

# 메타콜린 기관지유발검사의 임상적 고찰

김소리

전북대학교 의과대학 내과학교실

## Clinical consideration of the methacholine bronchial provocation test

So Ri Kim

Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

천식은 기도과민성, 기도 염증 및 기도 개형을 특징으로 하는 만성 기도 질환이다. 이러한 특징들은 기관지 수축, 기도 부종, 기도벽 비후 및 점액 생성 등의 복합적인 병태생리를 통해 결국 기류 폐쇄 (airflow obstruction)를 일으키게 된다.<sup>1</sup> 기도과민성은 건강한 사람에게는 거의 영향을 미치지 않는 자극에 반응하여 기도가 좁아지는, 즉 기관지 수축의 발생으로 정의되는 특징이며, 기도과민성의 존재는 천식 발병의 위험 요소일 뿐만 아니라, 천식 환자에게는 천명과 호흡곤란과 같은 반복적인 증상의 원인이 된다.<sup>2-4</sup> 천식에서의 기도과민성은 단순히 기도 평활근의 과수축성으로만 발생하는 것이 아닌, 기도 염증 및 기도 개형과 같이 기도의 구조적 변화 등과 같은 여러 병태생리 현상들 사이의 복잡하고도 정교한 상호 작용에서 비롯되는 것으로 알려져 있다.<sup>3</sup> 따라서, 천식의 진단에 있어 기도과민성의 발생 여부 확인은 변동성을 가지는 기류 폐쇄(variable or reversible airflow obstruction) 현상의 확인과 함께 중요한 객관적 지표로 인정받고 있다.<sup>1</sup> 또한, 기도과민성은 천식의 중증도와 비례하며, 동시에 치료에 의해 감소하는 것으로 알려져 있기에, 기도과민성에 대한 평가는 천식 중증도 및 치료 반응에 대한 평가에도 활용되어 왔다.<sup>3</sup>

기도과민성의 유무와 정도를 객관적으로 평가하기 위한 검사 방법은 기관지유발검사인데, 유발 물질의 성격에 따라 특이적 기관지유발검사와 비특이적 기관지유발검사로 나뉜다. 유발물질에 따른 분류에서, 기관지 수축 유발을 위해 특정 알레르겐이나 직업성 물질을 이용하는 경우를 특이적 기관지유발검사로, 메타콜린, 히스

타민, 만니톨 등의 약물이나 운동, 과호흡 등의 비특이적인 자극을 이용하는 방식을 비특이적 기관지유발검사로 분류할 수 있다.<sup>5</sup> 한편, 기관지유발검사는 기관지 수축이 유도되는 기전에 따라 직접법과 간접법으로 나뉘는데, 메타콜린 및 히스타민 등을 통해 기도 평활근을 직접적으로 자극하여 기관지 수축을 유도하는 방식을 직접 기관지유발검사로, 만니톨, 운동, 과호흡과 같은 자극을 통해 기도 내 염증세포 매개체의 분비를 유도하여 기관지 수축을 유발하는 방식을 간접 기관지유발검사로 부른다. 유발 방식에서 유추할 수 있듯이, 직접법은 민감도는 높으나 천식 이외의 폐질환에서도 양성을 나타내는 등, 낮은 특이도를 보이는 경향이 있다.<sup>6</sup> 이와 반대로 간접법의 경우, 실제 천식 확진에 유용하지만 직접법에 비해 민감도가 떨어진다.<sup>7</sup> 이 중 메타콜린 기관지유발검사는 민감도가 높다는 특징을 가지고 있는데, 그렇기에 임상에서 천식의 가능성을 배제하기 위해 사용되는 경우가 많으며, 메타콜린 기관지유발검사 결과 확인되는 정량 지표와 천식 중증도 및 기관지 염증 정도 간 상관관계가 명확하지 않은 상태이다.<sup>8</sup>

여러 검사법들 중 메타콜린 기관지유발검사는 임상에서 가장 활발하게 사용되는 기도과민성 평가 검사법으로, 전통적으로 미국흉부학회(American Thoracic Society)에서 1999년에 권고한 검사법을 따라 시행해 왔으며, 최근 2017년도에 미국흉부학회와 유럽호흡기학회(European Respiratory Society)가 공동으로 발표한 메타콜린 기관지유발검사에 대한 새로운 가이드라인은 변화된 검사 장비 및 축적된 임상 결과 등을 반영한 개정된 검사방법을 제안하고

Correspondence to: So Ri Kim  <https://orcid.org/0000-0002-6074-9158>

Division of Respiratory Medicine and Allergy, Department of Internal Medicine, Jeonbuk National University Medical School, 20 Geonji-ro, Deokjin-gu, Jeonju 54907, Korea

Tel: +82-63-250-2475, Fax: +82-63-259-3236, Email: [sori@jbnu.ac.kr](mailto:sori@jbnu.ac.kr)

- This work was supported by the fund of the Biomedical Research Institute, Jeonbuk National University Hospital.

Received: June 14, 2024 Revised: June 19, 2024 Accepted: June 20, 2024

© 2024 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

있으며, 따라서 현재는 이들을 반영한 여러 검사법이 사용되고 있는 상태이다.<sup>9,10</sup> 국내의 경우, 2023년 대한천식알레르기학회가 발표한 메타콜린 기관지유발검사 시행방법에 대한 의견서에서 국내 임상에서 활용 가능한 검사 프로토콜을 제시하였다.<sup>11</sup>

메타콜린 기관지유발검사는 메타콜린 에어로졸의 전달을 위한 장비와 이를 흡입하게 되는 방법의 결정이 요구된다. 기존에 활용되던 장비들은 근래에는 생산되지 않는 장비들도 있고, 증발로 인한 유출 등의 한계점들이 있었는데, 최근에는 낮은 저항 및 높은 전달 효과가 있는 기술적으로 개선된 연무기들이 검사에 사용되면서 검사의 효율을 보다 높였다고 평가되고 있다. 과거 미국흉부학회 가이드라인에서는 에어로졸 흡입방법으로 2분 정상호흡방법(2-minute tidal breathing method)과 5회 호흡용량계방법(5-breath dosimeter method)을 제안하였다. 하지만, 5회 호흡용량계방법은 에어로졸의 전달 단계에서 피검사자의 기도에 양압이 가해지면서 기관지 수축에 대한 일종의 보호효과(bronchoprotective effect)가 형성되는데, 이로 인해 메타콜린에 의한 기관지 수축을 방해 받게 되어 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)의 20% 감소를 야기하는 메타콜린의 유발농도(provocative concentration that causes a 20% decrease in FEV<sub>1</sub>, PC<sub>20</sub>)의 유의한 수준의 증가가 보고되었으며, 5회 호흡용량계방법을 적용한 경우 경증 천식 환자의 50%까지 음성 결과를 보였다는 연구 결과가 발표된 바 있다.<sup>12,13</sup> 이에 따라 보다 최근에 발표된 지침에서는 최근 사용되는 장비의 특성을 반영하여 5회 호흡용량계방법을 지양하도록 권고하고, 정상호흡방법을 적용 시 흡입 시간 또한 최근 고효율의 장비의 활용과 함께 이전에 제시되었던 2분 흡입보다 짧은 시간인 최소 1분을 권고하고 있다.<sup>10,11</sup> 덧붙여, 기관지 수축에 있어 메타콜린의 농도보다는 용량이 더 중요하다는 것이 알려지면서, 고전적으로 기도과민성의 객관적 지표로 사용되던 PC<sub>20</sub> 대신 다양한 장비에서 적용할 수 있고, 검사 방식에 따른 영향이 비교적 적은 FEV<sub>1</sub>의 20% 감소를 유발하는 메타콜린의 용량(provocative dose that causes a 20% decrease in FEV<sub>1</sub>, PD<sub>20</sub>)을 사용하는 것이 추천되고 있다.<sup>10</sup>

이번 호에 게재된 원저 “메타콜린 기관지유발검사의 세 프로토콜 비교”는 국내에서 사용되고 있는 메타콜린 기관지유발검사에서 에어로졸 흡입 장비로 사용되는 기존 장비인 KoKo 압축기(KoKo Dosimeter, nSpire Health, Wuppertal, Germany)와 최근 장비인 Medic Aid 연무기(Sidestream nebulizer, Phillips Respironics, Murrysville, PA, USA)를 이용하는 Aerosol Provocation System (Vynetus APS, Vyaire Medical, Höchberg, Germany)의 압축기(APS 장비) 각각을 이용하여 적용할 수 있는 세 가지 프로토콜의 검사 결과를 비교했을 때, 서로 다른 프로토콜을 사용한 메타콜린 기관지유발검사가 기도과민성을 평가하는데 있어 유의한 차이가 없다는 결과를 도출하였다.<sup>14</sup> 이는 현재 생산이 중단되어 더 이상 구입과 수리

가 불가능한 장비가 된 KoKo 압축기가 APS 장비로 전환되고 있는 시점에서 서로 다른 장비와 여러 프로토콜이 공존하고 있는 국내의 임상현장을 고려할 때, 다양한 프로토콜로 진행되는 메타콜린 기관지유발검사 결과의 해석 및 검사의 시행 방법을 선택하는 데 있어 참고할 수 있는 유의미한 자료가 될 것으로 기대된다. 검사 시행에 있어 메타콜린의 농도를 증량하는 방식은 과거 2배씩 메타콜린 농도를 증가시키는 방식에서 최근에는 단계의 간소화를 위해 4배씩 증량을 권고하고 있다.<sup>11</sup> 국내에서는 APS 장비를 통한 검사에서 14회 호흡법(14-breath method)을 사용 중에 있는데, 피검사자가 수행해야 하는 호흡 수가 많으며 KoKo 압축기 사용 시처럼 여러 단계에 걸친 메타콜린 농도 조절이 필요하기 때문에 검사가 번거로워진다는 단점이 있다. 독일을 포함한 해외에서는 APS 장비를 활용하는 검사에서 메타콜린 농도 희석단계가 간소화된 단일 농도법(very short 1-concentration method) 또는 2단계 농도법(short 2-concentration method)을 적용하는데, 이 방식으로는 PC<sub>20</sub>이 아닌 PD<sub>20</sub>만이 산출되며, 그렇기에 기도과민성 지표로 PD<sub>20</sub>를 적용하게 된다.<sup>11</sup> 이 원저에서는 APS 장비를 사용한 (1) 2단계 농도법 및 (2) 5단계 농도 희석 용액을 이용한 14회 호흡법, 그리고 마지막으로 KoKo 압축기를 이용한, (3) 5단계 농도 희석 용액을 이용한 5회 호흡용량계방법의 세 가지 프로토콜로 기도과민성 유무를 평가하여 그 결과를 후향적으로 수집하여 비교하였다. 원저에서 APS 장비를 이용한 2가지 프로토콜을 통한 PD<sub>20</sub>의 결과는 각각 평균 526.4 µg (14회 호흡법) 및 573.8 µg (2단계 농도법)으로 서로 유의한 차이는 없었다. 또한, 천식으로 진단된 환자들만을 대상으로 진행된 APS 장비를 이용한 14회 호흡법과 KoKo 압축기를 이용한 5회 호흡용량계방법 간 PC<sub>20</sub>의 비교 결과도 각각 평균 4.76 mg/mL 및 1.95 mg/mL로 두 검사군 간 통계적으로 유의한 차이는 없었다. APS 장비를 이용한 2단계 농도법과 KoKo 압축기를 이용한 5회 호흡용량계방법의 검사 양성률은 각각 18.1%와 14.0%로 양 검사 간 유의한 차이가 없음을 보여 주었으며, 천식 진단의 측면에서 민감도, 특이도, 양성 예측도, 및 음성예측도는 APS 장비를 이용한 2단계 농도법의 경우 0.563, 0.982, 0.930, 0.841로, KoKo 압축기를 이용한 5회 호흡용량계방법은 0.400, 1.000, 1.000, 0.756로 나타났다. 이러한 결과를 바탕으로, 원저는 국내에서 활용 가능한 세 가지 메타콜린 기관지유발검사의 시행 방법 간 결과 재현성을 제시하였고, 현재 제안된 프로토콜들은 임상 현장에서 사용 시 표준 시행 방법이 될 수 있다는 것을 시사했다. 물론 각 시행 방법의 진단적 가치와 신뢰도 검증은 위해서는 보다 충분한 연구 대상자를 바탕으로 한 다기관 무작위 교차연구와 같은 임상 연구가 요구된다는 점은 염두에 둘 필요가 있다.

결론적으로, 정확한 기도과민성 평가와 천식 진단을 위해 메타콜린 기관지유발검사의 표준화는 임상 현장에서 매우 중요하지만 여전히 이러한 부분에 대한 연구가 부족한 상태라는 것을 알 수 있

다. 여타 검사법들에 비해 시행 방법의 복잡성과 다양성을 가지고 있기에, 메타콜린 기관지유발검사의 신뢰성과 정확성을 제고하기 위해서는 절차의 일관성, 기기 및 장비 표준화, 검사 인력의 교육 및 훈련, 환자 관리, 검사 결과 해석의 표준화, 지속적인 질 관리 등이 요구될 것이다.

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Fontana (WI): The Global Initiative for Asthma; 2024 [cited 2024 May 24]. Available at: <https://ginasthma.org/2024-gina-main-report/>.
2. Brannan JD, Loughheed MD. Airway hyperresponsiveness in asthma: mechanisms, clinical significance, and treatment. *Front Physiol* 2012;3:460.
3. Chapman DG, Irvin CG. Mechanisms of airway hyper-responsiveness in asthma: the past, present and yet to come. *Clin Exp Allergy* 2015;45:706-19.
4. Stern DA, Morgan WJ, Halonen M, Wright AL, Martinez FD. Wheezing and bronchial hyper-responsiveness in early childhood as predictors of newly diagnosed asthma in early adulthood: a longitudinal birth-cohort study. *Lancet* 2008;372:1058-64.
5. Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:247-53.
6. Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
7. Anderson SD. Indirect challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):25S-30S.
8. Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. Middleton's allergy: principles and practice. Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences, 2013.
9. 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.
10. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
11. Sohn KH, Kim HS, Kim BK, Kim JH, Lee SM, Lee JH, et al. Report on the methacholine bronchial provocation test protocol: an updated statement of Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. *Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:56-62.
12. Prieto L, Lopez V, Llusar R, Rojas R, Marin J. Differences in the response to methacholine between the tidal breathing and dosimeter methods: influence of the dose of bronchoconstrictor agent delivered to the mouth. *Chest* 2008;134:699-703.
13. Cockcroft DW, Davis BE. The bronchoprotective effect of inhaling methacholine by using total lung capacity inspirations has a marked influence on the interpretation of the test result. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1244-8.
14. Kang SY, Son J, Lee SM, Kim SH, Kim TB, Lee SP, et al. Comparison of three protocols in methacholine bronchial provocation test. *Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:140-6.