

아스피린 흡입 기관지 유발시험에서 후기 단독 양성 반응을 보인 아스피린 과민성 천식 1예

연세대학교 의과대학 ¹내과학교실, ²알레르기내과 및 알레르기 연구소

이은해¹ · 이용원^{1,2} · 이재현^{1,2} · 박중원^{1,2} · 홍천수^{1,2}

A Case of Aspirin Intolerant Asthma Presenting Late Only Response during the Lysine-aspirin Bronchoprovocation Test

Eun-Hae Lee¹, Yong-Won Lee^{1,2}, Jae-Hyun Lee^{1,2}, Jung-Won Park^{1,2} and Chein-Soo Hong^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, ²Division of Allergy-Immunology and Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) cause bronchoconstriction in 10% to 20% of the adult asthmatic patients. The lysine-aspirin bronchial provocation test (L-ASA BPT) has become a widely used diagnostic test for detecting aspirin sensitivity in asthmatic patients. Several investigators have reported the development of late and dual asthmatic responses as well as early asthmatic response. Most late asthmatic responses are known to occur within 4 to 6 hours of the L-ASA BPT.

We report a case of aspirin-intolerant asthma with late only response during the L-ASA BPT. The late responses were noted twice at 4 (greater than 20% decrease of FEV₁) and 13 hours (greater than 30~50% decrease of PFR with dyspnea) after the L-ASA BPT. In conclusion, we suggest that follow-up lung function monitoring will be needed for more than 12 hours after the L-ASA BPT to confirm delayed late asthmatic response. (*Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:329-332)

Key words: Asthma, Aspirin, Bronchoprovocation test

서 론

아스피린이나 비스테로이드성 소염제(NSAID)는 성인 천식 환자의 약 10~20%에서 기관지 수축을 일으키며¹⁾ 내인성 천식 환자의 약 40%가 경구 아스피린 유발검사에서 양성 반응을 보인다.²⁾ 또한 비알레르기성 천식에서 흡입 유발시험인 lysine aspirin bronchoprovocation test (Lys-ASA BPT)에 의거한 아스피린 과민성 천식의 유병률은 36.1%이다.³⁾

Lys-ASA BPT는 전세계적으로 아스피린 과민성 천식을 판단하는 대안적인 진단방법으로 쓰이고 있으며^{4,5)} Lys-ASA BPT 시행 후 기도수축 반응을 보이면(FEV₁ 20% 이상 감소) 진단 할 수 있다. 대부분의 아스피린 과민성 천식환자들은 Lys-ASA BPT를 시행한 후 3시간 이내에 기도 수축을 일으키는 조기 양성 반응을 보이며 4시간 이후에 나타나는 지연 후

기 양성 반응은 드물다.

국내에서는 박 등이 검사 시행 후 4~6시간 사이에 후기 양성반응을 보인 사례들을 보고한 바 있는데,^{4,6)} 14명의 아스피린 과민성 천식 환자 중 조기 반응이 11예, 이중 반응이 1예였으며, 후기 반응만 보인 경우는 2예였다.⁶⁾ 동일 연구진은 다른 보고에서 조기 반응 16예(42%), 이중 반응 6예(16%), 후기단독반응 16예(42%)를 보고하였다.⁴⁾ 다른 연구자들의 보고는 아직 드문데 이는 흡입유발 후 짧은 시간 동안만 관찰하기 때문이라 생각된다. 저자들은 Lys-ASA BPT 시행 후 4시간 및 13시간에 후에 폐기능이 감소한 아스피린 과민성 천식 환자 1예를 진단하고 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 황○○, 51세, 여자

주 소: 호흡곤란

기 간: 내원 10일 전 새벽 2시경 심한 호흡곤란으로 응급실에서 치료받음.

과거력: 천식 및 편두통 이외에 특이 사항 없음.

책임저자 : 홍천수, 서울시 서대문구 신촌동 134
연세대학교 의과대학 내과, 우: 120-752
Tel: (02) 361-6021, Fax: (02) 393-6884
E-mail: cshong@yuhs.ac

투고일: 2010년 2월 11일, 심사일: 2010년 4월 24일
게재확정일: 2010년 5월 5일

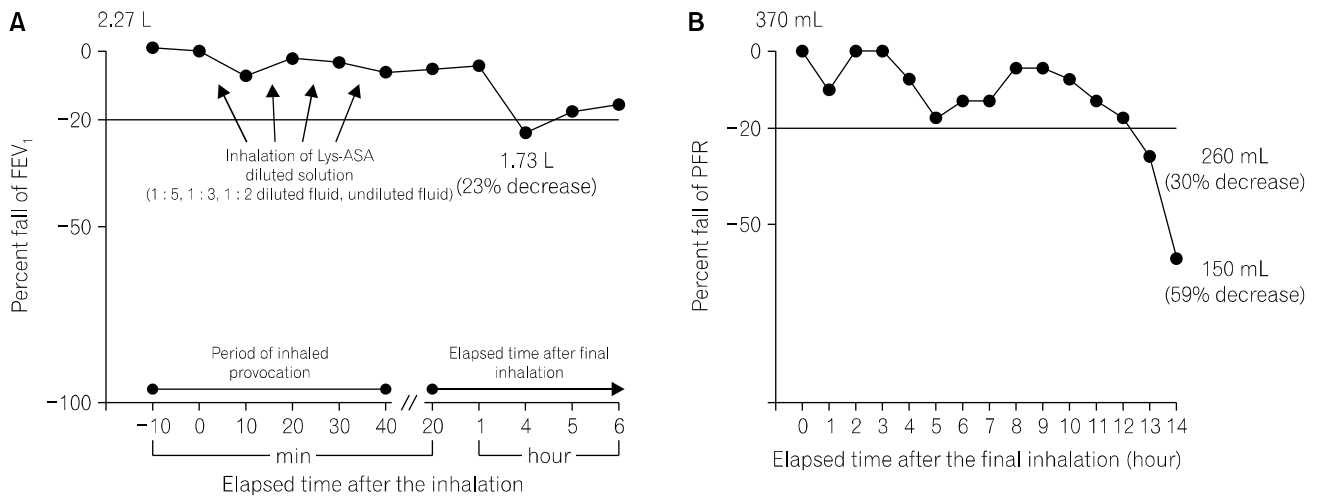


Fig. 1. The results of bronchoprovocation test with lysine aspirin (L-ASA). The change of FEV₁ (A) and PFR (B).

직업력: 화가 (주로 지하 작업실에서 생활)

가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 환자는 5년 전에 기관지천식으로 진단받고 스테로이드제와 지속성 베타2항진제가 든 흡입제를 한 달에 한 번 정도 간헐적으로 사용하여 왔다. 10일 전 새벽 2시경 심한 호흡곤란과 상체 소양감으로 거주지 인근 병원 응급실에서 치료 받았다. 평소 편두통으로 펜잘(acetaminophen 250 mg, anhydrous caffeine 50 mg, beta-dimethylaminoethanol bitartrate 25 mg 및 isopropylantipyrine 200 mg 혼합제제)을 습관적으로 복용하였으나 약제 복용에 의한 천식 악화 등은 없었다.

신체 검사 소견: 최대호기유속(Peak Flow Rate, PFR)은 400 L/min, 활력 징후는 정상이었으며, 청진상 호흡음은 정상이었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 백혈구 5,370/mm³ (호중구 51.5%, 림프구 36.5%, 호산구 5.8%), 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 211,000/mm³였고 혈중 총 IgE는 53.9 kU/L이었다.

방사선 소견: 단순 흉부 X선은 정상이었다.

알레르기 피부반응 시험: 55종의 흡입 알레르겐으로 시행한 피부단자시험은 모두 음성이었다.

유도 객담 분석검사: 호산구 분율 71%로 호산구가 증가되어 있었다.

폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 유발시험: 폐기능 검사에서 FEV₁/FVC 85.5%, FEV₁ 2.35 L (87.5%), FVC 2.74 L (87.4%) 이었고, 메타콜린 기관지 유발시험에서 PC20은 0.35 mg/mL로 양성이었다.

Lysine-aspirin 흡입 기관지 유발시험: 병원 내원 3주 뒤에 아스피린 유발시험을 시행하였고 유발시험 전 3주간은 호흡곤란을 동반한 천식 발작이 없이 안정적이었다.

Lysine-aspirin은 원액(lysine 900 mg과 aspirin 500 mg을 증류수 5 mL에 용해)을 증류수를 이용하여 5배, 3배, 2배로 희석하여 낮은 농도부터 Dosimeter (Koko, 미국)를 이용하여 2분간 흡입하도록 하였고 검사시작 전과 검사시작 후 10분 경과 때마다 Spirometer (Jaeger, 독일)를 이용하여 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC 값 등을 측정하였다. 마지막 농도인 원액을 2분간 흡입한 후 10분 간격으로 3회, 30분 간격으로 1회, 이후에는 검사시작 후 6시간까지 1시간 간격으로 폐기능 검사(spirometry)를 반복 시행하였으며, 검사 시작과 동시에 1시간 간격으로 최대호기유속 측정기(Peak-flow-meter; Andrews, 영국)로 최대호기유속을 측정하였다. 검사 시작 4시간 후에 시행한 spirometry 검사에서 FEV₁이 기저치에 비해 23% 감소하는 후기 단독 양성반응을 보였다(Fig. 1A). 이후 점차 회복되다가, 최대호기유속이 검사시작 13시간 후에 260 mL, 13시간 30분 경과 후에는 150 L/min까지 떨어져 기저치 370 L/min에 비해 59%가 감소하였다(Fig. 1B). 이 때 호흡곤란 증상도 동반되어 속효성-지속성 베타2항진제가 포함된 병합제제(formoterol 및 budesonide)를 흡입하였다. 곧 증상이 회복되었으며, 이후 더 이상 최대호기유속을 측정하지 않았다.

환자는 검사 시작 6시간 후 귀가 하였다. 다른 유발요인(매연 및 담배연기 등)에 노출되지 않도록 교육을 받고서 귀가한 환자는 위험요인 노출을 피해 외출을 하지 않았고 집에서 평소처럼 지냈다.

경과 관찰: 환자는 아스피린 과민성 천식의 진단 하에 이에 관계된 약제를 피하도록 권유하였다. 현재 환자는 외래 추적 관찰 중이며 일상생활에 불편함 없이 지내고 있다.

고 찰

아스피린 과민성 천식 환자에서 병력상 아스피린 과민성이 없었던 예가 15% 정도로 보고되고 있기 때문에 아스피린 과민성 천식을 병력만으로 진단하는 것은 무리가 있다.⁷⁾ 따라서 아스피린 과민성 천식을 진단하기 위해서는 병력 청취와 더불어 유발시험이 필요하다.⁸⁾ 아스피린 유발시험에는 경구 유발시험, 흡입 유발시험 및 비점막 유발시험이 있다. 이중 lysine-aspirin을 이용한 흡입 유발검사는 1977년 Bianco 등에 의하여 소개되었으며⁹⁾ 경구 유발검사에 비해 짧은 검사 소요시간, 낮은 전신 증상의 발생, 속효성 베타 항진제에 잘 조절되는 호흡기 증상 등 때문에 쉽게 임상에서 적용할 수 있어 최근 아스피린 과민성 천식의 진단에 많이 쓰이고 있다.⁵⁾

흡입 유발검사는 lysine-aspirin을 매 검사직전에 희석하여 낮은 농도에서부터 흡입하도록 하여 FEV₁이 기저치에 비해 20% 이상 감소되는 경우를 양성으로 판정한다.¹⁰⁾ 대부분 유발검사를 시작한 3시간 이내에 양성 반응을 나타내며, Phillips 등은 검사시작 3시간 이후에 양성 반응을 보이는 후기 반응은 없다고 한 바 있다.¹¹⁾ 그러나 1990년대 이후 4~7시간 사이에도 양성 반응소견을 보이는 증례들이 보고되었다.^{1,4)} 본 환자에서는 검사 시작 4시간 후에 FEV₁이 기저치에 비하여 23% 감소하였고 이후 한 시간씩 시행한 검사에서 최대호기 유속이 기저치의 59%까지 감소하였다. 이러한 지연 후기 반응은 지금까지 보고가 없었다.

아스피린에 의한 기관지 수축의 기전은 명확하진 않으나 아스피린이 cyclooxygenase를 차단하여 arachidonic acid의 대사 과정이 5-lipoxygenase 회로로 이동하고 그 부산물인 류코트리엔 B₄와 그 합성체(LTC₄, LTD₃, LTE₄)에 의해 염증 작용 및 기관지 수축이 유발되는 것으로 설명되고 있다.¹²⁾ 또한 위의 합성체들이 기도에 작용하는 과정에서 기도 과민성이 증가되어 증상이 더 쉽게 유발된다.^{1,5,13)} 아스피린 과민성 천식에서는 호산구 및 비만세포의 증가와 활성화가 중요하다.^{14,15)} 아스피린 유발검사 후 폐포 세척액 내 ECP의 증가,¹⁶⁾ 호산구의 이동과 활성화에 영향을 주는 IL-5의 기도 내 증가 등의 소견이 아스피린 과민성 천식의 발생기전에 있어 호산구의 역할이 중요함을 시사한다.⁵⁾

대부분의 조기 양성 반응을 보이는 아스피린 과민성 천식에 비해 후기 양성 반응을 보이는 아스피린 과민성 천식의 기전에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 후기 양성 반응을 보이는 군에서는 단핵세포 등의 세포침윤 및 이들의 활성화가 기관지 수축에 중요한 역할을 담당한다는 주장들이 있다.

조기 양성 반응은 비만세포에서 유래된 NCA (neutrophil chemotactic activity)가 중요한 역할을 하고 후기 양성 반응에서

는 단핵세포 및 대식세포가 뒤늦게 반응을 나타내어 이들에서 유래된 NCA가 중요한 역할을 담당 할 것이라는 의견들이 제시되고 있다.^{11,17)} 조기 양성 반응을 보일 당시 비만세포가 과활성화 될수록 NCA의 유리가 많아지고 이에 의해 후기 천식 반응이 일어나 이중반응이 나타날 수 있다는 의견도 있다.¹⁸⁾ 그러나 아직 이러한 반응의 시간차이를 설명할 명확한 기전은 밝혀지지 않아 이 기전에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

이 증례는 lysine-aspirin 흡입 기관지유발시험 시행 후 4시간 및 13시간 후에 기도 수축을 보인 단독 후기 양성 반응 증례로 아스피린 과민성 천식의 규명을 위해서 시행하는 흡입 유발시험 후에는 충분한 시간 동안 폐기능을 추적관찰하여 후기 반응의 발생여부를 관찰해야 할 것으로 생각한다. 유발 검사 후에 당일 귀가하는 경우에는 후기 반응에 대한 설명을 하여야 하며 최대호기유속 자가 추적 검사 및 흡입제 사용에 대해 좀 더 철저히 교육하여야 한다.

결 론

저자들은 lysine-aspirin 흡입 기관지 유발시험 시행 후 후기 단독 양성 반응을 보인 아스피린 과민성 천식 환자 1예를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고하였다. 현재까지 lysine-aspirin 흡입 기관지 유발시험은 흡입 후 6~7시간까지 관찰하는 것이 관행이었으나, 이 증례와 같이 지연되어 나타나는 더 심한 기도수축반응이 관찰될 수 있으므로 lysine-aspirin 흡입 후 12시간 이상 충분히 폐기능을 추적관찰 하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Kim SS, Park HS, Yoon HJ, Lee YM, Lee SK, Nahm DH. Enhanced serum neutrophil chemotactic activity was noted in both early and late asthmatic responses during lysine-aspirin bronchoprovocation test in ASA-sensitive asthmatic patients. *J Korean Med Sci* 2003;18:42-7
- 2) Hong SP, Park HS, Lee MK, Hong CS. Oral provocation tests with aspirin and food additives in asthmatic patients. *Yonsei Med J* 1989;30:339-45
- 3) Park HS. Aspirin-sensitive asthma: recent advances in management. *BioDrugs* 2000;13:29-33
- 4) Park HS KY, Kim HY, Nahm DH, YYB. Aspirin-intolerant Asthma: Usefulness of Lysine-aspirin inhalation bronchial provocation test. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 1997;17: 171-9
- 5) Lee JY, Kim TB, Sohn SW, Chang YS, Chung JW, Kim SH ea. Prevalence of aspirin sensitivity among asthmatic patients with

- mild to moderate severity and its clinical characteristics. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2002;22:100-8
- 6) Kim SS, Kim HY, Nam DH, Jung KS, Park HS. Changes of serum neutrophil chemotactic activity (NCA) and myeloperoxidase(MPO) level following lysine-aspirin (L-ASA) bronchoprovocation test in aspirin-sensitive asthmatic patients. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1999;19:181-7
- 7) Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur Respir J* 2000;16:432-6
- 8) Lee BJ, Chung JW, Chang YS, Chang YH, Kim SH, Chung H, et al. Relationship of eosinophils in induced sputum with bronchial responsiveness to methacholine or capsaicin and with responses to anti-asthmatic treatment in chronic cough patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2000;20:895-905
- 9) Bianco S, Robuschi M, G P. Aspirin induced tolerance in aspirin-asthma detected by a new challenge test. *J Med Sci* 1977; 5:129
- 10) Nizankowska-Mogilnicka E, Bochenek G, Mastalerz L, Swierczyńska M, Picado C, Scadding G, et al. Aspirin provocation tests for diagnosis of aspirin hypersensitivity. *Allergy* 2007;62: 1111-8
- 11) Phillips GD, Foord R, Holgate ST. Inhaled lysine-aspirin as a bronchoprovocation procedure in aspirin-sensitive asthma: its repeatability, absence of a late-phase reaction, and the role of histamine. *J Allergy Clin Immunol* 1989;84:232-41
- 12) Babu KS, Salvi SS. Aspirin and asthma. *Chest* 2000;118:1470-6
- 13) Nizankowska E, Bochenek G, A S. The international symposium: Eicosanoid, Aspirin and asthma. European Network on Aspirin-Induced Asthma Newsletter 1996
- 14) Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Nizankowska E, Oates JA, et al. Eicosanoids in bronchoalveolar lavage fluid of aspirin-intolerant patients with asthma after aspirin challenge. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:940-6
- 15) Sladek K, Dworski R, Soja J, Sheller JR, Oates JA, A S. Eicosanoid levels in bronchoalveolar lavage fluid in aspirin-induced asthma patients after placebo and lysine aspirin inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:A555
- 16) Szczeklik A, Sladek K, Dworski R, Nizankowska E, Soja J, Sheller J, et al. Bronchial aspirin challenge causes specific eicosanoid response in aspirin-sensitive asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1608-14
- 17) Siraganian RP. Refinements in the automated fluorometric histamine analysis system. *J Immunol Methods* 1975;7:283-90
- 18) Dente FL, Carnevali S, Paggiaro PL, Cianchetti S, Bacci E, Bancalari L, et al. Relationship between serum heat-stable neutrophil chemotactic activity during early airway reaction to allergen and the pattern of airway response (early versus late reactions) in asthmatic subjects. *Respiration* 1997;64:285-90