

Bronchial Provocation Test

Ho Joo Yoon, M.D.

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

서 론

기관지유발검사는 수십 년 동안 천식의 병태생리, 진단 및 항천식약제의 기전 연구에 이용되어 온 유용한 검사 도구이다. 천식은 만성적인 기도의 염증 질환으로 기도 염증은 기관지 과민성의 증가, 기도 폐쇄 및 천식의 임상 증상과 밀접한 관계가 있다. 기관지 과민성과 급성 기도폐쇄가 천식에서 나타나는 폐기능 장애의 중요한 요인이다.

기관지과민성은 천식의 특징적인 소견의 하나로 여러 외부 혹은 내부 자극에 대해 기관지 수축이 항진되는 반응을 말한다. 많은 요소들이 기관지 과민성의 기전에 관여하지만 가장 중요한 것은 기도 염증반응이다.

기관지과민성을 측정하는 검사가 기관지유발시험이다. 이 경우 메타콜린, 히스타민, 운동 등과 같이 감각유무에 관계없이 기도수축을 일으킬 수 있는 물질을 이용한 유발시험을 비특이적 유발시험이라고 하며, 항원이나 직업적 감작물질과 같은 감작된 개체에만 작용하는 자극을 이용한 시험을 특이적 유발시험이라고 한다.

비특이적 유발시험에 사용되는 자극은 메타콜린이나 히스타민과 같이 직접적으로 기도 평활근을 자극하기도 하고, 운동과 같은 경우는 비반세포를 자극하여 화학매개물질을 방출하여 간접적으로 기도수축을 초래하며 혹은 이산화황과 bradykinin은 감각신경을 자극하여 간접적으로 수축반응을 야기한다.

실제 천식에서 급성 기도폐쇄로 천식 증상이 있는 경우는 기도폐쇄의 가역성을 검사하여 진단할 수 있고, 천식이 의심되지만 단순 폐기능 검사에서 정상 폐기능을 보이는 경우에는 기관지과민성을 입증하

는 비특이적 기관지유발시험을 시행한다. 새로운 알레르겐을 찾거나 직업성 천식의 확진을 위해서는 특이적 기관지유발시험을 시행한다. 본 강좌에서는 주로 비특이적 기관지유발시험을 중심으로 논하고자 한다.

비특이적 기관지유발시험

1. 적응증

1) 증상이 반복적인 만성 기침이거나 비전형적인 호흡곤란을 호소하는 경우 진단 목적으로 이용한다. 천식의 진단에는 매우 민감도가 높은 검사이나 특이성이 낮은 검사이다. 즉, 음성일 경우 천식을 배제하는데 유용하나, 양성일 경우 천식을 항상 의미하는 것은 아니다. 알레르기비염, 낭성섬유화증, 기관지확장증 및 만성폐쇄성폐질환에서도 양성 반응을 보일 수 있다.

2) 천식의 심한 정도를 평가하는데 이용한다. 기관지과민성의 정도와 천식의 심한 정도는 상관 관계가 있다.

3) 천식의 기전 연구에 이용된다.

4) 천식의 치료 약제 개발 및 작용 기전의 연구에 이용된다.

2. 비특이적 기관지유발시험에 사용되는 자극

여러 비특이적 자극들이 이용되고 있으며 히스타민, 메타콜린, 운동 등을 주로 사용하였고 최근에 AMP (adenosine 5'-monophosphate)와 만니톨(mannitol)을 이용한 검사가 새로이 각광을 받고 있다(그림 1).

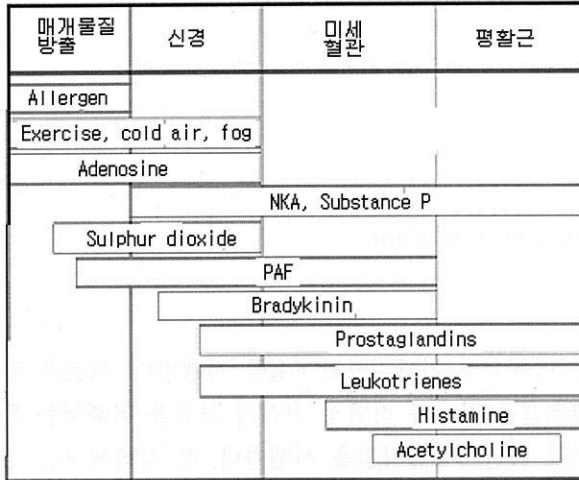


그림 1. 천식에서 기도 과반응성의 원인과 작용부위(from Holgate)

3. 메타콜린 혹은 히스타민 유발시험

메타콜린은 교감신경자극제로 기관지 평활근의 무스카린 수용체를 자극하여 기관지운동긴장도를 증가시킨다. 히스타민도 직접 기관지수축을 유발하지만 일부는 교감신경의 반사작용으로 인하여 유발하기도 한다.

먼저 폐기능 검사를 시행하여 FEV1이 예상치의 70%이상인 경우 생리식염수를 흡입시키고, 폐기능이 10%이상 감소하지 않은 상태에서 이를 기저치로 간주한다. 10%이상 감소할 경우에는 검사를 연기한다. 이후 메타콜린과 히스타민의 농도를 저농도에서부터 순차적으로 투여하여 FEV1이 20%감소할 때까지 농도를 두 배씩 올리면서 폐기능을 측정한다.

에어로졸의 생성 및 흡입 방법은 각 검사실마다 다소간의 차이가 있고 따라서 검사실마다 유발검사의 표준화가 필요하다. 현재 가장 널리 이용되는 두 가지 방법은 첫째, 1975년 Chai 등이 제안한 방법을 다소 변형한 것으로 20psi압력의 압축공기로 연결된 분무기(De-Vilbiss nebulizer)에서 발생하는 에어로졸을 선량계(dosimeter)를 이용하여 0.6초 동안 개폐함으로써 일정한 용량을 5회 흡입 시킨 후(FRC에서 TLC까지 흡입) 1.5분과 3분에 FEV1을 측정하여 PC20에 도달 못한 경우에는 3분 간격으로 점차 고농도의 용액을 흡입시킨다. 처음 시작 농도는 0.03mg/ml에서 시작하여

표 1. 메타콜린 유발검사에서 사용되는 메타콜린의 농도와 누적 용량

메타콜린 농도(mg/ml)	누적 용량(흡입 단위)*
0.1	0.5
0.5	3
1.0	8
2.0	18
5.0	43
10.0	93
25.0	218

*:메타콜린 1mg/ml농도를 1회 흡입시 1 흡입단위로 계산하고 5회 흡입 후 누적 용량

검사실마다 최대 검사 농도는 8-25mg/ml까지로 정하고 있다. 다른 한 가지 방법은 1977년 Cockcroft 등이 제안한 것으로 Wright 분무기를 이용하여 에어로졸을 분무하여 2분 동안 정상호흡(tidal breathing)으로 연속적으로 흡입하는 방법이다. 이 두 가지 방법은 결과에 있어 매우 유사한 양상을 보였고 연무기 output과 호흡양상이 반응을 결정하는 가장 중요한 요소이다.

유발검사에 대한 반응은 여러 방법으로 측정하고 평가한다. 가장 많이 사용되는 것은 FEV1으로 시행이 쉽고 재현성이 뛰어나다. 흡입 약제 농도와 FEV1으로 용량-반응곡선을 구할 때는 X축에 흡입약제 농도를 log scale로, Y축은 FEV1의 감소비율의 산술적 수치로 표현한다. 이와 같은 용량-반응 곡선에서 폐기능이 기저치의 20%가 저하되는 메타콜린이나 히스타민의 농도를 PC20이라 하며 이를 기관지 민감도의 지표로 삼는다. 메타콜린에서는 흡입 시작부터의 모든 양이 측정되어 효과가 나타나므로 농도 대신에 측정 용량이 중요하며 PC20 대신에 PD20으로 표시하기도 한다(표 1). 히스타민과 메타콜린을 이용한 유발검사의 결과는 서로 좋은 상관 관계를 보인다.

특이적 기도전도(specific airway conductance, S_{Gaw})를 이용하기도 하지만 재현성이 좋지 않고, 체적 변동기록(body plethysmography)으로 측정해야 하는 단점이 있다. 이 경우도 FEV1을 이용할 때와 마찬가지로 S_{Gaw}가 35 혹은 40% 감소할 때의 메타콜린의 농도로 나타낸다. 혹은 최대 혹은 부분 유량기량곡선에서 유속을 이용하기도 한다.

기관지과민성의 또 한 가지의 항목은 수축제에 대한 최대기도 협착도(maximal airway narrowing)이다. Woolcock 등에 의하면 히스타민이나 메타콜린의 농

도를 증가시킬 때 정상인이나 경증 천식 환자는 폐기능의 저하가 어느 수준에서 평행을 이루어 더 이상의 폐기능 저하가 일어나지 않는 반면에 중등도 이상의 환자에서는 최대반응의 평행이 없이 무한정의 폐기능 저하가 일어난다. 최근 기관지 과민성의 두 항목 중에서 최대기도 협착도가 임상적으로 더 유용한 것으로 보고되고 있다.

천식의 치료에 사용되고 있는 여러 약제가 기도유발시험에 영향을 주므로 검사 전에 이러한 약물을 중단하여야 한다. 베타2항진제와 항콜린제의 흡입은 8-12시간, 속효성잔틴은 24시간, 지속성잔틴과 일부 항히스타민제는 검사 48시간 전에 중지하여야 한다. 흡입과 경구 스테로이드도 검사 전에 중단하여야 하지만, 유발 검사 중에는 계속 사용할 수 있다. 크로몰린은 운동과 찬공기 과호흡을 이용한 유발 검사에 영향을 줄 수 있으므로 검사 전에 중단하여야 한다. 이외에도 기저 기도 내경, 검사 시간, 대기 오염, 최근 호흡기 감염 및 최근 알레르겐에 노출 등이 영향을 줄 수 있는 요소들이다.

4. 운동 및 찬공기 유발시험

비특이적 유발시험에 사용되는 물리적 자극으로 운동과 찬공기 과호흡법이 있다. 운동이 천식 환자에서 기도 폐쇄를 유발하는 것으로 잘 알려져 있고 운동에 대한 평가를 위해 여러 가지 방법이 이용되고 있는데, treadmill, bicycle ergometer 혹은 자유달리기 등이 있다. 6분동안 자유달리기의 경우 운동 완료 후 5-10분에 폐기능이 최대로 저하되는 것이 예측되므로 이 기간 동안에 폐기능을 측정한다(그림 2). 사용되는 지표는 FEV1을 많이 사용하고 소아에서는 흉부 청진을 통해 기도폐쇄 유무를 동시에 조사한다. 히스타민 및 메타콜린과 운동유발시험의 반응 결과는 좋은 상관 관계를 보인다.

찬공기를 이용한 유발검사는 기관지과민성을 평가하는데 좋은 민감도와 특이도를 보이는 검사이다. 흡기 온도를 -15°C로 하여 최대 자발성 호흡량(maximal voluntary ventilation)으로 4-5분간 과호흡을 한다. FEV1을 유발검사 전과 유발 후 4분에 측정

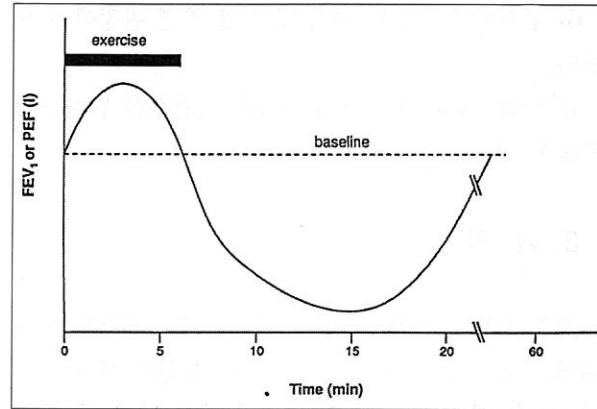


그림 2. 운동유발시험(from Holgate)

하여 10%이상 감소하면 양성 반응으로 판정한다. 이 검사는 속성내성(tachyphylaxis)이 없는 검사이므로 같은 날 여러 차례 시행할 수 있고 비교적 재현성이 좋은 검사 방법이다. 그러나 검사의 표준화가 잘 되어 있지 못하고 비교적 고가의 장비가 필요하다는 단점이 있다.

5. 기타 유발 검사

최근 운동유발성기관지수축에서 과민성을 입증하기 위해 만니톨을 이용한 유발검사를 이용하기도 하고, AMP와 같은 간접적인 자극을 이용한 유발검사를 통해 알레르기성 기도염증 반응을 잘 반영하는 것으로 보고되고 있다.

특이적 기관지유발시험

1. 적응증

- 1) 천식에서 새로운 알레르겐을 찾거나, 특정 알레르겐의 역할 및 원인을 규명하는데 이용한다.
- 2) 직업성천식의 진단에 이용한다.
- 3) 알레르기 피부 반응시험 혹은 체외검사와의 비교 및 상관관계를 조사할 때 이용한다.
- 4) 알레르겐에 의한 천식 반응의 기전과 화학매개물질의 역할을 규명하는데 이용한다.
- 5) 새로이 개발된 천식치료 약제의 효과 판정에 도움이 된다.

6) 면역치료의 효과 판정 및 치료 종결 판정에 이용한다.

7) 알레르겐과 환자의 증상과의 연관성을 밝히는데 도움이 된다.

2. 금 기

호흡곤란이나 천명이 있는 환자에서는 검사를 시행해서는 안되며 심폐소생술 등 응급 상황에 대한 대처를 할 수 있는 천식 전문가가 시행하여야 한다.

3. 조기 천식반응(early asthmatic response, EAR)과 후기 천식반응(late asthmatic response, LAR)

알레르겐 흡입에 의하여 나타나는 천식반응에는 조기 천식반응, 후기 천식 반응 및 조기와 후기반응이 모두 나타나는 이중 천식반응이 있다(그림 3).

임상적으로 알레르겐에 폭로 후 5-15분 이내에 폐기능의 감소가 나타나며, 이는 매개물질에 의해 기도 평활근의 수축이 일어나고, 구심성 신경을 자극하고, 점액 과분비, 혈관 이완 및 미세혈관유출 등을 자극한다. 즉, 조기 천식반응은 비만세포가 주도하는 급성염증반응이다. 후기 천식반응은 알레르겐 유발검사 후 6-9시간에 일어나는 반응으로 호산구의 동원과 활성화가 중요한 반응이다. 후기 천식반응의 기전은 천식의 병인에 있어서 만성염증반응을 이해하는데 좋은 모델로 이용되고 있다. 조기 및 후기 천식반응은 특이적 기관지유발시험에서 항상 나타나는 것은 아니며, 알레르겐의 종류나 농도에 따라 두 가지 반응이 모두 나타나기도 하고 두 가지 중 한 가지만 나타나기도 한다.

4. 검사법

비특이적 기관지유발시험과 동일하다. 먼저 기저치 폐기능을 측정후, 희석액만을 흡입하고 10분 후에 폐기능 검사를 시행해서 폐기능의 감소가 없으면 검사를 진행한다. 이때의 농도가 기준치가 된다. 흡입하는 알레르겐의 농도는 대개 “End point titration”으로 결정한 농도에서 시작하며 각 농도의 알레르겐을 흡

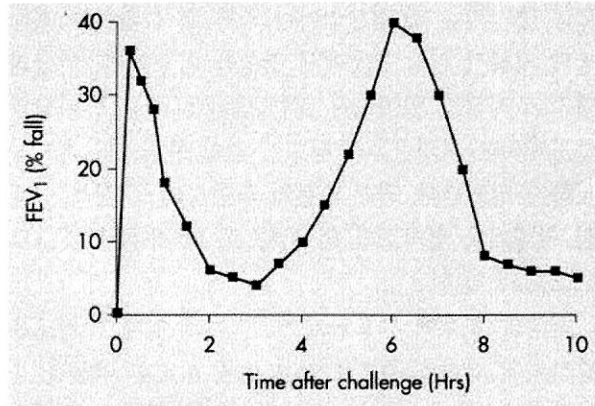


그림 3. 흡입 항원에 대한 조기 및 후기 천식반응

입한 다음 15-30분간 관찰하여 유의한 폐기능의 감소가 관찰되지 않으면 다음 농도의 알레르겐을 흡입한다.

결과의 표시는 기준치에 비하여 폐기능을 유의하게 (FEV1의 경우에는 20% 감소) 감소시킨 알레르겐의 누적용량으로(provocative cumulative dose, PD20) 표시하는 것이 일반적이다.

결 론

기관지유발시험은 천식의 진단 및 치료에 대한 반응을 평가하는데 있어서 매우 유용한 검사법이다. 기관지과민성은 천식의 특징적인 소견으로 천식의 심한 정도와 밀접한 관계가 있다. 그러나 기관지과민성의 정도는 정적인 상태가 아니라 여러 요소에 의해 증가 혹은 감소할 수 있다. 따라서 천식에서 기관지과민성의 결과를 해석할 때 여러 요소를 고려해야 하며, 높은 민감도와 특이도를 보이는 비특이적 기관지유발시험들이 지속적으로 연구되어야 한다. 더불어 새로운 알레르겐의 발견, 직업성 천식의 진단 및 천식의 발병기전의 연구 등에 있어서 특이적 기관지유발시험은 매우 중요한 검사법이다.

참 고 문 헌

1. Fish JE, Peters SP. Chapter 40. Bronchial Challenge Testing. In: Middleton's Allergy. 6th ed. Mosby; 2003. p. 657-70.
2. Grippi MA, Metzger LF, Sacks AV, Fishman AP.

- Chapter 36. Pulmonary Function Testing. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, Grippi MA, Kaiser LR, Senior RM. *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1998. p. 533-74.
3. Global strategy for asthma management and prevention. GINA, 2002.
 4. Busse WW, Holgate ST. *Asthma and rhinitis*. 2nd ed. Blackwell Science. 2002.
 5. *Asthma and allergic diseases*. The Korean Academy of Asthma and Allergy. 2002.
 6. Holzer K, Anderson SD, Chan HK, Douglass J. Mannitol as a challenge test to identify exercise-induced bronchoconstriction in elite athletes. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:534-7.
 7. Woolcock AJ, Salome CM, Yan K. The shape of the dose-response curve to histamine in asthmatic and normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:71-5.
 8. Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJ, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy* 1977;7:235-43.
 9. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
 10. Carlsen KH, Engh G, Mork M. Exercise-induced bronchoconstriction depends on exercise load. *Respir Med* 2000;94:750-5.