

메타콜린 기관지유발검사의 세 프로토콜 비교

강성윤,¹ 손지우,² 이상민,³ 김세훈,⁴ 김태범,⁵ 이상표¹

¹가천대학교 의과대학 가천대학교 길병원 알레르기내과, ²가천대학교 의과대학 가천대학교 길병원 내과, ³단국대학교 의과대학 호흡기알레르기내과학교실, ⁴분당서울대학교병원 알레르기내과, ⁵울산대학교 의과대학 서울아산병원 알레르기내과

Comparison of 3 protocols in the methacholine bronchial provocation test

Sung-Yoon Kang,¹ Jiewoo Son,² Sang Min Lee,³ Sae-Hoon Kim,⁴ Tae-Bum Kim,⁵ Sang Pyo Lee¹

¹Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ²Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon; ³Division of Respiratory Diseases and Allergy, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan; ⁴Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ⁵Department of Allergy and Clinical Immunology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In Korea, KoKo dosimetry and Aerosol Provocation System (APS) are used in the methacholine provocation test (MBPT). In this study, three protocols of the MBPT were compared.

Methods: In patients showing a positive MBPT using short 2-concentration methods for APS with cumulative provocative doses of methacholine which results in a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) (PD₂₀) ≤ 962.81, the MBPT was repeated, using 14-breaths methods for APS. In them, PD₂₀ of those 2 protocols were compared to each other. Provocative concentration of methacholine which results in a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀) in 14-breaths methods was also compared with that of 5-breaths methods in other patients showing a positive MBPT with KoKo dosimetry during the study period.

Results: The positive rate in short 2-concentration methods was 18.1% (43 of 238), while that in 5-breaths methods was 14.0% (6 of 43). They were not different from each other ($P=0.342$). In 7 patients who underwent the MBPT twice, using short 2-concentration and subsequent 14-breaths methods. The median of PD₂₀ with a positive MBPT using short 2-concentration methods was 573.8 μg with interquartile range (IQR) of 147.8–682.3 μg, whereas that in repeated MBPT using 14-breaths methods was 526.4 μg (IQR, 95.0–907.1 μg). They did not differ from each other ($P=0.735$). The median of PC₂₀ in MBPT using 14-breaths methods was 4.76 mg/mL (IQR, 0.066–10.3 mg/mL) tended to be higher than that in other 6 patients who showed a positive MBPT using 5-breaths methods, 1.95 mg/mL (IQR, 0.42–4.85 mg/mL), but it was not significant ($P=0.534$).

Conclusion: Bronchial hyperresponsiveness was not different in 3 protocols of MBPT. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2024;12:140-146)

Keywords: Methacholine chloride, Bronchial provocation test, Respiratory hypersensitivity, Asthma

서론

메타콜린 기관지유발검사는 천식의 주요 특징인 기관지과민증을 평가하는 핵심적인 천식 진단법이다.^{1,2} 1999년 미국흉부학회

(American Thoracic Society, ATS)에서 발표한 가이드라인에서는 2분 정상호흡방법(2-minute tidal breathing method)과 5회 호흡용량계 방법(5-breaths dosimeter method)이 권고되었으며³ 국내의 대다수 병원에서는 현재까지 5회 호흡용량계 방법에 따라서 메

Correspondence to: Sang Min Lee  <https://orcid.org/0000-0002-9568-2096>
Division of Respiratory Diseases and Allergy, Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, 201 Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: +82-41-550-7640, Fax: +82-41-550-7060, Email: sangminlee77@naver.com

Co-correspondence to: Sang Pyo Lee  <https://orcid.org/0000-0002-6181-0766>
Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea
Tel: +82-32-458-2713, Fax: +82-32-469-4320, Email: allergy21@hotmail.com

• This research was supported by a grant of Gachon University Gil Medical Center (GCU-202308910001) and the Korea Health Technology R&D Project through the Korea Health Industry Development Institute (KHIDI), funded by the Ministry of Health & Welfare, Republic of Korea (grant number: HI19C0481, HC20C0076).

Received: January 3, 2024 Revised: February 26, 2024 Accepted: February 27, 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/>).

타콜린 기관지유발검사를 시행하였다.

그런데 최근 국내에서 5회 호흡 용량계 방법에서 사용하는 Devilbiss 네블라이저(DeVilbiss 646 Nebulizer, DeVilbiss Healthcare, Mannheim, Germany)와 KoKo 압축기(KoKo Dosimeter, nSpire Health, Wuppertal, Germany)가 품절되었고 이를 대신하여 Medic Aid 네블라이저(Sidestream nebulizer, Phillips Respironics, Murrysville, PA, USA)와 Aerosol Provocation System (APS) 압축기(Vyntus APS, Vyair Medical, Höchberg, Germany)가 수입되고 있다. 그리고 APS 압축기를 도입한 국내 병원에서는 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 20% 감소를 유발하는 메타콜린의 유발농도(provocative concentration that causes a 20% decrease in FEV₁, PC₂₀)를 구하기 위해 14-breath method를 채택하여 사용 중이나 각 단계마다 환자가 14번의 호흡을 해야 하고 검사자는 기존의 KoKo 압축기와 마찬가지로 여러 단계로 메타콜린을 희석해야 하기 때문에 환자와 검사자 모두 번거롭다는 단점이 있다. 반면에 외국에서는 메타콜린을 희석하지 않고 바로 사용하거나 1단계만 희석하는 very short 1-concentration method나 short 2-concentrations method를 널리 사용하고 있는데 환자와 검사자 모두 검사를 비교적 편하게 진행할 수 있는 장점이 있으나 PC₂₀를 구하지 못하고 대신 FEV₁의 20% 감소를 유발하는 메타콜린의 누적유발용량(cumulative provocative dose that causes a 20% decrease in FEV₁, PD₂₀)을 산출하여 기도과민성 유무를 판정하고 있다.

새로운 장비는 기존 장비와 비교하였을 때 연무되는 메타콜린의 출력과 연무 시간, 흡입 방법 등에 차이가 커서 대한천식알레르기 학회에서는 2023년 메타콜린 기관지유발검사의 시행 방법과 관련한 의견을 작성하여 보급하였다¹.

한편 APS 압축기를 사용하여 다양한 프로토콜로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였을 때 그 결과에 재현성이 있는지 혹은 기

존의 KoKo 압축기를 사용하여 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였을 때와 비교하여 그 결과가 어느 정도 일치하는지에 대해서는 충분히 검증되지 않았다.

이 연구에서는 국내 한 대학병원에서 KoKo 압축기와 APS 압축기로 시행한 메타콜린 기관지유발검사의 결과를 후향적으로 수집하여 각 프로토콜별로 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2023년 2월 1일부터 6월 9일까지 총 238명의 환자에서 Medic Aid 네블라이저와 APS 압축기를 사용하여 short 2-concentrations method (protocol 1, Table 1)¹로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였고 검사 결과 43명에서 양성반응을 보였으며 이 중 연구자의 환자 7명을 대상으로 5단계로 희석된 메타콜린 용액(Table 2)으로 동일 장비를 사용하여 14-breaths methods (protocol 2, Table 1)¹로 메타콜린 기관지유발검사를 재검하였다(Fig. 1).

한편 같은 기간에 43명의 환자에서 5단계로 희석된 메타콜린 용액으로 Devilbiss 네블라이저와 KoKo 압축기를 사용하여 기존의 5-breaths methods^{1,3}로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였고 6명의 연구 대상자에서 양성반응을 보였다.

Table 2. Dilution schedules for preparing methacholine solutions in methacholine bronchial provocation test using KoKo dosimeter

Take	Add NaCl (0.9%)	Obtain dilution
100 mg	6.25 mL	A: 16 mg/mL
3 mL of dilution A	9 mL	B: 4 mg/mL
3 mL of dilution B	9 mL	C: 1 mg/mL
3 mL of dilution C	9 mL	D: 0.25 mg/mL
3 mL of dilution D	9 mL	E: 0.0625 mg/mL

Table 1. Two protocols of methacholine bronchial provocation test using aerosol provocation system

Step	Concentration (mg/mL)	Concentration (%)	Nebulizer output (μL/min)	Nebulizer output (sec)	No. of breaths	Nebulized dose (per step, μg)	Nebulized dose (cumulative, μg)
Protocol 1. Short 2-concentrations methods							
1	1	0.1	240	0.234	3	2.8	2.8
2	16	1.6	240	0.234	1	15	17.8
3	16	1.6	240	0.352	2	45	62.8
4	16	1.6	240	0.563	5	180	242.8
5	16	1.6	240	0.865	13	720.01	962.81
Protocol 2. 14-breaths methods							
1	0.0625	0.00625	240	0.8	14	2.8	2.8
2	0.25	0.025	240	0.8	14	11.2	14
3	1	0.1	240	0.8	14	44.8	58.8
4	4	0.4	240	0.8	14	179.2	238
5	16	1.6	240	0.8	14	716.8	954.8

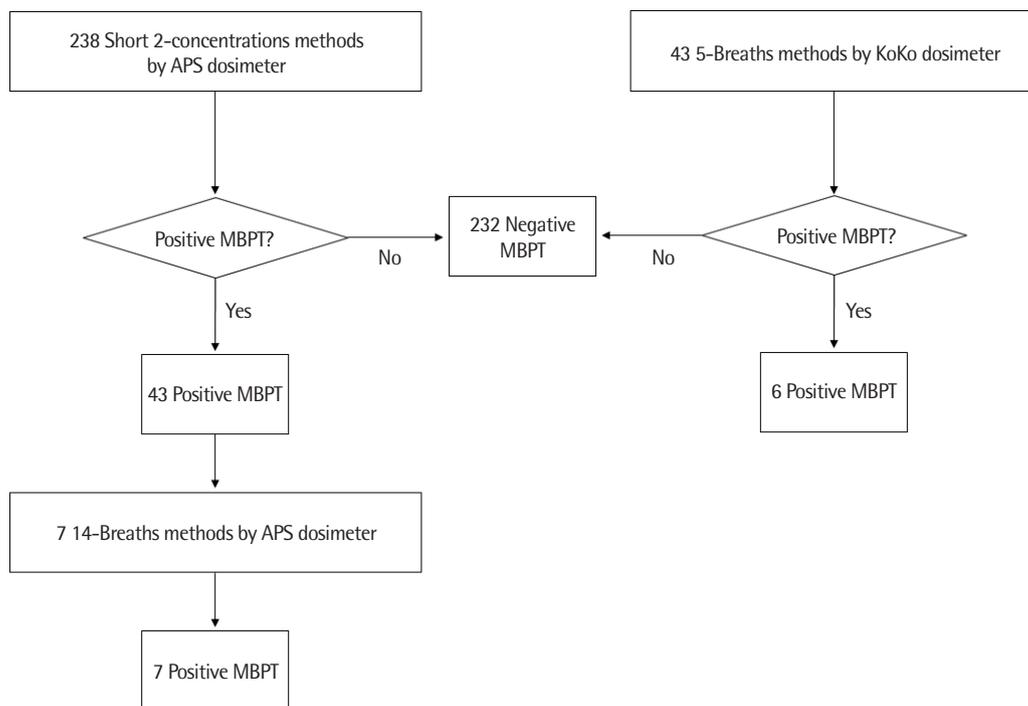


Fig. 1. Participants flowchart. APS, Aerosol Provocation System; MBPT, methacholine provocation test.

이 연구에서는 APS 압축기로 사용하여 14-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 재검한 환자 7명(APS 검사군)과 KoKo 압축기를 사용하여 5-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성반응을 보인 환자 6명(KoKo 검사군)의 임상정보를 후향적으로 비교 분석하였다. 이 연구는 기관연구윤리위원회의 승인을 받은 후 진행되었다(GDIRB2023-209).

2. 임상정보 수집

연구 대상자의 메타콜린 기관지유발검사 결과와 함께 연령, 성별, 주증상 및 기간, 흡연력, 동반질환, 아토피 여부, 말초혈액 내 호산구 수, 혈청 총 IgE 농도, 기본 폐기능 및 호기산화질소의 임상 정보를 수집하였다. 메타콜린 기관지유발검사에서 PC₂₀와 PD₂₀는 대한천식알레르기학회 의견서의 권고에 따라서 산출하였다.

3. 통계 분석

연속 변수는 중앙값(사분위수 범위)으로 표기하였고 동일 집단 내에서는 Wilcoxon signed-rank test로 비교하였으며 다른 집단 사이에서는 Mann-Whitney U-test로 비교하였다. 비연속 변수는 빈도(%)로 표기하였고 Fisher exact test로 비교하였다. $P < 0.05$ 인 경우 유의한 차이가 있다고 판단하였다. IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하여 통계 분석을 시행하였고, Prism 8.4.3 (Graphpad Software Inc., San Diego, CA, USA)을 사용하여 그래프를 제작하였다.

Table 3. Diagnostic values of short 2-concentration and 5-breaths methods

Diagnostic value	Short 2-concentration methods	5-Breaths methods
Sensitivity	0.563	0.400
Specificity	0.982	1.000
Positive predictive value	0.930	1.000
Negative predictive value	0.841	0.757

결 과

1. 메타콜린 기관지유발검사의 양성률

APS 압축기를 사용하여 short 2-concentration methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였을 때 검사의 양성률은 18.1% (238명 중 43명)이었고 KoKo 압축기를 사용하여 5-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였을 때 양성률은 14.0% (43명 중 6명)이었으며 두 검사 사이에 양성률은 유의한 차이가 없었다($P = 0.342$). 천식 진단에 있어서 두 검사의 진단적 가치는 Table 3과 같다. Short 2-concentration methods의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 0.563, 0.982, 0.930, 0.841이었고 5-breaths methods의 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도는 각각 0.400, 1.000, 1.000, 0.756이었다. Short 2-concentration methods에 양성인 연구 대상자 43명 중에 42명이 천식으로 진단을 받았고 1명이 만성폐쇄성폐질환으로 진단을 받았으며 음성인 195명 중 33명, 33명, 30명, 7명, 6명, 6명, 3명, 2명, 2명, 1명, 1명, 1명이 각각 천

식, 상기도기침증후군, 호산구기관지염, 만성폐쇄성폐질환, 감염후기침, 위식도역류, 과다환기장애, 간질성폐질환, 기관지확장증, 기관지염, 과민폐렴, 폐암으로 진단되었다. 5-Breaths methods에 양성인 6명은 모두 천식으로 진단되었고 음성인 37명 중에 8명, 8명, 3명, 2명, 1명, 1명이 각각 천식, 상기도기침증후군, 호산구기관지염, 위식도역류, 만성폐쇄성폐질환, 감염후기침으로 진단되었다.

2. 연구 대상자의 임상적 특성

APS 검사군과 KoKo 검사군의 임상적 특성은 Table 4와 같다.

APS 검사군의 연령은 70세(28.0–82.0)로 KoKo 검사군의 45세(25.8–69.5)보다 높은 경향이 있었고 여성의 비율도 APS 검사군에서 57.1% (4명)으로 KoKo 검사군의 33.3% (2명)보다 높았으나 연령과 성별 모두 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

APS 검사군 중 5명(71.4%)과 2명(28.6%)에서 각각 호흡곤란과 기침이 메타콜린 기관지유발검사를 시행하게 된 주증상이었고 KoKo 검사군 중 각 3명(50.0%)과 3명(50.0%)에서 호흡곤란과 기침이 검사를 시행하게 된 주증상이었으며 두 검사군 간 주증상의 유의한 차이는 없었다.

연구 대상자가 갖고 있는 병발질환에는 알레르기비염(APS 검사군 57.1%, KoKo 검사군 66.7%), 부비동염(APS 검사군 28.6%, KoKo 검사군 50.0%), 식품알레르기(APS 검사군 14.3%, KoKo 검사군 0%), 비스테로이드소염제 과민반응(APS 검사군 14.3%, KoKo 검사군 0%), 만성두드러기(APS 검사군 14.3%, KoKo 검사군 0%), 고혈압(APS 검사군 42.9%, KoKo 검사군 0%), 당뇨(APS 검사군 14.3%, KoKo 검사군 0%)가 있었으며 두 검사군 간에 유의한 차이는 없었다.

APS 검사군에서 아토피가 있는 연구 대상자의 비율은 57.1% (4명)으로 KoKo 검사군의 33.3% (2명)보다 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 반면에 APS 검사군에서 말초혈액 내 호산구 수와 혈청 총 IgE의 농도는 각각 120.0/μL (0.0–660.0/μL), 136.0 kU_A/L (0.0–191.0 kU_A/L)로 KoKo 검사군의 299.5/μL (153.6–536.3/μL), 232.5 kU_A/L (52.5–919.8 kU_A/L)보다 낮은 경향이 있었으나 통계적으로 유의하지는 않았다.

기본 폐기능검사의 FVC와 FEV₁가 APS 검사군에서 각각 77.0 %predicted (64.0–89.0 %predicted), 75.0 %predicted (66.0–92.0 %predicted)로 KoKo 검사군의 92.0 %predicted (77.5–116.8 %predicted), 89.0 %predicted (59.8–107.3 %predicted)보다 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. FEV₁/FVC는 APS 검사군과 KoKo 검사군에서 각각 74.0% (65.0%–76.0%), 73.0% (60.8%–77.0%)로 유의한 차이는 없었다.

호기산화질소는 APS 검사군에서 17.0 ppb (10.0–26.0 ppb)로 KoKo 검사군의 59.5 ppb (44.8–127.3 ppb)보다 유의하게 낮았다 (P=0.035).

Table 4. Clinical characteristics of study subjects (n=13)

Characteristic	14-Breaths methods by APS dosimeter (n=7)	5-Breaths methods by KoKo dosimeter (n=6)	P-value
Age (yr)	70.0 (28.0–82.0)	45.0 (25.8–69.5)	0.295
Sex			0.383
Female	4 (57.1)	2 (33.3)	
Male	3 (42.9)	4 (66.7)	
Chief complaint			0.413
Dyspnea	5 (71.4)	3 (50.0)	
Cough	2 (28.6)	3 (50.0)	
Symptom duration (mo)	2.0 (1.0–120.0)	8.5 (2.3–39.0)	0.945
Smoking status			0.585
Current smoker	3 (42.9)	1 (16.7)	
Former smoker*	1 (14.2)	1 (16.7)	
Never smoker	3 (42.9)	4 (66.6)	
Comorbid disease			
Allergic rhinitis	4 (57.1)	4 (66.7)	0.587
Sinusitis	2 (28.6)	3 (50.0)	0.413
Food allergy	1 (14.3)	0 (0)	0.538
NSAIDs intolerance	1 (14.3)	0 (0)	0.538
Chronic urticaria	1 (14.3)	0 (0)	0.538
Hypertension	3 (42.9)	0 (0)	0.122
Diabetes mellitus	1 (14.3)	0 (0)	0.538
Atopy [†]	4 (57.1)	2 (33.3)	0.383
Peripheral blood eosinophil (/μL)	120.0 (0.0–660.0)	299.5 (153.6–536.3)	0.445
Serum total IgE (kU _A /L)	136.0 (0.0–191.0)	232.5 (52.5–919.8)	0.295
Baseline pulmonary function test			
FVC (%predicted)	77.0 (64.0–89.0)	92.0 (77.5–116.8)	0.234
FEV ₁ (%predicted)	75.0 (66.0–92.0)	89.0 (59.8–107.3)	0.628
FEV ₁ /FVC (%)	74.0 (65.0–76.0)	73.0 (60.8–77.0)	0.534
Fractional exhaled nitric oxide (ppb)	17.0 (10.0–26.0)	59.5 (44.8–127.3)	0.035
Final diagnosis			
Asthma	7 (100.0)	6 (100.0)	1.000

Values are presented as median (interquartile range) or number (%). APS, Aerosol Provocation System; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second. *Former smokers were defined as those who had quit tobacco smoker 1 year before the methacholine bronchial provocation test. [†]Atopy was indicated if the mean wheal diameter induced by 1 or more of common inhalant allergens was larger than that induced by histamine in skin prick test or if serum level of specific IgE for 1 or more of common inhalant allergens indicated class 3 or more in single- or multiplex enzyme-linked immunosorbent assay.

두 검사군의 연구 대상자는 모두 천식으로 진단받았다.

3. 프로토콜간 PD₂₀와 PC₂₀의 비교

14-Breaths methods의 PD₂₀는 526.4 μg (95.0–907.1 μg)으로 short 2-concentration methods의 573.8 μg (147.8–682.3 μg)과 비교하여 유의한 차이는 없었다(P=0.735) (Fig. 2). Short 2-concentration methods 검사 후 14-breaths methods 재검까지의 걸린 시간

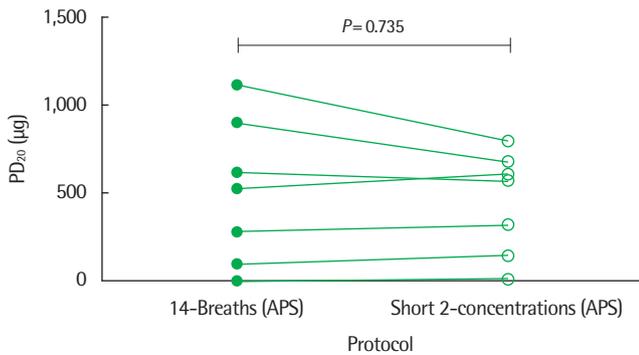


Fig. 2. Comparison of PD₂₀ between 14-breaths methods and short 2-concentration methods for APS. APS, Aerosol Provocation System; PD₂₀, cumulative provocative dose of methacholine that results in a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

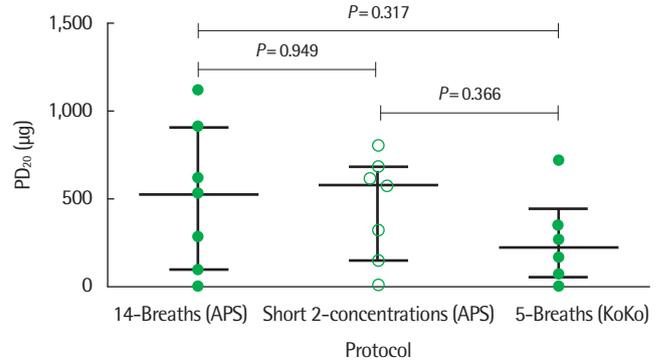


Fig. 4. Comparison of PD₂₀ between 14-breaths methods, short 2-concentration methods for APS, and 5-breaths methods for KoKo dosimeter. APS, Aerosol Provocation System; PD₂₀, cumulative provocative dose of methacholine that results in a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

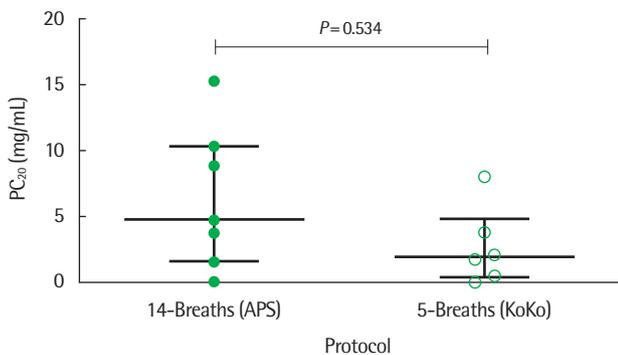


Fig. 3. Comparison of PC₂₀ between 14-breaths methods for APS and 5-breaths methods for KoKo dosimeter. APS, Aerosol Provocation System; PC₂₀, provocative concentration of methacholine that results in a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second.

은 7일(6-55일)이었다. 14-Breaths methods의 PC₂₀는 4.76 mg/mL (0.066-10.3 mg/mL)으로 5-breaths methods의 1.95 mg/mL (0.42-4.85 mg/mL)와 비교하여 높은 경향을 보였으나 유의한 차이가 없었다($P = 0.534$) (Fig. 3). 또한 5-breaths methods의 PD₂₀는 221.1 µg (51.9-441.8 µg)으로 14-breaths methods, short 2-concentration methods와 비교하였을 때 유의한 차이는 없었다(Fig. 4).

고 찰

1999년 미국흉부학회에서 발표한 지침에서는 2분 정상호흡방법과 5회 호흡 용량계 방법이 권고되었는데 전자의 경우에는 검사를 시행받는 환자의 호흡 노력에 따라서 흡입하는 메타콜린의 용량이 달라질 수 있고 메타콜린의 희석 단계가 9단계로 많다는 단점이 있는 반면에 후자는 검사자가 미리 정한 흡입 압력과 흡입 시간 및 흡입 횟수에 따라서 메타콜린을 투여함에 따라서 환자의 호흡 노력의 영향을 덜 받고 메타콜린의 희석 단계도 5-6단계로 적다는 장점이

있다.³ 이에 국내 대다수 병원에서는 5회 호흡 용량계 방법으로 메타콜린 기관지유발검사를 현재까지 시행하고 있다. 그러나 5회 호흡 용량계 방법에서 KoKo 압축기는 메타콜린을 피검사자의 폐로 전달하는 과정에서 5초간 기도에 양압을 가한 직후 환자에게 5초간 숨을 참게 하며 이를 5회 반복하는데 이러한 과정에서 메타콜린에 의한 기관지수축을 물리적으로 억제하여 결과적으로 2분 정상 호흡방법과 비교하여 PC₂₀가 유의하게 높은 것으로 보고되었다.⁴⁻⁶

2017년 유럽호흡기학회(European Respiratory Society)에서 ATS와 공동으로 메타콜린 기관지유발검사의 새로운 지침을 발표하였는데 새롭게 개발된 검사장비의 특성을 고려하여 검사방법을 업데이트하였고 심호흡 후 5초간 총폐용량(total lung capacity)에서 숨을 참았던 기존의 메타콜린 흡입방법을 지양하였으며 기관지과민증의 지표로 주로 사용하였던 PC₂₀ 대신 다양한 장비에서 적용할 수 있고 검사방식에 다른 영향이 적은 PD₂₀의 사용을 추천하였다.⁷⁻⁹ 또한 국내에서도 APS 압축기와 같은 새로운 장비가 보급됨에 따라서 대한천식알레르기학회에서는 2023년 메타콜린 기관지유발검사의 시행방법과 관련한 의견서를 작성하여 보급하였다.¹

APS 압축기가 양압을 가하지 않고 단회 혹은 여러 회 흡입 중 연무되는 메타콜린의 실제 흡입 시간과 흡입 용량을 측정하여 메타콜린의 출력을 최적화한 장비인 점을 고려하면^{1,10-12} APS 압축기를 사용하여 14-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하는 경우 KoKo 압축기를 사용하여 5-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행했을 때보다 PC₂₀가 낮을 것으로 예상되나 이 연구에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었고 오히려 높은 경향을 보였다. 그러나 이 연구에서는 연구 대상자의 수가 각 그룹별로 6-7명으로 적었고 KoKo 검사군의 연구 대상자가 APS 검사군의 연구 대상자에 비해서 호기산화질소가 유의하게 높고 말초혈액 내 호산구 수와 혈청 총IgE의 농도도 높은 경향을 보여서 KoKo 검사군의 연구 대상자 중에 기관지과민성이 높은 제2형 염증성 천식

(type 2 asthma)¹³ 환자가 많이 포함되어서 비록 통계적으로 유의하지는 않지만 APS 검사군에 비해 PC₂₀와 PD₂₀가 오히려 낮았을 가능성이 있다. 그러나 최근 보고된 연구에서는 호기산화질소가 25 ppb 이하로 낮은 천식 환자에서도 호기산화질소가 25 ppb 이상으로 높은 환자와 비교했을 때 기도과민성이 동등하였고 이러한 환자에서 기도과민성은 비만세포의 침윤이 아닌 기도 평활근의 밀도와 유의한 상관 관계가 있었으며¹⁴ 또 다른 연구에서는 기도과민성이 말초혈액 호산구와 호기산화질소와 같은 Th2 면역지표와는 상관없이 객담이나 기관지폐포세척액의 thymic stromal lymphopointin과 관련이 있었다.¹⁵ 또한 APS 압축기의 14-breaths methods로 시행한 메타콜린 기관지유발검사는 short 2-concentrations methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성반응을 보인 환자의 일부에서 재검의 형태로 진행되었기 때문에 선택비폴림(selection bias)과 함께 시간이 지남에 따라서 자연적으로 혹은 약물 치료에 의해서 기관지과민성이 호전되었을 가능성도 배제할 수 없다. 실제로 두 검사 간에 간격이 각각 55일, 62일이었던 두 연구 대상자는 흡입 스테로이드를 처방받아서 재검 2주 전까지 사용하도록 하였고 두 검사 간격이 2주 이내로 짧았던 나머지 5명에 대해서는 재검 8시간 전까지 속효성 기관지확장제를 사용하도록 하였다.

한편 APS 검사군에서 short 2-concentrations methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성반응을 보인 연구 대상자의 PD₂₀가 14-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 재검했을 때와 비교하여 그래프에서 다소 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 이러한 결과를 감안하면 short 2-concentrations methods에서 메타콜린을 13회 흡입을 하는 마지막 단계를 제외하고 첫 1-4단계에서 1-5회의 낮은 빈도로 메타콜린을 흡입하더라도 14-breaths methods와 비교하였을 때 메타콜린의 실제 인체 내 투여 용량이 적어서 검사의 민감도가 감소할 우려는 적을 것으로 보인다. 그러나 short 2-concentrations methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성반응을 보인 환자의 일부에서만 14-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 재검하였기 때문에 선택비폴림의 가능성이 있고 시간이 경과함에 따라서 자연적으로 기관지과민성이 호전되어 14-breaths methods의 PD₂₀가 short 2-concentrations methods보다 높은 경향을 보였을 가능성을 배제할 수 없다.

이 연구는 몇 가지 한계점이 있다. 우선 전체 연구 대상자 수가 적고 각 프로토콜에 포함된 APS 검사군과 KoKo 검사군 연구 대상자 사이에 호기산화질소 등 여러 임상지표에서 이질성이 존재한다. 또한 short 2-concentrations methods로 메타콜린 기관지유발검사를 시행하여 양성반응을 보인 환자의 일부에서만 14-breaths methods로 메타콜린 기관지유발검사를 재검하였기 때문에 선택비폴림의 가능성이 있고 시간적인 경과에 따라서 자연적으로 기관지과민성이 호전되어 14-breaths methods의 PC₂₀ 혹은 PD₂₀가 5-breaths

methods나 short 2-concentrations methods보다 높은 경향을 보였을 가능성을 배제할 수 없다. 이러한 한계점에도 불구하고 이 연구는 국내에서 서로 다른 프로토콜의 메타콜린 기관지유발검사를 비교하였다는 점에서 의의가 있으며 각 프로토콜 간에 유의한 차이가 없음을 확인하였다.

결론적으로 본 단일기관 후향적 연구에서는 메타콜린 기관지유발검사의 각 프로토콜 간 양성자의 PC₂₀와 PD₂₀가 유의하게 다르지 않았다. 각 프로토콜의 진단적 가치와 신뢰도를 검증하기 위해서는 추후 충분한 수의 연구 대상자를 바탕으로 다기관 무작위 교차연구(multicenter randomized crossover study)가 시행되어야 한다.

REFERENCES

1. Sohn KH, Kim H, Kim BK, Kim JH, Lee S, 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.
2. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA* 2017;318:279-90.
3. 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.
4. 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.
5. Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005;127:839-44.
6. 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.
7. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; Bronchoprovocation Testing Task Force; Kai-Håkon Carlsen, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
8. Coates AL, Dell SD, Cockcroft DW, Gauvreau GM. The PD(20) but not the PC(20) in a methacholine challenge test is device independent. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2017;118:508-9.
9. Dell SD, Bola SS, Foty RG, Marshall LC, Nelligan KA, Coates AL. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:357-63.
10. Coates AL, Leung K, Dell SD. Developing alternative delivery systems for methacholine challenge tests. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2014;27:66-70.
11. Merget R, Jorres RA, Heinze E, Haufs MG, Taeger D, Bruning T. Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med* 2009;103:607-13.
12. Schulze J, Rosewich M, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielen S. Methacholine challenge--comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 2009;103:1898-903.

13. Wegmann M. Th2 cells as targets for therapeutic intervention in allergic bronchial asthma. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:85-100.
14. Hvidtfeldt M, Sverrild A, Pulga A, Frossing L, Silberbrandt A, Hostrup M, et al. Airway hyperresponsiveness reflects corticosteroid-sensitive mast cell involvement across asthma phenotypes. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 152:107-16.e4.
15. Andreasson LM, Dyhre-Petersen N, Hvidtfeldt M, Jorgensen GO, Von Bulow A, Klein DK, et al. Airway hyperresponsiveness correlates with airway TSLP in asthma independent of eosinophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2024;153:988-97.e11.