

메타콜린 기관지유발검사 시행방법: 대한천식알레르기학회 의견서

손경희,¹ 김환수,² 김병근,³ 김주희,⁴ 이상민,⁵ 이재현,⁶ 우성일,⁷ 김철홍,⁸ 정재원,⁹ 김세훈¹⁰

¹경희의료원 호흡기알레르기내과, ²가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실, ³고려대학교 안암병원 호흡기알레르기내과, ⁴한림대학교성심병원 호흡기-알레르기내과, ⁵가천대학교 의과대학 길병원 호흡기알레르기내과, ⁶연세대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ⁷충북대학교병원 소아청소년과, ⁸성균관대학교 삼성창원병원 소아청소년과, ⁹인제대학교 일산백병원 내과, ¹⁰분당서울대학교병원 알레르기내과

Report on the methacholine bronchial provocation test protocol: An updated statement of Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

Kyoung-Hee Sohn,¹ Hwan Soo Kim,² Byung-Keun Kim,³ Joo-Hee Kim,⁴ Sang Min Lee,⁵ Jae-Hyun Lee,⁶ Sung-Il Woo,⁷ Cheol Hong Kim,⁸ Jae Won Jung,⁹ Sae-Hoon Kim¹⁰

¹Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, KyungHee University Medical Center, Seoul; ²Department of Pediatrics, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul; ³Division of Pulmonology, Allergy and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Anam Hospital, Seoul; ⁴Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang; ⁵Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon; ⁶Division of Allergy and Immunology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Pediatrics and Respiratory Disease Center, Chungbuk National University Hospital, Cheongju; ⁸Department of Pediatrics, Samsung Changwon Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Changwon; ⁹Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Goyang; ¹⁰Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

The Korean Academy of Asthma, Allergy, and Clinical Immunology task force report aims to provide new protocols for methacholine challenge test (MCT). Although new devices have different delivery system compared to old ones, previous protocols are still used, which cannot guarantee adequate diagnoses of asthma. Another important issue is the recent recommendation in European Respiratory Society (ERS) technical standard guideline to use a delivered methacholine dose that causes a 20% decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) (PD₂₀). Although the previous protocol based on the methacholine concentration causing a 20% decrease in FEV₁ (PC₂₀) has been used globally, several studies have reported that PD₂₀ is more reliable and applicable for new protocols of MCT. Indeed, a tidal breathing inhalation protocol using a breath-actuated or continuous nebulizer is recommended. Herein, we recommend 3 protocols for the MCT using new devices and provide a brief summary of the change in strategy based on the updated ERS guideline. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2023;11:56-62)

Keywords: Bronchial provocation tests, Methacholine

서론

천식은 만성적인 기도염증에 의한 가역적인 기도 폐쇄와 기관지 과민증(bronchial hyperresponsiveness)을 특징으로 하는 질환이다. 메타콜린 기관지유발검사는 비특이적 기관지유발검사 중 하나로 천식을 진단하고, 기관지과민증의 유무와 정도를 파악하기 위

해 임상에서 흔하게 시행되는 검사이다.¹ 신뢰성 있고, 정확한 메타콜린 기관지유발검사의 시행을 위해서는 표준화된 프로토콜 정립과 이를 통한 검사의 시약, 장비, 시행 과정, 해석과 판독 등에 대한 지속적인 정도 관리가 필요하다. 국내에서 메타콜린 기관지유발검사의 시행을 위해 참고가 되었던 중요 지침은 1999년 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)에서 개발하여 발표한 가이드라

Correspondence to: Sae-Hoon Kim <https://orcid.org/0000-0002-2572-5302>
Division of Allergy and Clinical Immunology, 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, Email: shkrins@gmail.com
Received: December 21, 2022 Revised: February 11, 2023 Accepted: February 22, 2023

© 2023 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 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

인이다.² ATS 가이드라인에서는 메타콜린 기관지유발검사의 2가지 시행 방법으로 2분 정상호흡방법(2 minute tidal breathing method)과 5회 호흡 용량계 방법(5-breath dosimeter method)을 소개하였고, 검사 장비로 사용되는 연무기(nebulizer, 네블라이저) 및 압축기(dosimeter)의 특성과 성능은 검사의 민감도와 특이도 등 결과에 큰 영향을 줄 수 있기 때문에 이를 고려한 검사방법의 정도 관리가 지속적으로 필요하다.

과거 ATS 가이드라인의 5회 호흡용량계 방법 프로토콜에서 참고하였던 검사장비는 Devilbiss 네블라이저(DeVilbiss 646 Nebulizer, DeVilbiss Healthcare, Mannheim, Germany)와 KoKo 압축기(KoKo Dosimeter, nSpire Health, Wuppertal, Germany)였으나 이러한 장비를 통해 메타콜린을 피검사자의 폐로 전달하는 과정에서 기도에 양압이 가해져 메타콜린에 의한 기관지수축을 억제하여 2분 정상호흡방법에 비해 1초간강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 20% 감소를 유발하는 메타콜린 유발농도(provocative concentration that causes a 20% decrease in FEV₁, PC₂₀)가 유의하게 증가하는 것으로 보고되었다.³ 최근 국내에서는 해당 장비를 새로 구입하거나 고장 시 유지 보수가 어렵게 되었고, Medic Aid 네블라이저(Sidestream nebulizer, Phillips Respironics, Murrysville, PA, USA)를 이용하여 Aerosol provocation system (Vyntus APS, Vyaire Medical, Höchberg, Germany)의 압축기를 사용한 검사장비가 새로이 도입되고 있다. 최근 도입된 APS 장비는 과거에 비해 연무되는 메타콜린의 출력과 연무 시간, 흡입방법 등에 있어 차이가 크며, 특히 기존 KoKo 압축기의 양압을 통한 흡입 시간의 조정 기능이 아닌 단회 혹은 여러 회 호흡 중 연무되는 메타콜린의 실제 흡입 시간과 흡입용량을 측정하여 메타콜린의 출력을 최적화하였다. 결국 국내에서 가용한 검사장비가 바뀌면서 기계의 특성에 따른 검사 프로토콜의 변경이 시급하게 되었다. 또한 2017년 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)에서 ATS와 공동으로 메타콜린 기관지유발검사의 새로운 가이드라인을 발표하였는데, 해당 가이드라인에서는 검사장비의 특성을 고려한 검사방법의 업데이트와 더불어 심호흡 후 5초간총폐용량(total lung capacity)에서 숨을 참았던 기존의 메타콜린 흡입방법을 지양하고, 기존에 기관지과민증의 지표로 주로 사용하였던 FEV₁의 20%의 감소를 유발하는 유발농도(PC₂₀) 대신 유발용량(provocative dose that causes a 20% decrease in FEV₁, PD₂₀)로의 사용을 추천하고 있다.⁴ 이에 대한천식알레르기학회에서는 새로운 메타콜린 기관지유발검사 검사장비를 사용 시 적용할 수 있는 검사 프로토콜을 정립하고자 특별위원회를 구성하였고, 여러 차례 위원회의 전문가 논의와 ERS 가이드라인을 기반으로 한 최근 문헌을 고찰을 토대로 국내에서 APS 장비를 사용 시 적용할 수 있는 최적의 검사 프로토콜을 소개하고자 한다.

메타콜린 기관지유발검사의 일반적 고려사항

기관지유발검사는 기관지과민증을 측정하기 위한 검사로, 기도 수축을 일으키는 메타콜린, 만니톨과 같은 약물이나 운동, 과호흡 등의 비특이적 자극을 이용하여 기관지가 얼마나 민감하게 수축하는지 측정하는 방법이다. 이 의견서는 메타콜린 기관지유발검사 프로토콜의 개정에 대한 검토 결과이며, 그 외의 기관지 유발검사의 방법론은 이전 학회 의견서의 참조를 권고한다.⁵

1. 적응증

메타콜린 기관지유발검사는 민감도가 높은 검사로, 천식의 배제를 위하여 사용되는 경우가 많다. 또한 반대로 양성이라고 해서 천식을 확진할 수 있는 것은 아니다. 기관지과민증의 위험도가 높은 다이빙, 수중 직업, 직업성 천식의 경우 스크리닝의 목적으로 사용될 수 있다. 메타콜린 기관지유발검사 양성 농도(기관지 과민증 정도)와 천식의 중증도 및 기관지 염증 정도의 상관관계는 명확하지 않다.⁶

2. 금기증

1) 낮은 폐기능

메타콜린의 경우 심각한 부작용의 위험은 낮으나, 검사 중 급격히 폐기능이 감소되는 경우가 있어 2020년 식품의약품안전처에서는 성인과 소아에게서 FEV₁의 기저값이 예측치의 60% 미만이거나, 성인에게서 1.5 L 미만인 때 사용하지 않을 것을 권고하였다. ERS 가이드라인에서도 낮은 폐기능(FEV₁ < 60% 혹은 운동과 같은 단순 자극에도 FEV₁ < 75% 일 때)을 상대적 금기증으로 제시하고 있다.⁴

2) 심혈관계 부작용

최근 3개월 내 급성심근경색 혹은 뇌졸중의 병력이 있거나, 조절되지 않는 고혈압(수축기 혈압 200 mmHg, 이완기 혈압 100 mmHg 이상), 뇌동맥류가 있는 경우, 안구 수술이나 뇌압을 증가시킬 수 있는 수술을 한 경우 절대적 금기증으로 제시하고 있다.⁴

3) 낮은 폐기능검사 수행 능력

기관지유발검사의 결과와 질적 정도는 검사 대상자(환자)의 폐기능검사 수행 능력에 의해 좌우된다. 검사 과정 전반에 걸쳐 신뢰할 수 있고 재현될 수 있는 검사 대상자의 폐기능검사의 수행능력이 필요하다. 검사장비 정도관리는 ERS 가이드라인의 표준 권고사항을 따른다.⁷

3. 검사 전 금기약물

메타콜린은 아세틸콜린의 합성 유도체로 무스카린(muscarinic

Table 1. Medications affecting airway hyperresponsiveness and withholding time

Medications	Minimum time interval from last dose to test (hr)
Short-acting β_2 -agonists (e.g., Ventolin [salbutamol]) ²²	6
Long-acting β_2 -agonists (e.g., salmeterol, formoterol) ²³	36
Ultra-long-acting β_2 -agonists (e.g., Onbrez [indacaterol], vilanterol, olodaterol) ²⁴	48
Short-acting anti-muscarinic-antagonist (e.g., Atrovent [Ipratropium]) ²⁵	12
Long-acting anti-muscarinic-antagonist (e.g., Spiriva [tiotropium], Incruz [®] [Umeclidinium], Eklira [aclidinium]) ²⁶	≥ 168
Oral theophylline ²	12–24

Reproduced from Coates AL, et al. Eur Respir J 2017;49:1601526,⁴ with permission of the © ERS 2023: European Respiratory Journal.

receptor, M3) 수용체에 직접적으로 결합하여 기도 평활근을 수축시킨다. 따라서 검사 전 항콜린성 약물이나 폐기능에 영향을 미치는 약의 복용을 중단해야 한다(Table 1).⁴ 흡입용 기관지확장제는 약제의 종류 및 작용 시간에 따라 중단해야 하는 시기가 다르므로, 의료진과 투약 내용에 대해 상의하고 검사 전 중단이 필요하다. 경구 기관지확장제는 24시간 이내 중단할 것이 권고되고, 장기간 경구 스테로이드 복용 환자는 기관지과민증에 영향을 줄 것으로 예상되나 검사를 위해 중단하지는 않기를 권고하고 있다.² 크로몰린, 흡입용 스테로이드, 류코트리엔 길항제의 경우 1회 용량으로는 거의 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있어 항염증효과를 완전히 배제하는 것이 아니라면 중단할 필요는 없다. 크로몰린, 흡입용 스테로이드, 류코트리엔 길항제의 장기간 사용에 따른 항염증 효과에 대해 정확한 연구 결과는 없으나, 4-8주는 중단해야 항염증 효과가 사라질 것으로 예상된다.^{8,9} 또한 검사 4시간 전 금주와 1시간 전 금연이 필요하다. 카페인, 독감백신, 월경 및 피임약, 항히스타민제 등은 검사에 영향을 미치지 않는다.

4. 검사 안전성

메타콜린 기관지유발검사는 검사를 수행하는 검사자와 환자에게 모두 안전하게 수행되어야 한다. 검사자는 기관지유발검사에 대한 이론적 이해와 최소 4일 이상의 실습훈련(hands-on training) 또는 20회 이상의 감독자를 동반하여 검사를 수행한 경험이 있어야 한다. 환자의 경우 메타콜린유발검사 수행 시간 동안 면밀히 관찰해야 하며, 검사 종료 후에도 폐기능이 기저치의 90% 이상 회복될 때까지 45-60분간 경과 관찰이 필요하다. 검사 시 기도수축에 대비하여 에피네프린 근육주사 및 속효성 기관지확장제(salbutamol)를 준비하고 필요 시 산소투여가 가능하여야 한다.

5. 메타콜린 선택 및 준비 방법

건조 결정성 파우더 형태로 사용 가능한 메타콜린(provocholine

Table 2. Dilution schedules for preparing methacholine solutions

Take	Add NaCl (0.9%)	Obtain dilution
Example of a dilution schedule for quadrupling concentrations		
100 mg	6.25 mL	A: 16 mg/mL
3 mL of dilution A	9 mL	B: 4 mg/mL
3 mL of dilution B	9 mL	C: 1 mg/mL
3 mL of dilution C	9 mL	D: 0.25 mg/mL
3 mL of dilution D	9 mL	E: 0.0625 mg/mL
3 mL of dilution E	9 mL	F: 0.015625 mg/mL
Example of a dilution schedule for doubling concentrations		
100 mg	6.25 mL	A: 16 mg/mL
3 mL of dilution A	3 mL	B: 8 mg/mL
3 mL of dilution B	3 mL	C: 4 mg/mL
3 mL of dilution C	3 mL	D: 2 mg/mL
3 mL of dilution D	3 mL	E: 1 mg/mL
3 mL of dilution E	3 mL	F: 0.5 mg/mL
3 mL of dilution F	3 mL	G: 0.25 mg/mL
3 mL of dilution G	3 mL	H: 0.125 mg/mL
3 mL of dilution H	3 mL	I: 0.0625 mg/mL

This table shows examples of dilutions with quadrupling and doubling increases, using 100 mg 1 vial of methacholine and sterile saline (0.9% NaCl) for diluent. If necessary, alternative concentrations can be used from a different initial dilution step. For example, adding 5 mL of NaCl to 100 mg methacholine would produce dilution A of 20 mg/mL and adding 8.3 mL of NaCl to 100-mg methacholine would produce dilution A of 12 mg/mL.

Reproduced from Coates AL, et al. Eur Respir J 2017;49:1601526,⁴ with permission of the © ERS 2023: European Respiratory Journal.

[프로보콜린], 성분명: methacholine chloride)은 미국 Food and Drug Administration 및 한국 식품의약품안전처에서 승인된 약제로 상온 보관이 가능하다. 희석액으로는 멸균된 식염수나 0.4% 페놀액(phenol)을 권고하며 두 가지 모두 안정성에는 차이가 없으나 페놀액이 감염의 가능성을 조금 더 낮출 수 있다. 버퍼용액은 안정성이 낮아 희석액으로 사용하지 않도록 한다. 희석액은 냉장상태(2°C-8°C)에서 2주간 보관 가능하다. 메타콜린 용액은 검사 전 실온으로 따뜻하게 하여 사용한다.

메타콜린은 2배수 혹은 4배수로 희석하며 용량은 개별화된 프로토콜을 따르지만, 농도는 표준화된 희석 방법으로 시작 용량은 1-3 μ g이 되도록 한다(Table 2).

메타콜린 기관지유발검사 프로토콜

1. 에어로졸 전달 방법(aerosol delivery system)

에어로졸의 전달의 영향을 미치는 요소들은 다양하다. 최근에는 대다수의 네블라이저들이 고용량의 출력량(output)과 에어로졸 입자 크기를 5 μ m 이하로 제공하고 있다. 네블라이저의 유출량(flow)이나 습도에 따라서 출력량과 입자 분포에 영향이 있다.¹⁰ 1999년 ATS 가이드라인에서는 English Wright 네블라이저의 2분 정상 호

흡 방법과 DeVilbiss 646 네블라이저의 5회 호흡 용량계 방법을 표준으로 제시하였다.² 하지만 두 가지 장비 모두 최근에는 생산되지 않으며, 증발로 인한 유출도 많았기 때문에 낮은 저항과 높은 전달 효과로 기술적으로 개선된 네블라이저들을 이용한 새로운 프로토콜들이 제시되어 왔다.^{11,12} 다양한 검사 장비들의 출현으로, 학회에서는 시작 용량을 1-3 µg으로 하여 2배 또는 4배 단계적으로 전달되는 용량을 증량하되 개별화된 프로토콜을 사용할 것을 권고한다. 이러한 용량의 계산에는 1분당 디바이스의 출력량, 에어로졸 입자 분포, 정상 호흡 시간 및 총 호흡 시간에 대한 흡기 시간의 비율 (inspiratory time to total breathing time)에 대한 지식이 필요하다. 최근 개발된 고효율의 네블라이저 경우 하기도에 약물을 일관되게 전달하는지 측정하기 위해 제조사별로 출력량 및 분무 입자 분포에 대한 정보를 제공해야 한다.

새롭게 개발된 고효율 검사 장비 중, 현재 국내에서는 Medic Aid nebulizer (Sidestream nebulizer, Phillips Respironics)를 이용하여 APS 장비의 압축기(Vyntus APS, Vyair Medical)가 사용 가능하다. 이전 가이드라인에서 권고되던 KoKo dosimeter (KoKo Dosimeter, nSpire Health)는 단종되어 구입 및 수리가 불가능하다. APS 장비는 컴퓨터로 에어로졸의 분사를 조절하며, jet-type 네블라이저를 사용한다. 제조사에서 제공하는 이전 KoKo dosimeter와 비교한 유속 및 입자 크기의 사양은 별도로 기술하였다(부록: Supplementary Material).

2. 정상 호흡법(tidal volume breathing)

이전 ATS 가이드라인에서는 2분간 정상 호흡법이 30초간 정상 호흡법에 비해 재현성이 좋음을 보고하였으나, 최근 새로운 네블라이저의 고효율로 호흡 시간이 짧아지게 되었다. 예를 들어 최근 네블라이저의 12초간 흡입이 이전 English Wright 네블라이저의 2분간 정상 호흡법과 동일한 용량을 흡입함을 보고하여 10배 이상 효율이 높음을 보고하였다.¹³ 장비별로 호흡 방법에 따라 차이가 있을 수 있기 때문에, ERS 가이드라인에서는 최소 1분간의 정상 호흡을 권고하며, 장비별로 *in vivo* data가 부족하여 향후 추가적인 연구와 논의가 필요하다.

3. Dosing protocols (APS system with Medic Aid nebulizer 기준)

회사별 디바이스에 따라 개별화된 메타콜린 농도와 흡입 횟수에 대한 프로토콜이 필요하다. 2배씩 메타콜린 농도를 증가하는 방법은 널리 사용되어 왔고 수학적으로 매력적이나 세분화된 농도별 단계가 존재하여 검사를 위한 시간 및 인력의 소모가 많다. 그러나 4배씩 농도를 증량(quadrupling increments)해도 심한 기관지 수축 없이 기관지 과민성을 측정할 수 있다는 여러 연구가 발표되었고,^{14,15} ERS 가이드라인에서도 단계의 간소화를 위해 4배씩 증량을

Table 3. Interpretation of airway response to methacholine

PD ₂₀ µmol (µg)	PC ₂₀ mg/mL	Interpretation
>2 (>400)	> 16	Normal
0.5-2.0 (100-400)	4-16	Borderline AHR
0.13-0.5 (25-100)	1-4	Mild AHR
0.03-0.13 (6-25)	0.25-1	Moderate AHR
<0.03 (<6)	<0.25	Marked AHR

PD₂₀, provocative dose causing a 20% fall in forced expiratory volume in 1 second (FEV₁); PC₂₀, provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁; AHR, airway hyperresponsiveness.

Reproduced from Coates AL, et al. Eur Respir J 2017;49:1601526,⁴ with permission of the © ERS 2023: European Respiratory Journal.

권고하고 있다. 이에 학회는 ERS 가이드라인 및 한국의 검사시스템을 고려하여 Table 3와 같은 프로토콜을 제시한다. 네블라이저 시간 및 횟수는 컴퓨터를 통한 프로그램 조작으로 자동으로 세팅 가능하며 메타콜린의 시작 용량(1-3 µg) 및 마지막 단계 용량(400-800 µg)은 가이드라인 권고에 따른다.⁴ 누적 효과를 방지하기 위해 각 단계 간의 간격은 5분으로 설정한다. 새로운 프로토콜은 이전에 비해 단계가 간소화되었으며, 흡입 시간이 짧다. 흡입 횟수는 단계 및 농도별로 다르며, 제조국인 독일에서는 3번 프로토콜이 가장 상용화되어 있으나 각 프로토콜 간 진단적 우수성 및 안전성은 연구된 바 없다.

메타콜린 기관지유발검사의 해석

1. 메타콜린 유발용량(PD₂₀) 및 유발농도(PC₂₀)의 산출

$$PC_{20} = \text{Antilog} \left[\log C_{pre} + \left\{ \frac{(\log C_{post} - \log C_{pre}) \times (20 - \%FEV_1 \text{ fall } C_{pre})}{(\%FEV_1 \text{ fall } C_{post} - \%FEV_1 \text{ fall } C_{pre})} \right\} \right]$$

Cpre: 마지막에서 직전의 희석액 농도 (< 20% FEV₁ 감소)

Cpost: 마지막 희석액 농도 (≥ 20% FEV₁ 하락)

%FEV₁fallCpre: Cpre 이후의 FEV₁ 하락 %

% FEV₁fallCpost: Cpost 이후의 FEV₁ 하락 %

$$PD_{20} = \text{Antilog} \left[\log D_{pre} + \left\{ \frac{(\log D_{post} - \log D_{pre}) \times (20 - \%FEV_1 \text{ fall } D_{pre})}{(\%FEV_1 \text{ fall } D_{post} - \%FEV_1 \text{ fall } D_{pre})} \right\} \right]$$

기존의 2분 정상 호흡법의 압축기 사용과 최신 고효율의 네블라이저를 사용한 간소화된 정상 호흡법 프로토콜을 비교한 연구는 소수지만 높은 재현성을 보여주고 있다.^{11,12} 국내에서 사용되고 있는 APS 장비의 경우 프로토콜상 누적 용량을 계산하기가 용이하지만, 16 mg 단일 농도로 5단계 요법을 시행하였을 때 이전 검사법과 비교하여 82.7%의 일치도를 보였으며, 누적용량(cumulative

dose)과 유발용량(provocative dose)사이 선형관계가 있음이 보고되었다.¹² 또한 네블라이저의 종류에 따라 PD₂₀ 값은 달랐으나, 기관지과민증 평가에는 영향을 미치지 않았다.^{11,12}

2. 메타콜린 유발용량(PD₂₀) 및 유발농도(PC₂₀) 해석

메타콜린 기관지유발검사는 높은 음성예측도(92%–100%)로 인해 일반적으로 천식을 배제하는 목적으로 시행할 수 있다고 알려져 있으나,^{16,17} bronchoprotective effect 등으로 인한 위음성 역시 상당히 발생할 수 있어서 영향을 미치는 약제를 사용하고 있는 환자에서는 그 해석에 유의하여야 한다.¹⁸ 최근까지도 천식을 진단하기 위해 FEV₁이 기저치의 20%가 저하되는 시점의 메타콜린 농도(PC₂₀)를 사용하였으며 중등도의 기관지과민성을 의미하는 4–16 mg/mL을 기준치(cutoff)로 제시해 왔다. 하지만 최근에는 메타콜린 용량이 기관지 수축에 더 중요하게 작용하므로 FEV₁이 기저치의 20%가 저하되는 시점의 메타콜린 유발용량인 PD₂₀을 사용할 것을 권고한다.⁴ PD₂₀는 메타콜린 농도에 가장 큰 영향을 받지만 그 외에도 네블라이저 출력량과 흡입 시간 및 입자 크기 등에 영향을 받게 된다.⁴

이전 2분 정상호흡법 때 사용되었던 PC₂₀과 최근 프로토콜에서 사용되는 PD₂₀의 임의적인 분류는 Table 3와 같다. PD₂₀ cutoff를 400 µg으로 하였을 때 위음성은 운동선수나 항콜린성 약물을 복용한 경우를 제외하고는 거의 보고되지 않았다.^{19,20} 위양성의 경우에는 젊은 성인을 대상으로 시행하였을 때 PC₂₀ 8 mg/mL (PD₂₀ 200 µg) 인 경우 4.5%, PC₂₀ 16 mg/mL (PD₂₀ 400 µg)인 경우 21%

로 나타났다.²⁰ 따라서 메타콜린 기관지유발검사 시 천식의 전형적인 증상 동반 여부 및 기타 호흡기계 질환을 고려하여 해석해야 한다.

6세 이상 소아 또는 청소년에서의 고려 사항

이 연령에서 천식 진단 방법은 성인과 동일하며 기관지과민증 평가를 위해 기관지유발검사를 시행할 수 있다.²¹

메타콜린 기관지유발검사와 같은 직접 유발검사는 시간이 오래 걸리며, 전문가가 필요하며, 검사를 시행하는 소아에게 불편할 수 있다. 그렇기 때문에 다음 사항을 고려하여 유발검사를 시행하는 대상을 선정해야 한다.²¹

메타콜린 기관지유발검사 중에 예기치 못하게 1초간노력호기량(FEV₁)의 급격한 감소가 일어날 수 있으며, 이러한 일이 일어날 위험은 낮은 기저 폐기능을 가지고 있는 소아에게서 더 높은 비율로 발생할 수 있다. 하지만 기저 폐기능이 나쁘다 하더라도 심각한 부작용의 위험은 낮기 때문에, 낮은 폐기능은 메타콜린 기관지유발검사의 상대적 금기이다. 메타콜린 기관지유발검사의 금기가 되는 폐기능의 수준에는 논란이 있다. 일반적으로 성인과 동일하게 정상예측치의 <60%를 상대적 금기로 적용할 수 있다.⁴ 추가로 기류제한이 강하게 나타날 것으로 의심되는 소아의 경우 메타콜린 기관지유발검사를 시작하는 용량을 1 µg 이하를 고려해 볼 수 있다.⁴

일부 부모나 보호자는 중증 천식 반응이 나타날 가능성으로 인

Table 4. Three protocols of bronchial challenge tests with methacholine using APS system

Step	Concentration (mg/mL)	Concentration (%)	Nebulizer output (µL/min)	Nebulizer output (sec)	No. of Breaths	Nebulized dose (Per step, µg)	Nebulized dose (Cumulative, µg)
1. APS & MedicAid Nebulizer - ACC. ATS short (5 steps)							
1	0.0625	0.00625	240	0.8	14	2.8	2.8
2	0.25	0.025	240	0.8	14	11.2	14
3	1	0.1	240	0.8	14	44.8	58.8
4	4	0.4	240	0.8	14	179.2	238
5	16	1.6	240	0.8	14	716.8	954.8
2. APS & MedicAid Nebulizer - (short - 2 concentrations)							
1	2	0.2	240	0.351	1	2.81	2.81
2	2	0.2	240	0.469	3	11.25	14.06
3	2	0.2	240	0.938	6	45	59.06
4	16	1.6	240	0.469	6	179.98	239.04
5	16	1.6	240	0.936	12	720	959.04
3. APS & MedicAid Nebulizer - (short - 2 concentrations)							
1	1	0.1	240	0.234	3	2.8	2.8
2	16	1.6	240	0.234	1	15	17.8
3	16	1.6	240	0.352	2	45	62.8
4	16	1.6	240	0.563	5	180	242.8
5	16	1.6	240	0.865	13	720.01	962.81

해 유발검사에 대한 두려움을 가질 수 있다. 의료인은 이런 우려에 대해 이해하고 유발검사의 필요성과 위험에 대해 충분히 설명해야 한다.

요 약

메타콜린 기관지유발검사는 천식의 감별 진단 및 기관지과민증을 측정하기 위해 널리 시행되어온 검사이다. 정확한 진단을 위해 표준화된 프로토콜로 검사가 이루어져야 하나, 최근 검사 장비의 변경 및 2017년 ERS 가이드라인에서 프로토콜이 변경되었음에도 불구하고, 진료 일선에서는 과거 프로토콜이 여전히 사용되고 있다. 현재 국내에서 사용 가능한 APS 장비에서는 기존 KoKo dosimeter에서 사용되던 프로토콜을 적용할 수 없으므로 더 간소화되고 고도화된 프로토콜을 제안한다. 학회는 본 전문가 의견서를 통해 새로운 메타콜린 기관지유발검사 프로토콜을 제시하였으며, 개정된 프로토콜의 타당성과 정확성에 대해서는 향후 전향적인 다기관연구가 필요하다.

메타콜린 기관지유발검사 프로토콜에 대한 학회의 제언(APS 장비 사용을 중심으로)

• 기관지과민증의 지표와 유발용량(provocative dose)

기존 프로토콜은 검사 후 산출되는 기관지과민증의 지표로서 FEV₁이 20% 감소하는 메타콜린 유발농도(PC₂₀)를 사용했으나 최근 메타콜린 용량이 기관지 수축에 더 중요하게 작용하는 것이 밝혀져 PC₂₀를 대신하여 FEV₁이 20% 감소하는 메타콜린 유발용량(PD₂₀)을 사용할 것을 권고함. 하지만 아직까지 다수의 기관지 연구 등에서 기관지 과민증의 지표로 PC₂₀를 사용하는 경우가 많으므로, PC₂₀와 PD₂₀ 중 어느 것을 활용할 지는 임상사의 판단에 의해 정하도록 하며, 이에 따라 사용 가능한 프로토콜이 달라질 수 있음.

• 흡입 프로토콜(inhalation protocol)

호흡 작동식(breath-actuated) 혹은 지속형(continuous) 분무기 사용 시 1분간(또는 이상) 정상 호흡(tidal breathing)의 사용을 권고함. 정상 호흡의 시간은 분무기의 성능이나 특성에 따라 차이가 있을 수 있음. 이전의 5회 호흡 용량계 방법(5-breath dosimeter method)은 5초 동안 깊게 흡입하는 과정에서 기관지 보호 효과(bronchoprotective effect)가 발생하여 검사의 민감도를 떨어뜨리기 때문에 더 이상 권고하지 않음. APS 장비에서는 호흡 작동식 방법으로 정량이 분무되어 흡입하게 되며, 숨을 참는 과정 없이 정상 호흡(tidal breathing) 또는 전폐용량 이하로 흡입을 하게 됨.

• 메타콜린 흡입 용량(dose step)

메타콜린 시작 용량은 1-3 µg으로 시작해서 2배 혹은 4배씩 증량하는 것을 권고함. 희석 농도는 분무기별 출력량에 따라 개별화되어야 함. 이 의견서는 새로운 APS 장비에서 추천되는 희석 농도 및 흡입 횟수를 제시하였고, 검사의 결과치로 PD₂₀을 사용할 때에는 Table 4의 2번 또는 3번 프로토콜을, PC₂₀을 사용할 때에는 1번 프로토콜을 사용하는 것을 권고함.

부 록

Supplementary Material은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-11-56-s002.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

1. McCracken JL, Veeranki SP, Ameredes BT, Calhoun WJ. Diagnosis and management of asthma in adults: a review. *JAMA* 2017;318:279-90.
2. Crapo R. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. 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.
3. Prieto L, Lopez V, Llusar R, Rojas R, Marin J. Differences in the response to methacholine between the tidal breathing and dosimeter methods: influence of the dose of bronchoconstrictor agent delivered to the mouth. *Chest* 2008;134:699-703.
4. Coates AL, Wanger J, Cockcroft DW, Culver BH, Carlsen KH, Diamant Z, et al. ERS technical standard on bronchial challenge testing: general considerations and performance of methacholine challenge tests. *Eur Respir J* 2017;49:1601526.
5. Lim KH, Kim MH, Yang MS, Song WJ, Jung JW, Lee J, et al. The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of the bronchial provocation tests. *Allergy Asthma Respir Dis* 2018;6:14-25.
6. Adkinson Jr NF, Bochner BS, Burks AW, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF, et al. Middleton's allergy E-Book: Principles and practice. Philadelphia (PA): Elsevier Health Sciences; 2013.
7. Graham BL, Steenbruggen I, Miller MR, Barjaktarevic IZ, Cooper BG, Hall GL, et al. Standardization of spirometry 2019 update. An official American thoracic society and European respiratory society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;200:e70-88.
8. Patel K. Sodium cromoglycate in histamine and methacholine reactivity in asthma. *Clin Allergy* 1984;14:143-5.
9. Davis BE, Cockcroft DW. Effect of a single dose montelukast sodium on methacholine chloride PC₂₀. *Can Respir J* 2005;12:26-8.
10. Coates AL, MacNeish CF, Meisner D, Thibert R, Vadas E, Kelemen S, et al. The choice of jet nebulizer, nebulizing flow, and addition of albuterol affects the output of tobramycin aerosols. *Chest* 1997;111:1206-12.
11. Mergert R, Jörres RA, Heinze E, Haufs MG, Taeger D, Brüning T. Development of a 1-concentration-4-step dosimeter protocol for methacholine testing. *Respir Med* 2009;103:607-13.
12. Schulze J, Rosewich M, Riemer C, Dressler M, Rose MA, Zielen S. Methacholine challenge-comparison of an ATS protocol to a new rapid single concentration technique. *Respir Med* 2009;103:1898-903.

13. Dell SD, Bola SS, Foty RG, Marshall LC, Nelligan KA, Coates AL. Provocative dose of methacholine causing a 20% drop in FEV1 should be used to interpret methacholine challenge tests with modern nebulizers. *Ann Am Thorac Soc* 2015;12:357-63.
14. Schmidt LE, Thorne PS, Watt JL, Schwartz DA. Is an abbreviated bronchial challenge with histamine valid? *Chest* 1992;101:141-5.
15. Jörres RA, Nowak D, Kirsten D, Grönke L, Magnussen H. A short protocol for methacholine provocation testing adapted to the Rosenthal-Chai dosimeter technique. *Chest* 1997;111:866-9.
16. Segel MJ, Rabinovich E, Schwarz Y, Ben-Dov I. Methacholine challenge testing: improved patient comfort with a 2-tiered protocol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:429-32.
17. Zaczeniuk M, Woicka-Kolejwa K, Stelmach W, Podlecka D, Jerzyńska J, Stelmach I. Methacholine challenge testing is superior to the exercise challenge for detecting asthma in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:481-4.
18. 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.
19. Cockcroft DW, Hargreave FE. Airway hyperresponsiveness. Relevance of random population data to clinical usefulness. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:497-500.
20. Holzer K, Anderson SD, Douglass J. Exercise in elite summer athletes: challenges for diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:374-80.
21. Gaillard EA, Kuehni CE, Turner S, Goutaki M, Holden KA, de Jong CC, et al. European Respiratory Society clinical practice guidelines for the diagnosis of asthma in children aged 5–16 years. *Eur Respir J* 2021;58:2004173.
22. Greenspon L, Morrissey W. Factors that contribute to inhibition of methacholine-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:735-9.
23. Cockcroft D, Swystun V. Effect of single doses of S-salbutamol, R-salbutamol, racemic salbutamol, and placebo on the airway response to methacholine. *Thorax* 1997;52:845-8.
24. O'Byrne PM, van der Linde J, Cockcroft DW, Gauvreau GM, Brannan JD, FitzGerald M, et al. Prolonged bronchoprotection against inhaled methacholine by inhaled BI 1744, a long-acting β_2 -agonist, in patients with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1217-21.
25. Illamperuma C, Davis BE, Fenton ME, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of inhaled ipratropium against inhaled methacholine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:438-9.
26. Blais CM, Davis BE, Cockcroft DW. Duration of bronchoprotection of the long-acting muscarinic antagonists tiotropium & glycopyrronium against methacholine-induced bronchoconstriction in mild asthmatics. *Respir Med* 2016;118:96-101.