₁ 또는 sGaw로 측정하였다. 메타콜린에 의한 log 용량-반응곡선은 FEV₁이 기저치의 20% 감소하는 메타콜린 농도인 PC20로 표현되는 기관지 감수성과, PC20 이후의 곡선의 중간부분에 경사진 기울기로 측정되는 기관지 반응성, 그리고 수축제 용량을 증가시켜도 더 이상 수축반응이 일어나지 않아 최고의 반응점이 나타나는 plateau 현상으로 구성된다. 이때 정상인과 경증 및 중증등의 천식환자에서는 plateau를 볼 수 있으나 중증의 천식환자에서는 심한 급경사의 기울기를 보이며 plateau를 볼 수 없다^{4, 6, 7, 9, 23}. 따라서 본 연구에서는 중증의 천식환자는 제외하였다.

Orehek 등^{15, 16}이 용량-반응곡선의 기울기 개념을 기관지 반응성이라 정의한 이후, 정상인과 천식환자간의 용량-반응곡선을 비교한 연구들⁷⁻¹⁴을 통해 정상인이 천식환자에 비해 plateau 반응과 기울기 즉, 기관지 반응성이 유의하게 낮게 측정된다는 사실을 확인하였다. 임상증상과 PC20의 상관성을 보이는 연구결과²⁴가 있는 반면에, 몇몇 연구결과에서는 PC20와 천식환자의 임상증상의 중증도가 유의하지 않거나 기관지 반응성이 더 높은 관련성을 보여, 천식의 진단시 기관지 감수성만을 측정하는 것이 임상적으로 부족하다고 지적되고 있으며^{11, 17-19}, 천식환자들과 정상인을 비교해 보았을 때 PC20의 차이보다도 용량-반응곡선의 기울기 차이가 더 특징적이라는 보고들도 있다^{7, 10, 12-15}.

기관지 감수성과 기관지 반응성의 관계는 서로가 유의한 상관관계를 보이지 않는 독립적인 변수라는 보고^{15, 16}에서부터 강한 상관관계를 보인다^{14, 18}는 상반되는 보고들도 있으며, 기관지 반응성이 천식의 임상증상 중증도와 기도내경과 관련성이 없다는 주장¹¹도 있다. 본 연구결과에서는 두 요소 사이에 R값이 -0.34로 약한 역의 상관관계를 보였으며, 천식의 중증도별로 분류하여 비교했을 때에도 두 요소간에 약한 역상관관계를 보였다.

치료시작 전의 임상증상을 기준으로 한 천식의 분류시 증상의 경증도에 따라서 기관지 감수성과 기관지 반응성이 증가하는 통계적 유의성을 볼 수는 있었으나, 기관지 반응성과 임상적 중증도와의 관련성이 훨씬 더 큰 것으로 나타났다. 이러한 사실은 비슷한 기관지 감수성(PC20≤2.0mg/ml)을 보이는 환자들을 기관지 반응성의 차이를 보이는 I, II의 두 군으로 분류하여 비교한 결과에서 더 확실히 나타났다(Fig. 2, Table 3). 두 군의 입원 및 응급실 내원병력, 스테로이드 흡입과 경구 제제 유지치료 여부, 투약치료 중의 발작정도 및 치료효과등 임상경과를 비교해 보았을 때, 두 군간의 spirometer를 이용한 기저 폐기능이나 기관지 감수성의 차이 없이 기관지 반응성이 높은 군에서 임상경과가 확연하게 심한 경향을 보였다. 따라서, 기관지 반응성과 천식환자의 임상증상간의 관련성이 기관지 감수성과의 관련성보다 크며, 두요소가 보완적이면서도 동시에 독립적인 다른 경로를 통해 기관지 과민성을 구성할 것이라는 것을 추정할 수 있다.

다수의 연구결과에서 기관지 반응성은 천식환자에서 정상인과 비교했을 때 2-10배 이상으로 높게 측정되며 그 변이성은 2-11배이며 기관지 감수성은 정상인의 3-4배정도로 측정되고, 4-70배정도의 다양한 변이성을 보인다^{10, 15}. 기관지 과민반응의 기전은 기도 구경의 기저치 감소, 기관지 평활근의 비후 및 평활근 자체의 반응성의 변화, 자극에 따르는 기관지 점막 상피층의 손상등으로 설명되고 있고, 최근 가장 주목되고 있는 기전은 자율신경계 즉, 교감신경계와 부교감신경계 사이의 불균형에 의한 것으로 부교감신경의 자

국에 따른 반응도 증가 혹은 교감신경계의 베타수용체의 반응도가 감소되어 부교감신경계에 대한 길항작용의 소실로 설명된다^{2, 25}. 기관지 평활근의 비특이적인 자극에 의해 PC20에서 일단 기관지 수축반응이 시작되면, 다른 기전 혹은 같은 기전이 다른 양상으로 진행하여 역치농도보다 더 높은 농도가 되면 기관지 수축반응, 즉 용량-반응곡선의 기울기를 결정하게 된다는 것이다^{15, 16}. 이것을 뒷받침 해주는 사실로서는 베타아드레날린 수용체 차단제가 오직 기관지 감수성에만 관여하고 용량-반응곡선의 기울기에는 영향을 주지 않는 등 교감신경계는 기관지 감수성을 결정하며, 부교감 신경계는 미주신경계 긴장도와 미주신경 반사조에 의해 기관지 감수성과 기관지 반응성에 함께 영향을 준다고 한다^{15, 16}. 스테로이드는 기관지 반응성에만 관여한다는 보고와¹⁶, prostaglandin이 기관지 반응성에만 영향을 준다는 연구결과도 있다^{26, 27}.

기관지 감수성은 기관지 평활근의 약물 수용체 수의 증가와 안정시 외부자극에 의한 교감신경과 부교감신경계간의 자율신경계의 긴장도 등의 영향을 받는다. 이에 비해 기관지 반응성은 기관지 수축반응이 시작된 후에 기관지 내부 확장 기전에 의해 조정된다. 정상인에서는 기관지 평활근이 수축하면 보상기전으로 기관지 내부 수축성 긴장도가 이완되며, 동시에 기관지 확장물질이 분비된다. 그러나, 천식환자에서는 기관지 수축반응이 기도 과민 수용체를 자극하여 미주신경 양성 되먹이 기전에 의해 수축반응, 즉 기관지 반응성을 증가시킨다. 이 때, 기관지 수축성 긴장도를 제거하는 atropine 등을 투여하면 반사성 콜린성 효과를 조정하여 기울기가 감소되는 것을 볼 수 있다^{10, 28}. 천식환자에서 용량-반응곡선의 기울기인 기관지 반응성을 조정하는 정도를 비교하여 천식 치료제의 개발 및 효능 판정에 이용할 수 도 있을 것으로 생각된다.

메타콜린 기관지 수축 유발검사 전후의 폐기능의 변화 중 천식발작시 가장 큰 변화를 보이는 것은 기도저항의 증가와 기도내경을 대변하는 sGaw의 감소였고, 그 다음 기도폐색을 보이는 폐기능 수치로 나타났다. 기관지 평활근의 긴장도는 기도내경(airway cali-

ber)과 기도저항과의 관련성이 있다고 주장한 연구에서, 기도내경을 반영하는 폐기능 변수인 sGaw는 기관지 감수성인 PC20와는 유의성을 보이지 않고, 기관지 반응성 및 임상증상과 유의한 상관관계를 보였다^{10, 16}. 본 연구결과에서는 기관지 감수성과 기관지 반응성 모두에서 sGaw, Raw와 중증도의 상관관계를 보였고, FEV₁/FVC, MMFR과 경미한 상관관계를 보였다(Table 4). 또한, 기관지 반응성과 기저 폐기능 변수 중에서 기도내경(airway caliber)을 나타내는 sGaw가 가장 통계적으로 높은 유의성을 보여 기관지 반응성을 가장 잘 반영하는 지표임을 볼 수 있었다. 따라서, 기관지 반응성의 측정에 제한점이 있는 경우에 천식환자의 기저 sGaw의 측정이 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다.

메타콜린 천식유발검사에 의한 천식발작시 폐기능의 변화(%change)와 기관지 감수성 및 기관지 반응성과의 상관관계에서, 대상환자들의 폐기능 변화량은 기관지 감수성과는 통계적인 유의성을 찾아볼 수 없었으나, 기관지 반응성은 PEF, FEV₁와 중증도의 유의한 상관관계를 보였고, DLCO와는 경미한 상관관계를 보였다(Table 5). 천식환자의 호흡곤란, 천명음 등은 기도폐색 효과로 유발되는데 이러한 기도폐색을 간접적으로 알 수 있는 폐기능의 변화정도와 기관지 감수성과는 유의한 관계가 없었고, 오히려 기관지 반응성과 유의한 상관관계를 보여 천식환자의 임상증상 및 중증도는 기관지 감수성보다도 기관지 반응성과 더 유의한 상관관계가 있을 것으로 추정된다. 일반적으로 천식에서 폐확산능의 변화는 없으며 일부에서는 오히려 증가하는 양상을 보이거나²⁹, 메타콜린으로 천식을 유도한 본 연구에서는 천식발작시 $-15 \pm 12.7\%$ 로 감소하였고 이러한 감소가 기관지 반응성과 경미한 상관관계를 보였는데, 메타콜린에 의한 천식 유발시에는 자연증상 발현 천식과는 달리 기관지 염증에 의한 것은 미미하며 대부분 평활근의 수축에 의한 것으로, DLCO가 천식유발시 감소한 이유로는 메타콜린에 의한 기관지 수축으로 완전 폐쇄시 생기는 사강으로 인한 V/Q 불일치의 증가와 메타콜린에 의한 이차적인

혈관 평활근에 대한 수축으로 폐포의 혈류감소로 인한 이유 등을 생각해 볼 수 있다³⁰. 그러나 기관지 반응성과 DLCO의 감소정도간의 상관관계 해석은 보다 더 논의되어야 할 부분이다.

본 연구에서는 기관지 감수성과 기관지 반응성간에 통계적으로는 유의하나, 약한 역의 상관관계를 보이므로 기관지 과민성을 구성하는 두 성분간의 서로 다른 기전과 기본 병태생리가 있을 것으로 추정할 수 있고, 동시에 두 구성성분에 공통적으로 영향을 주는 요인이 있어 치료약제의 사용 결정 및 치료경과등에 고려 할 점으로 생각된다. 따라서 현재 주로 이용하고 있는 기관지 감수성만을 이용한 천식의 진단에 기관지 반응성을 함께 측정하면 천식의 임상증상과 치료경과 및 약제의 치료효과 판정 등에 보다 더 객관적이며 신뢰할 수 있는 지표를 얻을 수 있고, 기관지 반응성을 측정하지 못할 때에는 기관지 반응성을 가장 잘 반영하는 폐기능 변수인 sGaw의 측정이 도움이 될 것으로 생각된다. 그러나, 반응성의 크기에 따른 중증도 분류의 기준점과 해석 및 임상적 이용에 대한 연구가 더욱 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

기관지 반응성은 기관지 수축제의 연속적인 흡입에 따르는 기도 수축반응의 증가로서 용량-반응곡선의 기울기로 표현되고 기관지 감수성과 더불어 기관지 천식의 가장 중요한 특징인 기관지 과민성을 구성하는 요소이다. 그러나 일반적으로 기관지 수축 유발 검사 시에는 기관지 감수성만을 측정하고 있으며, 기관지 반응성에 대해서는 아직까지 정립된 이론이 없다. 이에 본 연구에서는 기관지 감수성과 기관지 반응성의 관계와 임상증상과의 관련성, 치료경과 및 폐기능 변화와의 관계를 비교 분석하여 기관지 반응성의 임상적 유용성 및 의의를 밝히고자 하였다.

대상 및 방법 :

천식의 중증도 분류에서 중증군을 제외한 경증 간헐

성, 경증 지속성, 중등증의 천식 환자들과 기침형 천식환자, 총 116명을 대상으로 하였다.

모든 환자에서 기저 메타콜린 천식유발검사로 FEV₁이 비교 기준치보다 20% 이상 감소하는 메타콜린 PC20에 도달하면, 메타콜린 농도를 1회 더 높여 흡입시켜 FEV₁을 측정하여, log 용량-반응곡선을 그려서 PC40를 구했고, PC20와 PC40를 연결한 기울기로 기관지 반응성을 측정했다. 이 중에 43예에서는 메타콜린 천식유발검사 전후에 body plethysmography와 single breath for DLCO를 시행하였다.

결 과 :

1) 기관지 반응성은 각각 경증 간헐성군 38.0 ± 18.16 , 경증 지속성군 49.8 ± 9.77 , 중등증군 61.0 ± 13.07 , 기침형 천식군에서 43.8 ± 3.73 이었다. 2) 기관지 감수성과 기관지 반응성은 경미한 역 상관관계를 보였다($r = -0.34, p < 0.01$). 3) 기저 폐기능이 유사하면서 기관지 감수성이 비슷한 환자들에서 기관지 반응성이 큰 군이 작은 군에 비하여 증상의 경중도와 임상경과가 심한 경향을 보였다. 4) 기저 폐기능과 기관지 반응성과는 sGaw, Raw, FEV₁/FVC, MMFR 순으로 유의한 상관관계를 보였다. 5) 메타콜린으로 유도한 천식 발작 후의 폐기능 변화량과 기관지 감수성 사이에는 유의한 관계를 찾아 볼 수 없었으나, 기관지 반응성은 PEF, FEV₁, DLCO 순으로 유의한 상관관계를 보였다($p < 0.05$).

결 론 :

기관지 반응성은 기관지 감수성과 경미한 역 상관관계를 보였으며, 기관지 감수성에 비하여 임상증상의 경중도와 더 관련이 컸다. 기관지 감수성은 메타콜린으로 유도한 천식발작시 폐기능의 변화정도와 유의한 상관성이 없었으나, 기관지 반응성은 메타콜린으로 유도한 기관지 폐색과 유의한 상관관계를 보였다. 따라서, 기관지 반응성과 기관지 감수성은 서로가 보완적이며 독립적인 기관지 과민성의 구성요소로서, 천식환자의 진단을 위한 메타콜린 천식 유발검사에 PC20와 함께 기관지 반응성을 측정하는 것이 환자의 임상적 평가와 치료경과 및 예후 판정에 도움이 될 것으로 생각

하며, 반응성을 측정하지 못하는 경우 sGaw의 측정이 도움이 될 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Harold S. Nelson. Asthma guidelines and outcomes, Allergy, Principles & Practices, 5th edition, St. Louise, Mosby;1998. p.927.
2. Paul M.O'Byrne. Airway hyperresponsiveness, Allergy, Principles & Practices, 5th edition, St. Louise, Mosby;1998. p.859-64.
3. R.G. Townley, M.D. A.K. Bewtra, M.D., N.M. Nair, M.D., F.D. Brodkey, M.D., G.D. Watt, B.A., and K.M. Burke, B.S. Methacholine inhalation challenge studies. J. Allergy Clin immunol 1979; 64:569-74.
4. R.G. Townley, M.D., R.J. Hopp, D.O. Inhalation methods for the study of airway responsiveness. J. Allergy Clin immunol 1987;30:111-24.
5. Tiffeneau R, Beauvallet Epreuve. de bronchoconstriction et de bronchial par aerosol. Bull Acad Med 1945;129:165-8.
6. Russel J.Hopp et al. Interpretation of the results of methacholine inhalation tests, J. Allergy Clin immunol 1987;80:821-30.
7. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve in asthmatics and normal subjects. Am Rev Respir Dis 1984;130:71-5.
8. M. Badier, MD, C. Guillot, MD, and J.C. Dubus, MD. Bronchial challenge with Carbachol in 3-6year old children: Body plethysmography assessments. Pediatric Pulmonology 1999;27:117-23.
9. J.G.J.V. Aerts, J.M. Bogaard, S.E.Overbeek, A.F. M. Verbraak, P.Thio. Extrapolation of methacholine log-dose response curves with a cumulative Gaussian distribution function. Eur Respir J 1994;7:895-900.
10. K.F.Chung, B.Morgan, S.J.Keyes, and P.D. Snashall. Histamine Dose-response relationships in normal and asthmatic subjects. The Importance of Starting Airway Caliber. Am Rev Respir Dis 1982;126:849-54.
11. A.R. Rubinfeld and M.C.F. Pain. Relationship between Bronchial reactivity, Airway caliber, and severity of asthma. Am Rev Respir Dis 1977; 115:381-7.
12. Jean-Luc Malo, Andre Cartier, Line Pineau, Gilles Gagnon, and Richard R. Martin. Slope of the dose-response curve to inhaled histamine and methacholine and PC20 in subjects with symptoms of Airway hyperexcitability and in normal subjects. Am Rev Respir Dis 1985;132:644-7.
13. Shunsuke Suzuki, Munehiko Ishii, Hidetada Sasaki, and Tamotsu Takishima. The use of the dose-response curve in the assessment of normal and asymptomatic asthmatic patients. Annals of Allergy 1989;62:143-8.
14. Michael J Abramson, Nicholas A Saunders, Michael J Hensly. Analysis of bronchial reactivity in epidemiological studies. Thorax 1990;45:924-9.
15. Orehek J, Gayraud P, Smith AP, Grimaud C, Charpin J. Airway response to Carbachol in normal and asthmatic subjects. Distinction between bronchial sensitivity and reactivity. Am Rev Respir Dis 1977;115:937-43.
16. J. Orehek. The concept of airway "Sensitivity" and "Reactivity". Eur J Resp Dis 1983;131 (Suppl):27-48.
17. P. Deaut, A. Rachiele, RR. Martin, JL. Malo. Histamine dose-response curves in asthma reproducibility and sensitivity of different indices to assess response. Thorax 1983;38:516-22.
18. Cockcroft DW, Berscheid BA. Slope of the dose-

- response curve : usefulness in assessing bronchial response to inhaled histamine. *Thorax* 1983;38: 55-61.
19. 서기열, 장중현, 천선희. 기관지 천식환자에서 기관지 감수성과 기관지 반응성에 관한연구. 결핵 및 호흡기 질환 1998;45:341-50.
20. Lenfant C. Gloval initiative for asthma, Global strategy for asthma management and prevention. National institutes of health. ; 1995. p.93.
21. James E. Fish and Stephen P. Peters. Bronchial challenge testing. *Allergy, Principles & Practices*, 5th edition, St. Louise, Mosby; 1998. p.461.
22. Curry JJ. The action of histamine on the respiratory tract in normal and asthmatic subjects. *J Clin Invest* 1946;25:785-91.
23. A.N. Banik and S.T. Holgate. Problems and progress in measuring methacholine bronchial reactivity. *Clinical and Experimental Allergy* 1998;28 (Supple):15-19.
24. R. Britton, Peter G.J.Burney, Susan Chinn, A. Olia Papacosta, Anne E. Tattersfield. The Relation Between Change in Airway Reactivity and Change in Respiratory Symptoms and Medication in a Community study. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:530-534.
25. Malcolm K. Benson. Bronchial hyperreactivity. *Brit. J. Dis. Chest* 1975;69:227-39.
26. A.J. Woolcock, K Yan, C Salome. Methods for assessing bronchial reactivity. *Eur J Respir Dis* 1983;64:(Suppl 128):181-93.
27. Orehek, J., Douglas, J., and Bouhuys, A. Contractile responses of the guinea pig trachea in vitro : Modification by prostaglandin synthesis-inhibiting drugs. *J Phamacol Exp Ther* 1975;194: 554-64.
28. Kjell-Orvar Pegelow. Bronchial reactivity to inhaled histamine in asthmatic patients, before and after administration of atropine, phentolamine or disodium cromoglycate. *Acta Allergologica*, 1974;29:365-84.
29. Warren M.Gold, M.D. Pulmonary function testing, Diffusion, *Textbook of Respiratory Medicine*, 3rd edition, W.B. Saunders company,; 2000. p. 813-6.
30. 박중원, 홍천수. 경증 기관지 천식환자에서 Methacholine 흡입에 따른 Spirometer와 Bodyplethysmographic Parameter의 변화에 관한 연구. *대한내과학잡지* 1993;44:171-80.