

□ 중 설 □

비특이성 기관지 과민증

연세대학교 의과대학 내과학교실

홍 천 수

Nonspecific Bronchical Hypersensitivity

Chein Soo Hong, M.D.

Department of Internal Medicine Yonsei University College of Medicine

서 론

비특이성 기관지 과민증(nonspecific bronchial hyperreactivity 또는 hypersensitivity)은 기관지 천식과 같은 reactive airway diseases의 거의 모든 예에서 관찰되는 소견으로 물리적, 화학적 및 약물학적 자극에 대해서 정상인에 비하여 기관지가 과민하게 수축 반응을 일으키는 현상이다¹⁾. 기관지 과민증을 가진 사람은 먼지, 자극성 증기(vapors)나 가스 및 찬공기를 흡입하거나 운동한 뒤에 기침, 호흡곤란등을 호소하고 천명(wheezing)이 나타날 수 있다. 공기중에 있는 SO₂ 또는 NO₂에 의해서 심한 기관지 수축작용이 일어날 수 있으므로, 병력상 연탄을 갈아 넣거나 타고 있는 연탄냄새를 맡을 때 호흡곤란증상을 호소하는 사람의 대부분이 비특이성 기관지 과민증검사에 양성을 보인다. 즉 천식환자의 대부분은 연탄냄새를 맡을 수 없다고 호소한다.

역사적으로 1921년 Alexander와 Paddock²⁾가 천식환자에게 pilocarpine을 주사하여 천명을 청취할 수 있었는데 반하여 정상인에서는 아무 변화도 관찰할 수 없었다는 보고가 약물에 대한 천식환자 기관지의 과민증을 처음으로 증명한 것이었다. 그뒤 Weiss등도 정상인은 심한 흥반, 구역질, 구토 및 혈압하강을 일으킬 정도로 고농도의 히스타민을 정맥투여해도 기관지 수축반응을 일으키지 않는데 반하여 천식환자는 소량의 히스타민 투여로도 심한 기관지 수축을 일으킬 수 있었다^{3,4)}.

Pilocarpine과 histamine 이외에도 여러 약물들, 즉

serotonin, bradykinin, prostaglandin F₂α, PGD₂ 및 각종 부교감신경자극제 acetylcholine, methacholine 및 carbachol 등과 운동이나 찬공기흡입등과 같은 물리적 자극과 NO₂와 SO₂가스흡입으로도 기관지 과민증이 관찰된다. 이때 나타나는 비정상적인 기도반응은 기도점막의 부종이나 분비물에 의한 기도폐쇄가 아니라, 기관지 평활근이 비정상적으로 과민하게 반응하여 나타나는 기관지의 수축현상이다¹⁾. 이런 기관지 평활근의 비정상적 과민반응을 기관지 과민증(bronchial hyperreactivity)이라 하고, 이와함께 다른 기관의 과민반응, 즉 기도분비물의 과대분비 및 기침과 폐혈관운동성 tone의 과민증등도 동반될 수 있다.

비특이성 기관지 과민증은 대부분의 기관지 천식환자에서 관찰되는 소견으로 이 병의 진단 기준으로 삼자는 주장도 있고^{5,6)} 또 원인미상의 만성해소 또는 호흡곤란 환자에서 원인질환으로 천식인지의 여부를 가려내기 위한 진단방법으로도 이용되고 있다.

기관지 과민증의 기전

기관지 과민증에서 보이는 과장된 기관지 평활근 수축의 원인으로, 기저상태의 기도구경의 감소, 기관지 근육자체의 자극에 대한 과민반응, 기관지 근육의 자율신경조절의 불균형 및 기도상피세포의 손상으로 인한 자극수용의 과민성등이 제시되고 있다.

1. 감소된 기저상태의 기도구경(decreased baseline airway caliber)

기도협착에 대한 대부분의 생체내검사(in vivo test)

는 기류(airflow)저항의 변화를 직접 또는 간접으로 측정하는 것이다. 기도내의 기류가 관상(laminar)일 때 저항은 반경의 제 4 력(the fourth power)에 반비례하므로 수축된 세기관지의 반경이 감소할 때에는, 확장된 기도의 반경이 동일한 정도로 감소될 때보다 기도저항에 있어서 더 큰 변화를 초래한다. 기도수축을 일으키는 약물에 반응하는 정도와 기도수축상태의 중증도(severity)사이의 상관성을 보고하고 있지만^{9,10}, 이 관련성이 기계적 폐쇄의 중증도와 관련있는지 또는 기본적인 질병진행(underlying disease process)의 중증도와 관련있는지가 불분명하다¹¹.

기저상태의 기도구경의 변화가 어떤 상태하에서는 기관지 과민증에 중요한 영향을 미치기도 하지만, 여러 상황에서 나타나는 기관지 과민증의 차이점을 모두 설명할 수는 없다. 즉 기도저항의 기저치가 비슷한 상태에서도 개체에 따라 기관지 과민증에 많은 차이를 보이고 있고^{11,12}, 무증상인 천식환자, 알레르기 비염환자, 바이러스 상기도 감염후 및 오존에 노출된 쥐등과 같이 기저상태에 기류폐쇄의 증거가 없는 경우에도 심한 기관지 과민증을 관찰할 수 있다^{9,13~18}. 이외에도 동물실험에 따르면 휴지기의 기도긴장력(tone)은 자극이 기류저항에 미치는 효과에 큰 역할을 하지 못한다고 밝혀졌는데^{19,20} 이런 사실을 종합하면, 기도반경과 기류저항의 관계 이외에 다른 요소들이 기관지 과민증에 더 중요하게 관여하는 것을 시사한다¹¹.

2. 기관지 평활근의 변화

기관지 천식환자와 만성기관지염 환자 일부에서 기관지 근육의 비대(hypertrophy)와 비후(hyperplasia)가 관찰되고 이런 근육의 변화가 이 질병들에서 나타나는 기관지 과민증과 관련이 있을 것으로 추정되지만 이런 근육의 변화는 장기간을 요하는 것으로 바이러스성 상기도 감염증, 오존 노출후, 동물실험등에서와 같이 기관지근육의 병변이 관찰되지 않은 경우에도 기관지 과민증이 나타난다. 그럼으로 기관지 근육 mass의 변화보다 성질의 변화에 의해서 기관지 과민증이 나타날 수 있을 것이다. 다른 내장의 평활근에 대한 연구에 따르면 근육의 성질을 변화시키는 대표적인 경우가 신경지배제거(denervation)로, 외과적 처치 또는 약물학적으로 신경화학자극과 근육세포사이를 장기간 차단시키면 평활근은 여러 자극제(agonist)에 대해서 과대반응(supersensitivity)을 일으킨다²¹. 이런 현상은 자극역치(threshold)의 변이 또는 근육의 약물에 대한 dose-response curve의 slope과 maximal response

가 변화되기 때문이다.

천식환자에서 보이는 기관지 과민증이 기도 평활근 자체의 내인성특성(intrinsic properties)의 변화에 의한 것인지 밝혀져 있지 않으나 천식환자의 생체내 검사로 나타나는 흡입성 기관지 수축제에 의한 기도저항의 dose-response curve는 주로 그 반응의 기울기(slope)가 증가된 것으로 보이는데²², 이 현상은 muscle bulk의 증가, 근육수축기전의 변화 또는 수축조절기능의 변화 때문이거나, 기도근육의 성질을 연구하는데 기도저항을 이용하기 때문에 나타나는 현상으로도 생각된다. 기도근육자체 성질의 변화에 대한 연구가 천식환자의 기관지 평활근을 직접 사용하는 in vitro study에서 규명되어질 것이다^{23,24}.

3. 자율신경 조절의 장애

기관지 과민증은 부교감신경계 또는 알파교감신경계의 작용이 증가되거나, 베타교감신경계 또는 비교감신경성억제신경계작용(nonadrenergic inhibitory nerve activity)의 감소에 의해서 발생될 수 있다.

1) 부교감 신경계

부교감신경의 원심성 신경(efferent nerve)은 미주신경(vagus nerve)을 통해서 기도(airway)에 분포한다. 중추신경계에서 신경절전 미주신경섬유(preganglionic vagus nerve fiber)를 따라 기도벽에 있는 부교감신경절에까지 도달하고 신경절부터 기도평활근까지는 신경절후성 미주신경섬유를 따라 도달한다. 미주신경 자극시 근육위의 신경절후성 신경말단(nerve ending)에서 acetylcholine을 분비하여 기관지 수축을 유발시킨다^{24,25}. 미주신경을 통한 기도수축은 세기관지(small bronchi)에서 최대로 나타나며 작은 모세기관지(small bronchiole) 및 폐포관(alveolar dust)은 수축되지 않는다²⁶. 미주신경자극에 의한 기도 수축은 atropine에 의해서 차단되며 이 약물의 작용부위는 신경절후성 부교감신경전달을 차단한다.

정상이든 병적으로 증가된 미주신경 tone이든 그 원인은 감각전도(sensory pathway)의 자극에 의해 시작되는 reflex bronchoconstriction 때문이거나, 자극이 중추신경계에서 직접 배출되거나 또는 미주신경원심성 신경자체에서 나타난 효과 때문으로 생각되고 있다.

여러 감각수용기, 즉 코, 기도 및 폐등에 존재하는 수용기 및 화학수용기(chemoreceptor) 또 압력수용기(baroreceptor)가 bronchomotor tone 유지에 관여한다. 강력한 bronchoconstriction reflex들 중의 하나는 기도자체에 있는 이런 수용기들의 자극에 의한 것

인데, 기도의 상피세포 사이의 tight junction 바로 아래에 위치한 신경말단인 자극 수용기(irritant receptors)가 기계적, 먼지흡입, 화학적 및 약물학적등으로 자극을 받으면 미주신경의 구심 및 원심신경경로를 통한 reflex bronchoconstriction을 일으킨다. 이런 반응은 인후두를 기계적으로 자극할 때 또 상기도를 야황산 가스로 자극할 때, 말초기도(lower airway)의 수축을 유발시킬 수 있다는 사실과 이런 반응은 미주신경의 감각신경로를 차단하면 발생되지 않는다는 사실로 증명되었다^{27,28}. 이런 작용을 일으키는 감각수용기는 기도점막의 염증반응(infectious process)과 면역반응에 의한 염증성 변화에 의해서 기도점막이 손상을 받으면 감각수용역치가 낮아져 자극을 과민하게 받아들이게 된다.

2) 교감신경계

폐에 분포하는 교감신경은 upper thoracic preganglionic fiber에서 시작하며 postganglionic fiber가 폐에 분포한다. Fluorescent histochemical tests를 실시하면 기도벽이나 혈관주위에 교감신경이 분포함을 알 수 있는데, 기도 평활근에는 교감신경계의 지배가 비교적 적은 편이고 사람의 기도 평활근에서는 교감신경섬유가 아직 발견되지 않았다²⁹. 사람과 동물의 미주신경성 기관지 수축작용에 대해서는 잘 밝혀져 있지만, 휴지기기관지 평활근의 tone의 조절에 대한 교감신경의 역할에 대해서는 분명하지 않다. 여러 연구에 의하면 경미한 교감신경성 dilator tone이 기도에 정상적으로 존재한다고 추측된다. 이런 작용은 베타교감신경 차단제에 의해서 소실된다^{30,31}. 정상인에서는 propranolol 투여시 경미한 기도수축을 초래하는 경우도 있지만 천식환자에게 투여하면 심한 기관지 수축을 유발하는데, 이 작용은 atropine의 투여로 차단된다^{32~34}. 베타교감신경 자극제에 대한 체외-체내 반응에 대한 연구에서 천식환자는 베타자극제에 대한 베타교감신경 수용체의 기능이 저하된 상태인 것이 밝혀졌지만^{35~37}, 이런 소견과 기관지과민증의 정도사이에 대해서 그 상관성이 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

한편 알파교감신경 수용체에 대한 연구가 진행되고 있으며, 알파차단제가 히스타민과 운동에 의한 기도수축을 방지하는 작용이 있다고 한다. 그러나 천식환자에서 폐이외의 부분에서 알파자극제에 대한 반응이 증가되어 있을 뿐이라고 함으로 앞으로의 연구에 기대한다¹³.

3) Non-adrenergic inhibitory nervous system

위장관에 분포하는 자율신경계로 교감 및 부교감신

경계 외에도 평활근을 이완시키는 작용을 하는 제삼의 신경계가 있는 것이 잘 알려져 있으며 이 신경계가 소실되면 Hirschsprung's disease가 발생된다. 발생학적으로 기도-기관지가 foregut의 배부(ventral wall)에서 발생된 것이기에 호흡기에도 이 신경기능이 있더라 추측되고 있으며³⁸ 이 신경의 수축억제작용의 소실이 기관지과민증에 나타나는 기도 평활근의 비정상적인 과민반응을 일으키는 것으로 주장되기도 한다. Non-adrenergic inhibitory nervous system이 사람에게 존재하고 있음이 증명되었으며^{39,40} 인체에서는 주로 기도확장에 관여할 것으로 알려져 있지만⁴⁰ 아직 정확한 neurotransmitters가 밝혀져 있지 않고 다른 자율신경과의 balance에 대해서 밝혀져 있지 않다.

4. 기도 상피층의 손상(Epithelial damage)

기도점막의 손상이 기관지 과민증에 중요한 영향을 미칠 것으로 알려져 왔다⁴¹. 기관지 천식환자의 기도점막에 구조적 병변이 있고, 오존노출과 상기도 바이러스 감염증에 의한 가역적 상기도 손상후 일시적인 기관지 과민증의 출현등이 양자가 서로 관련이 있는 것을 시사하는 소견이다. 오존과 바이러스감염증에 대한 연구에 의하면 잠작된 미주신경말단의 작용으로 기침반사가 증가되고, 기도수축이 일어나며 tachypnea가 나타난다고 밝혀져 있다. 즉 기도 상피세포의 tight junction 아래에 미주신경감각신경말단(vagal sensory nerve ending)이 있고 이 tight junction이 손상을 받으면 감각수용체가 sensitize되어 반사반응이 증폭되고, 또 자극물질의 기도 점막내 침투가 용이해져 더욱더 감각수용체와 기관지 근육을 직접 자극하게 된다^{42,43}.

최근에 상피층의 손상과 기관지 과민증의 관계에 대한 오존에 의한 실험적 연구를 통해서 염증세포와 chemical mediators의 영향에 대해서 많은 부분이 밝혀졌다^{44~47}. 과민증 발생기전으로 먼저 기도점막의 상피세포가 손상을 받아 활성화되면 상피세포에서 lipoxygenase-derived metabolites가 유리되고 이 화학물질들이 기도점막으로 백혈구의 chemotaxis를 일으키며, 백혈구를 자극해서 활성화된 백혈구에서 기관지근육을 자극하고 신경반응을 증가시키는 prostaglandin이나 thromboxane 등을 분비하게 함으로 기관지 과민증이 초래된다고 하였다.

오존에 의한 기도 손상후 나타나는 기관지 과민증은 천식환자에서 관찰되는 것과 매우 흡사하지만 실제로 천식환자에서 관찰되는 기관지 과민증과 그 양상이 다

Table 1. Agents Which can Produce Bronchial Hyperreactivity in Asthma

Drugs: histamine, pilocarpine, serotonin, bradykinin
Cholinergic agents: acetylcholine, methacholine, carbamol
Prostaglandins: PG F ₂ -alpha, PGD ₂
Leukotrienes:
Irritant dusts, vapors: gases(SO ₂ , NO ₂)
Physical agents: cold air, exercise

Table 2. Parameters of PFT in Challenge Tests

Test	Interpolated end point	Designated provocation dose
FEV _{1,0}	-20%	PD ₂₀ FEV _{1,0}
MMEF	-25%	PD ₂₅ MMEF
\dot{V}_{max50}	-25%	PD ₂₅ \dot{V}_{max50}
SG _{aw}	-35%	PD ₃₅ SG _{aw}

른 점이 많아 이 가설만으로는 미흡한 점이 많다^{18, 48, 49}).

환자의 기관지 과민증 측정방법

Table 1에 친식환자에게 투여시 정상인에게 투여시 보다 100~1,000배 낮은 농도에서 기관지 수축을 유발시키는 약물들을 기술하였다. 지금 주로 기관지 과민증을 측정할 목적으로 이용되고 있는 것은 histamine, acetylcholine 및 methacholine 등과 같은 약물과 cold air 등이며 운동과 관련된 기도과민증검사는 운동부하 시험이 이용되고 있다. Table 1에는 유발검사시 변화를 관찰하는 폐기능의 parameters들 중에서 흔히 이용하는 것들과 양성반응 기준을 나타내었다. 일반적으로 FEV_{1,0}이 기저치에 비해 20%이상 감소하면 양성으로 판정한다. 이외에도 FVC, PEFR 및 flow volume loops의 변화등도 parameters로 이용된다.

검사받을 환자는 검사시, 기저치 FEV_{1,0}이 본인의 최고상태 값의 80%이상이어야 하고 호흡곤란이나 천명은 없어야 한다. 생리식염수를 5회 흡입한 후 10분 뒤에 측정된 FEV_{1,0}이 기저치에 비해 10%미만의 감소가 있어야 한다. 검사하기 위해서 환자는 교감신경자극제를 8시간, sustained theophylline releaser 를 12시간, DSCG 24시간, 항히스타민제를 48시간, hydroxyzine 은 96시간 알과교감신경차단제 및 부교감신경 차단제를 8시간정도 사용하지 않아야 한다⁵⁰).

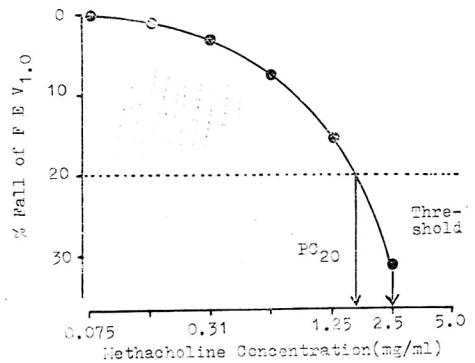


Fig. 1. Typical reaction of methacholine challenge test. Threshold; 2.5 mg/ml, PC₂₀ of methacholine; 1.7 mg/ml.

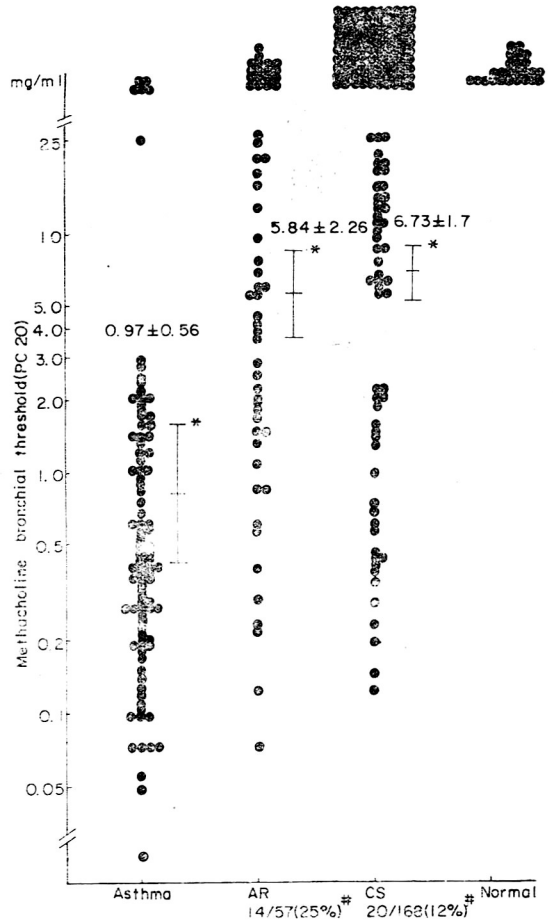


Fig. 2. Distribution of response to methacholine challenge test (*: mean \pm 2 sd; *: the patients with asthmatic methacholine response).

Table 3. Breath Units for Methacholine on a mg/ml Basis*

Methacholine concentrations (mg/ml)	Cumulative No. breaths	Units/breath	Units/5 breaths	Cumulative units/5 breaths†
0.075	5	0.075	0.375	0.375
0.15	10	0.15	0.750	1.125
0.31	15	0.31	1.55	2.68
0.62	20	0.62	3.10	5.78
1.25	25	1.25	6.25	12.0
2.50	30	2.50	12.50	24.5
5.00	35	5.00	25.00	49.5
10.00	40	10.00	50.00	99.5
25.00	45	25.00	125.00	225.0

*One breath unit=1 inhalation of 1 mg/ml.

†If final FEV₁ test is performed at other than a 5-breath interval(i.e., 23 breaths), the cumulative units are calculated by adding 3×0.62-1.86 to 5.78=7.64.

Table 4. Breath Units for Histamine Base on a mg/ml Basis*

Histamine base concentrations (mg/ml)	Cumulative No. breaths	Units/breath	Units/5 breaths	Cumulative units/5 breaths†
0.03	5	0.03	0.15	0.15
0.06	10	0.06	0.30	0.45
0.12	15	0.12	0.60	1.05
0.25	20	0.25	1.25	2.30
0.50	25	0.50	2.50	4.80
1.00	30	1.00	5.00	9.80
2.50	35	2.50	12.50	22.30
5.00	40	5.00	25.00	47.30
10.00	45	10.00	50.00	97.30

*One breath unit=1 inhalation of 1 mg/ml histamine base.

†If final FEV₁ test is performed at other than a 5-breath interval(i.e., 23 breaths), the cumulative units are calculated by adding 3×0.25=0.75 to 2.30=3.05.

Table 5. Response of Methacholine Challenge Test

Diseases (total pts.)	Positive rate of methacholine chal. test (%)	PC ₂₀ of methacholine (mg/ml)
Asthma(97)	93.8	0.97±0.28*
AR(57)	68.5	5.84±1.13
CS(168)	40.5	6.73±0.85

*Mean±SD

AR: allergic rhinitis,

CS: patients with chronic coughing

기관지 과민증의 screening test를 목적으로 할때는 흡입방법, 사용하는 delivery system, 시약의 농도등을 술자가 결정해서 간편하게 시행할 수 있지만^{51,52)} 보통은 미국의 The Asthma Allergic Disease Centers의 program directors가 권고한 표준방법으로 시행한다⁵⁰⁾. Table 3과 Table 4에는 사용하는 methacholine 과 histamine의 농도와 그 흡입단위등을 표시하였고, Fig. 1은 실제측정한 예의 결과를 도시하였다.

Methacholine 유발검사는 성별에 따른 차이가 없고 히스타민 유발검사의 결과와 일치되며, 검사후 심한

호흡곤란을 일으켜 입원을 필요하거나 후발반응이 없고 장단기 follow-up 연구에서 반복성과 신뢰성이 매우 높은 검사이다⁵³⁾.

이의 oscillation 법에 의한 호흡저항측정장치를 사용하여 acetylcholine 과 histamine 을 연속적으로 점차 고농도를 흡입시켜 호흡저항의 변화를 조사하여 기도과민증을 측정하는 방법도 개발되었는데, 이것은 측정소요시간이 짧아 20분 이내에 완전히 끝낼 수 있는 장점이 있다⁵⁴⁾.

비특이성 기관지 과민증의 임상적 의의

Fig. 2와 Table 5는 우리나라 환자들의 methacholine 유발검사의 결과를 도시한 것이다⁵⁵⁾. 일반적으로 기관지 천식의 90%이상과 알레르기비염환자의 50%이상에서, 많은 만성기관지염, 폐기종 및 cystic fibrosis 환자에서 양성반응을 보이며 정상인의 10%이내에서도 관찰되고, 상기도 바이러스 감염후와 오존에 의한 기도 점막손상후 일정기간동안 나타난다¹⁾.

Fig. 2에서와 같이 현재 전형적인 천식증상이 없는 알레르기 비염 환자의 25%와 만성 해소(chronic coughing) 환자의 12%에서 천식환자와 같은 정도의 methacholine 에 대한 과민반응을 나타내었다⁵⁵⁾. 천식-비천식사이의 methacholine 또는 histamine 농도의 cut-off level 을 결정하기가 어려우며⁵⁶⁾, 오동⁵⁵⁾은 천식환자들에서 측정한 methacholine PC₂₀ 평균값의 2 S.D. 상한까지를 asthmatic methacholine range (~ 1.53 mg/ml)로 정하고, 알레르기비염 환자와 만성해소환자들중, 이 범위내에 속하는 환자들은 현재 경미한 천식증상을 동반하고 있거나, 앞으로 천식으로 진행될 potential risk group 으로 생각된다고 하였다⁵⁵⁾.

이런 관점에서 기관지 과민증검사는 전형적인 천식증상이 없는 기관지 천식환자의 진단을 위하여 필수적으로 시행하여야 할 검사라고 사료된다⁶⁾.

천식환자에서 관찰되는 기관지 과민증의 증증도와 병의 지속기간과는 무관하다^{53,55)}. 경증의 기관지 과민증을 가진 경우는 대부분 천식의 현증이 없거나 천식의 과거력을 가진 환자들이며, 이런 환자들도 알레르겐에 폭로되거나 다른 심한 자극을 받으면 과민증의 정도가 심해져서 증상이 재발하거나 나타나게 된다⁵⁶⁾. 또 기관지 과민증이 경증인 경우 치료를 받으면 flow rate 가 정상으로 회복되지만 운동이나 찬공기등에 노출되는등 강력한 자극을 받으면 기관지 수축이 일어난다⁵⁶⁾. 기관지 과민증의 증증도에 따라 peak flow rate

의 diurnal fluctuation 이 비례적으로 심하게 나타나며, 일증변화가 심할수록 기관지 확장제에 대한 반응 정도는 더 좋은 편이다⁵⁷⁾.

Histamine 과 methacholine 에 대한 기관지 반응은 운동유발성 기관지 수축반응과 밀접한 상관관계가 있다. Histamine PC₂₀가 4 mg/ml 이상인 경우 운동에 의한 기도 수축반응이 잘 나타나지 않고^{58,59,60)}, 천식환자들의 운동부하시험에서 42%만이 기도수축반응을 나타낸 점등의 결과⁶¹⁾에 의하면 운동유발성 기관지 수축검사는 histamine 이나 methacholine 유발 검사보다 덜 예민한 방법이라고 생각된다^{58,59,60)}. 한편 methacholine 에 대한 기관지과민증정도와 respiratory heat loss 에 의한 기관지 반응도가 비례하는 사실은 중증기관지 과민증을 가진 환자는 약간의 상기도 온도의 변화에 의해서 쉽게 천식증세가 유발될 수 있다는 것을 시사한다⁵⁶⁾.

Histamine 에 대한 기관지 과민증 정도가 심할수록 천식을 유발하는데 필요한 알레르겐의 양이 적게 필요하다⁵⁶⁾.

기관지 과민증 검사는 천식의 경증정도를 결정하고 치료방침 결정에 도움이 된다. Histamine PC₂₀가 2 mg/ml 이상인 환자들은 약물투여가 필요없거나 간헐적인 흡입성 기관지 확장제의 투여만으로 대부분 증상 조절이 가능하다⁶²⁾.

여러 학자들의 연구결과에 따르면 비특이성 기관지 과민증은 고정된 것이 아니고 알레르겐, 화학적자극제 및 직업성 천식유발 환경등에 노출후, 상기도 감염증, 오존 및 자극가스(NO₂등)에 폭로된 후, 운동 후등과 같은 경우에 더 심하게 악화될 수 있고^{63~67)}, 악화요인에 폭로되지 않은 천식환자들은 오랫동안 변화없이 지속될 수 있다고 보고하였다⁶⁸⁾.

알레르기 비염환자의 50%이상에서 기관지과민증을 관찰할 수 있으며, 호흡기증상을 동반한 환자들에서 정도가 더 심하고 빈도가 높게 나타난다^{15,53,55,69)}. 그러나 천식환자는 중심 및 말초기도 양측 모두에 과민 반응을 보이는 반면에 알레르기 비염환자는 중심기도(central airway)에만 과민반응을 보이는 차이가 있다⁷⁰⁾.

만성해소-만성적이고 반복적인 기침-환자의 20~40%에서 기관지 과민증이 관찰되며^{7,52,55,71)} 이들중 12%가 asthmatic methacholine range 에 속한다⁵⁵⁾. 이런 사실은 비특정적이지만 만성해소가 기관지 천식의 초기증상으로 매우 중요하다는 점을 시사하는 것이다.

만성기관지염 및 폐기종 환자, 또 cystic fibrosis 환자 50%이상에서 기관지과민증을 보인다^{73,74}). 경증 만성 기관지염환자들중 객연자를 대상으로 5년간 prospective study 한 결과에 따르면, methacholine 반응 증증도에 따라 FEV_{1.0}의 악화정도가 비례하였다. 즉 경한 과민증인 예들은 heavy smoker라도 FEV_{1.0}의 변화는 경미하였고 뚜렷한 과민증을 가진 예들은 minimal smoking으로도 ventilatory function의 격심한 감소를 초래하였다⁷⁵). 이런 결과에 따르면 흡연 자체가 기관지 과민증의 증가에 영향을 끼치지 않는지만 기관지과민증의 존재여부는 만성폐쇄성 폐질환으로의 진행을 예측하는데 매우 중요한 인자가 된다.

기관지과민증은 객담내에 호산구가 검출되는 만성기관지염 환자에서 더 많이 관찰됨으로, histamine 과민 반응을 가진 만성기관지염 환자에서 나타나는 기도폐쇄에는 가역성인 부분을 포함하고 있다는 점과 스테로이드 홀몬제 치료에 효과를 보일 수 있다는 점등을 시사하는 것이라고 하였다⁷⁶).

최근에 항알레르기 약제가 기관지과민증에 미치는 영향에 대해서 관심이 고조되고 있다. Cromolyn sodium 투여가 알레르겐에 접촉하지 않은 환자들의 기관지과민증에는 별효과가 없었지만⁷⁷), 화분철기를 경과하는 중에는 기관지과민증이 악화되는때⁷⁸), cromolyn sodium의 계속 흡입으로 이때 나타나는 악화를 방지하는 효과가 관찰되어, cromolyn sodium에 의한 비만세포의 mediators 분비억제가 기관지 과민증의 악화를 방지할 수 있다고 하였다⁷⁹). 또 스테로이드 홀몬제 투여가 기관지 과민증에 미치는 영향에 대해서도 꾸준히 연구중에 있으며 근자에는 기관지 과민증을 호전시킨다는 보고도 있다^{80~83}).

결 론

비특이성 기관지 과민증은 기관지 천식환자에서 관찰되는 중요한 소견으로 그 병태생리가 분명히 밝혀져 있지는 않지만, 기관지 천식의 진단과 치료에 중요한 기준이 되고 있다. 기관지 천식의 병태생리를 이해하기 위해서 또 여러 목적으로 이 분야에 많은 연구가 진행되고 있는데 최근에는 천식환자에게 나타나는 이 과민증을 호전시키는 방향으로 모든 노력을 기울이고 있는 느낌이다. 근자에 기관지 과민증에 대한 기관지 근육, 상피세포 및 비만세포의 역할에 대한 관련성이 밝혀지면서 지금까지 이용되어 오던 천식 치료약제에 대한 이해가 새롭게 되고 또 새로운 약제들이 개발될

으로 이런 약제에 의한 기관지 과민증의 호전에 대해서도 관심이 높아지고 있다. 이런 모든 노력이 결실을 맺어 기관지 과민증의 치료 및 예방이 가능하게 되고 그러므로 기관지 천식의 완쾌 더 나아가서는 폐쇄성 폐질환의 치유까지도 기대해 볼 수 있으리라 생각된다.

REFERENCES

- 1) Boushey HA, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA: Bronchial hyperreactivity. Am J Respir Dis 121:389, 1980
- 2) Alexander UL, Paddock R: Bronchial asthma: response to pilocarpine and epinephrine. Arch Intern Med 27:184, 1921
- 2) Weiss S, Robb GP, Blumgart H: The velocity of blood flow in health and disease as measured by the effect of histamine on the minute vessels. Am Heart J 4:664, 1929
- 4) Weiss S, Robb GP, Ellis LB: The systemic effects of histamine in man. Arch Intern Med 49:360, 1932
- 5) American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Disease: Definitions and clarification of chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis 85:762, 1962
- 6) Herxheimer H: Bronchial obstruction induced by allergens, histamine and acetyl-beta-methylcholine chloride. Int Arch Allergy 2:27, 1951
- 7) Cockcroft DW, Killian DN, Mellon JJA and Hargreave FE: Bronchial reactivity to inhaled histamine. a clinical survey. Clin Allergy reactivity to inhaled histamine. a clinical survey. Clin Allergy 7:235, 1977
- 8) Corrao WM, Braman SS, Irwin SS: Chronic cough as the sole presenting manifestation of bronchial asthma. N Engl J Med 300:633, 1979
- 9) Parker CD, Bilbo RZ, Reed CE: Methacholine aerosol as test for bronchial asthma. Arch Intern Med 115:452, 1965
- 10) Makino S: Clinical significance of bronchial sensitivity to acetylcholine and histamine in

- bronchial asthma. *J Allergy* **38**:127, 1966
- 11) Cade JF, Pain MCF: Role of bronchial reactivity in aetiology of asthma. *Lancet* **2**:186, 1971
 - 12) Rubinfeld AR, Pain MCF: relationship between bronchial reactivity, airway caliber and severity of asthma. *Am Rev Respir Dis* **115**: 381, 1977
 - 13) Itkin IH: Bronchial hypersensitivity to mecholyl and histamine in asthma subjects. *J Allergy* **40**:245, 1967
 - 14) Townley RG, Ryo UY, Kang B: Bronchial sensitivity to methacholine in asthmatic subjects free of symptoms for one to twenty-one years. *J Allergy* **47**:91, 1971
 - 15) Curry JJ: Comparative action of acetyl-methylcholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients with hay fever and subjects with bronchial asthma. *J Clin Invest* **26**:430, 1947
 - 16) Townley RG, Dennis M, Itkin JM: Comparative action of acetyl-betamethacholine, histamine and pollen antigens in subjects with hay fever and patients with bronchial asthma. *J Allergy* **36**:121, 1965
 - 17) Empey DW, Laitinen LA, Jacobs L, Gold WM, Nadel JA: Mechanisms of bronchial hyperactivity in normal subjects after upperrespiratory tract infection. *Am Rev Respir Dis* **113**: 131, 1976
 - 18) Golden JA, Nadel JA, Boushey HA: Bronchial hyperreactivity in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* **118**:287, 1978
 - 19) Benson MK, Graf PD: Bronchial reactivity; interaction between vagal stimulation and inhaled histamine. *J Appl Physiol* **43**:643, 1977
 - 20) Hahn HL, Wilson AG, Graf PD, Fischer SP, Nadel JA: Interaction between serotonin and efferent vagus nerves in dog lungs. *J Appl Physiol* **44**:144, 1978
 - 21) Fleming WW, cPhillips JJ, Westfall DP: Postjunctional supersensitivity and subsensitivity of excitable to drug. *Ergeb Physiol* **68**:55, 1973
 - 22) Orehek J, Gayrard P, Smith AP, Grimaud C, Charpin J: Airway response to carbachol in normal and asthma subjects. *Am Rev Respir Dis* **115**:937, 1977
 - 23) Simmonson BG, Skoogh B-E, Berg WP, Andersson R, Svedmyr N: In vivo effect of bradykinin on bronchial motor tone in normal subjects and patients with airway obstruction. *Respiration* **30**:378, 1973
 - 24) Kneussl MP, Richardson JB: Alpha-adrenergic receptors in human and canine tracheal and bronchial smooth muscle. *J Appl Physiol* **45**: 307, 1978
 - 25) Colebatch HJH, Halmagyi DFJ: Effect of vagotomy and vagal stimulation of lung mechanics and circulation. *J Appl Physiol* **18**:881, 1963
 - 26) Olsen, CR, Colebatch HJH, Mebel PE, Nadel JA, Staub NC: Motor control of pulmonary airways studied by nerve stimulation. *J Appl Physiol* **20**:202, 1965
 - 27) Nadel JA, Widdicombe JG: Reflex effects of upper airway irritation on total lung resistance and blood pressure. *J Appl Physiol* **17**:861, 1962
 - 28) Nadel JA, Salem H, Samplin B, Yokiwa Y: Mechanisms of bronchoconstriction during inhalation of sulfur dioxide. *J Appl Physiol* **20**: 164, 1965
 - 29) Richardson J, Beland J: Nonadrenergic inhibitory nervous system in human airways. *J Appl Physiol* **41**:764, 1976
 - 30) Cabezas GA, Graf PD, Nadel JA: Sympathetic versus parasympathetic nervous regulation of airways in dogs. *J Appl Physiol* **31**:651, 1971
 - 31) Castro de la Mata R, Penna M, Aviado DM: Reversal of sympathomimetic bronchodilation by dichloroisoproterenol. *J Pharmacol Exp Ther* **135**:197, 1962
 - 32) McNeil RS, Ingram CG: Effect of propranolol on ventilatory function, *Am J Cardiol* **18**:473, 1966

- 33) Zaid G, Beal GN: Bronchial response to betaadrenergic blockade. *N Engl J Med* 275:580, 1966
- 34) Grieco MH, Pierson RN Jr.: Mechanism of bronchoconstriction due to betaadrenergic blockade. *J Allergy Clin Immunol* 48:143, 1971
- 35) Cookson DU, Reed CE: A comparison of the effects of isoproterenol in the normal and asthmatic subject. *Am Rev Respir Dis* 88:636, 1963
- 36) Lockey SD Jr, Glennon JA and Reed CE: Comparison of some metabolic responses in normal and asthmatic subjects to epinephrine and glucagon. *J Allergy* 40:349, 1967
- 37) Parker CW, Smith JW: Alterations in cyclic adenosine monophosphate metabolism in human bronchial asthma. I. Leukocyte responsiveness to beta-adrenergic agents. *J Clin Invest* 52:48, 1973
- 38) Burnstock G: Purinergic nerves. *Pharmacol Rev* 24:509, 1972
- 39) Richardson J, Bouchard T: Demonstration a nonadrenergic inhibitory nervous system in the trachea of the guinea pig. *J Allergy Clin Immunol* 56:473, 1975
- 40) Richardson JB: The neural control of human tracheobronchial smooth muscle. In: Lichtenstein MA, Austen KF, eds, *Asthma: physiology, immunopharmacology and treatment*. New York. Academic Press 1977 pp 237
- 41) Nadel JA: Neurophysiologic aspects of asthma. In: Austen KF, Lichtenstein LM, eds, *Asthma, physiology, immunopharmacology, and treatment*. New York. Academic Press 1973. pp 29
- 42) Richardson J, Bouchard T, Ferguson CC: Uptake and transport of exogenous proteins by respiratory epithelium. *Lab Invest* 35:307, 1976
- 43) Diamond JM: Channels in epithelial cell membranes and junctions. *Fed Proc* 37:2639, 1978
- 44) Holtzman MJ, Aizawa H, Nadel JA, Goetzel EJ: Selective generation of leukotriene B₄ by tracheal epithelial cells from dogs. *Biochem Biophys Res Commun* 114:1071, 1983
- 45) Fabbri LM, Aizawa H, Alpert SE, et al: Airway hyperresponsiveness and changes in cell counts in bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs. *Am Rev Respir Dis* 129:288, 1984
- 46) O'Byrne PM, Walters EH, Aizawa H, Tabbri LM, Holtzman MJ, Nadel JA: Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induced by ozone in dogs. *Am Rev Respir Dis* 130:220, 1984
- 47) Bigby YD, Goetzel EJ, Holtzman MJ: Epithelial cells from canine trachea generate leukotriene B₄ in response to calcium ionophore. *Clin Res* 36:76 A, 1985
- 48) Holtzman MJ, Cunningham JH, Sheller JR, Irsigler GB, Nadel JA, Boushey HA: Effect of ozone on bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects. *Am Rev Respir Dis* 120:1059, 1979
- 49) Boushey HA, Holtzman MJ: Experimental inflammation and hyperreactivity searching for cells and mediators. *Am Rev Respir Dis* 131:312, 1985(Editorial)
- 50) Chai H, Farr RS, Froehlich LA et al: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56:323, 1975
- 51) Chatham M, Bleeker ER, Norman P, Smith PL, Mason P: A screening test for airway reactivity. An abbreviated methacholine inhalation challenge. *Chest* 82:15, 1982
- 52) 이선주, 한광협, 홍천수, 허갑범, 이상용, 김성규, 이원영, 김기호: Methacholine 흡인유도검사 (1). *대한내과학회잡지* 25:353, 1982
- 53) Townley RG, Bewtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GD, Burke KM: Methacholine inhalation challenge studies. *J Allergy Clin Immunol* 64:569, 1979
- 54) 牧野莊平ほか:喘息患者,アレルギー性鼻炎患者,健常者における連続的吸入測定法によるアセチルコリン,ヒスタミン吸入試験の検討. *アレルギー* 29:651, 1980
- 55) 오승현, 홍천수, 이현철, 허갑범, 이원영, 이상방: Methacholine에 의한 비특이성 기관지과민증

검사의 임상적 의의에 대한 연구. 대한내과학회잡지 29:599, 1985

- 56) Hargreave Fe, Ryan G, Thomson NC, O'Byrne PM, Latimer BChK, Juniper EF, Dolovich J: Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma; measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 63: 347, 1981
- 57) Ryan G, Latimer K, Dolovich J, Hargreave FE: Bronchial responsiveness to histamine: relationship to diurnal variation of flow rates and improvement after bronchodilator. *Thorax* 37:423, 1982
- 58) Anderton RC, Cuff MT, Frith PA et al: Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 63:315, 1979
- 59) Kiviloog J: Bronchial reactivity to exercise and methacholine in bronchial asthma. *Scand J Resp Dis* 54:347, 1973
- 60) Mellis CM, Kattan M, Keens TG, Levison H: Comparative study of histamine and exercise challenges in asthmatic children. *Am Rev Respir Dis* 117:911, 1978
- 61) 김유영 : 기관지 천식환자에서 운동부하에 의한 최대호기속도의 변화. *알레르기* 5:1, 1985
- 62) Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE: Airway responsiveness to histamine and methacholine; relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 36:575, 1981
- 63) Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE: Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 7: 503, 1977
- 64) Lam S, Wong R, Yeung M: Nonspecific bronchial reactivity in occupational asthma. *J Allergy Clin Immunol* 63:28, 1979
- 65) Cockcroft DW, Cartier A, Jones G, Tarlo SM, Dolovich J, Hargreave FE: Asthma Caused by occupational exposure to a furan based binder system *J Allergy Clin Immunol* 66:458, 1980
- 66) Cockcroft DW, Cotton DJ, Mink JG: Nonspecific hyperreactivity after exposure to Western red cedar. *Am Rev Respir* 119:505, 1979
- 67) Orehek J, Massari JP, Gayraud P, Grimaud C, Charpin J: Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic subjects. *J Clin Invest* 57: 301, 1976
- 68) Juniper EF, Frith PA, Hargreave FE: Airway responsiveness to histamine and methacholine: relationship to minimum treatment to control symptoms of asthma. *Thorax* 36:375, 1981
- 69) 박필원, 정 영, 홍천수, 허갑범, 이원영, 이상용 : 알레르기성 비염 환자에 있어서의 methacholine 검사에 관한 연구. *알레르기* 1:69, 1981
- 70) Fish JE, Rosenthal RR, Batra G, et al: Airway responses to methacholine in allergic and non-allergic subjects. *Am Rev Respir Dis* 113: 579, 1976
- 71) Irwin RS, Corrao WM, Pratter MR: Chronic persistent cough in the adult: the spectrum and frequency of causes and successful outcome of specific therapy. *Am Rev Respir Dis* 123:413, 1981
- 72) Laitinen LA: Histamine and methacholine challenge in the testing of bronchial reactivity. *Scand J Respir Dis(Suppl)* 86:1, 1974
- 73) Klein RC, Salvaggio JE: Nonspecificity of the bronchoconstricting effect of histamine and acetyl-beta-methylcholine in patients with obstructive airway disease. *J Allergy* 37:158, 1966
- 74) Mellis CM: Bronchial reactivity in cystic fibrosis. *Pediatrics* 61:446, 1978
- 75) Barter CE, Campbell AH: Relationship of constitutional factors and cigarette smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 113:305, 1976
- 76) Oppenheimer EA, Rigatto M, Fletcher CM: Airways obstruction before and after isoprenaline, histamine and prednisolone in patients with chronic obstructive bronchitis. *Lancet* 1: 552, 1968
- 77) Löwhagen O, Rak S: Bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate in atopic asthmatic patients not exposed to relevant allergens. *J Allergy Clin Immunol* 75:343, 1985

- 78) Boulet LP, Thomson NC, Cartier A, Hargreave FE: Increased bronchial responsiveness to methacholine after natural exposure to pollen (abstract) *J Allergy Clin Immunol* **69**:95, 1982
- 79) Löwhagen O, Rak S: Modification of bronchial hyperreactivity after treatment with sodium cromoglycate during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* **75**:460, 1985
- 80) Arkins JA, Schleuter DP, Fink JN: The effect of corticosteroids on methacholine inhalation in symptomatic bronchial asthma. *J Allergy* **41**:209, 1968
- 81) Easton JG: Effect of an inhaled corticosteroid on methacholine airway reactivity. *J Allergy Clin Immunol* **67**:388, 1981
- 82) Sotomayor H, Badier M, Vervloet D, Orehek J: Seasonal increase of carbachol airway responsiveness in patients allergic to grass pollen. *Am Rev Respir Dis* **130**:56, 1984
- 83) Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hargreave FE: Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in controlled nonsteroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **75**:25, 1985
-