



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학 석사학위 논문

메타콜린 기관지유발시험에  
음성 반응을 보인 천식 환자들의  
임상적 특징

아주대학교 대학원

의학과/의학전공

반가영

메타콜린 기관지유발시험에  
음성 반응을 보인 천식 환자들의

임상적 특징

지도교수 박 해 심

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함

2012년 8월

아 주 대 학 교 대 학 원

의학과/의학전공

반 가 영

# 반가영의 의학 석사학위 논문을

인준함

심사위원장

박 해 심 (서명)

심사위원

남 동 호 (서명)

심사위원

신 유 섭 (서명)

아 주 대 학 교 대 학 원

2012년 6월 22일

## 메타콜린 기관지유발시험에

### 음성 반응을 보인 천식 환자의 임상적 특징

메타콜린 기관지유발시험은 천식 환자에서 기도과민성을 확인하기 위해 널리 사용되는 방법이지만 몇가지 대규모 연구들에서 천식으로 진단된 환자들의 약 4분의 1에서 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보였다. 이에, 본 연구에서는 천식으로 진단된 환자 중에서 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성으로 확인된 환자의 빈도와 임상적 특성을 알아보았다. 본 연구는 18 세 이상이면서 2010 년 3 월부터 2011 년 2 월까지 아주대학병원 알레르기 내과 외래를 방문하여 알레르기 내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 118 명의 환자를 대상으로 하였고 이중 메타콜린 기관지유발시험 결과가 양성인 환자들은 I 군으로, 음성인 환자들은 II 군으로 나누었다. 한편, 2010 년 이전 본원에 내원하여 메타콜린 기관지 유발 시험 결과 음성인 천식으로 진단 후, 3 년 이상 추적 관찰 중인 15 명의 천식 환자를 III 군으로 하였다. 전체 118 명 중 26 명(22.0%)이 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성반응을 나타내었다. II 군에서 후기 발병(65.4%), 비아토피(42.1%), 과체중(47.4%)의 동반율이 I 군보다 유의하게 높았다((37%,  $P=0.013$ ; 19.6%,  $P=0.008$ ; 23.9%,  $P=0.008$ ). I 군과 II 군의 평균 FEV1 치와 기류 장애 정도를 나타내는 척도인 FEV1/FVC 나 MMEF 치는 두 군간 유의한 차이는 없었다(FEV1/FVC,

P=0.915;MMEF, P= 0.909).또한 천식의 악화로 병원에 입원하거나 응급실에 방문하거나 경구용 스테로이드를 복용한 환자의 비율도 두 군간에 차이는 없었다(P=0.139; P =0.485; P =0.243). III 군은 여자가 12 명(80%)이었으며 면역글로블린 G 아형 결핍증이 6 명(66.7%)에서 동반되었다. 알레르기 내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 반응은 22%에서 관찰되었다. 이들의 임상적 특성은 40 세 이후에 발생한 천식인 경우가 흔하였고, 비아토피성 그리고 과체중이 동반된 경우가 많았으며 이 환자 군에서 면역글로블린 G 아형 결핍증은 흔한 동반 질환이었다.

---

핵심어: 메타콜린 기관지유발시험, 천식, 진단

## 차례

국문요약.....	i
차례.....	iii
표차례.....	v
I. 서론.....	1
II. 연구대상 및 방법.....	3
A. ....	3
B. ....	4
1. ....	4
2. ....	4
3. ....	5
C. ....	6
III. 결과.....	7
A. ....	7
B. ....	8
C. ....	9
D. ....	11
IV. 고찰.....	13
V. 결론.....	19
참고문헌.....	20





Table 1. Clinical characteristics of the study subjects..... 7

Table 2. Pulmonary function test and laboratory findings of the study subjects..... 9

Table 3. Medication requirement of the study subjects..... 10

Table 4. Clinical characteristics of the group III study subjects..... 11



## 서론

전세계적으로 천식의 유병률은 지속적인 증가 추세를 보이고 있으며, 2004년 실시한 국내 조사에서 천식의 총 사회적 비용이 보건복지부 전체 예산의 48.4%에 이르고 2007년 통계청 자료에 의하면 천식을 포함한 하기도 질환에 의한 사망이 인구 10만 명당 15.3명으로 6번째 국내 주요 사망요인이다. 이러한 천식의 사회 경제적 부담은 특히 정확한 조기 진단의 부재로 인해 효과적인 치료가 되지 않았을 때 발생하며, 계획된 치료보다 천식의 악화로 인한 응급치료에서 더 많이 발생한다고 알려져 있다.

천식의 진단은 간헐적인 호흡곤란, 천명, 기침, 흉부 압박감과 같은 증상을 보일 때 임상적으로 의심하여 폐활량 측정기, 최고호기 유속기 등을 통해 기류제한의 정도를 객관적으로 평가하고 기도 폐쇄의 가역성, 변동률 및 기도과민성을 확인하여 확진 할 수 있다. 천식 환자에서 기도과민성을 확인하기 위해 메타콜린 기관지유발시험이 널리 사용되어 왔으며, 이 검사의 민감도가 높아(약 70%)(Sverrild et al., 2010) 음성일 경우 천식을 배제하는데 사용되기도 하였으나,(Cockcroft, 2010) 메타콜린 기관지유발시험 결과가 음성 반응이라고 해서 천식이 아니라고 과신할 수 없다.(Anderson and Brannan, 2011) 2009년 미국의 25개 지역에서 시행한 다 기관 임상시험에서 천식으로 의심되는 환자 375명을 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였는데, 58.4%가 음성 결과를 나타내었다.(Anderson et al., 2009) 2011년에는 미국의 지역사회 의사로부터 천식을 진단받았던 환자 304명을 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 실시한

결과, 27%가 음성 반응을 보였다고 보고하였다.(McGrath and Fahy, 2011) 이와 같이 대규모 연구들에서 천식으로 진단된 환자들의 4분의 1이상에서 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보였다는 것은 메타콜린 기관지유발검사를 천식 진단을 배제하는 기준으로 사용하는데 한계가 있음을 시사한다.(Anderson and Brannan, 2011)

이와 같이, 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성인 천식 환자들에 대한 연구는 그 비율이 보고되는 정도이며,(Choi et al., 2001; Han et al., 2007; Anderson et al., 2009; McGrath and Fahy, 2011) 병인기전이나 임상적 특성에 관한 연구는 국내외적으로 제한적이었다. 이에, 본 연구에서는 천식으로 진단된 환자 중에서 기도과민성을 평가하기 위한 검사법인 메타콜린 기관지유발시험 결과에 따라 양성 군과 음성 군으로 나눈 후, 그 빈도와 임상적 특성을 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

본 연구는 18세 이상이면서 2010년 3월부터 2011년 2월까지 내원하여 아주 대학병원 알레르기 내과 외래를 방문하여 알레르기 내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 118명의 환자를 대상으로 하였다. 이들에서 메타콜린 기관지유발시험을 시행한 결과 PC<sub>20</sub> 값(16 mg/ml)을 기준으로 I군과 II군으로 나누었다. 한편, 2010년 이전 본원에 내원하여 PC<sub>20</sub> 값이 16 mg/ml초과로 메타콜린 기관지 유발 시험 결과 음성인 천식으로 진단 후, 3년 이상 추적 관찰 중인 15명의 천식 환자를 III군으로 하였다.

천식의 진단은, 간헐적인 호흡곤란, 천명, 기침, 흉부 압박감과 같은 전형적인 증상을 가지고 있으면서 (1)속효성  $\beta_2$  확장제(Salbutamol 400  $\mu$ g)를 흡입하고 5분 후에 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)이 12% 이상 그리고 200 ml이상 증가한 경우 또는 (2)천식에 대한 약물 치료를 하면서 경과 관찰을 한 결과, 1년 이내에 FEV<sub>1</sub>이 12%이상 그리고 200 ml이상 증가한 경우(Han et al., 2007; Kim et al., 2010) 또는 (3)메타콜린 기관지유발시험에서 FEV<sub>1</sub>값이 기저치 보다 20%떨어졌을 때의 유발농도(PC<sub>20</sub>)가 16 mg/ml이하인 경우 중 한가지를 만족할 때 진단하였다. 단 울혈성 심부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 성대 기능 이상과 같은 동반질환이 있거나 메타콜린 기관지유발시험을 하지 않은 자는 제외하였다. 이 환자들의 의무기록을 통하여 나이, 성별, 발병 나이, 몸무게, 키, 흡연력, 알레르기비염, 결막염 및 아토피성 피부염과 같은

다른 알레르기성 질환의 동반 여부와 함께, 아토피 유무 및 천식 관련 검사 결과와 천식 악화로 인한 스테로이드 요구량 및 입원 또는 응급실 방문 과거력을 분석하였다. 40세 이후 발병한 천식을 후기 발병 천식으로 정하였다.(Hanania et al., 2011)

## 2. 연구 방법

### 1) 알레르기 피부 반응 검사와 아토피 판정

알레르기 피부 반응 검사는 국내 환경에서 흔한 알레르겐으로 알려진, 두 가지 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*), 주요 화분, 곰팡이 항원 등을 포함한 55종의 흔한 흡입성 항원(Bencard, Bretford, UK)에 대해 시행하였으며, 양성 대조액은 히스타민(1 mg/ml), 음성 대조액은 생리 식염수를 사용하였고 단일 검사자가 시행하였다. 대상환자는 적어도 3일 전부터 항히스타민제를 복용하지 않도록 하였다. 혈청 특이 IgE값 측정은 ImmunoCAP 시스템(Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하였고 0.35 KU/L 이상 상승되어 있는 경우 양성으로 판정하였다. 알레르기 피부 반응 검사에서 한가지 이상의 흡입성 항원에 양성 반응(히스타민 양성 대조군 팽진 직경에 대한 알레르겐 팽진 직경의  $\geq 1$ )을 보이거나 혈청 특이 IgE 치가 양성일 때 아토피로 정의하였다.

### 2) 폐기능 검사 및 객담 유도 검사

폐기능 검사는 Jaeger spirometer (Jaeger Pneumoscreen II/1; Epich Jaeger GmbH,

Hoechberg, Germany)를 이용하여 FEV<sub>1</sub>, FVC (forced vital capacity), FEV<sub>1</sub>/FVC, MMEF (maximum mid-expiratory flow)등을 확인 하였고, 기도 가역성은 속효성  $\beta_2$  확장제(Salbutamol 400  $\mu$ g)를 흡입하고 5분 후에 FEV<sub>1</sub>이 12%이상 증가하고 200 ml이상 증가한 경우로 정의 하였다.

메타콜린 기관지유발시험은 1999년 발표된 ATS (American Thoracic Society) 가이드 라인에 따라 검사결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제는 48시간 이상, 테오 필린은 24시간 이상, 지속성  $\beta_2$  항진제(LABA) 흡입은 24시간 이상, ipratropium은 12시간 이상, 속효성  $\beta_2$  항진제(SABA)는 8시간 이상 약물을 중단한 후 시행하였으며 FEV<sub>1</sub>이 생리식염수에 의한 대조 FEV<sub>1</sub>에 비해 20%이상 감소 되던가 또는 최대 메타콜린 농도(25 mg/ml) 까지 흡입한 후에 검사를 중단하였고 PC<sub>20</sub>이 16 mg/ml이하 일 때 양성 반응으로 정하였다.(Crapo et al., 2000)

객담 유도 검사는 이전 연구에서 기술된 대로 진행하였으며(Park et al., 1999) 객담 내 호산구가 3%이상(Porsbjerg et al., 2009)이거나 중성구가 65%이상 (Sukkar et al., 2012)일 때 양성으로 하였다.

### 3) 약물의 요구량 및 중증 천식 악화 판정

천식 치료를 위해 유지한 증상완화제인 SABA 및 질병조절제인 흡입 스테로이드와 지속성 흡입  $\beta_2$  항진제 복합제(ICS/LABA), 흡입 스테로이드(ICS), 류코트리엔 조절제(LTRA), 경구용 스테로이드의 요구량을 확인하였다. 중증 천식 악화는 이전에 보고된 바와 같이(Reddel et al., 2009) 천식의 악화로 전신 스

테로이드를 사용하거나, 입원 또는 응급실을 방문한 것으로 정의하였으며 천식의 악화로 경구용 스테로이드를 복용한 군은 1년 내에 2차례 이상 복용한 경우로 정의하였다.

### 3. 통계 분석

통계는 SPSS (ver. 16.0; SPSS Inc, Chicago, IL, USA)로 분석하였으며 두 군의 연속변수에 대한 평가는 independent sample t-tests, 비 연속 변수에 대한 평가는 *chi-square test* 법으로 시행하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우에 유의하다고 판단하였다.

## 결과

### 1. 연구 대상의 특성

천식으로 진단된 환자 118명 중 26명(22.0%)이 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성반응을 나타내었다. 전체 118명의 연령 분포는 19세에서 76세까지로 평균  $42.4 \pm 14.0$ 세였고 I군의 평균 연령은  $41.0 \pm 13.4$ 세로 II군의 평균 연령  $47.3 \pm 15.6$ 세 보다 통계적으로 유의하게 낮았다( $P=0.045$ ). 여자는 68명(57.6%)이었으며 I군과 II군 사이에 차이는 없었다( $P=0.261$ ). 평균 발병나이는  $37.2 \pm 15.5$ 세였고 후기 발병한 환자의 빈도는 51명(43.2%)이었으며, II군이 17명(65.4%)으로 I군(34명, 37%)에 비해 유의하게 높았다( $P=0.013$ ). 과체중은 36명(30.5%)에서 동반되었고 II군에서 14명(53.8%)으로 I군(22명, 23.9%)보다 유의하게 과체중 동반 비율이 높았다( $P=0.007$ ). 아토피 동반 환자는 88명(74.6%)이었으며, 그 빈도는 II군에서 I군에 비해 유의하게 낮았다(14명(53.8%) vs. 74명(80.4%),  $P=0.01$ ). 알레르기성 비염, 결막염 또는 아토피 피부염과 같은 알레르기 질환의 동반율은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

**Table 1. Clinical characteristics of the study subjects**

Characteristics	Total (n=118)	Group I (n=92)	Group II (n=26)	P value
Age (years)	$42.4 \pm 14$ (19-76)	$41.0 \pm 13.4$	$47.3 \pm 15.6$	0.045
Sex (female)	68(57.6)	50(54.3)	18(69.2)	0.261
Late onset asthma ( $\geq 40$ years)	51(43.2)	34(37)	17(65.4)	0.013
Overweight(BMI $\geq 25$ )	36(30.5)	22(23.9)	14(53.8)	0.007
Ever smoker	23(20)	20(22.5)	3(11.5)	0.275



Atopy	88(74.6)	74(80.4)	14(53.8)	0.010
Other allergic disease	108(91.5)	86(93.5)	22(84.6)	0.224
Occupational asthma	2(1.7)	2(2.2)	0	1.000

Other allergic disease = Allergic rhinitis or allergic conjunctivitis or atopic dermatitis;  
group I = PC20 ≤ 16 mg/ml; group II = PC20 > 16 mg/ml.

Data are presented as N(%) or Mean ± SD

*p*-value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test.

## 2. 폐기능 검사 및 혈액 검사

내원 당시 시행한 폐기능 검사의 평균 FEV<sub>1</sub> 값은 예측치의 86.7±19.8%였으며 82명(69.5%)이 예측치의 80% 이상으로 정상이었다. I군과 II군의 평균 FEV<sub>1</sub>치는 각각 예측치의 86.9±18.9% 와 85.9±23% 로 유의한 차이가 없었고(*P* =0.413), 기류 장애 정도를 나타내는 척도인 FEV<sub>1</sub>/FVC 나 MMEF 치도 두 군간 유의한 차이는 없었다(FEV<sub>1</sub>/FVC, *P*=0.915;MMEF, *P*= 0.909).

혈청 총 IgE치는 II군에서 142±221 KU/L 로 I군(516±837.9 KU/L)보다 유의하게 낮았으며(*P* <0.001) 두 가지 집먼지진드기 특이 IgE 수치의 양성률도 II군에서 낮았다(Dermatophagoides pteronyssinus, *P* <0.001;Dermatophagoides farinae, *P*= 0.005). 전체 대상 중 104명(88.1%)의 환자에서 객담 유도 검사를 시행하여 이 중 92명(88.5%)에서 적절한 검체를 얻었으며 유도객담 내 호산구 및 중성구 비율은 두 군간에 차이가 없었다(호산구수, *P*=0.211; 중성구수, *P*= 0.190). 또한 흉부 및 부비동 방사선 검사 소견에서 비정상 여부도 차이가 없었다(흉부 방사선, *P*=0.769; 부비동 방사선, *P*= 0.656) (Table 2).

**Table 2. Pulmonary function test and laboratory findings of the study subjects**

Characteristics	Total (n=118)	Group I (n=92)	Group II (n=26)	P value
<b>Pulmonary function test</b>				
FEV <sub>1</sub> (% Predicted)	86.7±19.8(34.8-125.8)	86.9±18.9	85.9±23	0.815
FVC (% Predicted)	86.8±17.4(34.6-125.5)	87.1±16.7	85.4±20	0.661
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	84.1±8.3(50.9-100)	84.1±8.1	83.9±8.9	0.915
MMEF (% Predicted)	71.5±26.8(12.7-129.9)	71.6±26.5	70.9±28.1	0.909
FEV <sub>1</sub> ≥80 (% Predicted)	82(69.5)	65(70.7)	17(65.4)	0.634
FEV <sub>1</sub> /FVC <70 (%)	5(4.2)	4(4.3)	1(3.8)	1.000
MMEF<70 (% Predicted)	55(46.6)	42(45.7)	13(50.0)	0.824
BD response	39(35.8)	28(33.7)	11(42.3)	0.485
<b>Laboratory findings</b>				
Total Ig E (KU/L)	433.6±762.1(0-5000)	516±837.9	142±221	0.001
D1≥0.35 (KU/L)	67(56.8)	60(65.2)	7(26.9)	0.001
D2≥0.35 (KU/L)	75(63.6)	65(70.7)	10(38.5)	0.005
Sputum eosinophil≥3(%)	33(35.9)	22(31.9)	11(47.8)	0.211
Sputum neutrophil≥65(%)	53(57.6)	37(53.6)	16(69.6)	0.227

FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; MMEF = maximum mid-expiratory flow; D1 = Dermatophagoides pteronyssinus; D2 = Dermatophagoides farina; group I = PC20 ≤ 16 mg/ml; group II = PC20 > 16 mg/ml.

Data are presented as N(%) or Mean ± SD

P-value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test.

### 3. 약물의 요구량 및 증증 천식 악화

메타콜린 기관지유발시험을 하기 전 ICS를 사용한 적이 없는 환자는 29명 (24.6%)이었으며, I군에서 25명(27.2%), II군에서 4명(15.4%) 으로 두 군간에 유의한 차이는 없었다( $P=0.304$ ). 질병조절제로 처방받은 약제는 ICS/LABA (96명, 81.4%), ICS (21명, 17.8%) 순의 빈도를 보였고, ICS/LABA를 처방 받은 환자의 비율은 II군에서 유의하게 낮았다(17명(65.4%) vs. 79명(85.9%),  $P=0.025$ ).

천식의 악화로 병원에 입원한 경험이 있는 환자는 21명(17.8%)이었으며 이 중 II군은 7명(26.9%), I군은 14명(15.2%)으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었고( $P=0.139$ ), 천식 악화로 응급실을 방문한 경험이 있는 환자도 두 군 간에 차이가 없었다(17명(18.5%) vs. 4명(15.4%),  $P=0.485$ ). 또한 천식 악화로 경구용 스테로이드를 복용한 환자의 비율도 두 군간의 차이는 없었다(29명(31.5%) vs. 12명(46.2%),  $P=0.243$ ) (Table 3).

**Table 3. Medication requirement of the study subjects**

Characteristics	Total (n=118)	Group I (n=92)	Group II (n=26)	<i>P</i> value
Steroid naïve before MCT	29(24.6)	25(27.2)	4(15.4)	0.304
Prescribed an ICS/LABA	96(81.4)	79(85.9)	17(65.4)	0.025
Prescribed an ICS	21(17.8)	13(14.1)	8(30.8)	0.078
Severe asthma exacerbation related care				
Hospitalization history	21(17.8)	14(15.2)	7(26.9)	0.139
Emergency room visit history	21(17.8)	17(18.5)	4(15.4)	0.485
Oral steroid burst( $\geq 2$ times/y)	41(34.7)	29(31.5)	12(46.2)	0.243

MCT = methacholine challenge test; ICS = inhaled corticosteroid; ICS/LABA = inhaled

corticosteroid and long acting  $\beta_2$  agonist; group I = PC20  $\leq$  16 mg/ml; group II = PC20 > 16 mg/ml.

Data are presented as N(%) or Mean  $\pm$  SD

*P*-value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test.

#### 4. III군의 임상적 특징

III군의 평균나이는 50.5 $\pm$ 14.1세였고 여자는 12명(80%)이었으며 평균 발병나이는 41.4 $\pm$ 14.5세였고 40세 이후 발병한 환자는 8명(53.3%)이었다. 평균 경과 관찰 기간은 약 6년이었으며, 과체중은 4명(26.7%)이었고 아토피는 6명(66.7%)이었으며, 면역글로불린 G 아형 결핍증이 6명(66.7%)에서 동반되었다. II군에 비해 III군에 여자가 차지하는 비율이 높았고 과체중 동반율은 낮았지만, 폐기능 검사에서 평균 FEV<sub>1</sub> 값은 예측치의 92.1 $\pm$ 11.8%이었으며 13명(86.7%)이 예측치의 80% 이상으로 정상 소견을 보였다. 대상환자 모두에서 FEV<sub>1</sub>/FVC 값은 70%이상이었으며, 천식의 악화로 병원에 입원하거나 응급실을 방문한 경험이 있는 환자는 모두 각각 6명(40%)이었으며 천식 악화로 경구용 스테로이드를 복용한 환자는 11명(73.3%)으로 II군보다 중증 천식 악화 빈도가 높았다. 중증 천식 악화를 보인 환자 중 12명 중 6명(50%)에서 면역글로불린 G 아형 결핍증이 동반되었다(Table 4).

**Table 4. Clinical characteristics of the group III study subjects**

Characteristics	N(%) or Mean $\pm$ SD
-----------------	-----------------------

Age	50.5±14.1(32-81)
Female(Sex)	12(80)
Late onset asthma(≥40y)	8(53.3)
Overweight(BMI≥25)	4(26.7)
Atopy	6(40.0)
Ig G subclass deficiency	6(66.7)
Pulmonary function test	
FEV <sub>1</sub> % Predicted	92.0±11.8
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	85.0±7.3
MMEF% Predicted	76.2±24.3
Severe asthma exacerbation related care	
Hospitalization history	6(40)
Emergency room visit history	6(40)
Oral steroid burst(≥2times/y)	11(73.3)

*P*-value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test.

## 고찰

본 연구에서 저자들은 천식으로 진단된 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보이는 환자수가 22%임을 확인하였다. 메타콜린 기관지유발시험은 민감도가 높아 천식 환자에서 기관지과민성 유무 및 중증도를 (Cockcroft et al., 1977; O'Byrne et al., 2009) 평가하기 위해 국내외적으로 널리 사용되어 왔다. 그러나 다양한 국내외 연구(Choi et al., 2001; Han et al., 2007; Anderson et al., 2009; McGrath and Fahy, 2011)에서 천식 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 반응을 나타내는 비율은 18.9-58.4% 정도로 보고하였는데 이러한 결과의 차이는 연구 대상의 선정 기준과 양성 반응을 정하는 PC<sub>20</sub>값의 기준치가 차이에 기인한 것으로 판단된다. 즉 McGrath 등(McGrath and Fahy, 2011)은 지역사회 의사로부터 과거에 천식을 진단받은 과거력이 있는 환자들을 대상으로 하여, ICS 사용 여부에 따라 PC<sub>20</sub>값을 8-16 mg/ml로 정하여 분석한 결과, 대상 환자의 27%가 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 소견을 보였으며, Anderson 등(Anderson et al., 2009)은 대상환자의 58.4%가 음성 반응을 보여 매우 높은 결과를 보고하였다. 이는 엄격한 진단 기준을 바탕으로 전문의가 진단한 천식 환자가 아닌, 임상적 증상을 호소한 천식 의심 환자를 연구 대상으로 등록한 결과에 기인한다. 한편, 국내 연구들(Choi et al., 2001; Han et al., 2007)에서는 전형적인 천식 증상과 함께 속효성  $\beta_2$  확장제 흡입 후 가역성 소견, 일정 기간 항염증제 치료 후 폐기능의 호전 여부, 운동 및 히스타민을 이용한 기관지유발시험 등을 통해 3차 대학병원에서 천식으로 진단받

은 환자를 대상으로 PC<sub>20</sub>값을 8-25 mg/ml 또는 25 mg/ml으로 다른 기준을 적용하였을 때 그 빈도가 각각 19.8-32.7%(Choi et al., 2001)와 18.9%(Han et al., 2007)로 보고하였다. 본 연구에서는 알레르기 내과 전문의로부터 전형적인 천식의 증상과 기도가역성 또는 PC<sub>20</sub>값을 16 mg/ml을 기준으로 22%로 보고하였고, 이제까지의 연구 결과들을 종합한 결과, 천식으로 진단된 환자들 중 약 20~30% 정도는 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 소견을 보일 수 있음을 알 수 있다. 따라서, 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보이더라도 천식의 진단을 배제하지 않고 환자의 증상, 자세한 병력 청취와 추가적인 검사를 통해 천식을 진단하는 노력이 필요하며, 메타콜린 기관지유발시험 음성군도 악화를 반복할 수 있어 장기적인 유지 치료와 관찰이 필요하다.

이번 연구에서는 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성을 보인 환자들의 특징을 살펴 보면, 첫째, 평균 연령 및 후기 발병( $\geq 40$ 세) 천식의 빈도가 유의하게 높았다. 기존 연구에서도 메타콜린 기관지유발시험 음성 군에서 대상자들의 평균 연령과 18세 이상에서 발병한 천식의 빈도가 유의하게 높았다고 보고하였다.(McGrath and Fahy, 2011) 기도과민성은 지속성 및 가변성의 두 가지 구성요소로 이루어져 있고, 이 중 지속성 기도과민성은 만성적인 기도 염증과 관련이 있어, 메타콜린과 같은 직접적인 자극에 의해 기도 수축이 잘 유발된다.(Cockcroft and Davis, 2006) 반면, 발병 기간이 짧은 소아 천식의 경우 메타콜린 기관지유발시험에서 음성을 나타내는 경우가 흔하다.(Cockcroft and Davis, 2009) 현재로는 그 기전을 명확하게 설명할 수

없으나, 40세 이상에 발병한 성인 천식 환자에서도 메타콜린 기관지 유발 시험에 반응하지 않는 천식 환자가 존재함을 확인하였다.

두 번째 임상적 특성으로 과체중의 비율이 높았다. 이는 두 군간 BMI에 차이가 없었다고 보고한 이전 연구와는 차이가 있었다.(McGrath and Fahy, 2011) 그 기전으로, 비만은 지방세포 조직에서 기원하는 여러 사이토카인(eg. TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, plasminogen activator inhibitor-1, vascular endothelial growth factor)과 adipokine (eg. Leptin, adiponectin)으로 전신적인 만성 염증상태를 나타내어 기도의 염증 및 과민성을 야기하고 천식의 경과에 영향을 미친다고 알려져 있다.(Shore and Fredberg, 2005; Shore, 2008, 2010) 하지만 비만이 기도과민성에 미치는 영향에 대해 현재까지 발표된 논문들은 다양한 결과를 보고하고 있으며 일관된 상관관계를 밝혀내지 못하고 있어(Beuther, 2010; Shore, 2010; Park et al., 2011) 메타콜린 기관지유발시험에서 음성을 보인 환자군의 과체중 비율이 높은 현상은, 기도과민증과는 다른 별개의 기전으로 비만이 천식 발병과 지속에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

세번째 특성으로, II군에서 아토피의 유병률이 낮았는데 이는 이전의 연구와는 차이가 있다(McGrath and Fahy, 2011). Han 등(Han et al., 2007)은 아토피가 있을 때 메타콜린 기도과민성을 보일 위험성이 1.6배로 증가하며, 특히 집먼지진드기 감작률은 기도과민성의 정도와 상관관계가 있다고 보고하였고, Liu 등(Liu et al., 2005)도 아토피와 기도과민성이 관련 있다고 주장하였다. 즉 메타콜린 기관지유발시험 음성을 나타낸 천식 환자의 50%



이상은 비아토피성 혹은 내인성 천식 환자와 유사한 기전에 의해 발생하는 것으로 생각된다. 또한 기류제한의 정도를 나타내는 지표( $FEV_1/FVC < 70\%$ ,  $MMEF < 70\%$ )나 천식의 악화 빈도와 스테로이드 복용력은 두 군간에 유의한 차이가 없었다. 즉 천식의 중증도를 평가하는 항목들 중 환자들의 증상, 폐기능 정도, 악화 빈도가 양 군 사이에 차이가 없었다. 그러나 3년 이상 장기간 추적 관찰이 가능하였던 III군 환자들의 임상적 특성을 보면, 면역글로불린 G 아강 결핍증 동반율이 높았는데 이는 반복적인 감염으로 인한 잦은 천식의 악화와 연관되기 때문에, 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 천식 환자의 일부에서 잦은 천식 악화를 호소하는 환자의 경우 면역결핍증 동반 유무를 확인해야 한다. 또한 III군에서 여자가 흔하였는데 Tam 등(Tam et al., 2011)은 천식 환자에서 여자의 빈도가 높으며 예후가 더 좋지 않은 이유를 여성호르몬 중 에스트로겐과 프로게스테론이 기도염증을 일으키는데 기여하기 때문이라고 하였고, Sood 등(Sood, 2010)은 BMI와 관련 없이 여자에게 고분자 형태의 adiponectin이 많아 이것이 천식의 병인기전에 관여할 것이라고 하였다. 그러나 이러한 호르몬들이 기관지과민성이 없는 천식 환자의 기전을 설명할 수 있는지에 대해서는 더 연구가 필요하다.

천식으로 진단된 환자들 중에서 메타콜린 기관지유발시험 결과, 음성 반응 결과를 나타내는데 대해 여러가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 천식의 이환 기간이 짧은 최근에 발생한 경우 알레르겐 노출이나 증상이 없으면 기도과민성은 정상화되는 것으로 알려져 있으나(Cockcroft and Davis, 2009; Cockcroft,

2010) 본 연구에서는 환자들은 전형적인 증상이 1년 이상의 지속적인 환자를 대상으로 하였으므로 해당되지 않는다. 또한 사용한 약물에 의한 위음성 가능성이 있다. ATS 가이드라인에서 메타콜린 기관지유발시험 전 LABA 사용의 중단은 권고하고 있으나 ICS 사용의 중단에 대해서는 통상적으로 추천하고 있지 않다.(Crapo et al., 2000) 하지만 ICS 사용이 기도과민성에 영향을 미친다는 몇몇 연구가 있어(Sovijarvi et al., 2003; Mehta et al., 2009) 본 연구에서는 이러한 약제를 충분한 기간 중단 후 검사를 시행하였으며, 또한 I군과 II 군간에 ICS 사용력에도 유의한 차이가 없어 약제에 의한 위음성 가능성은 매우 낮다. 마지막으로 메타콜린 기관지 유발 시험의 한계성이다. 이는 콜린성 약제에 대한 기도 수축력을 판단하는 검사로 다양한 면역학적, 비면역학적 기전에 의해 발생된 기도 염증에 의한 기도과민성을 평가하는데 한계점이 있을 수 있다. 향후 이러한 복합적인 기도과민성의 발생기전을 반영한 더 예민한 검사법 개발이 필요하리라 생각한다.

기도과민증을 평가하는 검사법은 두 가지로 크게 나뉜다. 기관지 자극제(eg. methacholine, histamine)가 기도 평활근 세포의 수용체에 직접 작용하여 기도를 수축시키는 방법과 간접 기관지 자극제(eg. AMP, mannitol, exercise) 노출에 따른 여러 매개체(eg. leukotriene, prostaglandin)와 사이토카인을 분비하여 기도 수축을 유도하는 방법이다.(Anderson and Brannan, 2011) 따라서 이러한 기전의 차이로 간접 기관지유발시험이 기도 염증을 더 잘 반영하며,(Cockcroft and Davis, 2009) 천식의 대표적인 두 특징인 기도 염증과 기도과민성의 관계를 잘 나타

낸다고 알려져 있다.(Anderson and Brannan, 2011) 본 연구에서 시행한 메타콜린 기관지유발시험은 전자에 속함으로 II군 환자들을 대상으로 간접 기관지 유발 시험(eg. AMP, mannitol)을 시행해 볼 수 있으나 지금까지 보고된 선행 연구에 의하면 이러한 간접법은 메타콜린 기관지유발시험에 비해 예민도가 낮고, 또한 메타콜린 기관지유발시험에 음성인 환자의 대부분에서 간접법 검사 결과도 음성을 나타낸 결과로 미루어 새로운 검사법의 개발이 필요하리라 생각한다.(Song et al., 2004; Anderson et al., 2009; Sverrild et al., 2010) 본 연구의 제한점은 단일기관, 횡단면 연구로 메타콜린 기관지유발시험 음성 환자 군의 특징에 대해서 분석한 결과로 향후 전향적인 다기관 연구가 필요하다.

## 결론

전형적인 증상을 주소로 내원하여 알레르기 내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 반응은 22%에서 관찰되었다. 이들의 임상적 특성은 40세 이후에 발생한 천식인 경우가 흔하였고, 비아토피성 그리고 과체중이 동반된 경우가 많았다. 반면 폐기능은 정상이지만, 천식의 악화 빈도는 메타콜린 기관지유발시험 결과 양성인 환자군과 유사하여, 양 군 모두에서 천식에 대한 유지 치료와 관리가 필요하다. 향후 이들의 기관지과민증을 평가할 수 검사법의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

## 참고문헌

1. <http://www.allergy.or.kr>.
2. <http://www.ginasthma.org>.
3. <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>.
4. Anderson SD, Brannan JD: Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 11: 46-52, 2011
5. Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS: Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 10, 2009
6. Beuther DA: Recent insight into obesity and asthma. *Curr Opin Pulm Med* 16: 64-70, 2010
7. Choi IS, Myoung BH, Koh YI, Jeong EM, Hong SN: Clinical evaluation of suspected asthma patients who underwent methacholine bronchoprovocation tests. *Chonnam Med J* 37: 211-218, 2001
8. Cockcroft D, Davis B: Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103: 363-370, 2009
9. Cockcroft D, Killian D, Mellon J, Hargreave F: Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Exp Allergy* 7: 235-243, 1977
10. Cockcroft DW: Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 138: 18S-24S, 2010
11. Cockcroft DW, Davis BE: Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 118: 551-559, 2006
12. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, MacIntyre NR, McKay RT, Wanger JS, Anderson SD, Cockcroft DW, Fish JE, Sterk PJ: 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* 161: 309-329, 2000
13. Han ER, Choi IS, Lee S, Cho YW: Airway hyperresponsiveness-related aeroallergens in suspected asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 27:

105-110, 2007

14. Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, Falsey AR, Mathur SK, Ramsdell JW, Rogers L, Stempel DA, Lima JJ, Fish JE, Wilson SR, Boyd C, Patel KV, Irvin CG, Yawn BP, Halm EA, Wasserman SI, Sands MF, Ershler WB, Ledford DK: Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs--a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol* 128: S4-24, 2011
15. Kim SS, Choi IS, Kim YJ, Kim CS, Han ER, Park DJ, Kim DE: Airway responsiveness to inhaled aspirin is influenced by airway hyperresponsiveness in asthmatic patients. *Korean J Intern Med* 25: 309-316, 2010
16. Liu SF, Lin MC, Chang HW: Relationship of allergic degree and PC20 level in adults with positive methacholine challenge test. *Respiration* 72: 612-616, 2005
17. McGrath KW, Fahy JV: Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma. *Clin Exp Allergy* 41: 46-51, 2011
18. Mehta V, Stokes JR, Berro A, Romero FA, Casale TB: Time-dependent effects of inhaled corticosteroids on lung function, bronchial hyperresponsiveness, and airway inflammation in asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103: 31-37, 2009
19. O'Byrne P, Gauvreau G, Brannan J: Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy* 39: 181-192, 2009
20. Park HS, Jung KS, Kim HY, Nahm DH, Kang KR: Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy* 29: 1395-1401, 1999
21. Park SY, Park JW, Oh YM, Rhee YK, Lee YM, Park YB, Lim SY: The association of obesity, airway hyperresponsiveness and atopy in chronic cough patients: results of a two-center study. *Tuberc Respir Dis* 71: 24-29, 2011
22. Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L, Backer V: Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma* 46: 606-612, 2009
23. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG: An official american thoracic

- society/european respiratory society statement: asthma control and exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 59-99, 2009
24. Shore SA: Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1087-1093, 2008
  25. Shore SA: Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol* 108: 735-743, 2010
  26. Shore SA, Fredberg JJ: Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 115: 925-927, 2005
  27. Song HJ, Chung JW, Choi JH, Suh CH, Nahm DH, Park HS: Clinical significance of bronchial hyperresponsiveness to adenosine 5-monophosphate in bronchial asthma. *Korean J Intern Med* 24: 299-304, 2004
  28. Sood A: Obesity, adipokines, and lung disease. *J Appl Physiol* 108: 744-753, 2010
  29. Sovijarvi AR, Haahtela T, Ekroos HJ, Lindqvist A, Saarinen A, Poussa T, Laitinen LA: Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax* 58: 500-504, 2003
  30. Sukkar MB, Wood LG, Tooze M, Simpson JL, McDonald V, Gibson P, Wark P: Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J* 39: 721-729, 2012
  31. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V: Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J Allergy Clin Immunol* 126: 952-958, 2010
  32. Tam A, Morrish D, Wadsworth S, Dorscheid D, Man SFP, Sin DD: The role of female hormones on lung function in chronic lung diseases. *BMC women's health* 11: 24, 2011

-ABSTRACT-

## **Clinical characteristics of asthmatics having negative results to methacholine bronchial challenge test**

Ga-Young Ban

Department of Allergy & Clinical Immunology,  
Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

(Supervised by Associate Professor Hae-Sim Park)

**Background:** Methacholine bronchial challenge test (MCT) is widely used to evaluate airway hyperresponsiveness in asthmatic patients, however some studies have reported a few asthmatics have negative results on MCT. We investigated the prevalence and clinical characteristics of this group.

**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of 118 subjects diagnosed as having asthma who visited Allergy Clinic of Ajou University Hospital from March, 2010 to February, 2011. They were divided into two groups according to the results of MCT: group I included patients with positive results, while group II included those with negative results. Among the asthmatic patients having negative results on MCT before 2010, if they had been monitored for more than 3 years, 15 asthmatic patients were enrolled and classified as group III.

**Results:** Of the 118 subjects, 26 (22.0%) showed negative results on MCT. The rate of late onset asthma (65.4%), non-atopy (42.1%) and overweight (47.4%) were higher in group II than in group I (37%,  $P=0.013$ ; 19.6%,  $P=0.008$ ; 23.9%,  $P=0.008$ ). The baseline



lung function and the frequency of severe asthma exacerbation were not significantly different between the two groups. Although there were no differences in clinical parameters between group II and III, Immunoglobulin G subclass deficiency was found in 6(66.7%) patients.

**Conclusion:** 22% of the asthmatic patients diagnosed by allergy specialists had negative results on MCT. It was suggested that late onset asthma, non-atopy and overweight were characteristic findings, and IgG subclass deficiency was a common co-morbid condition for this group.

---

**Key words:** Methacholine bronchial challenge test, Asthma, Diagnosis

