

## 메타콜린 기관지유발시험에 음성반응을 보인 천식 환자들의 임상적 특징

아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실

반가영 · 박혜린 · 황의경 · 예영민 · 신유섭 · 남동호 · 박해심

### Clinical Characteristics of Asthmatics Having Negative Results to Methacholine Bronchial Challenge Test

Ga-Young Ban, Hae-Lin Park, Eui-Kyung Hwang, Young-Min Ye, Yoo-Seob Shin, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

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

**Background:** The methacholine bronchial challenge test is widely used to evaluate airway hyperresponsiveness in asthmatics; however some studies have reported a few asthmatics have negative methacholine bronchial challenge test results. We investigated the prevalence and clinical characteristics of this group of patients.

**Methods:** We retrospectively analyzed the medical records of 118 patients diagnosed as having asthma who visited the Allergy Clinic of Ajou University Hospital between March 2010 and February 2011. Patients were divided into 2 groups according to the methacholine bronchial challenge test results: group I included those with positive results (group I, n=92) and those with negative results (group II, n=26).

**Results:** Of the 118 subjects, 26 (22.0%) showed negative methacholine bronchial challenge test results. The rates 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%,  $P=0.008$ ; and 23.9%,  $P=0.008$ ). The baseline lung function and the frequency of severe asthma exacerbation were not significantly different between the 2 groups.

**Conclusion:** In this study, 22% of the asthmatic patients diagnosed by allergy specialists had negative methacholine bronchial challenge test results. It is suggested that late-onset asthma, non-atopy and overweight may be characteristic findings. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2012; 32:152-158)

**Key words:** Methacholine; Asthma; Diagnosis

## 서 론

전 세계적으로 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 하기도질환에 의한 사망이 인구 10만 명당 15.3명으로 6번째 국내 주요 사망요인이다.<sup>1)</sup> 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.<sup>1,2)</sup>

책임저자 : 박해심, 수원시 영통구 월드컵로 164  
아주대학교병원 알레르기내과, 우: 442-721  
Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154  
E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2012년 4월 19일, 심사일: 2012년 6월 19일  
게재확정일: 2012년 6월 22일

Copyright © 2012 The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

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 진단할 수 있다.<sup>1,2)</sup> 천식 환자에서 기도과민성을 확인하기 위해 메타콜린 기관지유발시험이 널리 사용되어 왔으며, 이 검사의 민감도가 약 70%로 높아<sup>3)</sup> 음성일 경우 천식을 배제하는 데 사용되기도 하였으나,<sup>2,4)</sup> 메타콜린 기관지유발시험 결과가 음성반응이라고 해서 천식이 아니라고 과신할 수 없다.<sup>5)</sup> 2009년 미국의 25개 지역에서 시행한 다기관 임상시험에서 천식으로 의심되는 환자 375명을 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였는데, 58.4%가 음성 결과를 나타내었다.<sup>6)</sup> 2011년에는 미국의 지역사회 의사로부터 천식을 진단받았던 환자 304명을 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 실시한 결과, 27%가 음성반응을 보였다고 보고하였다.<sup>7)</sup> 이와 같이 대규모 연구들에서 천식으로 진단된 환자들의 4분의 1 이상에서 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보였다는 것은 메타콜린 기관지유발검사를 천식 진단

을 배제하는 기준으로 사용하는 데 한계가 있음을 시사한다.<sup>5)</sup>

이와 같이, 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성인 천식 환자에게 대한 연구는 그 비율이 보고되는 정도이며,<sup>6,9)</sup> 병인기전이나 임상적 특성에 관한 연구는 국내외적으로 제한적이었다. 이에, 본 연구에서는 천식으로 진단된 환자 중에서 기도과민성을 평가하기 위한 검사법인 메타콜린 기관지유발시험 결과에 따라 양성군과 음성군으로 나눈 후, 그 빈도와 임상적 특성을 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상 환자

본 연구는 18세 이상이면서 2010년 3월부터 2011년 2월까지 아주대학병원 알레르기내과 외래를 방문하여 알레르기내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 118명의 환자를 대상으로 하였다. 이들에서 메타콜린 기관지유발시험을 시행한 결과 a provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (PC<sub>20</sub>) 값(16 mg/mL)을 기준으로 I군과 II군으로 나누었다.

천식의 진단은, 간헐적인 호흡곤란, 천명, 기침, 흉부 압박감과 같은 전형적인 증상을 가지고 있으면서 (1) 속효성  $\beta_2$  확장제(Salbutamol 400  $\mu$ g)를 흡입하고 15분 후에 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)이 12% 이상 그리고 200 mL 이상 증가한 경우 또는 (2) 천식에 대한 약물 치료를 하면서 경과 관찰을 한 결과, 1년 이내에 FEV<sub>1</sub>이 12% 이상 그리고 200 mL 이상 증가한 경우<sup>9,10)</sup> 또는 (3) 메타콜린 기관지유발시험에서 FEV<sub>1</sub> 값이 기저치보다 20% 떨어졌을 때의 유발농도(PC<sub>20</sub>)가 16 mg/mL 이하인 경우 중 한 가지를 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, 발병나이, 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 정의하였다.<sup>11)</sup>

### 2. 연구 방법

1) 알레르기 피부시험과 아토피 판정: 알레르기 피부시험은 국내 환경에서 흔한 알레르겐으로 알려진, 두 가지 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 주요 화분, 곰팡이 항원 등을 포함한 55종의 흔한 흡입성 항원(Bencard, Bredford, UK)에 대해 시행하였으며, 양성 대조액은

히스타민(1 mg/mL), 음성 대조액은 생리식염수를 사용하였고 단일 검사자가 시행하였다. 대상환자는 적어도 3일 전부터 항히스타민제를 복용하지 않도록 하였다. 혈청 특이 immunoglobulin E (IgE) 값 측정은 ImmunoCAP 시스템(Pharmacia-Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하였고 0.35 KU/L 이상 상승되어 있는 경우 양성으로 판정하였다. 알레르기 피부시험에서 한 가지 이상의 흡입성 항원에 양성반응(히스타민 양성 대조군 팽진 직경에 대한 알레르겐 팽진 직경의 비 $\geq$ 1)을 보이거나 혈청 특이 IgE치가 양성일 때 아토피로 정의하였다.

2) 폐기능검사 및 객담유도검사: 폐기능검사는 Jaeger spirometer (Jaeger Pneumoscreen II/1; Epich Jaeger GmbH, Hoechberg, Germany)를 이용하여 FEV<sub>1</sub>, forced vital capacity (FVC), FEV<sub>1</sub>/FVC, maximum mid-expiratory flow (MMEF) 등을 확인하였고, 기도과민성은 속효성  $\beta_2$  확장제(Salbutamol 400  $\mu$ g)를 흡입하고 15분 후에 FEV<sub>1</sub>이 12% 이상 증가하고 200 mL 이상 증가한 경우로 정의하였다.

메타콜린 기관지유발시험은 1999년 발표된 American Thoracic Society (ATS) 가이드라인에 따라 검사 결과에 영향을 줄 수 있는 항히스타민제는 48시간 이상, 테오필린은 24시간 이상, 지속성  $\beta_2$  항진제(long acting  $\beta_2$  agonist, LABA) 흡입은 24시간 이상, ipratropium은 12시간 이상, 속효성  $\beta_2$  항진제(short acting beta agonist, SABA)는 8시간 이상 약물을 중단한 후 시행하였다. 또한 FEV<sub>1</sub>이 1.0 L 이상이면서 예측치의 50% 이상일 때에 시행하였고, 심호흡법으로 하였으며<sup>12)</sup> FEV<sub>1</sub>이 생리식염수에 의한 대조 FEV<sub>1</sub>에 비해 20% 이상 감소되든가 또는 최대 메타콜린농도(25 mg/mL)까지 흡입한 후에 검사를 중단하였고 PC<sub>20</sub>이 16 mg/mL 이하일 때 양성반응으로 정의하였다.<sup>12)</sup> PC<sub>20</sub>이 16 mg/mL 이하인 천식 환자를 I군, PC<sub>20</sub>이 16 mg/mL 초과인 천식 환자를 II군으로 하였다.

객담유도검사는 이전 연구에서 기술된 대로 진행하였으며<sup>13)</sup> 대부분의 환자에서 내원 첫날 시행하였고 객담 내 호산구가 3% 이상<sup>14)</sup>이거나 중성구가 65% 이상<sup>15)</sup>일 때 각각 호산구성 천식 및 중성구 우세 천식으로 판단하였다.

3) 약물의 요구량 및 중증 천식 악화 판정: 천식 치료를 위해 유지한 증상완화제인 SABA 및 질병조절제인 흡입 스테로이드와 지속성 흡입  $\beta_2$  항진제 복합제(inhaled corticosteroid [ICS]/LABA), 흡입 스테로이드(ICS), 류코트리엔 조절제(leukotriene receptor antagonist), 경구용 스테로이드의 요구량을 확인하였다. 중증 천식 악화는 이전에 보고된 바와 같이<sup>16)</sup> 천식의 악화로 전신 스테로이드를 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 16.0 version (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 분석하였으며 두 군의 연속변수에 대한 평가는 independent sample t-tests, 비연속변수에 대한 평가는 chi-square test 법으로 시행하였다. P 값이 0.05 미만인 경우에 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

### 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±14.0세였고 I군의 평균 연령은 41.0±13.4세로 II군의 평균 연령 47.3±15.6세보다 통계적으로 유의하게 낮았다(P=0.045). 여자는 68명(57.6%)이었으며 I군과 II군 사이에 차이는 없었다(P=0.261). 평균 발병나이는 37.2±15.5세였고 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 아토피피부염과 같은 알레르기질환의 동반율은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 1).

### 2. 폐기능검사 및 혈액검사

내원 당시 시행한 폐기능검사의 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=0.815), 기류 장애 정도를 나타내는 척도인 FEV<sub>1</sub>/FVC나 MMEF치도 두 군 간 유의한 차이는 없었다(FEV<sub>1</sub>/FVC, P=0.915; MMEF, P=0.909).

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

### 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 군 간에 유의한 차이는 없었으며(P=0.304) 메타콜린 기관지유발시험은 대개 내원 1개월 이내에 시행하였으며, 시행 전 천식 치료 기간 또한 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(P=0.634). 질병조절제로 처방 받은 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

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

Characteristics	Total (n=118)	Group I (n=92)	Group II (n=26)	P value
Age (yr)	42.4±14 (19~76)	41.0±13.4	47.3±15.6	0.045
Sex (female)	68 (57.6)	50 (54.3)	18 (69.2)	0.261
Late onset asthma (≥40 yr)	51 (43.2)	34 (37)	17 (65.4)	0.013
Overweight (BMI≥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 (0)	1.000

Values are presented as mean±standard deviation (range) or n (%). P value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test. Other allergic disease = Allergic rhinitis or allergic conjunctivitis or atopic dermatitis; group I = PC<sub>20</sub>≤16 mg/mL; group II = PC<sub>20</sub>>16 mg/mL; BMI = body mass index; PC<sub>20</sub> = a provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

**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
Initial pulmonary function test				
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
Laboratory findings				
Total IgE (KU/L)	433.6±762.1	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

Values are presented as mean±standard deviation (range) or n (%). P value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test. FEV<sub>1</sub> = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; MMEF = maximum mid-expiratory flow; BD response = bronchodilator response; IgE = immunoglobulin E; D1 = *Dermatophagoides pteronyssinus*; D2 = *Dermatophagoides farina*; group I = PC<sub>20</sub>≤16 mg/mL; group II = PC<sub>20</sub>>16 mg/mL; PC<sub>20</sub> = a provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

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

Characteristics	Total (n=118)	Group I (n=92)	Group II (n=26)	P value
Steroid naïve before MCT	29 (24.6)	25 (27.2)	4 (15.4)	0.304
Duration of treatment before MCT (day)	30.1±62.4 (0~574)	28.6±65.9	35.2±48.4	0.634
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 (≥2 times/yr)	41 (34.7)	29 (31.5)	12 (46.2)	0.243

Values are presented as n (%) or mean±standard deviation (range). P value calculated by Pearson chi-square test and independent samples T test. MCT = methacholine challenge test; ICS = inhaled corticosteroid; LABA = long acting β<sub>2</sub> agonist; group I = PC<sub>20</sub>≤16 mg/mL; group II = PC<sub>20</sub>>16 mg/mL; PC<sub>20</sub> = a provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

응급실을 방문한 경험이 있는 환자도 두 군 간에 차이가 없었다(17명[18.5%] vs. 4명[15.4%],  $P=0.485$ ). 또한 천식 약화로 경구용 스테로이드를 복용한 환자의 비율도 두 군 간의 차이는 없었다(29명[31.5%] vs. 12명[46.2%],  $P=0.243$ ) (Table 3).

## 고 찰

본 연구에서 저자들은 천식으로 진단된 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험에서 음성 결과를 보이는 환자수가 22%임을 확인하였다. 메타콜린 기관지유발시험은 민감도가 높아 천식 환자에서 기도과민성 유무 및 중증도를<sup>17,18)</sup> 평가하

기 위해 국내외적으로 널리 사용되어 왔다. 그러나 다양한 국내외의 연구<sup>6-9)</sup>에서 천식 환자들 중 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성반응을 나타내는 비율은 18.9~58.4% 정도로 보고하였는데 이러한 결과의 차이는 연구 대상의 선정 기준과 양성반응을 정하는 PC<sub>20</sub> 값의 기준치의 차이에 기인한 것으로 판단된다. 즉 McGrath와 Fahy<sup>7)</sup>는 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<sup>9)</sup>은 대상환자의 58.4%가 음성반응을 보여 매우 높은 결과를 보고하였다. 이

는 엄격한 진단 기준을 바탕으로 전문가가 진단한 천식 환자가 아닌, 임상적 증상을 호소한 천식 의심 환자를 연구 대상으로 등록한 결과에 기인한다. 한편, 국내 연구들<sup>8,9)</sup>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 진단받은 환자를 대상으로 PC<sub>20</sub> 값을 8~25 mg/mL 또는 25 mg/mL로 다른 기준을 적용하였을 때 그 빈도가 각각 19.8~32.7%<sup>8)</sup>와 18.9%<sup>9)</sup>로 보고하였다. 본 연구에서는 알레르기내과 전문의로부터 전형적인 천식의 증상과 기도가역성 또는 PC<sub>20</sub> 값을 16 mg/mL를 기준으로 22%로 보고하였고, 이제까지의 연구 결과들을 종합한 결과, 천식으로 진단된 환자들 중 약 20~30% 정도는 메타콜린 기관지유발시험에서 음성소견을 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 음성군에서 대상자들의 평균 연령과 18세 이상에서 발병한 천식의 빈도가 유의하게 높았다고 보고하였다.<sup>7)</sup> 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.<sup>19)</sup> 반면, 발병 기간이 짧은 소아 천식의 경우 메타콜린 기관지유발시험에서 음성을 나타내는 경우가 흔하다.<sup>20)</sup> 현재로는 그 기전을 명확하게 설명할 수 없으나, 40세 이상에 발병한 성인 천식 환자에서도 메타콜린 기관지유발시험에 반응하지 않는 천식 환자가 존재함을 확인하였다.

두 번째 임상적 특성으로 과체중의 비율이 높았다. 이는 두 군 간 체질량지수에 차이가 없었다고 보고한 이전 연구와는 차이가 있었다.<sup>7)</sup> 그 기전으로, 비만은 지방세포 조직에서 기원하는 여러 사이토카인(eg., tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin (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.<sup>21-23)</sup> 하지만 비만이 기도과민성에 미치는 영향에 대해 현재까지 발표된 논문들은 다양한 결과를 보고하고 있으며 일관된 상관관계를 밝혀내지 못하고 있어<sup>21,24,25)</sup> 메타콜린 기관

지유발시험에서 음성을 보인 환자군의 과체중 비율이 높은 현상은, 기도과민성과는 다른 별개의 기전으로 비만이 천식 발병과 지속에 영향을 미칠 수 있음을 시사한다.

세 번째 특성으로, II군에서 아토피의 유병률이 낮았는데 이는 이전의 연구와는 차이가 있다.<sup>7)</sup> Han 등<sup>9)</sup>은 아토피가 있을 때 메타콜린 기도과민성을 보일 위험성이 1.6배로 증가하며, 특히 집먼지진드기 감작률은 기도과민성의 정도와 상관관계가 있다고 보고하였고, Liu 등<sup>26)</sup>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 생각한다. 또한 기류제한의 정도를 나타내는 지표(FEV<sub>1</sub>/FVC < 70%, MMEF < 70%)나 천식의 악화 빈도와 스테로이드 복용력은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 즉 천식의 중증도를 평가하는 항목들 중<sup>27)</sup> 환자들의 증상, 폐기능 정도, 악화 빈도가 양 군에 차이가 없어 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성 천식의 중증도가 더 낮다고 판단할 수 없다.

천식으로 진단된 환자들 중에서 메타콜린 기관지유발시험 결과, 음성반응 결과를 나타내는데 대해 여러 가지 가능성을 생각해 볼 수 있다. 천식의 이환 기간이 짧은 최근에 발생한 경우 알레르겐 노출이나 증상이 없으면 기도과민성은 정상화되는 것으로 알려져 있으나<sup>4,20)</sup> 본 연구에서는 전형적인 천식 증상이 1년 이상 지속되는 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.<sup>12)</sup> 하지만 ICS 사용이 기도과민성에 영향을 미친다는 몇몇 연구가 있어<sup>28,29)</sup> 본 연구에서는 이러한 약제를 2일 이상 충분히 중단 후 검사를 시행하였으며, 또한 I군과 II군 간에 ICS 사용력에도 유의한 차이가 없어 약제에 의한 위음성 가능성은 매우 낮다. 그리고 메타콜린 기관지유발시험의 재현성에 대해서는, 본 연구에서 메타콜린 기관지유발시험 결과 음성을 보인 26명의 환자 중 2명만 추적 검사를 하였고 모두 음성이었으며 선행 연구에<sup>30)</sup> 따르면 본 연구에서 도입한 메타콜린 기관지유발시험 방법은 재현성이 높아 나머지 환자들에서도 추적검사를 하였을 때 양성으로 나올 가능성은 낮다. 또한 메타콜린 기관지유발시험의 방법에는 정상 호흡법과 본 연구에서 사용한 심호흡법이 있다. ATS 가이드라인에서는<sup>12)</sup> 두 검사법이 비슷한 결과를 보인다고 하였다. 마지막으로 메타콜린 기관지유발시험의 한계성이다. 이는 콜린성 약제에 대한 기도 수축력을 판단하는 검사로 다양한 면역학적, 비면역학적 기전에 의해 발생된 기도 염증에 의한 기도과민성을 평가하는 데 한계점이 있을 수 있다. 향후 이러한 복합적인 기도과민성의

발생기전을 반영한 더 예민한 검사법 개발이 필요하리라 생각한다.

기도과민성을 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., adenosine monophosphate [AMP], mannitol, exercise) 노출에 따른 여러 매개체(eg. leukotriene, prostaglandin)와 사이토카인을 분비하여 기도 수축을 유도하는 방법이다.<sup>5)</sup> 따라서 이러한 기전의 차이로 간접 기관지유발시험이 기도 염증을 더 잘 반영하며,<sup>20)</sup> 천식의 대표적인 두 특징인 기도 염증과 기도과민성의 관계를 잘 나타낸다고 알려져 있다.<sup>5)</sup> 본 연구에서 시행한 메타콜린 기관지유발시험은 전자에 속하므로 II군 환자들을 대상으로 간접 기관지유발시험(eg., AMP, mannitol)을 시행해볼 수 있으나 지금까지 보고된 선행 연구에 의하면 이러한 간접법은 메타콜린 기관지유발시험에 비해 예민도가 낮고, 또한 메타콜린 기관지유발시험에 음성인 환자의 대부분에서 간접법검사 결과도 음성을 나타낸 결과로 미루어 새로운 검사법의 개발이 필요하리라 생각한다.<sup>3,6,31)</sup> 본 연구의 제한점은 단일기관, 횡단면 연구로 메타콜린 기관지유발시험 음성 환자군의 특징에 대해서 분석한 결과로 향후 전향적인 다기관 연구가 필요하다.

## 결 론

전형적인 증상을 주소로 내원하여 알레르기내과 전문의로부터 천식으로 진단받은 환자들 중 메타콜린 기관지유발 시험 결과 음성반응은 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 기도과민성을 평가할 수 있는 검사법의 개발이 필요할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

- 1) The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. Korean asthma management guideline for adults 2011. [cited 2012 Apr 18]. Available from: <http://www.allergy.or.kr>
- 2) Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. [update 2011 Dec; cited 2012 Apr 18]. Available from: <http://www.ginasthma.org>
- 3) 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.* 2010;126:952-8.
- 4) Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest.* 2010;138:18S-24S.
- 5) Anderson SD, Brannan JD. Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:46-52.
- 6) Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS; A305 Study Group. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res.* 2009;10:4.
- 7) McGrath KW, Fahy JV. Negative methacholine challenge tests in subjects who report physician-diagnosed asthma. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:46-51.
- 8) Choi IS, Myoung BH, Koh YI, Jeong EM, Hong SN. Clinical evaluation of suspected asthma patients who underwent methacholine bronchoprovocation tests. *Chonnam Med J.* 2001;37:211-8.
- 9) Han ER, Choi IS, Lee S, Cho YW. Airway hyperresponsiveness-related aeroallergens in suspected asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol.* 2007;27:105-10.
- 10) Kim S, Choi IS, Kim YJ, Kim CS, Han ER, Park DJ, et al. Airway responsiveness to inhaled aspirin is influenced by airway hyperresponsiveness in asthmatic patients. *Korean J Intern Med.* 2010; 25:309-16.
- 11) Hanania NA, King MJ, Braman SS, Saltoun C, Wise RA, Enright P, et al; Asthma in Elderly workshop participants. Asthma in the elderly: Current understanding and future research needs--a report of a National Institute on Aging (NIA) workshop. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:S4-24.
- 12) Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:309-29.
- 13) Park H, Jung K, Kim H, Nahm D, Kang K. Neutrophil activation following TDI bronchial challenges to the airway secretion from subjects with TDI-induced asthma. *Clin Exp Allergy.* 1999;29: 1395-401.
- 14) Porsbjerg C, Lund TK, Pedersen L, Backer V. Inflammatory subtypes in asthma are related to airway hyperresponsiveness to mannitol and exhaled NO. *J Asthma.* 2009;46:606-12.
- 15) Sukkar MB, Wood LG, Toozee M, Simpson JL, McDonald VM, Gibson PG, et al. Soluble RAGE is deficient in neutrophilic asthma and COPD. *Eur Respir J.* 2012;39:721-9.
- 16) Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al; American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit*

- Care Med. 2009;180:59-99.
- 17) O'Byrne PM, Gauvreau GM, Brannan JD. Provoked models of asthma: what have we learnt? *Clin Exp Allergy*. 2009;39:181-92.
  - 18) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy*. 1977;7:235-43.
  - 19) Cockcroft DW, Davis BE. Mechanisms of airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:551-9.
  - 20) Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:363-9.
  - 21) Shore SA. Obesity, airway hyperresponsiveness, and inflammation. *J Appl Physiol*. 2010;108:735-43.
  - 22) Shore SA. Obesity and asthma: possible mechanisms. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1087-93.
  - 23) Shore SA, Fredberg JJ. Obesity, smooth muscle, and airway hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:925-7.
  - 24) Beuther DA. Recent insight into obesity and asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:64-70.
  - 25) Park SY, Park JW, Oh YM, Rhee YK, Lee YM, Park YB, et al. The association of obesity, airway hyperresponsiveness and atopy in chronic cough patients: results of a two-center study. *Tuberc Respir Dis*. 2011;71:24-9.
  - 26) Liu SF, Lin MC, Chang HW. Relationship of allergic degree and PC20 level in adults with positive methacholine challenge test. *Respiration*. 2005;72:612-6.
  - 27) National Heart Lung and Blood Institute. Expert panel report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-full report 2007. [cited 2012 Apr 18]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>
  - 28) 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*. 2009;103:31-7.
  - 29) Sovijärvi AR, Hahtela T, Ekroos HJ, Lindqvist A, Saarinen A, Poussa T, et al. Sustained reduction in bronchial hyperresponsiveness with inhaled fluticasone propionate within three days in mild asthma: time course after onset and cessation of treatment. *Thorax*. 2003;58:500-4.
  - 30) Nieminen MM, Lahdensuo A, Kellomaeki L, Karvonen J, Muittari A. Methacholine bronchial challenge using a dosimeter with controlled tidal breathing. *Thorax*. 1988;43:896-900.
  - 31) 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 Asthma Allergy Clin Immunol*. 2004;24:299-304.