□ 원 저 □

기관지천식에서 기도폐색부위에 관한 연구

경희대학교 의과대학 내과학교실

윤현구 · 최학림 · 유지홍 · 강홍모 · 김원동

= Abstract =

Site of Airway Obstruction and Localization of Bronchodilator Response in Asthma

Hyun Koo Yoon, M.D., Hak Rhim Choi, M.D., Jee Hong Yoo, M.D.

Hong Mo Kang, M.D. and Won Dong Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyung Hee University, School of Medicine

In order to determine the relationship between the major sites of airflow limitation and bronchodilator action, we studied helium response before and after the administration of bronchodilator in 23 asthmatics.

Our results were as follows;

- 1) In the 23 asthmatics, there were 16 responders and 7 nonresponders.
- 2) After bronchodilator, 13 responders remained responders and 4 nonresponders became responders.
- 3) A highly significant correlation was noted between prebronchodilator values of FEF 50% (air) and FEF 50% (He-O₂).
- 4) A significant inverse correlation was present between prebronchodilator values of Δ FEF 50% and the incremental or decremental changes in Δ FEF 50% postbronchodilator [$\Delta(\Delta$ FEF 50%)].

This study suggests that the patients with severe degree of obstruction in asthma tend to have airflow limitation in the peripheral airways and the predominant sites of bronchodilatation in asthmatics are related to the prebronchodilator obstructive sites.

서 론

기관지천식환자에서 주된 기도폐색의 장소를 확인하고 기관지확장제 흡입에 따라 기관지확장이 일어나는 부위를 관찰하는 것은 기관지천식의 병태생리 이해에 도움을 줄 수 있다. Despas 등¹⁾은 공기를 이용한 유량기량곡선과 밀도가 낮은 He-O₂ 혼합가스를 흡입시켜 측정한 유량기량곡선을 비교하여 Helium에 의한 유속의 변화를 관찰한 결과, 폐활량 50%에서 유속의 증가가 20%이상인 반응 양성군과 20%이하인 반응음성군으로 구분하고 반응양성군은 주로 중심성 기도 폐색이며, 반응음성군은 말초성 기도폐색이 있음을 의미한다고 보고하였다. Antic

등²⁾은 기관지천식환자가 비흡연자인 경우 중심성 기도 폐색의 비율이 높으나 흡연자인 경우 말초성 기도폐색이 많았다고 하였으며, Fairshier 등³⁾은 기관지천식환자에서 기관지확장제 흡입에 의한 기관지확장이 일어나는 부위를 기도폐색부위에 따라 차이가 있음을 보고하였다. 이에 저자들은 천식환자에서 기도폐색장소를 확인하고 기관지확장제 흡입후 기도확장장소를 알기위해 기관지천식환자를 대상으로 Helium 반응검사를 시행하여 다음과 같은 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

Fig. 1. Assembly of M10B isolator KIT.

Fig. 2. Method of calculating indices derived from maximal expiratory flow-volume curves obtained during air and 80% helium-20% oxygen breathing before and after bronchodilator administration. VC = vital capacity; TLC = total lung capacity; RV = residual volume; BD = bronchodilator.

대상 및 방법

1. 대 상

대상환자는 경희대학부속병원에 1986년 7월부터 1987년 1월까지 호흡곤란을 주소로 내원하여 간헐적 호흡곤란 발작의 병력과 기관지확장제에 유의한 기관지확장반응을 보여 기관지천식으로 진단된 환자 23명을 대상으로 하였고, 성별은 남자 11명 여자 12명이었으며 연령은 17

세에서 80세사이로 평균연령은 41세이었다.

2. 방 법

모든 환자는 미국 Gould사의 폐기능검사기와 M₁₀B isolator를 이용하여 폐활량측정법검사 및 유량기량곡선을 측정하였고, 유량기량곡선의 측정은 공기 및 He-O₂ 혼합가스를 이용하여 각각 측정하고 기관지확장제 흡입 후, 재차 공기 및 He-O₂혼합가스를 이용하여 각 환자에서 4회씩 측정하였다. 기관지확장제에 대한 반응은 albuterol 0.2 mg을 15분 간격으로 2회 흡입시킨 후 15분 후에 유량기량곡선을 측정하였다.

He-O₂혼합가스를 이용한 유량기량곡선 측정은 Helium 80%, 산소 20%의 혼합가스를 흡입시킨 후 유량기량곡선을 M₁₀B isolator를 이용하여 3회측정하였다. M₁₀B isolator는 80% Helium이 공기를 이용한 유량기량곡선 측정시 사용하는 유속계의 열전도성범위를 벗어나기때문에 이를 해결하기 위해 상자안에 bag을 넣어 피검자가 He-O₂혼합가스를 상자안으로 불어넣으면 bag이 밀려 공기를 폐기능검사기로 전달하여 유속을 측정하여 하는 장치이다(Fig. 1).

결과 분석은 공기와 He-O₂ 혼합가스의 유량기량곡선이 총폐용량에서 만나게하여 최초의 기준 노력성폐활량 50%에서 각 곡선의 유속(FEF 50%)을 측정하여 다음과 같이 $\Delta \text{FEF } 50\%$ 를 구하였다⁴⁾(Fig. 2).

$$\Delta \text{FEF } 50\% = \frac{\text{FEF } 50\% (\text{He-O}_2) - \text{FEF } 50\% (\text{air})}{\text{FEF } 50\% (\text{air})} \times 100$$

$\Delta \text{FEF } 50\%$ 가 20% 이상인 환자는 반응양성군, 20% 미만은 반응음성군으로 하였다. 또한 기관지확장제 흡입 후 기량이 증가하므로 기관지확장제 흡입전후의 유량기

결 과

량곡선을 비교할 때에도 Fig. 2에서와 같이 총폐용적을 모두 같은 점에 일치시키고 기관지확장제 흡입전 공기로 호흡하여 측정된 최초의 유량기량곡선상 노력성폐활량 50%에서 모든 유량기량곡선의 FEF 50%를 측정하는 isovolumetric method^{4,5)}로 교정하였으며 기관지확장제 흡입전 공기와 He-O₂혼합가스로 측정된 FEF 50%의 변화를 Δ FEF 50% (pre), 기관지확장제 흡입후 FEF 50%의 변화를 Δ FEF 50% (post)로 하였으며 기관지확장제 흡입전후의 Δ FEF 50%의 변화인 $\Delta(\Delta$ FEF 50%)는 Δ FEF 50% (post) - Δ FEF 50% (pre)으로 구하였다. 또한 흡연여부에 따른 He-O₂혼합가스에 대한 반응의 차이를 관찰하기 위하여 흡연자군과 비흡연자군으로 나누어 비교하였다.

각 군사이의 통계학적 비교는 Student's t-test로 하였고 흡연자군과 비흡연자군간의 비교는 Chi-square test를 이용하여 검정하였다.

폐활량측정법 검사상 정상추정치에 대해 노력성폐활량(FVC)은 $80 \pm 24\%$, 1초간 강제호기량(FEV₁)은 $54 \pm 23\%$, 노력성폐활량 25~75%사이에서의 유속은 $19 \pm 12\%$ 이었고, 노력성폐활량에 대한 1초간 강제호기량의 비는 $66 \pm 16\%$ 로 중등도의 기도폐색을 보였다(Table 1).

흡연자는 10명, 비흡연자는 13명으로서 흡연자에서 비흡연자보다 Δ FEF 50%가 20%미만인 반응음성군의 비율이 다소 높았으나 유의한 차이는 없었다($p > 0.25$) (Table 2).

기관지확장제 사용전후의 Δ FEF 50%을 비교한 결과 (Fig. 3), 기관지확장제 사용전 Δ FEF 50%가 20%이상인 반응양성군이 16명, 반응음성군이 7명으로 중심성 기도폐색의 소견을 보인 환자가 많았으며 기관지확장제 사

Table 1. Results of Spirometry in Subjects

Patients	Age	Sex	FVC (% pred.)	FEV ₁ (% pred.)	FEV ₁ /FVC (%)	FEF25 - 75% (% pred.)
1	56	F	73	57	78	20
2	35	F	113	87	77	39
3	36	M	90	63	72	24
4	42	F	89	60	72	15
5	27	F	41	15	35	3
6	27	M	93	57	62	17
7	29	M	79	48	63	16
8	53	M	53	27	51	7
9	25	M	99	64	65	21
10	80	M	133	77	54	25
11	17	F	90	32	38	11
12	44	F	68	57	83	26
13	44	F	76	43	56	13
14	25	M	92	75	83	39
15	63	M	66	31	47	8
16	64	F	95	98	101	42
17	27	F	48	27	56	7
18	44	F	97	71	74	17
19	31	F	65	38	58	9
20	56	F	101	90	88	37
21	64	M	71	38	54	11
22	32	M	34	21	62	7
23	33	M	84	65	78	31
Mean $\pm$ S. D.			80 $\pm$ 24	54 $\pm$ 23	66 $\pm$ 16	19 $\pm$ 12

Table 2. Smoking History of Asthmatics according to Response of MEFV Curve to Breathing He-O₂

	Smokers		Nonsmokers	
	No.	(%)	No.	(%)
Responders	6	(60)	10	(77)
Nonresponders	4	(40)	3	(23)

Fig. 3. Δ FEF 50% after bronchodilator plotted against Δ FEF 50% before bronchodilator, BD = bronchodilator.

Fig. 4. Relationship between prebronchodilator values of FEF 50% (air) and FEF 50% (He-O₂).

Fig. 5. Relationship between prebronchodilator values of Δ FEF 50% and Δ (Δ FEF 50%).

Δ (Δ FEF 50%) = Δ FEF 50% after bronchodilator - Δ FEF 50% before bronchodilator

용후에는 13명의 반응양성군이 계속 반응양성군이었으며 4명의 반응음성군이 반응양성군으로 전환되었다. 기관지 확장제 사용전에 공기 및 He-O₂ 혼합가스를 이용하여 측정한 FEF 50%치는 서로 유의한 상관관계가 있었으며, ($R=0.98$, $P<0.005$), 공기에 의한 FEF 50%가 낮을수록 Helium에 의한 FEF 50%가 line of identity에 가까워 기도폐색이 심한 환자일수록 주로 말초성 기도가 폐색되는 경향이 있음을 알 수 있었다(Fig. 4).

기관지확장제 사용전후의 Δ FEF 50%간의 차이인 Δ (Δ FEF 50%)와 기관지확장제 사용전의 Δ FEF 50%와의 사이에는 서로 유의한 역상관관계가 있어 ($R=-0.64$, $P<0.005$), 기관지확장제 사용전 Δ FEF 50% (pre)가 적은 경우, 즉 말초성 기도폐색을 보인 경우 기관지확장제 흡입후 Δ FEF 50% (post)가 증가하여 말초성폐색이 상대적으로 감소된 소견을 보였고, 반대로 기관지확장제 사용전 Δ FEF 50% (pre)가 높아 중심성 폐색소견을 보였던 예는 기관지확장제 사용후 Δ FEF 50% (post)가 감소하여 중심성 폐색이 상대적으로 감소된 소견을 보였다 (Fig. 5).

고 안

호흡시 상기도에서의 공기흐름은 와류(turbulent flow)이며, 말초기도에서의 공기흐름은 층류(laminar flow)라고 한다¹⁾. 공기흐름이 층류인 경우에는 기도저항이 호흡하는 가스의 밀도에 영향을 받지 않으며 와류인 경우에는 기도저항이 가스밀도에 영향을 받는다고 한다²⁾. 따라서 공기보다 밀도가 낮은 He-O₂ 혼합가스를 이용하여 유속을 측정하면 상기도에서는 유속이 증가하나 말초기도에서는 유속의 증가가 없으므로 He-O₂ 혼합가스에 의한 유속의 증가여부가 말초기도 폐색의 검사방법으로 사용되어왔다.

기관지천식 환자에서 기도폐색의 주된 장소를 알기 위해 공기와 밀도가 낮은 He-O₂ 혼합가스(80% Helium-20% Oxygen)를 흡입시켜 얻은 유량기량곡선을 비교함으로써 기도폐색부위를 알 수 있었다고 하며^{3,4)}, 또한 공기와 He-O₂ 혼합가스에 의한 유량기량곡선을 기관지확장제 사용전후로 분석함으로써 기관지확장제에 의한 기도확장의 주된 장소를 알 수 있다고 한다⁵⁾.

정상인에서는 He-O₂ 혼합가스같이 밀도가 낮은 가스를 호흡시킬 때 유속이 증가되는데 이는 호기시 기도가 좁아지는 부위와 폐포사이의 주된 저항이 convective acceleration과 와류때문이며⁶⁾, 일부 기관지천식환자 흡연자 그리고 만성 폐쇄성 폐질환환자에서 He-O₂ 혼합가스를 흡입시킬 때 유량이 증가하지않는 경우가 있으며 이런 경우 호기시 주된 기도폐색부위가 공기흐름이 층류인 말초기도임을 추정할 수 있다고 한다¹⁰⁾.

Antic과 Macklem 등²⁾은 흡연과 바이러스감염이 기관지천식에서 기도폐색의 위치에 영향을 준다고 하였다. 즉 흡연, 바이러스감염, 만성 폐쇄성 폐질환은 말초기도폐색을 주로 일으킨다고 보고되었으며^{11,12,13,14,15)}, 반면 Antic 등²⁾은 비흡연자인 경우에는 가스밀도의 감소가 FEF 50%를 증가시키는 것으로보아 이들의 폐색부위가 중심기도임을 추정하였다. 저자들의 환자에서는 흡연환자에서 비흡연환자에 비해 Δ FEF 50%가 20%미만인 반응음성군의 비율이 다소 높았으나 통계학적인 유의한 차이가 없어 이는 대상환자의 수가 적었기 때문이라고 생각한다.

Fairshter 등³⁾은 기관지확장제사용전 Δ FEF 50%가 낮은 기관지천식환자들은 기관지확장제 사용후 Δ FEF

50%치가 현저히 증가되고 기관지확장제 사용전 Δ FEF 50%치가 높은 기관지천식환자에서는 기관지확장제 사용후 근소하게 증가하거나 감소한다고 하다. 기관지확장제 사용전 Δ FEF 50%와 기관지확장제 사용후 Δ FEF 50%의 변화[$\Delta(\Delta$ FEF 50%)] 사이의 의미있는 역상관계는 기관지천식환자에서 기도폐색부위와 기관지확장제 사용후의 기도확장부위와 관련이 있음을 의미하며, 이는 기관지확장제 투여전 말초기도폐색소견을 보인 기관지천식환자에서는 기관지확장제투여후 주로 말초기도의 확장을 보이고, 중심성기도폐색소견을 보인 환자는 주로 중심성 기도확장의 반응을 보인다고 하였다.

저자들의 기관지천식환자에서 Helium반응검사에 반응양성인 환자가 23명중 16명으로 주로 중심성 기도폐색소견을 보인 환자가 많았으며 기관지확장제 흡입전 공기와 He-O₂ 혼합가스로 측정된 FEF 50%의 상관관계를 본 결과 FEF 50%가 낮을수록 line of identity에 근접한 것으로보아 기도폐색이 심한 환자일수록 말초기도가 주된 기도폐색장소임을 알 수 있었다. 기관지확장제 흡입전 He-O₂ 혼합가스에 의한 반응음성군 7명중 4명이 기관지확장제 흡입후 반응양성군으로 전환되었으며 이는 기관지확장제 투여전 말초성기도폐색을 보였던 환자가 기관지확장제 흡입후 중심성 기도폐색소견으로 전환된 것을 의미하며, 주된 기도폐색부위인 말초기관지가 기관지확장제에 의해 확장되어 상대적으로 중심성 기도폐색이 증가하므로 양성반응을 보였다고 설명할 수 있다. 또한 Δ FEF 50%(pre)와 $\Delta(\Delta$ FEF 50%) 사이에 유의한 역상관관계를 관찰하여 기관지확장제 흡입후 주된 기도폐색부위에서 기도확장이 일어난다는 것을 알 수 있었고 기관지천식환자에서 Helium반응검사를 기도폐색부위 뿐만 아니라 기관지확장제 흡입후 기도확장의 부위를 확인할 수 있었다.

결 론

저자들은 1986년 7월부터 1987년 1월까지 본원에서 기관지천식으로 진단된 23명에서 기관지확장제 흡입전후로 공기와 He-O₂ 혼합가스를 흡입시켜 유량기량곡선을 구하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 23명의 기관지천식환자중 16명이 반응양성군이었고 7명이 반응음성군이었다.

2) 기관지확장제 흡입후 13명의 반응양성군은 계속 반

응양성군이었고 4명의 반응음성군이 반응양성군으로 전환되었다.

3) 기관지확장제 흡입전의 공기 및 He-O₂혼합가스의 FEF 50% 사이에는 유의한 상관관계가 있었다($R=0.98$, $P<0.005$).

4) 기관지확장제 흡입후의 Δ FEF 50%변화 [$\Delta(\Delta$ FEF 50%)]와 흡입전의 Δ FEF 50%사이에는 유의한 역상관관계가 있었다($R=-0.64$, $P<0.005$).

상기의 소견으로 기관지천식이 심할수록 기도폐색의 장소가 말초성이었으며 기관지천식환자에서 기도확장의 주된 장소가 기관지확장제 흡입전의 기도폐색장소와 관련이 있었음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Despas PJ, Leroux M, Macklem PT: Site of airway obstruction in asthma as determined by measuring maximal expiratory flow breathing air and a helium-oxygen mixture. *J Clin Invest* 51:3235, 1972
- 2) Antic R, Macklem PT: The influence of clinical factors on the site of airway obstruction in asthma. *Am Rev Respir Dis* 114:851, 1976
- 3) Fairshier RD, Wilson AF: Relationship between the site of airflow limitation and localization of the bronchodilator response in asthma. *Am Rev Respir Dis* 122:27, 1980
- 4) Tashkin DP, Trevor E, Chopra SK, Taplin GV: Sites of airway dilatation in asthma following inhaled versus subcutaneous terbutaline. *Am J Med* 68:14, 1980
- 5) Bachus BF, Snider GL: The bronchodilator effects of aerosolized terbutaline. *JAMA* 238:2277, 1977
- 6) Schilder DP, Roberts A, Fry DL: Effects of gas density and viscosity on the maximal expiratory flow-volume relationship. *J Clin Invest* 42:705, 1963
- 7) Ingram RH Jr, McFadden ER Jr: Localization and mechanisms of airway responses. *N Engl J Med* 297: 596, 1977
- 8) Metzger WJ, Nugent K, Rickerson HB: Site of air flow obstruction during early and late phase asthmatic responses to allergen bronchoprovocation. *Chest* 88:369, 1985
- 9) Dosman J, Bode F, Urbanetti J, Martin R, Macklem PT: The use of helium-oxygen mixture during maximal expiratory flow to demonstrate obstruction in small airways in smokers. *J Clin Invest* 55: 1090, 1975
- 10) Gelb AF, Gobel PH, Fairshier R, Zamel N: Predominant site of airway resistance in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 79:273, 1981
- 11) Buist AS, VanFleet DL, Ross BB: A comparison of conventional spirometric tests of closing volume in an emphysema screening center. *Am Rev Respir Dis* 107:735, 1973
- 12) Woolcock AJ, Vincent NJ, Macklem PT: Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J Clin Invest* 48: 1097, 1969
- 13) Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM: Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 278:1355, 1968
- 14) Picken JJ, Niewochner DE, Chester EH: Prolonged effects of viral infections of the upper respiratory tract upon small airways. *Am J Med* 52:738, 1972
- 15) Fridy WW Jr, Ingram RH Jr: Effects of acute respiratory illness on lung function (Abstract). *Am Rev Respir Dis* 107:1104, 1973