

# 기관지유발검사 시행과 해석: 전문가 의견서

임경환,<sup>1</sup> 김민혜,<sup>2</sup> 양민석,<sup>3</sup> 송우정,<sup>4</sup> 정재우,<sup>5</sup> 이정민,<sup>6</sup> 서동인,<sup>7</sup> 신유섭,<sup>8</sup> 권재우,<sup>9</sup> 김세훈,<sup>10</sup> 김상헌,<sup>11</sup> 이병재,<sup>12</sup> 조상헌;<sup>4</sup> 대한천식알레르기학회 표준화위원회

<sup>1</sup>국군수도병원 내과, <sup>2</sup>이화여자대학교 의과대학 내과학교실, <sup>3</sup>서울대학교 의과대학 보라매병원 내과, <sup>4</sup>서울대학교 의과대학 내과학교실, <sup>5</sup>중앙대학교 의과대학 내과학교실, <sup>6</sup>연세대학교 원주의과대학 소아청소년과학교실, <sup>7</sup>서울대학교 의과대학 소아청소년과학교실, <sup>8</sup>아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, <sup>9</sup>강원대학교 의학전문대학원 내과학교실, <sup>10</sup>서울대학교 의과대학 분당병원 내과, <sup>11</sup>한양대학교 의과대학 내과학교실, <sup>12</sup>성균관대학교 의과대학 내과학교실

## The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of the bronchial provocation tests

Kyung-Hwan Lim,<sup>1</sup> Min-Hye Kim,<sup>2</sup> Min-Suk Yang,<sup>3</sup> Woo-Jung Song,<sup>4</sup> Jae-Woo Jung,<sup>5</sup> Jeongmin Lee,<sup>6</sup> Dong In Suh,<sup>7</sup> Yoo Seob Shin,<sup>8</sup> Jae-Woo Kwon,<sup>9</sup> Sae-Hoon Kim,<sup>10</sup> Sang-Heon Kim,<sup>11</sup> Byung-Jae Lee,<sup>12</sup> Sang-Heon Cho;<sup>4</sup> the Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Standardization Committee

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam; <sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government - Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul; <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; <sup>7</sup>Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; <sup>8</sup>Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; <sup>9</sup>Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; <sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; <sup>11</sup>Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; <sup>12</sup>Division of Allergy, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Bronchial provocation tests are of value in the evaluation of airway hyperresponsiveness. Nonspecific bronchial challenge (methacholine, mannitol, exercise, etc.) is used when the symptoms, physical examination, and measurements of pulmonary function are unremarkable in the diagnosis of asthma, when a patient is suspected of having occupational asthma or exercise-induced bronchoconstriction (EIB), and when a screening test for asthma or EIB is required for some occupational groups in whom bronchospasm would pose an unacceptable hazard. Methacholine inhalation challenge is most widely used pharmacologic challenge and highly sensitive. For appropriate interpretation of the results of methacholine provocation, it is important to perform the test with the standardized protocol and to recognize that inhalation methods significantly influence the sensitivity of the procedure. Indirect challenges (e.g., mannitol and exercise) correlate with airway inflammation and are more specific but less sensitive for asthma. Indirect provocation tests are used to confirm asthma, to differentiate asthma from other airway diseases, and to evaluate EIB. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:14-25)

**Keywords:** Bronchial provocation tests, Methacholine, Mannitol, Exercise test

## 서론

기도과민성은 다양한 외부 자극에 대해 기도가 과도하게 반응하여 쉽게 수축되는 현상으로 기도 염증, 가역적 기도 폐쇄와 더불어 기관지천식의 특징적인 요소이다.<sup>1</sup> 기도과민성은 일반적으로 기도 염증에 의해 유발되고 천식의 중증도와 비례하며 치료에 의해

감소하므로, 천식을 진단하고 중증도를 평가하며 치료반응을 판단하는데 활용되어 왔다.<sup>2</sup> 뿐만 아니라 천식의 증상과 징후가 과소 혹은 과대평가되어 정확한 천식 진단에 어려움이 따를 수 있는 환자군(일부 운동선수, 소방관, 기타 직업성 천식 환자)의 평가에 있어서도 기도과민성의 측정이 유용하게 활용될 수 있다.<sup>3</sup>

기관지에 자극이 되는 물질을 흡입시킨 뒤 그로 인한 호기 유속

Correspondence to: Sae-Hoon Kim  <https://orcid.org/0000-0002-2572-5302>  
Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, 82 Gumi-ro 173beon-gil, Bundang-gu, Seongnam 13620, Korea  
Tel: +82-31-787-7046, Fax: +82-31-787-4052, E-mail: shkrins@gmail.com

• This research was supported by a fund (A092076) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: September 1, 2017 Revised: September 15, 2017 Accepted: September 19, 2017

© 2018 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

**Table 1.** Characteristics of direct and indirect bronchial challenge tests

Measure	Direct challenge	Indirect challenge
Mechanism	Direct effect on airway receptors	Intermediate pathways by mediator release
Examples	Histamine, methacholine	Exercise, mannitol, hypertonic saline, EVH, AMP
Factors of influence		
ASM function	+++	++
Airway caliber	+++	Minimal
Airway inflammation	++	+++
Dosing		
Dose required	Low	High
Dose limited	No	Yes
Sensitivity	High	Low
Specificity	Low to fair (pretest probability)	High
Diagnostic value	Rule out asthma Help diagnose asthma, especially if symptoms mimicked	Confirm asthma Evaluate for EIB

EVH, eucapnic voluntary hyperpnea; AMP, adenosine monophosphate; ASM, airway smooth muscle; EIB, exercise-induced bronchoconstriction.

변화를 관찰하여 기도과민성을 측정하는 기관지유발검사의 개념은 1940년대부터 시작되었으며,<sup>4</sup> 이후 다양한 유발물질과 검사법이 활용되고 있다. 비특이적 기관지유발검사는 특정한 알레르겐이나 직업성 물질 등을 이용한 특이적 기관지유발검사와 달리 메타콜린, 히스타민, 만니톨 등의 약물이거나 운동, 과호흡 등의 비특이적인 자극을 이용하여 기관지가 얼마나 쉽고 민감하게 수축하는지 측정하는 방법으로 기관지확장제 반응을 통한 기류제한의 가역성을 평가하는 방법과 더불어 천식 진단을 위해 중요하게 사용되고 있다.<sup>5</sup> 이 전문가 의견서에서는 주요 비특이적 기관지유발검사의 이론적 배경과 검사방법 및 해석에 대해 국내외 연구를 바탕으로 정리 요약하였다.

### 비특이적 기관지유발검사의 종류

기관지유발검사의 종류는 기관지 수축이 유도되는 기전에 따라 직접법과 간접법으로 분류될 수 있다.<sup>6</sup> 메타콜린과 히스타민 등의 물질이 기도 평활근을 직접 자극하여 기도수축이 유도되는 방법이 직접 기관지유발검사이다. 민감도는 높으나 천식 이외의 폐질환이나 비염, 심지어 일부 정상인에서도 양성을 보일 수 있기 때문에 특이도는 낮은 편이다.<sup>7</sup> 메타콜린은 아세틸콜린의 유도체로 기관지유발검사 중 임상적으로 가장 널리 쓰이는 물질이다. 히스타민은 홍조와 두통 등의 부작용이 있어 임상적으로는 잘 사용되지 않고 연구 목적으로 주로 사용되어 왔으며 상용화되어 있지 않다.

간접 기관지유발검사는 만니톨, 운동, 과호흡, 아데노신, 고장성 식염수 등을 이용한 방법으로 주로 기도 내 삼투압 변화를 초래하여 염세포에서 매개체를 유리시켜서 기도수축을 유도한다.<sup>8</sup> 직접법에 비해 민감도는 떨어지나 특이도는 높아서 천식 확진에 유용하며 운동유발 기관지 수축의 진단에도 사용된다. 고장성 식염수는

연무기를 통해 흡입해야 하며 이에 따라 복잡한 준비과정, 세척, 기계 보정작업 등이 필요한 반면 만니톨은 건조분말 형태로 캡슐 제작되어 흡입이 용이하고 장비가 표준화되어 있는 장점이 있어 널리 쓰이고 있다. 운동유발검사는 기도 냉각과 건조에 의한 비특이 기도과민성의 발생을 확인할 수 있는 방법이다. 직접 및 간접 기관지유발검사의 비교는 Table 1에 정리되어 있다.<sup>6</sup>

### 메타콜린 기관지유발검사

#### 1. 검사 개요

메타콜린은 부교감신경자극제로 기관지 평활근의 무스카린 수용체를 자극하여 기관지운동 긴장도를 증가시킨다. 메타콜린 기관지유발검사는 천식의 중요한 특징인 기도과민성을 평가하기 위한 검사 방법 중 하나로, 비특이적 기도수축 유발물질인 메타콜린을 단계적으로 흡입한 후 발생한 기도폐색의 정도를 폐기능의 변화를 통해 측정한다.<sup>9</sup>

메타콜린 기관지유발검사는 기도과민성을 통한 천식 진단에 있어 가장 흔히 사용되는 전통적인 검사법이다. 직업성천식이나 반응성기도증후군(reactive airways dysfunction syndrome)의 진단에도 사용된다. 천식 치료 반응에 대한 평가나 천식 조절 정도의 모니터링 등으로 활용될 수도 있으나 진단적 목적 이후 정기적인 추적 검사에 대한 유용성은 확립되지 않는 상태이다.<sup>10</sup>

#### 2. 검사의 적응증과 금기증

##### 1) 적응증

- (1) 병력상 천식이 의심되나 다른 검사방법으로 진단이 확실하지 않은 경우
- (2) 병력상 천식의 가능성이 떨어지는 경우, 천식을 배제하기 위

한 목적으로 시행

(3) 천식 환자에서 치료에 대한 반응을 평가

2) 금기증

환자의 병력 및 동반 질환 등을 평가하여 메타콜린 기관지유발 검사 시행 여부를 결정해야 한다. Table 2에 열거된 절대적 금기증에 해당하는 경우 메타콜린 기관지유발검사를 통해 기도과민성을 평가하는 대신, 속효성 베타 항진제( $\beta$ -agonist)를 흡입한 후 폐기능 변화를 측정하는 기도가역성을 평가하는 것이 천식 진단에 도움이 될 수 있다. 또한 환자가 메타콜린 기관지유발검사의 상대적 금기증에 해당하는 경우 담당의사가 검사의 이득(benefit)과 위험(risk)을 면밀히 평가한 이후에 검사를 시행해야 한다.

때로는 검사 중에 forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>)의 급격한 감소가 발생할 수 있으며, 이는 낮은 기저 폐기능을 가지고 있는 사람에게서 자주 발생한다.<sup>11</sup> 하지만 폐기능이 나쁘더라도 심각한 부작용의 위험은 낮기 때문에 낮은 폐기능은 메타콜린 기관지유발검사의 상대적 금기증이다. 메타콜린 기관지유발검사의 금기가 되는 폐기능의 수준에는 논란이 있으나 일반적으로 성인에서

Table 2. Contraindications for methacholine provocation testing

Absolute contraindications	
Severe airflow limitation (FEV <sub>1</sub> < 50% predicted or <1.0 L)	
Heart attack or stroke in last 3 months	
Uncontrolled hypertension	
Known aortic aneurysm	
Relative contraindications	
Moderate airflow limitation (FEV <sub>1</sub> < 60% predicted or <1.5 L)	
Inability to perform acceptable-quality spirometry	
Pregnancy or nursing mothers	
Nursing mothers	
Current use of cholinesterase inhibitor medication (for myasthenia gravis)	

FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second.

Table 3. Medications that may decrease bronchial responsiveness and withholding time

Factor	Example	Minimum time interval from last dose to study
Medications		
Short-acting inhaled bronchodilators	Salbutamol (albuterol), terbutaline	8 hr
Medium-acting bronchodilators	Ipratropium	24 hr
Long-acting inhaled bronchodilators	Salmeterol, formoterol	48 hr
	Tiotropium	1 wk
Oral bronchodilators	Liquid theophylline	12 hr
	Intermediate-acting theophyllines	24 hr
	Long-acting theophyllines	48 hr
Leukotriene modifiers	Montelukast, pranlukast, zarfirlukast	24 hr
Antihistamines	Hydroxyzine, cetirizine	3 day
Foods	Coffee, tea, cola drinks, chocolate	Day of study

FEV<sub>1</sub>이 1.5 L 또는 정상예측치의 60% 미만인 경우 상대적 금기, 1.0 L 또는 정상예측치의 50% 미만인 경우 절대적 금기로 정하고 있다.<sup>10</sup>

3. 검사 전 주의사항

Table 3에서 제시된 약물이나 음식물은 기도과민성에 영향을 줄 수 있기 때문에 메타콜린 기관지유발검사를 시행하기 전에 해당 약물을 복용하고 있는지 확인해야 하며, 경우에 따라서는 특정 기간 약물 사용을 중단해야 한다.<sup>10</sup> 흡입용 스테로이드의 경우 반드시 약물 사용을 중단할 필요는 없으나 항염증 효과가 있기 때문에 검사 결과에 영향을 줄 수 있다.<sup>12</sup>

4. 검사 방법

1) 검사 전 준비사항

검사 전 금기에 해당하는 사항은 없는지 확인하고, 검사에 영향을 줄 수 있는 약물을 사용하고 있는지 다시 한번 검토한다. 검사를 시행하기 전에 전반적인 진행 과정 및 경미한 기침, 호흡곤란 등의 증상이 동반될 수 있음을 환자에게 미리 설명해주는 것이 좋다. 하지만 검사 과정을 설명하는 것이 결과에 편향적으로 영향을 미치지 않도록 주의가 필요하다. 또한 나이든 여자의 경우 검사를 시행하기 전에 소변을 보고 싶은지를 확인해야 한다. 메타콜린의 흡입은 기도수축을 유발할 수 있으므로 피검사자나 검사자 모두 이에 대한 고려가 필요하다. 검사 시 심한 기도수축의 발생에 대비하여, 에피네프린 주사제와 속효성 기관지확장제 흡입제가 준비되어 있어야 하며, 산소투여가 가능하여야 한다. 하지만 메타콜린 기관지유발시험은 전 세계적으로 오랜 기간 안전하게 시행되어 온 검사로 치명적인 경우나 메타콜린의 효과가 지연되거나 연장되어 나타나는 경우는 거의 없다.<sup>9,10</sup>

2) 검사실 시설

검사실 기사나 종사자가 메타콜린에 노출을 최소화할 수 있는

시설을 갖추어야 한다. 적절한 환기 시설을 갖춘 방에서 시행하여야 하며, 다른 방법으로는 호기필터, 실험실적 가스 후드, 고효율 미립자제거 필터(high efficiency particulate air filter) 공기정화기를 이용하는 방법이 있다. 연무기를 통해 피검사자가 메타콜린을 흡입하는 도중에는 가능한 떨어져 있는 것이 좋으며, 용량계(dosimeter)를 이용한 방법이 기사가 메타콜린의 노출을 줄이는 데 좀 더 도움이 된다.<sup>10</sup>

천식이 있는 검사실 기사나 종사자는 기관지수축 발생 위험이 있을 수 있으므로 보다 더 주의를 필요로 한다. 검사실 기사나 종사자가 메타콜린에 민감하게 반응하는지 미리 메타콜린 기관지유발 검사를 시행해 보는 것도 좋은 방법이다.<sup>10</sup>

### 3) 메타콜린의 보관과 준비

건조 결정성 파우더 형태로 이용 가능한 메타콜린은 비특이적 유발검사에 가장 널리 사용되는 약제이다. U.S. Food and Drug Administration (FDA)에서 승인된 메타콜린(프로보콜린; provocholine)은 바이알로 봉인되어 개별 포장되어 있으며, 건조하거나 냉동하여 보관할 필요가 없다. 다량의 분말로 포장되거나 제공된 경우에는 건조하여 냉동 보관하여야 한다. 희석액으로는 멸균된 식염수를 사용하며, 0.4% phenol을 포함하기도 한다. 버퍼 용액은 안정성이 낮아 희석액으로 사용하지 말아야 한다.<sup>10</sup>

메타콜린 용액은 약사나 잘 훈련된 사람이 멸균된 방법을 이용하여 혼합하여야 한다. 혼합한 이후에는 4°C에서 냉장 보관하며, 이러한 조건으로 0.125 mg/mL 이상의 농도에서는 3개월까지 안정성이 유지될 수 있는 것으로 알려져 있다. 0.025 mg/mL 이하의 낮은 농도의 경우 검사 당일 혼합 또는 희석하여야 한다. 프로보콜린의 경우 희석액과 혼합한 후에는 2주 이상 보관하지 말 것을 권하며 프로보콜린의 보관 및 희석 등에 대해서는 패키지 설명서를 따르길 권한다. 메타콜린 용액은 검사 전 실온으로 따뜻하게 하여 사용하여야 하며, 검사 후 분무기에 남아있는 메타콜린 용액은 버려야 한다.<sup>10</sup>

### 4) 검사 프로토콜

1999년 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 발표한 'Guideline for Methacholine and Exercise Challenge Testing'<sup>10</sup>을 참고하여 2분 정상호흡방법(2-min tidal breathing method)과 5회 호흡-용량계방법(5-breath dosimeter method)에 대해 각각 알아 보도록 한다.

#### (1) 2분 정상호흡방법(2-min tidal breathing method)

가. 검사방법 요약: 압축기(compressor), 연무기(nebulizer)를 통해 전달된 메타콜린 분무액을 2분 동안 정상 호흡(tidal breathing)으로 흡입한 후 FEV<sub>1</sub> 값을 측정한다. 기저 FEV<sub>1</sub> 값보다 20% 이상

폐기능이 감소하지 않으면, 메타콜린 농도를 16–25 mg/mL까지 단계적으로 증가시키면서 검사를 반복한다. FEV<sub>1</sub>이 기저치보다 20% 이상 감소하는 경우에는 다음 단계의 메타콜린 흡입을 중단한다.

나. 다음과 같은 농도의 메타콜린을 2배수로 희석하여 멸균된 바이알에 담아 준비한다.

희석된 메타콜린 용액: 0.031, 0.0625, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 25 mg/mL

- 일반적으로 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL의 농도로 시행할 수 있으나 기저 폐기능이 낮거나 민감한 반응이 예상되는 경우 좀 더 낮은 농도부터 선택적으로 시행할 수 있다.

- 검사 기관에 따라서 필요한 경우 25 mg/mL의 농도까지 선택적으로 시행할 수 있다.

- 시작 용량 전에 희석액(생리식염수 또는 0.4% phenol이 포함된 생리식염수)으로만 흡입하는 단계를 선택적으로 시행할 수 있다. 이러한 단계는 환자가 본격적으로 메타콜린 흡입 전 검사 과정을 미리 익히는 데 좋은 방법일 수 있으며, 매우 심한 기도과민성을 가진 환자를 확인할 수 있다. 이 경우 검사의 비교 기준이 되는 메타콜린 흡입 전 FEV<sub>1</sub>은 희석액 흡입 후 얻는 FEV<sub>1</sub>이어야 한다. 하지만 검사의 안전이나 결과에 크게 영향을 미치지 않는다는 의견들도 있고, 검사 시간이 지연되는 단점이 있어 생략하는 것도 가능하다.

다. 준비 후 냉장보관 상태인 희석된 메타콜린 용액은 검사 시행 30분 전 미리 상온에 꺼내 두어 차갑지 않게 한다. 이후 멸균된 주사기를 이용해서 용액 3 mL를 연무기 내에 주입한다.

라. 메타콜린 기관지유발검사를 시행하기 전 기저 폐기능(FEV<sub>1</sub>)을 파악하고, 기저치보다 폐기능이 20% 이상 감소하는 목표 폐기능(target FEV<sub>1</sub>)을 미리 계산해둔다.

마. 유발시험을 하는 동안 연무기의 압축공기 압력이 3.5 kgf/cm<sup>2</sup>를 유지해야 하며 유속 또한 0.13 mL/min ± 10%로 유지될 수 있도록 로터미터(rotameter)를 사용한다.

바. 2분 동안 환자가 편안하게 앉은 자세에서 조용히 정상 호흡을 시행할 수 있도록 교육한다. 환자가 코집게를 착용하도록 하고 타이머를 2분으로 맞추어 놓는다.

사. 환자에게 마우스피스를 착용한 상태로 연무기를 똑바로 들어 입에 물고 2분 동안 있을 수 있는지 물어보고, 어려운 경우에는 코집게로 코를 막은 후에 얼굴에 마스크(facial mask)를 한 채로 검사를 진행할 수도 있다.

아. 2분 동안 첫 번째 농도의 메타콜린을 흡입한다.

자. 연무기 중단 30초, 90초 후에 FEV<sub>1</sub>을 측정한다. 각 시점에서 인정할 수 있는 FEV<sub>1</sub> 값을 얻고 필요 시 반복적인 검사를 시행할 수 있다. 이들 중 가장 높은 FEV<sub>1</sub> 값을 기록한다. 3-4번 이상 반복측정은 피하고, 이 과정이 총 3분 이내에 마칠 수 있도록 하여 총 5분 이내에 다음 단계의 메타콜린 농도로 검사를 재개하도록 한다.

차. FEV<sub>1</sub> 값이 20% 이상 감소하지 않는다면 연무기를 비운 후 다음 농도의 메타콜린 용액 3 mL를 연무기에 넣은 후 위의 과정을 반복한다.

카. FEV<sub>1</sub> 값이 기저치보다 20% 이상 감소할 경우 검사를 중단하고 환자의 증상 및 징후를 기록한 후, 속효성 베타 항진제( $\beta$ -agonist)를 흡입하고 5분, 10분 후 폐기능을 측정하여 기도폐쇄의 호전 여부를 평가한다.

성대 기능부전(vocal cord dysfunction)이 의심되는 경우 속효성 베타 항진제를 흡입하기 전 최대 흡기 및 호기를 반복하여 유량-용량곡선(flow-volume curve)을 확인하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다.

## (2) 5회 호흡-용량계방법(5-breath dosimeter method)

가. 검사방법 요약: 용량계, 압축기, 연무기를 통해 전달된 메타콜린 분무액을 총 5회의 흡식용적 호흡(inspiratory capacity breathing) 후 FEV<sub>1</sub> 값을 측정한다. 기저 폐기능치보다 FEV<sub>1</sub>이 20% 이상 감소하지 않으면, 예정대로 분무되는 메타콜린 농도를 16-25 mg/dL 까지 단계적으로 증가시키면서 FEV<sub>1</sub>의 변화를 측정하고 20% 이상 감소하면 다음 단계의 메타콜린 흡입을 중단한다.

나. 1975년 미국 National Institutes of Health (NIH)의 Institute of Allergic and Infectious Diseases 에 의해 처음 표준화되었다. 기존의 NIH guideline에서 메타콜린 농도를 2배씩 증량하였으나, 1999년 ATS guideline은 4배씩 증량하도록 권장하였다.

다. 다음과 같은 4배수로 희석된 농도의 메타콜린을 멸균된 바이알에 담아 준비한다.

희석된 메타콜린 용액: 0.0625, 0.25, 1, 4, 16, 25 mg/mL

- 일반적으로 1, 4, 16 mg/mL의 농도로 시행할 수 있으나 기저 폐기능이 낮거나 민감한 반응이 예상되는 경우 좀 더 낮은 농도부터 선택적으로 시행할 수 있다.

- 검사 기관에 따라서 필요한 경우 25 mg/mL의 농도까지 선택적으로 시행할 수 있다.

- 시작용량 전에 희석액(생리식염수 또는 0.4% phenol이 포함된

생리식염수)으로만 흡입하는 단계를 선택적으로 시행할 수 있다. 이러한 단계는 환자가 본격적으로 메타콜린 흡입 전 검사와정을 미리 익히는 데 좋은 방법일 수 있으며, 매우 심한 기도과민성을 가진 환자를 확인할 수 있다. 이 경우 검사의 비교 기준이 되는 메타콜린 흡입 전 FEV<sub>1</sub>은 희석액 흡입 후 얻는 FEV<sub>1</sub>이어야 한다. 하지만 검사의 안전이나 결과에 크게 영향을 미치지 않는다는 의견들도 있고, 검사 시간이 지연되는 단점이 있어 생략하는 것도 가능하다.

라. 준비 후 냉장보관 상태인 메타콜린 희석액은 검사 시행 30분 전 미리 상온에 꺼내 두어 차갑지 않게 한다. 이후 멸균된 주사기를 이용해서 희석액 3 mL를 연무기 내에 주입한다

마. 검사를 시행하기 전 기저 폐기능(FEV<sub>1</sub>)을 파악하고, 기저치보다 폐기능이 20% 이상 감소하는 목표 폐기능(target FEV<sub>1</sub>)을 미리 계산해둔다.

바. 환자에게 편안하게 앉은 자세에서 연무기를 똑바로 들고 마우스피스를 물고 흡입하도록 교육한다. 검사 진행 중에는 환자가 흡입과 숨을 참는 과정을 적절히 하는지, 연무기가 기울지는 않은지 확인하도록 한다. 환자는 연무기를 통해 메타콜린을 흡입하는 동안 코집게를 착용하도록 한다.

사. 용량계를 이용한 메타콜린의 흡입은 정상호흡의 호기 마지막 지점인 기능성잔기용량(functional residual capacity)에 도달하는 시점에서 환자가 천천히 깊게 연무기로부터 흡입할 수 있도록 한다. 흡입이 시작되면 센서에 의해 용량계가 작동하도록 하는데 이 과정이 자동적으로 이루어지도록 설정한다. 흡입은 검사장비에서 지시하는 신호나 소리에 맞추어 5초 동안 천천히 깊게 들이쉬도록 하고, 이후 약 5초 동안 총폐용량(total lung capacity) 지점에서 숨을 참을 수 있도록 한다.

아. 각각의 용량 단계에서 위의 흡입 과정을 5회 반복하여 시행하는데 총 2분을 넘지 않도록 한다.

자. 총 5번의 흡입 후 30초, 90초 후에 FEV<sub>1</sub>을 측정한다. 각 시점에서 인정할 수 있는 FEV<sub>1</sub> 값을 얻고 필요 시 반복적인 검사를 시행할 수 있다. 이들 중 가장 높은 FEV<sub>1</sub> 값을 기록한다. 3-4번 이상 반복측정은 피하고, 이 과정이 총 3분 이내에 마칠 수 있도록 하여 다음 메타콜린 농도를 시험하기까지는 5분 이내가 될 수 있도록 해야 한다.

차. FEV<sub>1</sub> 값이 20% 이상 감소하지 않는다면 연무기를 비운 후 다

음 농도의 메타콜린 용액 3 mL를 연무기에 넣은 후 위의 과정을 반복한다.

카. FEV<sub>1</sub> 값이 기저치보다 20% 이상 감소할 경우 검사를 중단하고 환자의 증상 및 징후를 기록한 후, 속효성 베타 항진제를 흡입하고 5분, 10분 후 폐기능을 측정하여 기도폐쇄의 호전 여부를 평가한다.

타. 성대 기능부전이 의심되는 경우 속효성 베타 항진제를 흡입하기 전 최대 흡기 및 호기를 반복하여 유량용량곡선을 확인하는 것이 진단에 도움이 될 수 있다.

### 5. 검사 해석

1) FEV<sub>1</sub> 값의 변화가 메타콜린 기관지유발검사에서의 주 측정값이다. FEV<sub>1</sub>이 기저치의 20%가 저하되는 시점의 메타콜린의 농도를 provocation concentration causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub> (PC<sub>20</sub>)이라 하며 이를 기도과민성의 지표로 삼는다. PC<sub>20</sub> 값이 16 mg/mL 이하인 경우 양성으로 판정한다.

2) 개별 환자에서 PC<sub>20</sub> 값을 해석할 때 다음과 같은 요인들을 고려해야 한다.<sup>10</sup>

- (1) 현재 호흡기 증상 동반 유무를 비롯한 검사 시행 전의 천식 가능성(pretest probability)
- (2) 기저 폐기능과 기관지 폐쇄의 여부 및 정도
- (3) 환자가 지시대로 폐기능검사를 능숙하게 시행했는지
- (4) 폐기능과 기도과민성에 영향을 미칠 수 있는 약물, 음식, 환경 요인들이 통제되었는지
- (5) 메타콜린 유발검사 후 기관지확장제를 투여했을 때 폐기능이 얼마나 회복되는지
- (6) 메타콜린 기관지유발검사의 민감도, 특이도, 재현도(repeatability)

3) 메타콜린 기관지유발검사는 진단적 민감도가 높으나 특이도는 상대적으로 낮은 것으로 알려져 있다. 즉, 검사 결과가 음성인 경우 지속적 천식의 가능성이 떨어지나, 양성이라고 해서 반드시 천식이라고 하기는 어렵다.<sup>10</sup> 그러나 메타콜린과 만니톨 기관지유발검사의 진단능을 비교한 국내 연구<sup>13</sup>를 비롯한 여러 연구에서 메타콜린 유발검사의 민감도가 만니톨 유발검사의 민감도와 비슷하거나 오히려 낮게 보고되기도 하였다.<sup>14</sup> 천식 환자에서 메타콜린 기관지유발시험의 위음성이 나올 수 있는 경우는 여러 가지 원인이 있을 수 있다.<sup>15</sup> 검사 자체 측면에서 메타콜린의 보관 및 희석상태, 연무기의 분무량, 분무 입자의 크기에 따라 메타콜린의 기관지 내 전달과 활성에 영향을 미칠 수 있다. 또한 중요한 요인 중 하나로 고려할

수 있는 점은 검사 방법에 따른 민감도의 차이이다. 중증의 기도과민성이 있는 경우 두 가지 방법의 차이가 크게 없는 것으로 알려져 있으나, 경도의 기도과민성이나 폐기능이 정상인 경증 천식에서는 5회 호흡 용량계 방법이 2분 정상호흡 방법에 비하여 민감도가 낮은 것으로 알려져 있다.<sup>16,17</sup> 이와 관련하여 두 가지 기전적인 설명이 제시되고 있는데 5회 호흡 용량계 방법이 메타콜린 전달되는 양이 상대적으로 적을 수 있다는 점과, 깊게 흡입하는 과정에서 기관지 확장 및 기관지 보호(bronchoprotection) 효과가 나타날 수 있다는 점이다.<sup>18</sup> 그러므로 경도의 기도과민성이나 폐기능이 정상인 경증 천식의 경우 검사 방법에 따라 5회 호흡 용량계방법의 경우 위음성의 가능성, 2분 정상호흡방법의 경우 위양성의 가능성이 동시에 있음을 고려하고 환자의 검사 시행 전 천식 가능성, 임상적인 상황과 검사 조건 및 방법을 감안하여 결과를 해석할 필요가 있다. 한편 이러한 기관지 보호(bronchoprotection) 효과의 문제점으로 최근 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)에서는 미국흉부학회(ATS)와의 합동 태스크포스 보고에서 총폐용량(total lung capacity)까지의 심호흡방식의 검사 방법은 사용하지 말고, 용량계를 사용하더라도 정상호흡(tidal) 또는 최대 이하(submaximal) 강도의 흡입방식<sup>19</sup>을 권고하고 있는데, 흡입 횟수나 흡입량의 조절 방법, 최근 사용되는 연무기의 특성에 따른 약물전달력 등에 대해서는 아직 구체화되어 있지 않아 향후 추가적인 연구와 논의가 필요하리라 판단한다.<sup>9</sup>

4) 또한 다음과 같은 경우 천식이 있음에도 불구하고 위음성인 경우가 있을 수 있으므로 해석에 유의해야 한다.<sup>10</sup>

- (1) 현재 항염증치료를 받고 있는 경우
- (2) 계절성 천식에서 원인 흡입항원에 의해 노출이 중단된 경우
- (3) 직업성 천식에서 원인 물질에 대한 노출이 중단된 경우
- (4) 이환 기간이 짧은 소아 천식<sup>6</sup>
- (5) 운동유발성 천식의 일부<sup>20</sup>

국내의 메타콜린 유발검사서 음성을 보인 천식 환자의 임상적 특성을 연구한 한 연구에서 늦게 발병한 천식이나, 비아토피성 천식, 과체중 천식에서 메타콜린 유발검사 음성이 높게 나타나는 경향을 보였다.<sup>21</sup>

5) 천식 환자에서 기도과민성의 정도, 즉 PC<sub>20</sub> 값과 환자의 증상이 연관되어 있기는 하지만, PC<sub>20</sub> 값이 최근 감염이나 복용 약물에 영향을 받을 수 있기 때문에 단순히 PC<sub>20</sub> 값을 가지고 천식의 중증도를 평가하기는 어렵다.<sup>10,22</sup>

6) 검사 전 환자가 천식을 가지고 있을 가능성을 미리 평가해두면, 메타콜린 기관지유발검사 결과를 해석하는 데 도움이 될 수 있다.<sup>10</sup> 또한 receptor operating characteristics 분석을 통해, 천식의

유무를 판단하기 위한 PC<sub>20</sub>의 기준(optimal cutoff point)을 정하는데 도움을 받을 수도 있다. 알레르기비염, 만성폐쇄성폐질환과 같은 질병 요인이나 흡연 중인 경우 천식이 아니어도 경도의 기도과민성(PC<sub>20</sub>, 4-16 mg/mL)을 보일 수 있다. 따라서 이러한 경우에는 일정 시간을 두고 검사를 다시 하거나, 이전 검사 결과가 있는 경우 서로 비교해 보는 것이 천식을 진단하는데 도움이 될 수 있다.

7) 검사 방법, 검사에 사용하는 연무기의 종류, 농도 증량 단계에 소요되는 시간 등에 따라 같은 농도의 메타콜린을 투여하더라도 전달된 메타콜린의 용량에는 차이가 있을 수 있다. 최근 ERS에서 발표한 ERS/ATS 테스크포스 보고에서는 메타콜린의 농도보다는 전달된 메타콜린의 용량이 기관지수축에 더 중요하게 작용하므로 농도 대신에 용량을 측정하는 것을 제안하였다.<sup>23</sup> 이때 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 20%가 저하되는 시점의 전달된 메타콜린의 용량을 PD<sub>20</sub> (provocative dose causing a 20% decline in FEV<sub>1</sub>)이라 한다. 최근 이와 같은 권고사항의 변화의 배경에는 과거와 비교한 연무기 성능의 개선과 변화가 있으며, 검사에 사용하는 연무기의 특성과 성능에 대한 고려와 향후 이를 감안한 검사법의 표준화가 필요함을 시사한다.

## 만니톨 기관지유발검사

### 1. 검사 개요

만니톨 용량을 증량하여 투여하면서 폐기능을 측정하는 간접 기관지유발검사의 일종이다. 기존 기관지유발검사의 단점들(오랜 시간 소요, 검사법의 복잡함, 검사법 표준화의 부재, 정기적인 장비 관리 필요 등)을 보완하기 위해 도입된 만니톨 유발검사는 1997년 첫 연구 결과가 발표된 이후 2009년 FDA 승인도 획득하게 되었다.<sup>24</sup>

만니톨은 당알콜(C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>[OH]<sub>6</sub>)로서 의학적으로 다양한 용도에 사용된다. 만니톨은 흡입 시 체내에 흡수되지 않고 기도표면에 남아있어 삼투압을 증가시킨다. 이로 인해 세포 안과 밖의 수분이동 및 세포 수축이 발생하며, 이러한 환경에서 비만세포와 호산구 등으로부터 히스타민, 프로스타글란딘, 류코트리엔 등 화학매개체를 유도하여 결과적으로 기도평활근 수축 및 기도 협착을 일으키게 된다.<sup>25</sup>

### 2. 검사의 적응증과 금기증

#### 1) 적응증

- (1) 병력상 천식 증상이 비전형적일 경우, 천식을 확진하기 위한 목적으로 시행
- (2) 병력상 천식이 의심되나 다른 검사방법으로 진단이 확실하지 않은 경우
- (3) 천식 환자에서 치료에 대한 반응을 평가

**Table 4.** Medications that may inhibit response to mannitol provocation test and withholding time

Medications	Time to withhold
Inhaled mast cell stabilizers	6-8 hr
Short-acting beta 2 agonists	8 hr
Inhaled corticosteroids	12 hr
Ipratropium bromide	12 hr
Inhaled corticosteroids plus long acting beta 2 agonists	24 hr
Long-acting beta 2 agonists	24 hr
Theophylline	24 hr
Tiotropium bromide	72 hr
Antihistamines	72 hr
Leukotriene receptor antagonists	4 days

#### 2) 절대적 금기증

- (1) 만니톨이나 젤라틴(캡슐 성분)에 대한 과민성이 있는 환자
- (2) 과거 6개월 이내에 뇌혈관사고 또는 심근경색
- (3) 조절되지 않는 고혈압, 대동맥류 또는 뇌동맥류

#### 3) 상대적 금기증

- (1) 기류제한 (FEV<sub>1</sub> < 정상 예측치의 70% 또는 1.5 L)
- (2) 폐활량측정 유발 기관지수축
- (3) 원인을 알 수 없는 객혈
- (4) 기흉
- (5) 최근에 복부 또는 가슴의 외과적 수술
- (6) 최근에 안과적 수술
- (7) 불안정협심증
- (8) 적합한 폐활량측정 수행이 어려운 경우
- (9) 최근 2주 이내에 상기도 또는 하기도 감염

#### 4) 이상반응

- (1) 기침이 가장 흔한 부작용이다.
- (2) 그 밖에 두통, 인후두 통증, 목 불편감, 오심, 흉부 압박감 등이 발생할 수 있다.

### 3. 검사 전 주의사항

- 1) 정기적인 흡입스테로이드 사용은 검사의 민감도를 감소시킨다.
- 2) Table 4에 제시된 약물들은 결과에 영향을 줄 수 있으므로 복용 중지해야 한다.
- 3) 음식: 커피, 차, 콜라음료, 초콜렛 또는 카페인을 함유하고 있는 다른 음식을 상당량 섭취하는 것은 기관지 반응을 감소시킬 수 있으므로, 검사 당일에는 금하도록 한다.
- 4) 운동: 검사 직전 운동은 불응기를 유도하여 이후 운동 시 기도 수축의 예방적 효과가 있을 수 있으므로 검사 전 4시간 이내에는 과도한 운동은 금하도록 한다

**Table 5.** Interpretation of mannitol provocation test

	Patients with clinical diagnosis of asthma			
	Positive for mannitol provocation		Negative for mannitol provocation	
	Not using ICS	Using ICS	Not using ICS	Using ICS
Interpretation	Patient with active airway inflammation	Patient has active airway inflammation despite current ICS therapy	Airway inflammation not detected	Patient's asthma is controlled on current ICS therapy
Response or planned action	Consider using ICS	Consider increasing ICS dose, ascertain adherence to therapy	Consider alternative diagnosis	Consider maintaining or reducing dose of ICS
	Patients with suspected asthma			
	Positive for mannitol provocation		Negative for mannitol provocation	
	Asthma likely		Asthma cannot be ruled out	
Response or planned action	Consider using ICS		Further diagnostic work-up (e.g. peak flow monitoring) If symptoms are uncharacteristic, consider alternative diagnosis	

ICS, inhaled corticosteroid.

5) 흡연: 검사에 앞서 최소 6시간 동안은 흡연을 금지한다.

**4. 검사 방법<sup>25</sup>**

1) 장비를 준비하고 중지해야 할 약물들의 복용 여부를 확인한다.

2) 흡입 전 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 정상예측치의 70%를 초과한 사람에게 한하여 검사를 진행한다.

3) 기저 FEV<sub>1</sub>을 정하기 위해 0 mg 캡슐을 흡입한 후 FEV<sub>1</sub>을 측정한다. 두 번 측정된 값 중 높은 수치를 택한다.

4) 이후 만니톨의 양을 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg으로 증량하면서 측정한다. 만니톨 캡슐을 흡입하고 나면 5초간 숨을 참고, 60초 후에 FEV<sub>1</sub>을 두 번 측정하여 높은 수치를 택한다.

5) 측정된 FEV<sub>1</sub>이 기저 FEV<sub>1</sub>에 비해 15% 떨어질 때까지 진행하고, 총 누적 만니톨 용량은 635 mg이 넘지 않도록 한다.

**5. 검사 해석(Table 5)**

1) FEV<sub>1</sub>이 기저치의 15%가 저하되는 시점의 만니톨의 누적농도를 provocation dose causing a 15% fall in FEV<sub>1</sub> (PD<sub>15</sub>)이라 하며, 635 mg 이하일 경우 기도과민성을 보인다고 판단한다. PD<sub>15</sub> 이외에 반응 용량 비율(response dose ratio, RDR)을 결과 해석에 활용하기도 한다. 이는 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 15%만큼 감소되는 시점의 FEV<sub>1</sub>%을 만니톨 용량(mg)으로 나눈 값이다. 예를 들어 만니톨 635 mg 사용 후 FEV<sub>1</sub>이 기저치에 비해 15% 감소했다면 PD<sub>15</sub> = 635 mg, RDR = 0.024%/mg (15%/635 mg)으로 표기한다.<sup>25</sup>

2) 정상인에서는 FEV<sub>1</sub> 감소량이 보통 10%를 넘지 않는다.<sup>26,27</sup>

3) 만니톨 유발검사는 다른 간접 기관지유발검사와 비슷한 정도의 진단능력을 나타내며, 상대적으로 특이도는 높은 반면 민감도는 낮다. 따라서 양성 반응의 경우 천식 가능성이 높음을 시사하나,

음성 반응이더라도 천식을 배제할 수 없다. 만니톨 유발검사에서 음성이므로 천식이 아니라고 진단을 내리는 데 있어서는 병력이나 기타 임상적 조건 등을 같이 확인해야 한다. 흡입 스테로이드를 꾸준히 사용하였거나 경증 천식, 비호산구성 천식 등에서는 음성으로 나타날 수 있다. 또한 국내 연구<sup>13</sup>를 비롯하여, 만니톨 검사의 천식 진단 민감도가 메타콜린 검사의 민감도와 비슷하거나 높게 발표된 연구들도 있으므로, 특정 상황이나 환자군에 대한 임상적 고려가 필요하겠다.<sup>14,28,29</sup> 운동유발성기관지수축에 대한 진단에 있어서도 가장 민감도가 높다고 알려진 과호흡 유발방법과 비슷한 진단능력을 보이고 있다.<sup>30-32</sup>

4) 기전을 고려해볼 때, 간접 기관지유발검사는 기도의 염증 상태를 반영하므로, 항염증 치료가 도움이 될 수 있는지 알 수 있다. 이는 흡입 스테로이드 사용 후 만니톨 반응성이 떨어지거나 정상화되는 연구들<sup>33,34</sup>과 만니톨 반응성이 클수록 흡입 스테로이드 사용에 있어서 질병 조절이 잘 되지 않는 지표로 쓰인다는 연구<sup>35</sup>로도 확인될 수 있다. 또한, 만니톨 반응성은 객담의 호산구 증가나 기도 염증 상태를 반영하는 호기산화질소 수치의 증가와 밀접한 관계가 있다.<sup>36-38</sup> 국내 소아 환자들을 대상으로 한 연구에서도 만니톨 유발검사는 주로 기도 염증에 의한 기도과민성을 반영하고 호기산화질소 농도와 관련성을 보였다.<sup>39</sup> 따라서 천식을 의심할 만한 증상이 있는 환자에서 만니톨 유발검사 결과 양성이 나왔다면 진행중인 기도 염증을 동반하는 천식이 있음을 의미하며 항염증 치료가 필요하다고 판단할 수 있다.

5) 비특이적 기도 염증을 나타낼 수 있는 흡연이나 최근의 기도 감염 등은 검사에 영향을 미칠 수 있으므로 주의해야 한다. 천식 소아에서 아토피와 간접유발 기도과민성과의 연관성을 알아본 국내 연구에서, 아토피 여부는 만니톨 기도과민성과 연관이 없었다.<sup>40</sup>

## 운동유발검사

### 1. 검사 개요

운동유발기관지수축(exercise-induced bronchoconstriction, exercise-induced bronchospasm)은 운동으로 발생하는 급성의 기도수축을 말한다.<sup>41,42</sup> 운동은 천식 환자에서 기도수축을 유발할 수 있는 가장 흔한 요인의 하나로, 상당수의 천식 환자에서 운동 후 천식 증상의 악화가 발생할 수 있다. 그리하여 과거부터 운동유발천식(exercise-induced asthma)이라는 용어와 혼용되어 사용되어 왔으나, 운동유발기관지수축 환자의 약 20% 정도에서는 천식을 기저 질환으로 가지고 있지 않으며, 운동 자체가 천식을 일으키지는 않는다는 의미에서 최근에는 운동유발기관지수축이라는 용어를 좀 더 선호하고 있다.<sup>41,43</sup>

운동유발기관지수축은 차고 건조한 공기를 흡입할 때 호발하며, 운동 중 폐환기와 이때 흡입하는 공기의 습도와 온도가 중증도를 결정하는 중요한 인자로 알려져 있다.<sup>44</sup> 여러 가지 기전이 복합적으로 관여하는 것으로 알려져 있는데 운동으로 인한 과호흡 시 기도가 냉각되었다가 운동 후 재가온되는 과정에서 발생하는 기관지 혈관의 반동성 충혈이나, 다량의 공기가 짧은 시간 동안 수분을 소실 하면서 발생하는 삼투압 효과에 의해 기도수축 및 폐쇄가 발생하는 것으로 이해되고 있다. 이러한 기도의 온도와 삼투압 변화는 기도 내 비만세포를 자극하여 히스타민, 류코트리엔 등 염증매개체가 분비되어 기도수축이 발생할 수 있다.<sup>45</sup>

운동유발시험은 운동을 통해 기도의 온도 및 삼투압의 변화를 유도하여 비특이적인 기도과민성 유무를 확인하는 간접유발검사 방법으로 운동유발기관지수축을 진단하는 검사법이다.<sup>42</sup>

### 2. 검사의 적응증과 금기증

#### 1) 적응증<sup>10</sup>

- (1) 운동 중 또는 운동 후 호흡곤란 병력이 있는 천식 환자에서 운동유발기관지수축을 진단하기 위한 목적으로 시행
- (2) 특정 직업군(군대, 경찰관, 소방관, 운동선수 등)에서 운동과 관련한 천식 증상으로 작업능력 및 운동능력이 저해가 의심되는 경우 시행
- (3) 운동유발기관지수축을 예방하기 위해 처방된 약물의 효과를 판정하거나, 최적용량을 결정하기 위해 시행
- (4) 천식조절을 위해 사용되는 항염증치료제의 치료 효과를 평가하기 위해 시행

#### 2) 금기증<sup>10</sup>

##### (1) 절대적 금기

- 가. 중증의 기류 제한 ( $FEV_1 < \text{정상 예측치의 } 50\%$  또는 1.0 L)
- 나. 불안정한 허혈성 심장질환 또는 중증의 부정맥

다. 최근 진단된 급성 뇌경색 또는 뇌동맥류

##### (2) 상대적 금기

- 가. 중증도의 기류 제한 ( $FEV_1 < \text{정상 예측치의 } 60\%$ )
- 나. 천식 급성 악화
- 다. 최근 2주 이내의 상기도 감염
- 라. 조절되지 않는 고혈압
- 마. 임신이나 수유
- 바. 약물치료가 필요한 간질
- 사. 운동 수행에 지장이 있을 정도의 근골격계 질환 및 정형외과적 문제가 있는 경우
- 아. 인정할 만한 수준의 폐활량 측정의 수행을 할 수 없을 경우

### 3. 검사 전 주의사항

피험자는 운동에 용의한 편한 복장과 운동화를 갖추고 검사를 받아야 한다. 검사 전 가벼운 정도의 식사는 가능하나 기도과민성에 영향을 줄 수 있는 다음 식품은 검사 당일 섭취하지 말아야 한다 (커피, 차, 콜라 등 탄산음료, 초콜렛). 검사 전 기도과민성에 영향을 줄 수 있는 약제는 약제에 따라 일정 기간 복용을 피해야 하며(Table 3), 항히스타민제도 3일 이상 중단하여야 한다. 검사 직전 운동은 불응기를 유도하여 이후 운동 시 기도수축의 예방적 효과가 있을 수 있으므로 검사 전 4시간 이내에는 과도한 운동은 금하여야 한다.<sup>10</sup>

### 4. 검사 방법

#### 1) 운동 방법

선호되는 운동방법은 모터에 의해 작동되며 속도와 운동 강도의 조절이 가능한 트레드밀(treadmill) 또는 전자기형식의 제동이 가능한 자전거 에르고미터(bicycle ergometer)를 이용한 방법이다.<sup>10</sup> 심전도 모니터링을 통해 심박수를 측정하여야 하며, 이를 대체하여 맥박 산소포화도측정기 또는 심박수를 측정할 수 있는 기타 장비를 이용하여 할 수 있다. 관상동맥질환의 고위험군에서는 12극 심전도의 기록이 필요하다. 초기연구에서는 두 가지 방법 중 트레드밀 방법이 좀 더 빨리 폐환기량을 증가시킬 수 있는 장점이 있어 자전거 에르고미터에 비하여 좀 더 선호되는 방법으로 제안하였으나,<sup>46</sup> 4분 이내에 목표량까지 폐환기량을 올릴 수 있다면 두 방법 간에 차이는 없는 것으로 알려져 있다.

자유달리기 방법을 통해 유발을 시행하는 방법도 좀 더 실제적인 운동상황과 유사하게 실외 환경에서 운동에 의한 기도수축을 유도할 수 있어 유용한 것으로 제안되어 왔으나, 심박수 측정이 용이하지 않은 점과 심전도, 산소포화도 등 검사의 안전성과 관련된 요소들을 모니터링하기 어렵다는 제한점이 있다.<sup>10</sup> 또한, 자유달리기 방법으로 운동유발검사 시 온도나 습도에 의한 영향 등 계절적 요인에 의해 쉽게 영향을 받을 수 있다.<sup>47,48</sup>

(1) 트레드밀 방법

트레드밀의 속도와 운동 강도의 등급은 총 6-8분 동안 운동하는 것을 목표로 목표 심박수 또는 목표 환기량에 이르는 운동강도에서 4-6분을 유지하도록 선택하며, 12세 미만 아동에서는 6분 동안, 12세 이상 아동 및 성인에서는 통상적으로 8분 동안 시행한다.

낮은 속도와 등급에서 시작해서 점진적으로 속도와 운동 강도를 증가시키며, 처음 2-3분에 예측되는 최대 심박수(220 - 연령)의 80%-90%에 도달하도록 한다.

운동 등급의 모니터링에는 심박수보다는 환기량을 사용하는 것이 좋으며, 환기량은 예측되는 최대환기량(maximal voluntary ventilation; FEV<sub>1</sub> 기저치의 35배로 계산)의 40%-60%에 도달해야 한다. 하지만 모니터링의 편의성 때문에 실제적으로는 심박수가 더 많이 이용된다. 신체적 조건과 체중 등이 목표 심박수에 이르는 트레드밀의 속도와 등급에 영향을 미친다.<sup>10</sup>

이상적인 시행방법은 처음에는 빠르지만 편안할 수 있는 속도로 가능한 빠르게 속도를 증가시키고, 이후에는 트레드밀의 경사를 증가시켜 목표로 하는 심박수 또는 환기량에서 4분 이상 유지될 수 있도록 속도와 경사를 선택한다.

검사는 목표 심박수 또는 환기량에서 최소 4분간 운동을 진행했을 때 종결하며, 대개 총 6-8분의 운동이 필요하다. 검사 중 환자에 의해 언제라도 종결될 수 있다.<sup>10</sup>

(2) 자전거 에르고미터 방법

자전거 운동에 있어 목표 환기량을 달성하기 위한 목표 운동량(work rate)은 운동량과 산소소비량, 산소소비량과 환기량과 관계되는 계산식에서 결정할 수 있으며 [(53.76 × 측정된 FEV<sub>1</sub>) - 11.07] watt로 계산할 수 있다. 운동량 설정은 첫 1분에 목표의 60%, 2분에 70%, 3분에 90%, 4분에 100%에 도달하도록 시행한다. 목표로 하는 분당 환기량이 유지될 수 있도록 마지막에는 운동량을 감소하는 것이 필요할 수 있다.<sup>10</sup>

운동유발기관지수축의 중요한 인자는 수분 손실의 속도이므로, 최대 운동 강도에 미달되는 운동 강도에서 운동 시간이 길어지는 경우 불응성이 발생할 수 있으므로 환자가 목표로 하는 심박수 혹은 환기량에 4분 내에 도달하는 것이 중요하다.

검사는 환자가 목표 운동량에서 6분간 운동했을 때 종결되며 환자는 언제라도 검사를 중단시킬 수 있다.<sup>10</sup>

2) 검사 환경 및 조건

운동유발기관지수축의 발생에는 운동의 형태, 시간, 강도 등과 함께 운동 시 공기 온도와 습도가 중요하게 작용한다.<sup>41,42</sup> 검사를 시행할 때 외부환경은 실내공기조절 장치가 설비된 방에서 실내온도를 섭씨 20-25도, 상대 습도를 50% 미만에서 시행할 것을 권장한다. 코로 숨을 쉬면 기도의 수분 손실이 덜하므로 코집계를 하고 시행

하는 것이 좋으며, 실내 온도와 습도는 측정하여 기록하여야 한다.<sup>10</sup>

적절한 흡입 공기의 수분 함량은 10 mg H<sub>2</sub>O/L 미만이어야 한다. 일반적인 검사실의 실내습도 환경(30%-50%)에서 운동하는 것이 완벽하게 건조한 공기 환경에서 운동하는 것과 비교하여 기도수축을 덜 발생하는지는 아직 분명하지 않지만, 차고 건조한 공기가 좀 더 기도수축을 증가하는 것으로 알려져 있다.

일부의 환자는 차고 건조한 환경에서 운동할 때만 기도수축이 발생할 수 있다. 이 경우 차고 건조한 공기를 발생할 수 있는 설비나 마우스피스와 쌍방 호흡밸브를 통해 공급된 공기를 흡입하며 운동하는 것이 유용할 수 있다.<sup>10</sup>

3) 검사 안전을 위해 필요한 사항

의사 혹은 경험이 많은 기사가 운동 중 회복기에 환자를 관찰하여야 하며 심한 천명음, 흉통, 지나친 신체적 스트레스, 심전도 이상, 혈압 감소, 산소포화도의 심각한 감소 등 위험 증후 유무를 확인하여야 한다.

누가 어떠한 사항을 모니터링할 것인지에 대한 선택은 유해반응 발생의 위험성 정도에 달려있다. 저위험군 환자에서는 문제 발생이 면허가 있는 의사가 즉각적으로 달려올 수 있다는 조건하에서 경험 많은 기사가 검사를 담당할 수 있다. 이때 기사는 호흡곤란의 여러 증후를 감지할 수 있어야 하고 부정맥의 발생을 확인할 수 있어야 한다. 고위험군 환자에서는 의사가 직접 검사 전체를 감시해야 한다. 어떤 경우라도 응급 카트는 즉각 사용할 수 있도록 구비하여야 한다. 맥박산소측정기에 의한 동맥혈 산소포화도의 측정이 운동 검사 내내 필요하며, 혈압계를 통한 혈압의 측정은 필수는 아니지만 유용하다.

모든 환자의 심전도 모니터링이 정확한 심박수 측정을 위하여 필요하며, 고위험군에서는 12극 심전도 모니터링이 필요하다.

중증의 기관지수축이 발생하는 경우 산소 공급과 속효성 기관지 확장제 분무로 신속하게 치료하여야 한다. 이를 위해 적절한 장비와 약물을 신속하게 사용할 수 있도록 갖추어야 하며, 가능한 산소포화도를 운동 중 및 운동 후 모니터링하는 것이 추천된다.

운동유발성기관지수축 후 회복은 자발적으로 일어나며, 보통 검사 후 30-90분 이내에 기저 폐기능의 95%까지 회복할 수 있다. 하지만, 환자가 유의한 정도의 호흡곤란을 호소하는 경우나 검사실을 떠날 때까지도 FEV<sub>1</sub>이 기저수준의 10% 이내까지 회복되는 않는 경우에는 기도수축 반응을 호전시키기 위해 속효성기관지확장제를 투여할 수 있다.

검사 전 환자가 낮은 폐기능을 가진 경우(정상예측치의 75% 미만) 중증 반응의 위험도가 증가하므로 주의가 필요하다.<sup>10</sup>

5. 검사 해석

FEV<sub>1</sub>이 반응성 평가의 일차 결과 변수이며, 이를 측정하기 위한

폐활량검사는 운동 전과 운동 후 앉은 자세에서 연속적으로 시행하여야 한다.

운동 후 폐활량검사의 적절한 시점은 운동을 마치고 5, 10, 15, 20, 30분째이다. 일부에서는 운동 후 1분, 3분째처럼 좀 더 조기에 측정을 하기도 하는데 중증의 운동유발 기관지수축이 가끔 운동 중단 직후 나타날 수 있기 때문이다. FEV<sub>1</sub>이 최저점에서 기저수준 이상으로 회복되면 폐활량검사는 운동 후 20분째에도 종결할 수 있다.

폐활량검사는 각각의 검사 시점에서 최소 2번, 가능한 3번의 타당한 측정값을 얻어야 하며, 최고 및 두 번째로 높은 FEV<sub>1</sub> 간의 차이는 0.2 L 이내여야 한다. 타당한 FEV<sub>1</sub>의 최고수치를 각 검사 시점의 대표값으로 선택한다. 폐기능검사 시 불충분한 흡입은 FEV<sub>1</sub>이 거짓되게 낮게 나올 수 있으므로 모든 경우에 있어 환자들은 매우 적극적으로 끝까지 숨을 들이마시게 하여 검사할 수 있도록 지도하는 것이 중요하며, FEV<sub>1</sub>이 검사의 주요 변수이므로 호기는 2-3초로 제한할 수 있다.<sup>10</sup>

운동유발기관지수축은 운동 전 기저 FEV<sub>1</sub>과 비교하여 운동 후 각 시점에서 관찰되는 FEV<sub>1</sub>의 감소 정도로 평가하는데, 기저 FEV<sub>1</sub>에서 10% 이상 감소하는 경우 일반적으로 유의한 기관지수축이 있는 것으로 평가한다. 일부 기관에서는 좀 더 엄격하고 특이도가 높게 15% 이상 감소가 있는 경우 진단하는 기준을 적용하기도 한다.<sup>10,42</sup>

## 결론

기관지유발검사는 천식의 특징적 소견인 기도과민성을 평가할 수 있는 방법으로 정상 폐기능을 지닌 환자에서의 천식의 진단에 폭넓게 활용되고 있다. 다양한 종류의 검사법에 대해 그에 맞는 표준화된 프로토콜로 검사가 이루어져야 하며, 결과 해석 시에는 검사에 영향을 미칠 수 있는 요소들을 고려해야 한다. 기존에 널리 알려진 바와 달리 각 검사법의 민감도와 특이도가 프로토콜, 검사 대상, 기저 질환 등에 따라 달라질 수 있음을 유념해야 한다. 이러한 요소들을 고려하여 적절한 검사가 선택되고 해석되어야 하겠으며, 경우에 따라서는 한 환자에게 있어 직접법과 간접법이 모두 필요한 경우도 발생할 수 있고, 새로운 검사법의 개발이 요구될 수도 있을 것이다. 아직까지 한국인을 대상으로 한 연구 결과들이 많지 않은 상태로 다양한 연구 집단 및 임상 상황에 대한 각 검사법의 민감도와 특이도 등의 자료가 축적되기 위해 추가 연구가 활발히 이루어질 것을 기대한다.

## REFERENCES

- Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 2001;344:350-62.
- 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.
- Anderson SD, Brannan JD. Bronchial provocation testing: the future. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2011;11:46-52.
- Tiffeneau R, Beauvallet M. Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aerosols. *Bull Acad Med* 1945;129:165-8.
- Cockcroft DW, Davis BE. Diagnostic and therapeutic value of airway challenges in asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2009;9:247-53.
- Cockcroft D, Davis B. Direct and indirect challenges in the clinical assessment of asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;103:363-9.
- Cockcroft DW. Direct challenge tests: airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):18S-24S.
- Anderson SD. Indirect challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):25S-30S.
- Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH; and the Bronchoprovocation Testing Task Force: Kai-Håkon Carlsen, Diamant Z, Gauvreau G, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49(5). pii: 1601526. <https://doi.org/10.1183/13993003.01526-2016>.
- Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. 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.
- Martin RJ, Wanger JS, Irvin CG, Bucher Bartelson B, Cherniack RM. Methacholine challenge testing: safety of low starting FEV<sub>1</sub>. *Asthma Clinical Research Network (ACRN)*. *Chest* 1997;112:53-6.
- Freezer NJ, Croasdel H, Doull IJ, Holgate ST. Effect of regular inhaled beclomethasone on exercise and methacholine airway responses in school children with recurrent wheeze. *Eur Respir J* 1995;8:1488-93.
- Kim MH, Song WJ, Kim TW, Jin HJ, Sin YS, Ye YM, et al. Diagnostic properties of the methacholine and mannitol bronchial challenge tests: a comparison study. *Respirology* 2014;19:852-6.
- Anderson SD, Charlton B, Weiler JM, Nichols S, Spector SL, Pearlman DS, et al. Comparison of mannitol and methacholine to predict exercise-induced bronchoconstriction and a clinical diagnosis of asthma. *Respir Res* 2009;10:4.
- Kim CW. Bronchial asthma with negative methacholine challenge test. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:150-1.
- Cockcroft DW, Davis BE, Todd DC, Smycniuk AJ. Methacholine challenge: comparison of two methods. *Chest* 2005;127:839-44.
- Prieto L, Ferrer A, Domenech J, Pérez-Francés C. Effect of challenge method on sensitivity, reactivity, and maximal response to methacholine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:175-81.
- 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.
- Todd DC, Davis BE, Hurst TS, Cockcroft DW. Dosimeter methacholine challenge: comparison of maximal versus submaximal inhalations. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:517-9.
- Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: Challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374-80.
- Ban GY, Park HL, Hwang EK, Ye YM, Shin YS, Nahm DH, et al. Clinical characteristics of asthmatics having negative results to methacholine bronchial challenge. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:152-8.
- Nair P, Martin JG, Cockcroft DC, Dolovich M, Lemiere C, Boulet LP, et al. Airway hyperresponsiveness in asthma: measurement and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:649-59.e2.
- Dell SD, Bola SS, Foty RG, Marshall LC, Nelligan KA, Coates AL. Pro-

- vocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV<sub>1</sub> should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:357-63.
24. Sverrild A, Porsbjerg C, Backer V. The use of inhaled mannitol in the diagnosis and management of asthma. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13:115-23.
  25. Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. The usefulness of the mannitol challenge test for asthma. *Expert Rev Respir Med* 2013;7:655-63.
  26. Anderson SD, Brannan J, Spring J, Spalding N, Rodwell LT, Chan K, et al. A new method for bronchial-provocation testing in asthmatic subjects using a dry powder of mannitol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156(3 Pt 1):758-65.
  27. Brannan JD, Anderson SD, Perry CB, Freed-Martens R, Lassig AR, Charlton B, et al. The safety and efficacy of inhaled dry powder mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4.5%) saline. *Respir Res* 2005;6:144.
  28. Miedinger D, Chhajed PN, Tamm M, Stolz D, Surber C, Leuppi JD. Diagnostic tests for asthma in firefighters. *Chest* 2007;131:1760-7.
  29. Miedinger D, Mosimann N, Meier R, Karli C, Florek P, Frey F, et al. Asthma tests in the assessment of military conscripts. *Clin Exp Allergy* 2010; 40:224-31.
  30. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1120-6.
  31. 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.
  32. Porsbjerg C, Brannan JD. Alternatives to exercise challenge for the objective assessment of exercise-induced bronchospasm: eucapnic voluntary hyperpnoea and the osmotic challenge tests. *Breathe* 2010;7:52-63.
  33. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chan HK. Budesonide reduces sensitivity and reactivity to inhaled mannitol in asthmatic subjects. *Respirology* 2002;7:37-44.
  34. Koskela HO, Hyvärinen L, Brannan JD, Chan HK, Anderson SD. Sensitivity and validity of three bronchial provocation tests to demonstrate the effect of inhaled corticosteroids in asthma. *Chest* 2003;124:1341-9.
  35. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 406-12.
  36. Anderson WJ, Lipworth BJ. Relationship of mannitol challenge to methacholine challenge and inflammatory markers in persistent asthmatics receiving inhaled corticosteroids. *Lung* 2012;190:513-21.
  37. Porsbjerg C, Brannan JD, Anderson SD, Backer V. Relationship between airway responsiveness to mannitol and to methacholine and markers of airway inflammation, peak flow variability and quality of life in asthma patients. *Clin Exp Allergy* 2008;38:43-50.
  38. 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.
  39. Kim KW. Clinical implication of mannitol challenge test and exhaled nitric oxide in childhood asthma. Seoul: Ministry of Health & Welfare, 2011.
  40. Park TY, Yi MJ, Choi WH, Kim SY, Yu R, Ban JE, et al. Relationship between atopy and bronchial hyperresponsiveness to indirect stimuli in asthmatic children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:83-91.
  41. Anderson SD. Exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:xv-xvii.
  42. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastrorade JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:1016-27.
  43. Pongdee T, Li JT. Exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:311-5.
  44. Park HK, Jung JW, Cho SH, Min KU, Kang HR. What makes a difference in exercise-induced bronchoconstriction: an 8 year retrospective analysis. *PLoS One* 2014;9:e87155.
  45. Kippelen P, Anderson SD. Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am* 2013;33:299-312, vii.
  46. Anderson SD, Connolly NM, Godfrey S. Comparison of bronchoconstriction induced by cycling and running. *Thorax* 1971;26:396-401.
  47. Choi IS, Ki WJ, Kim TO, Han ER, Seo IK. Seasonal factors influencing exercise-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:192-8.
  48. Koh YI, Choi IS. Seasonal difference in the occurrence of exercise-induced bronchospasm in asthmatics: dependence on humidity. *Respiration* 2002;69:38-45.