소기도 질환에서의 Methacholine 기관지 유발시험을 이용한 기관지과민 반응

중앙대학교 의과대학 내과학교실

박 인 원* · 허 성 호

= Abstract =

Bronchial Hyperreactivity in Subjects with Small Airway Disease Using Methacholine Bronchial Provocation Test

In-Won Park, M.D.* and Sung-Ho Hue, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Chung-Ang University, Seoul, Korea

Bronchial hyperreactivity is the term used to describe the tendency of the airways to bronchoconstrict to specific stimuli such as allergens and to nonspecific (nonallergic) stimuli which affect most asthmatic patients. A bronchial provocation test with methacholine and histamine are useful in assessment of patients with respiratory disease.

Nonspecific bronchial responsiveness can be quantitated by inhalation test with methacholine or histamine, by exercise, or by isocapnic hyperventilation of cold air, and may be increased in asthma and other conditions such as chronic obstructive bronchitis and cystic fibrosis.

But, there has not been a report about bronchial hyperreactivity for a disease process affecting small airway, defined as those 2 mm in diameter or less.

In order to assess the bronchial hyperreactivity in subjects with small airway disease and to compare the FEV1 and airway resistance (Raw), 30 male subjects were examined for bronchial hyperreactivity using methacholine.

The results were as follows;

- 1) The significant difference in FEV1 between normal and subjects with small airway disease was revealed at the concentration of 25 mg/ml (1 : 0).
- 2) The significant differences in Raw between normal and subjects with small airway disease were revealed at the concentration of 1 mg/ml (1 : 0) and 25 mg/ml (1 : 5 & 1 : 0).
- 3) Four of 15 subjects with small airway disease were positive in bronchial provocation test by Raw, whereas none of the normal was positive.
- 4) Three of 15 subjects with small airway disease were positive in bronchial provocation test by FEV1, whereas none of normal was positive.
- 5) Raw may be preferable to FEV1 for assessing the bronchial hyperreactivity in subjects with small airway disease because it is more sensitive and simple method.

서 론

근래에 와서 소기도의 장애, 특히 폐쇄에 대한 관심이

*서울대학교 호흡기내과

많아지고 있으나, 소기도 저항은 전체 폐저항의 10~20%를 차지하므로¹⁾ 현재 많이 사용되고 있는 일반 폐기능검사로 소기도 질환을 찾아내기 어렵다. 1967년 Dollfuss 등²⁾에 의해 개발된 폐쇄용적(closing volume : 이하 CV)이나 폐쇄용적에 대한 폐활량의 비

(closing volume/vital capacity : 이하 CV/VC(%))는 소기도 폐쇄를 진단하는데 크게 기여하였으며 여러 심폐질환 또는 흡연으로 유발되는 소기도의 기능장애를 초기에 발견하여 만성기관지염이나 기관지천식 환자의 조기폐기능 장애를 찾아낼 수 있는 방법으로 그 유용성이 인정되고 있다^{3,4,5}).

한편 기관지과민반응은 기관지천식 환자에서 전형적으로 나타나며 알레르기환자에서 원인을 찾는 항원흡입 유발검사와 기관지과민반응을 측정하는 비특이적 기관지과민반응이 있다⁶). 항원특이적 기관지과민반응은 외인성 기관지천식에서 관찰되며 비특이적 기관지과민반응은 알레르기성기관지천식을 비롯하여 차가운 공기, 바이러스에 의한 상기도감염에 의해 일시적으로 발생할 수 있다⁷⁻⁹). 이외에 기관지확장증⁸), 폐유육종증¹⁰), 낭성섬유증¹¹), 그리고 폐결핵 등¹²)에서도 양성으로 나타난다고 보고되어 있다.

기관지과민반응을 평가하는 지표로는 노력성 1초간 호기율(Forced expiratory volume in 1 second : 이하 FEV₁)이 15~20% 이상 감소하거나⁶), 기도전도율(Specific airway conductance : 이하 SGaw)이 35% 이상 감소, 또는 기도저항(airway resistance : 이하 Raw)이 100% 이상 증가하는 것¹³)을 기준으로 삼고 있다.

지금까지 여러 질환들에 대한 기관지과민반응의 연구가 많이 이루어지고 있으나 아직 소기도질환에 대한 기관지과민 반응의 연구는 거의 없는 상태이다.

이에 저자는 소기도질환 환자의 기관지과민반응을 연구하였고 아울러 소기도질환 환자에서 기관지과민반응을 평가하는데 있어서 FEV₁과 Raw를 비교하여 어느 것이 유용한 지표인가에 대한 관찰, 결과를 보고하는 바이다.

대상 및 방법

1. 대 상

알레르기성 질환병력이나 호흡기증상이 없는 남자 30명(흡연자 21명, 비흡연자 9명)을 대상으로 폐기능검사상 노력성 폐활량(forced vital capacity : 이하 FVC), FEV₁/FVC 및 최대중간호기류속도(maximal midexpiratory flow rate : 이하 MMFR)는 정상이면서 CV/VC가 정상기대치보다 상승되어 있는 경우를 소기도질환

환군으로 하였고(15명중 비흡연자 3명, 흡연자 12명) CV/VC를 포함한 모든 폐기능검사치가 정상인 사람을 정상대조군(15명중 비흡연자 6명, 흡연자 9명)으로 하였다. 기관지염이나 기관지천식, 기관지확장증, 바이러스 감염을 포함한 감염성호흡기 질환 및 알레르기 가족력이 있는 사람은 연구대상에서 제외하였다.

2. 방 법

모든 대상군에서 신장·체중·흡연정도(pack year)를 파악했고 기관지유발시험 전에 Gould사(U.S.A.)의 computerized spirometry 1000 IV를 이용해서 FVC, FEV₁/FVC, MMFR 및 CV/VC를 측정하였고 Jaeger사(W. Germany)의 Bronchoscreen shutter method를 이용하여 Raw를 측정하였다. 시약은 methacholine (Sigma Chemical Co.)을 사용하였으며 Köhler 등⁴⁶)이 고안한 Inhalation aerosol dosimeter를 이용하여 생리식염수를 5분간 흡입시킨 뒤 FEV₁과 Raw를 측정하여 기준치로 삼고 낮은 농도부터 점차 농도를 증가시켰다.

처음에 methacholine 1 mg/ml (0.1%)을 생리식염수와 1 : 5의 비율로 5분간 흡입시킨 뒤 FEV₁과 Raw를 각각 측정하여 % 변화를 정상대조군과 소기도질환군을 비교하였는데 양성반응이 나타나지 않는 경우 다음 단계의 실험을 시행하였다. 본 연구에서 양성반응의 기준은 생리식염수 흡입에 의한 기준치에 비해 FEV₁이 20% 이상 감소되거나 Raw가 100% 이상 증가되는 경우를 양성으로 하였고 실험도중 FEV₁이나 Raw가 양성반응을 나타내거나, 양성반응이 없을 때는 실험 최대용량에 도달하는 때에 기관지유발시험을 시행하여 Raw와 FEV₁을 측정한 뒤 실험을 끝마쳤다.

본 실험에 이용된 약제의 농도조절 방법은 Table 1과 같다.

Table 1. Protocol of the Study

Step	Methacholine concentration	Ratio of Inhalation number (Methacholine : Normal saline)
I	Normal saline (basal value)	Normal saline only
II	1 mg/ml (0.1%)	1 : 5
III	1 mg/ml (0.1%)	1 : 0
IV	25 mg/ml (2.5%)	1 : 5
V	25 mg/ml (2.5%)	1 : 0

Table 2. Characteristics of Study Subjects (mean $\pm$ S.D.)

	Age (year)	Height (cm)	Weight (kg)	Smoking (pack year)
Normal (n=15)	25.20 $\pm$ 1.60	173.07 $\pm$ 5.27	69.27 $\pm$ 14.52	2.50 $\pm$ 1.57
S.A.D.* (n=15)	25.67 $\pm$ 2.18	171.44 $\pm$ 4.80	65.85 $\pm$ 6.48	4.20 $\pm$ 3.75*

+ Small Airway Disease

* p < 0.05 (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

Table 3. Results of Pulmonary Function Test in Normal and Subjects with Small Airway Disease (Mean $\pm$ S.D.)

	FEV ₁ /FVC (%)	FVC (%)	MMFR (%)	CV/VC (%)
Normal (n=15)	87.73 $\pm$ 4.30	110.13 $\pm$ 12.62	94.80 $\pm$ 19.35	53.93 $\pm$ 21.22
S.A.D. (n=15)	88.40 $\pm$ 4.99	109.27 $\pm$ 11.62	95.33 $\pm$ 18.42	141.87 $\pm$ 38.16**

** p < 0.01 (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

통계처리는 Students t-test 및 χ^2 -statistic으로 검정하여 p value 0.05 이하시 의미있는 것으로 간주하였다.

연구 성적

1. 대상군의 특성 및 기저폐기능 검사치

정상대조군과 소기도질환군 간에 평균연령, 신장 및 체중의 차이는 없었으며 흡연은 정상대조군이 2.50 $\pm$ 1.57 pack-years인 반면 소기도질환군은 4.20 $\pm$ 3.75 pack-years로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(p < 0.05) (Table 2).

기저폐기능검사상 정상대조군과 소기도 질환군 간에 FEV₁/FVC, FVC, MMFR의 유의한 차이는 없었으며 CV/VC는 정상대조군이 94.80 $\pm$ 19.35%, 소기도질환군이 141.87 $\pm$ 38.16%로 소기도질환군이 유의하게 높았다(p < 0.05) (Table 3, Fig. 1).

Raw는 정상대조군이 0.27 $\pm$ 0.06 KPa/L/sec, 소기도질환군이 0.25 $\pm$ 0.05 Kpa/L/sec으로써 양자간에 유의한 차이는 없었다(Table 4).

2. 정상대조군과 소기도질환군의 Methacholine 흡입 측정량의 비교

4단계에 있어서 흡입된 methacholine의 측정된 용량은 정상대조군과 소기도질환군 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Fig. 1. Mean $\pm$ S.D. of Pulmonary Function Test in Normal and Subjects with Small Airway Disease.

**p < 0.01 (Normal VS. Subjects with S.A.D.)

3. Methacholine 흡입량의 증가에 따른 FEV₁의 변화

Methacholine 1 mg/ml 농도의 용액을 생리식염수와 1 : 5의 비율로 흡입하였을 때 정상대조군과 소기도질환

군 사이에 유의한 차이가 없었으며, 같은 농도로 methacholine을 1:0으로 흡입시킬 때와 methacholine의 농도를 25 mg/ml로 증가시킨 뒤 1:5의 비율로 흡입시킬 때도 양자간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 최대용량인 25 mg/ml의 용액을 1:0으로 흡입시켰을 때 소기도질환군이 정상대조군보다 유의하게 감소되었다($p < 0.05$) (Table 6, Fig. 2).

한편 FEV₁의 기저치와 각 농도에서의 FEV₁을 비교한 결과 dose dependency는 입증되었다.

4. Methacholine 흡입량의 증가에 따른 Raw의 % 변화

Methacholine 1 mg/ml의 농도를 1:5로 흡입시, 정상대조군과 소기도질환군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 같은 농도의 methacholine을 1:0으로 흡입시키

면 정상대조군 $89.00 \pm 17.52\%$ 에 비해 소기도질환군은 $96.73 \pm 18.83\%$ 로 소기도질환군에서 유의하게 높았다

Fig. 2. Changes of FEV₁ in Normal and Subjects with Small Airway Disease.

* $p < 0.05$ (Normal VS. Subjects with S.A.D. at the concentration of 25 mg/ml. 1:0)

Table 4. Result of Basal Airway Resistance (Raw)*

	Normal	S.A.D.**
Raw	0.27 ± 0.06	$0.25 \pm 0.05^+$

* : unit ———KPA/L/sec (1KPA/L/sec = 10.2 cmH₂O/L/sec)

** : Small Airway disease.

+ : $p > 0.05$ (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

Table 5. Comparison of Inhalation Cumulative Dose Between Normal and Subjects with Small Airway Disease (S.A.D.)

	1mg/ml		25mg/ml	
	1:5§	1:0§§	1:5§	1:0§§
Normal	$0.1066 \pm 0.0242^*$	0.5801 ± 0.1342	2.5307 ± 0.4817	15.7700 ± 3.0735
S.A.D.	0.1027 ± 0.0359	0.5853 ± 0.1428	2.6307 ± 0.5793	14.4727 ± 4.4070

§ Ratio of inhalation number i.e., Methacholine : Normal saline = 1:5

§§ Methacholine inhalation only

* : mg

Table 6. Changes of FEV₁ in Study Subjects

	1mg/ml		25mg/ml	
	1:5	1:0	1:5	1:0
Normal	99.27 ± 3.02	98.53 ± 3.38	98.73 ± 3.86	$96.40 \pm 6.19^*$
S.A.D.*	99.93 ± 4.42	96.53 ± 7.45	96.53 ± 8.14	90.87 ± 14.27

+ Small airway disease

* $p < 0.05$ (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

Table 7. Changes of Raw in Study Subjects

	1mg/ml		25mg/ml	
	1 : 5	1 : 0	1 : 5	1 : 0
Normal	93.80 ± 17.03	89.00 ± 17.52	92.80 ± 16.80	99.73 ± 20.36
S.A.D.*	96.53 ± 10.58	96.73 ± 18.83*	106.27 ± 24.44*	145.67 ± 47.71**

+ Small airway disease

* p < 0.05 (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

** p < 0.01 (Normal vs. Subjects with S.A.D.)

Fig. 3. Changes of Raw in Normal and Subjects with Small Airway Disease.

*p<0.05 (Normal VS. Subjects with S.A.D. at concentration of 1 mg/ml, 1 : 0 & 25 mg/ml

**p<0.01 (Normal VS. Subjects with S.A.D. at concentration of 25 mg/ml, 1 : 0)

(p<0.05).

Methacholine 농도를 25 mg/ml로 높여서 1 : 5의 비율로 흡입시킨 결과, 정상대조군이 92.80±16.80%, 소기도질환군이 106.27±24.44%로써 역시 소기도질환군이 정상대조군보다 유의하게 높았다(p<0.05).

Methacholine 25 mg/ml만을 흡입시키면 소기도질환

Table 8. Frequency of Positive Bronchial Provocation Test (BPT) by Raw & FEV1

	Normal	S.A.D.*
Positive BPT in Raw*	0/15 (0)	4/15 (27)***
Positive BPT in FEV1**	0/15 (0)	3/15 (20)

+ : Small airway disease

* : Increase in Raw more than 100%

** : Decrease in FEV1 more than 20%

() : Percent

*** : P < 0.05 (Normal vs. S.A.D.)

Table 9. Comparison of CV/VC Between Non-smoker and Smoker (Mean ± S.D.)

	Non-smoker (n=9)	Smoker (n=21)
CV/VC (%)	71.11 ± 30.94	104.38 ± 57.22*

* p < 0.05

환군이 145.67±47.71%로써 99.73±20.36%인 정상대조군에 비해 유의하게 높은 수치를 보였다(p<0.01) (Table 7, Fig. 3).

5. 기관지유발시험 (Bronchial Provocation Test)의 양성률 성적 비교

Raw에 의한 기관지유발시험 양성은 소기도질환군 15명중 4명 (27%)에서 나타났으나 정상대조군 15명 중에는 한명도 나타나지 않았다.

또한 FEV₁ 측정치에 의한 기관지유발시험은 소기도질환군 15명중 3명 (20%)에서 양성을 보인 반면, 정상대조군 15명 중에는 양성을 보인 예는 없었다 (Table 8).

6. 흡연군과 비흡연군 간의 CV/VC (%) 비교

비흡연군 (9명)은 평균 71.11±30.94%인데 비해 흡

Fig. 4. Comparison of CV/VC between Smoker and Non-Smoker.

* $p < 0.05$ (Smoker VS. Non-Smoker)

연군(21명)은 평균 $109.38 \pm 57.22\%$ 로써 흡연군의 CV/VC가 비흡연군보다 유의하게 높았다($p < 0.05$) (Table 9, Fig. 4).

고 안

소기도라 함은 직경 2 mm 이하의 기도으로써 전체 기도 저항의 약 10~20%를 차지한다¹⁾. 따라서 소기도에 장애가 있을때, 즉 폐쇄성 폐질환의 초기에는 통상적 폐기능 검사상 이상이 발견되지 않고 장애가 어느 정도 진행된 경우나 상기도 이상의 장애가 있을때 임상적으로 진단이 가능한 경우가 많다.

1949년 Flowler¹⁴⁾가 단회산소호기곡선(single breath oxygen test)의 종말부 가까에서 질소농도가 급격히 증가하는 것을 처음 기술하였으며, 1967년 Dollfuss 등²⁾이 Xenon을 이용해서 단회호기곡선의 비등한 부위(plateau)에서 Xenon의 농도가 급격히 상승함을 관찰하고 이 원인을 폐의 저변부의 말초기도폐쇄 때문이라고 생각했다. 근래 폐쇄용적의 유용성이 주목을 받게된 이유는 소기도 기능의 장애를 가역적인 초기 상태에서 찾아낼 수 있기 때문이다. 특히 흡연에 의한

기도의 초기변화는 소기도에서부터 발생하며^{16,17)} 이 병변은 가역성이므로^{18,19)} 소기도질환의 조기발견은 비가역성 만성폐쇄성 폐질환에 이르지 않도록 예방한다는 점에서 의미가 있다. 본 연구에서도 흡연군이 비흡연군보다 유의하게 상승되어 있어 흡연에 의한 기도의 초기변화를 의미하는 것으로 해석된다.

일반적으로 폐의 탄성과 기도의 허탈에 대한 저항은 연령이 증가함에 따라 감소하며 폐쇄용적도 증가하게 되는데^{15,20)} 본 연구의 대상자는 젊은 층으로써 정상대조군과 소기도질환군 간에 차이가 없는 것으로 보아 연령에 따른 변화는 배제할 수 있다. 폐쇄용적을 이용한 소기도질환 측정방법은 비교적 간편하며 건강인이나 병적 상태에서 좋은 지프로써의 기능을 갖고 있을 뿐 아니라 비정상적인 소기도 기능을 갖고 있는 대상군을 찾아 내는데 적절한 역학적 방법으로 알려져 있다^{3,21)}.

만성폐쇄성 기관지염이나 기관지천식에서는 기도자체의 병변에 의해 폐쇄용적이 증가하며 심부전²²⁾, 그 외에 심장이나 폐에 영향을 미칠 수 있는 질환^{23,24)} 혹은 폐부종^{25,26)}에서도 호기의 초기에 나타나는 기도의 폐쇄로 인해 폐쇄용적이 증가할 수 있다.

폐쇄용적 외에 소기도질환의 조기진단 또는 미세한 폐기능 장애의 진단을 위하여 몇가지 방법이 이용되고 있다. 호흡빈도 의존성 동적 폐탄성도(frequency dependent dynamic compliance)로 소기도질환을 진단할 수 있는데²¹⁾ 이 측정방법은 복잡하며 환자의 협조를 많이 필요로 하고 검사비용이 많이 드는 단점을 갖고 있다²⁷⁾. 따라서 본 연구에서는 소기도질환을 진단하는 방법으로 CV/VC(%)를 사용하였다.

기관지과민반응이란 특정 항원이나 비특이적(비알레르기성) 자극에 의해 기도가 수축되는 현상을 말하며 기관지유발검사는 기관지과민반응의 정도를 정확하게 평가하기 위해 사용되고 있다²⁹⁾. 기관지과민반응을 일으키는 기전으로는 감소된 기도의 구경, 기관지평활근의 변화, 자율신경계 조절의 장애 및 표피세포의 손상 등이 있다⁶⁾.

1910년 Dale과 Laidlaw³⁾는 동물실험상 histamine이 기관지평활근 수축작용을 일으킨다고 보고하였으며 1921년에는 Alexander와 Paddock³¹⁾은 기관지천식환자에서 muscarinic agonist인 pilocarpine을 정맥주입시켜 기관지 자극을 유발시킨 바 있다. 1920년대 말기와 1930년대 초기에 Weiss 등³²⁾은 기관지천식 환자와 정상

인에서 histamine을 이용한 기관지수축을 입증하였다. 이후 이에 대한 활발한 연구가 이루어져^{32,33,34)} 1960년대 중반에 들어서 기관지과민반응을 임상적으로 이용하게 되었다³⁵⁾.

흡입제를 이용한 기관지유발검사는 폐질환, 특히 기관지천식이나 다른 과민성폐질환의 진단에 널리 이용되고 있는데 이들 약제는 2군으로 나뉜다³⁵⁾. 먼저 모든 대상자에게서 비알레르기성 또는 비특이적으로 기관지평활근을 수축시키는 약제로써 acetylcholine, methacholine, carbachol, vasoactive amine (histamine, serotonin), vasoactive peptide (bradykinin), 그리고 arachidonic acid 대사물 (prostaglandin F_{2a}) 등이 있으며 자극가스, 먼지, 운동, 찬 공기, 과호흡 등이 이 범주에 속한다. 둘째로, 특이한 알레르기성 자극으로 여러 종류의 항원이나 저분자량의 화학물질 등이 이에 속한다. 현재 비특이적 기관지과민반응에 널리 사용되고 있는 약제로는 methacholine과 histamine이 있는데 histamine을 정상인에게 사용하는 경우 두통이나 안면홍조 등이 나타나는 단점이 있어²⁹⁾ 본 연구에서는 비교적 부작용이 적은 methacholine을 사용하였다.

기도과민반응에 영향을 줄 수 있는 인자로는 전에 사용하던 약제³⁶⁾, 기저기도의 구경³⁷⁾, 호흡기감염⁷⁾, 항원 노출³⁷⁾, 그리고 기술적인 문제로는 흡입시에 구강내로 들어오는 약제용량의 차이³⁸⁾, 흡기의 용적과 속도³⁹⁾, 반응측정의 방법 등⁴⁰⁾을 들 수가 있다.

Cockcroft와 Berscheid⁴²⁾는 histamine을 사용해서 기관지천식군을 histamine PC_{20} -FEV₁과 histamine PC_{35} -SGaw를 비교하여 PC_{20} -FEV₁이 기관지천식 환자군과 정상인을 구별하는데 조금 더 나은 성적을 보여 임상적으로 기관지과민반응을 볼 때는 PC_{20} -FEV₁이 좋다고 보고 하였다. 그러나 기관지 평활근 수축을 평가하는 방법에 있어서 최대폐용적까지 흡입시키면 평활근의 힘과 정상인에서 약물에 의한 유발로 증가되어 있는 힘을 감소시키는 반면, 기도저항은 다른 방법들에 비해 깊은 호흡을 필요로 하지 않으므로 기도구경을 평가하는데 더 예민한 방법으로 알려져 있다⁴³⁾.

본 연구에서는 Table 6, 7에서 보여주듯이 소기도질환군의 기관지과민반응을 평가하는데 있어 FEV₁의 감소보다는 Raw의 증가가 더 예민한 것으로 나타나 후자의 보고와 일치한다.

기도과민반응에 영향을 줄 수 있는 인자인 연령과의

관계는 통상적으로 21세~60세의 대상자는 연령에 따른 기도과민반응에 미치는 효과는 없고 그보다 젊거나 연로한 경우에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{44,45)}. 본 연구에서는 23세~32세의 연령층을 대상으로 하였으므로 연령에 의한 차이는 배제되었다.

흡입제의 용량과 흡입횟수의 차이가 문제점이 될 수 있는데³⁹⁾ 본 연구에서 사용한 shutter method에 의한 용량의 차이는 없었다 (Table 5).

Cockcroft⁴¹⁾는 기관지천식, 알레르기성 비염 또는 흉부질환 등이 없는 정상인에서 기관지유발시험 양성율은 3~4%를 넘지 않는다고 보고하였으며 본 연구에서도 정상대조군에서 기관지유발시험 양성을 보인 예는 없었다.

향후 더 연구되어야 할 것은 소기도질환군을 추적검사하여 기관지유발시험 양성군과 음성군을 비교하여 만성폐쇄성 폐질환이나 기관지천식으로의 진행 혹은 관련 여부를 입증하는 연구가 필요하다 하겠다.

결 론

알레르기성 병력이나 호흡기질환이 없는 23~32세의 정상대조군 15명, 소기도질환군 15명, 총 30명의 남자에 대해서 methacholine에 의한 기관지유발시험을 시행하여 기관지과민반응을 FEV₁과 Raw로 비교관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 정상대조군과 소기도질환군 간의 FEV₁의 차이는 methacholine 25 mg/ml의 농도의 용액을 흡입시킨 때 (step V) 유의하게 나타났다 ($p < 0.05$).

2) 정상대조군과 소기도질환군 간의 Raw의 유의한 차이는 methacholine 1 mg/ml의 농도 용액을 1:0의 비율로 흡입시킬 때 (step III)부터 있었다 ($p < 0.05$).

3) 소기도질환군에서 Raw에 의한 기관지 유발시험 양성율은 27%에서 나타났으며 FEV₁에 의한 양성율은 20%이었다.

4) CV/VC(%)와 흡연경력(pack year)은 정상대조군보다 소기도질환군에서 유의하게 높았다 ($p < 0.05$).

5) CV/VC(%)는 흡연군이 비흡연군보다 유의하게 높았다 ($p < 0.05$).

이상의 결과로 소기도질환군에서도 methacholine에 의한 기관지과민반응을 나타내며 소기도질환군에서 기관지과민반응을 검사할 때에 FEV₁의 변화보다는 비교

적 시행하기 쉬우며 예민한 Raw를 이용하는 것이 좋을 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Steven AC, Gary TK, Ronald BG: Pulmonary function testing, principles and practice, Churchill Livingstone 1:153, 1984
- 2) Dollfuss RE, Milic-Emili J, Bates DV: Regional ventilation of the lung studied with boluses of Xenon. *Resp Physiol* 2:234, 1967
- 3) Buist AS, Ross BB: Closing volume as a simple, sensitive test for the detection of peripheral airway disease. 15th Aspan Conf. *Proc* 34, 1972
- 4) Martin RR, Lindsay D, Despas P, Bruce D, Leroux M, Anthonisen NR, Macklem PT: The early detection of airway obstruction. *Am Rev Resp Dis* 111: 119, 1975
- 5) McCarthy DS, Spencer R, Green R, Milic-Emili J: Measurement of "closing volume" as a simple and sensitive test for early detection of small airway disease. *Am Rev Resp Dis* 114:103, 1972
- 6) Homer A, Michael JH, James RS, Jay AN: Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 121:389, 1980
- 7) Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA: Mechanisms of bronchial hyperreactivity in normal subjects after upper respiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* 113:131, 1976
- 8) Bahous J, Gartier A, Quimett G, Pineau L, Malo JL: Nonallergic bronchial hyperreactivity in chronic bronchitis. *Am Rev Resp Dis* 129:216, 1984
- 9) Townley RG, Beytra AK: Airway reactivity to methacholine in asthma family members and twins. Provocative challenge procedures: bronchial, oral, nasal, and exercise. Boca Raton Fla: CRC Press, Inc 177, 1983
- 10) Laitinen LA, Haahtela T, Kava T, Laitinen A: Nonspecific bronchial hyperreactivity and ultrastructure of the airway epithelium in patients with sarcoidosis and allergic alveolitis. *Eur J Respir Dis* 64, Suppl 131:264, 1983
- 11) Verpela E, Laitinen LA, Keskinen HK, Korhola O: Asthma, allergy and bronchial hyperreactivity in patients with bronchiectasis. *Clin Allergy* 8:273, 1978
- 12) Laitinen LA: Histamine and methacholine challenge in the testing of bronchial reactivity. *Scandi J Respir Dis Suppl* 86, 1974
- 13) Cockcroft DW, Frcep (C): Bronchial inhalation tests 1, Measurement of non allergic bronchial responsiveness. *Annals of Allergy* 55:527, 1985
- 14) Fowler WS: Lung function studies. Uneven pulmonary ventilation in normal subjects and in patients with pulmonary diseases. *J Appl Physiol* 2:283, 1949
- 15) Holland J, Milic-Emili J, Macklem PT, Bates DV: Regional distribution of pulmonary ventilation and perfusion in elderly subjects. *J Clin Invest* 47:81, 1968
- 16) Hoepfner VH, Cooper DM, Zamel N, Bryan AC, Levison H: Relationship between elastic recoil and closing volume in smokers and non-smokers. *Am Rev Resp Dis* 109:81, 1974
- 17) Niewoehner DE, Kleinerman J, Rice DB: Pathologic changes in the peripheral airway of young cigarette smokers. *N Engl J Med* 291:755, 1974
- 18) Buist AS, Sexton GJ, Nagy JM, Ross BB: The effect of smoking cessation and modification on the lung function. *Am Rev Resp Dis* 114:115, 1976
- 19) Bode FR, Dosman J, Martin RR, Macklem PT: Reversibility of pulmonary function abnormalities in smokers. *Am J Med* 59:43, 1975
- 20) Turner JM, Mead J, Whol ME: Elasticity of human lungs in relation to age. *J Appl physiol* 25:664, 1968
- 21) Macklem PT: Obstruction in small airways-A challenge to medicine. *Am J Med* 52:721, 1972
- 22) Hales CA, Kazemi H: Small airways function in myocardial infarction. *N Engl J Med* 290:761, 1974
- 23) Ruff F, Hughes JM, Stanley N, McCarthy D, Green R, Arnoff A, Clayton L, Milic-Emili J: Regional lung function in patients with hepatic cirrhosis. *J Clin Invest* 50:2403, 1981
- 24) Stanescu DC, Veriter C, De Plaen JF, Frans A, Van Ypersele De Strihou C, Basseur L: Lung function in chronic uremia before and after removal of excess of fluid by hemodialysis. *Clin Sci & Mol Med* 47:143, 1974
- 25) Lemen R, Jones JG, Graf D, Cowen G: "Closing volume" changes in alloxan-induced pulmonary edema in dogs. *J Appl Physiol* 39:235, 1975
- 26) Muir AL, Flenly DC, Kirby BJ, Sublow MF, Guyatt AR, Brash HM: Cardiorespiratory effect of rapid saline infusion in normal man. *J Appl Physiol* 38: 786, 1975
- 27) Flenley DC, Guyatt AR, Siddorn JA, Brash AH:

- Frequency dependence of compliance. *Proc R Soc Med* 64, 1971
- 28) McFadden ER, Linden DA: A reduction in maximum mid-expiratory flow rate: A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 52, 725, 1972
 - 29) Hargreave FE, Ryan G, Thomson MG, O'Byrne, Latimer K, Juniper EF, Dolovich J: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: Measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 347, 1981
 - 30) Dale HH, Laidlaw PP: The physiologic action of beta iminazolyethylamine. *J Physiol* 41:318, 1910
 - 31) Alexander HI., Paddock R: Bronchial asthma: Response to pilocarpine epinephrine. *Arch Intern Med* 27:184, 1921
 - 32) Weiss S, Robb GP, Blumgart HL: The velocity of blood flow in health and disease as measured by a effect of histamine on the minute vessels. *Am Heart J* 4:664, 1929
 - 33) Dautrebande L, Philippot E: Crise d'asthme expérimental paraerosols de carbaminoylcholine chez l'homme. *Press Medicale* 49:942, 1941
 - 34) Tiffeneau R, Beayvallet M: Epreuve de bronchoconstriction et de bronchodilatation par aerosols. *Bull Acad Med* 129:165, 1945
 - 35) Parker CD, Bilbo RE, Reed CE: Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. *Arch Intern Med* 115:452, 1965
 - 36) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JA, Hargreave FE: Protective effect of drugs on histamine-induced asthma. *Thorax* 32:429, 1977
 - 37) Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE: Allergen-induced increase in nonallergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 7:503, 1977
 - 38) Benson MK: Bronchial hyperreactivity. *Br J Dis Chest* 69:227, 1975
 - 39) Ryan G, Dolovich MB, Obminski G: Standardization of inhalation provocation tests: Influence of nebulizer output, particle size, and method of inhalation. *J Clin Allergy Clin Immunol* 67:156, 1981
 - 40) Fish JE, Kelly JF: Measurement of responsiveness in bronchoprovocation testing. *J Allergy Clin Immunol* 64:592, 1979
 - 41) Cockcroft DW: Measurement of bronchial responsiveness to inhaled histamine or methacholine: Method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation. Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, in Press 1985
 - 42) Cockcroft DW, Berscheid BA: Measurement of responsiveness to inhaled histamine: Comparison of FEV₁ and sGaw, *Annals of Allergy* 51:374, 1983
 - 43) Lloyd TC Jr, Wright GW: Evaluation of methods used in detecting changes of airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 87:529, 1963
 - 44) Ressel J, Hopp DO, Agandra Bewtra MD, Nicky M, Nair MD: The effect of age on methacholine response. *J Allergy Clin Immunol* Oct 609, 1985
 - 45) Boushey HA, Holtzman MJ, Sleeler NR, Nadel JA: Bronchial hyperreactivity. *Am Rev Resp Dis* 121: 389, 1980
 - 46) Köhler D, Máthy H: Neue Apparature zur Durchführung inhalativer Provocationsteste. *Fortb Thoraxkrankh* 9:219, 1979