

## 운동유발성천식환자의 불응기간에서 메타콜린에 의한 기관지 비특이적 과민도 변화와 불응정도와와의 관계

이화여자대학교 의과대학 내과학교실, 의과학연구소 면역학부

조 영 주

= Abstract =

### The Nonspecific Bronchial Hyper-reactivity during Refractory Period Following Exercise in Exercise-Induced Asthma

Young Joo Cho

*Department of Internal Medicine, Ewha Medical Research Center, College of Medicine, Ewha Womans University*

**Objectives** : In order to elucidate the important factors for refractoriness following repeated exercise in exercise-induced asthma(EIA), we investigated the relationship between the change of bronchial hyper-reactivity to methacholine during the refractory period and the degree of refractoriness following the exercise.

**Methods** : Ten EIA patients were tested. First visit included methacholine bronchial provocation test(MBPT) followed by exercise 1 and repeated MBPT separated by a 60 min. On second visit, exercise 3 were repeated after 60 min of exercise 2, and refractoriness was measured.

**Results** : The maximal bronchial constriction measured by FEV1 was  $22.6 \pm 4.2\%$  and this reaction was recovered over 95% within 60 min. Methacholine PC20(PC20M) was decreased after exercise in six from 10 EIA patients. There was no significant relationship between the degree of exercise induced bronchial-constriction and the change of PC20 after exercise. The bronchial hyper-reactivity to methacholine was increase after exercise even with the refractoriness in some of EIA patients.

**Conclusion** : Refractoriness followed by repeated exercise dose not seem to be due to the decrease bronchial hyper-reactivity.

## 서 론

운동 후 유발되는 천식(exercise-induced asthma : EIA)은 대부분의 천식환자에서 관찰되는 반응으로 운동 후 5분 이내에 가장 강한 반응을 보이며 1시간이

내에 정상으로 회복되는 특징이 있다<sup>1)</sup>. 운동에 대한 기도의 반응은 단순한 기도의 건조와 냉각작용에 의한 기관지의 비특이적인 반응으로 메타콜린에 의한 반응과 같이 기관지의 비특이적 과민도에 의한다고 알려져 있으나, 최근 운동 유발 후 후기반응이 관찰된다는 보고 등이 있어 기도 염증반응의 역할 등에 대한 기전도 생

각되고 있다<sup>23)</sup>. 한편 운동을 한 후 90분 이내에 반복적으로 운동을 시행하면 처음의 운동 후에 나타나는 기관지 수축반응보다 정도의 반응을 나타내며 이를 불응기(refractoriness)라고 한다<sup>4)</sup>. 이러한 운동유발성 천식의 불응기의 기전으로 폐의 비만세포에서의 활성물질의 고갈<sup>5)</sup>, 기도 온도 변화<sup>6)</sup>, prostaglandin E<sub>2</sub>(PGE<sub>2</sub>)의 억제 작용<sup>7)</sup> 등이 제안되고 있지만 아직 확실한 기전은 잘 알려져 있지 않다. 따라서 불응기의 기전을 밝히는 운동유발성 천식의 기전을 밝히는 데에 중요한 단서를 줄 것이며 그 첫 단계로써 불응기간에의 기도의 비특이적과민도에 대한 연구는 이러한 연구에 기초자료가 될 것이다. 본 연구는 운동유발성 천식환자에서 불응에 중요한 인자를 밝히고자 하였으며 운동전과 불응기간에서의 메타콜린 기관지유발시험을 시행하여 운동유발시험에 의한 조기반응의 정도와 불응과의 관계 및 기관지의 비특이적 과민도의 변화와 불응의 정도를 비교하였다.

## 방 법

### 1. 대상환자

알레르기클리닉에 내원한 환자 중 미국 국립보건원 천식 지침서의 진단기준에 합당한 기관지천식 환자 중 운동 후 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second: FEV1)이 운동전 기저치에 비하여 15% 이상 감소한 10명을 대상으로 하였다. 운동 후 FEV1이 15%이하로 감소한 10명을 대조군으로 하였다. 대상환자들은 검사 전 1주일간 약물의 복용을 중단하였다.

### 2. 운동 유발시험

운동은 treadmill을 이용하여 6MPH로 15도의 경사

에서 6분간 시행하였다. 폐기능검사는 spirometer를 이용하여 FEV1을 운동 전과 운동 후 1분, 3분, 5분, 15분, 20분, 25분 30분 45분, 60분에 측정하였다. 운동 전 FEV1에 비하여 운동 후 FEV1이 15% 이상 감소하였을 때 이를 운동유발시험 양성으로 판정 하였다. 운동유발시험은 2일에 걸쳐 3회 시행하였으며, 검사 제 1일에 제 1운동유발시험을 시행하였고, 검사 2일째에 제 2운동유발시험과 제 3운동유발시험을 시행하였다. 운동유발시험의 불응도(refractory index)는 제 2운동유발시험 후의 FEV1 하락 %를 제 3운동유발시험에서의 FEV1하락 %를 나눈값으로 하였다(% fall of FEV1 in exercise 2/% fall of FEV1 in exercise 3).

### 3. 메타콜린 기관지 유발시험

메타콜린 기관지 유발시험은 변형된 Chai방법<sup>8)</sup>으로 시행하였다. 즉 acetyl methacholine chloride(Sigma, 미국)를 0.9% 생리식염수로 희석하여 2.5mg/ml에서 최고 25mg/ml까지 사용하였으며, Devilbiss 646 nebulizer와 French-Rosenthal Dose meter를 이용하여 5회씩 흡입하게 하였다. 폐기능은 1초간 노력성 호기량(FEV1.0)을 측정하여 기준치인 생리 식염수 흡입시의 최고 FEV1.0치보다 20% 떨어진 농도인 PC20를 산출하여 비교 분석하였다. 메타콜린 기관지 유발시험은 첫날 운동유발시험 전 3시간과 운동시험 후 1시간에 시행하여 운동 후 불응기에서의 기관지과민도를 측정하였다(Fig. 1).

### 4. 통계 처리

결과들은 mean±SD 혹은 mean±SE로 표시하였고, 운동 전후의 기관지반응도의 차이는 PC20를 Wilcoxon Signed-Rank test로 비교하였고, 두 군간의 비

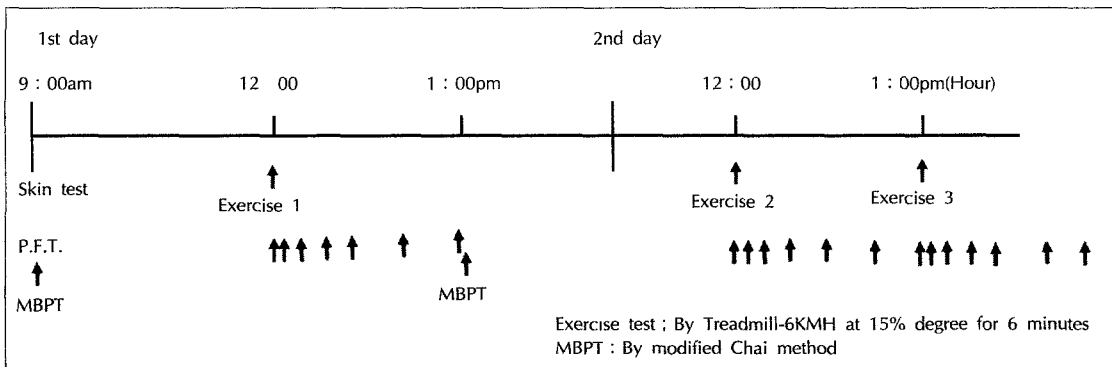


Fig. 1. Summary of protocol of study.

교는 Mann Whitney U-test를 이용하였다. 상관관계의 유의성은 spearman correlation value를 이용하였다. 통계처리는 Macintosh의 statview program으로 하였다. p 값이 0.05미만일 때 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상환자들의 특성

운동유발성 천식환자들과 대조군의 평균연령은 각각  $22.0 \pm 5.5$ ,  $24.0 \pm 4.8$ 이었고 기저 FEV1은 예상치의  $84.1 \pm 8.1\%$ ,  $86.0 \pm 6.4\%$ 로 두군간에 유의한 차이는 없었다. 운동유발성 천식환자군에서는 6명이, 대조군에서는 5명이 공기중 항원에 한가지 이상에서 양성을 보이는 아토피환자였다(Table 1).

### 2. 운동 전후의 메타콜린 PC20의 변화

대상환자의 운동 유발검사전의 PC20(PC20I)는  $9.6 \pm 2.1$ mg/ml이었고, 운동유발시험 후 PC20(PC20II)는  $7.5 \pm 1.6$ mg/ml이었다. 운동유발시험 후 기관지과민도의 변화는  $2.0 \pm 0.5$ 배였다(Table 2). 환자에 따라 운동 후 PC20의 변화의 정도에 차이가 있어 3명은 오히

려 증가하였고, 3배이상 증가한 환자는 3명이었다. 대조군에서는 운동유발시험 후 1명을 제외하고는 메타콜린기관지과민도의 변화는 관찰되지 않았다(Fig. 2).

### 3. 운동유발시험의 불응도

대상환자의 첫 운동의 FEV1 감소는  $20.0 \pm 3.3\%$ 로 둘째날의 운동유발시험 2에서의 감소율은  $22.6 \pm 4.2\%$ 였고, 운동유발시험 3의 FEV1감소는  $13.8 \pm 2.8\%$ 였다. 운동 후 회복되는 시간도 달라 운동2가 45분에서 60분에 회복되는데 비하여 운동3는 15분내에 정상으로 회복되었다. 운동1과 2의 FEV1감소정도는  $r=0.97$ 의 상관관계를 보여 운동유발시험의 재현성을 나타내었다. 운동유발시험 2와 3에서 계산된 불응지수(refractory index)는  $1.8 \pm 0.16$ 이었다(Table 3). 운동유발시험 후의 기관지 수축반응과 불응지수와는 유의한 상관관계를 보이지 않아(Fig. 3) 운동에 의한 반응의 정도는 불응의 정도와 무관함을 알 수 있었다.

### 4. 불응정도와 운동유발시험 후의 기관지과민도의 변화와의 관계

운동유발시험 후 불응기의 기관지과민도와 불응정도와 비교하였다. 운동 후 메타콜린 반응도의 증가정도

Table 1. Characteristics

	Number	Age	Sex(M/F)	Atopic state base-	Baseline FEV1(%)
EIA*	10	$22.0 \pm 5.1$	8/2	6	$84.1 \pm 8.1$
Non-EIA	10	$24.0 \pm 4.8$	7/3	5	$85.0 \pm 6.4$

Values are expressed as mean  $\pm$  SD EIA : Exercise-induced asthma

Table 2. Change of methacholine PC20 after exercise 1 in EIA patient

Patient No.	Pre-exercise	Exercise 1 Rx*(%)	Post-exercis	PC20MI
	PC20M1(mg/ml)		PC20M2(mg/ml)	PC20M2
1	5.5	17	1.8	3
2	10.9	15	2.2	4.9
3	8.5	20	9.6	0.9
4	25	20	9.6	2.6
5	15.5	44	5.8	2.6
6	3.7	45	1.1	3.3
7	10.7	20	16.2	0.6
8	8.4	18	12.5	0.7
9	3.9	15	11.3	0.3
10	4.2	20	4.5	1.5
Mean $\pm$ S.E	$9.6 \pm 2.1$	$20.9 \pm 3.3$	$7.5 \pm 1.6$	$2.0 \pm 0.5$

Exercise Rx. : % fall of FEV1 =  $\frac{\text{Baseline FEV1} - \text{post-exercise FEV1}}{\text{Baseline FEV1}} \times 100$

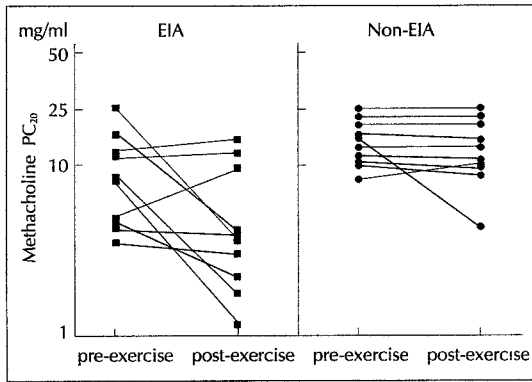


Fig. 2. Change of PC<sub>20</sub>M after exercise in patient with exercise induced asthma(EIA) and control patient(Non EIA).

(PC<sub>20</sub>M1/PC<sub>20</sub>M2)는 2.0±0.5로 6명은 운동 후 기관지과민도가 증가하였고 나머지 4명은 오히려 감소하는 등 불응지수와 운동 후 기관지과민도의 변화의 정도는 유의한 상관관계는 없었다( $r=0.35, p>0.05$ ) (Fig. 4).

## 고 찰

운동유발성 천식은 운동 종료 후 15분내에 기관지수축이 일어나 60분내에 회복되는 특징이 있으며 일반적으로 대부분 천식환자에서 관찰될 수 있으며 일부 환자는 운동 후에만 특이적으로 기관지 수축반응이 오기도 한다<sup>1)</sup>. 처음 운동 후 90분 이내에 반복적으로 운동을 시행하는 경우 두 번째의 운동 후에는 처음 운동에 의한

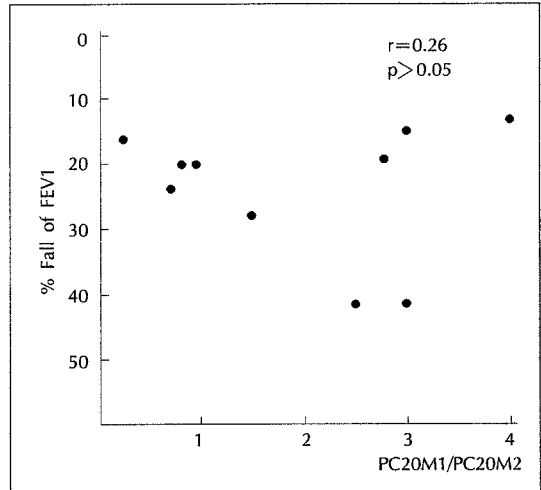


Fig. 3. Relation between exercise induced sthmatic reaction and change of methacholine reactivity.

천식반응보다 미약한 천식반응이 일어날 수 있으며 이를 운동에 불응한다고 하며 이기간을 불응기라 한다<sup>4)</sup>. 이러한 불응기는 아직 확실하지 않은 운동에 의한 천식반응의 기전을 밝히는데 주요한 단서를 줄 것으로 기대되고 있다. 본 연구는 운동유발시험 후 관찰되는 불응기가 운동 후 기도의 비특이적과민도와외의 관계를 보고자 하였다. 10명의 운동유발성 천식환자 중 3명이 불응지수 1.5이하를 보였고 7명은 불응지수 1.5이상의 불응도를 보였다. 하지만 불응도의 정도는 운동유발시의 기관지수축의 정도와 기존의 기관지 과민도, 불응기의 기관지과민도의 변화정도와는 유의한 관계가 없었다. 그

Table 3. Results of exercise 2, exercise 3 and refractory index

Patient No	Exercise 2			Exercise 3			RI*
	FEV1(ml)	Rx(%)	Max. H.R*	FEV1(ml)	Rx(%)	Max.H.R	
1	000	17	180	3080	17	178	1.0
2	4180	15	192	4120	6	190	2.5
3	3520	20	188	3600	10	187	2.0
4	3380	15	194	3200	8	190	1.9
5	2400	48	187	2300	34	180	1.4
6	3720	46	192	3480	20	194	2.3
7	3800	15	191	3760	12	187	1.3
8	3700	15	187	3600	7	190	2.1
9	3240	16	186	3180	10	188	1.6
10	3480	20	190	3390	12	191	1.7
Mean±S.E	3442±157	2.6±4.2	188.7±1.3	3371±156	13.8±2.8	187.5±1.5	1.8±0.2

\*Maximal heart rate

\*\*Refractory Index =  $\frac{\% \text{ fall of FEV1 in exercise 2}}{\% \text{ fall of FEV1 in exercise 3}}$

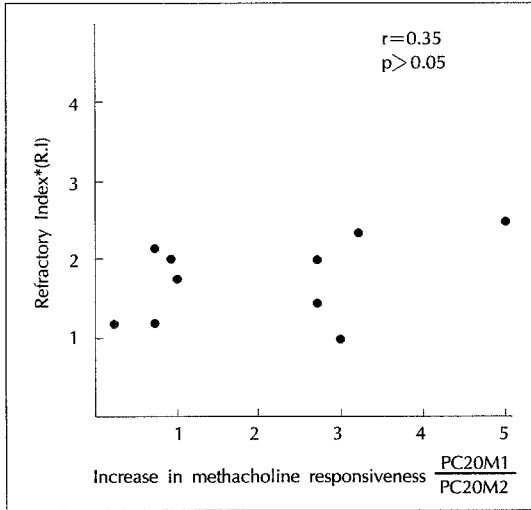


Fig. 4. Correlation between the refractory index and increase in methacholine responsiveness after exercise in E/A patient.

$$*R.I. = \frac{\text{Maximal \% fall of FEV}_1 \text{ after Exercise II}}{\text{Maximal \% fall of FEV}_1 \text{ after Exercise III}}$$

러나 운동에 의한 불응에도 불구하고 기관지과민도는 오히려 증가하여 운동에 의한 불응이 기관지과민도 감소에 의한 것은 아님을 알 수 있었다. 반복적인 운동에서의 불응은 메타콜린과 등의 다른 비특이적 기관지 유발시험과는 다른 기전에 의한 반응임을 나타내는 것이며 특히 반복적인 운동에 의한 불응의 정도가 처음 운동의 기관지수축의 정도와 관계가 없이 나타남은 운동에 의한 불응은 운동 후 생기는 조기반응의 기전과 다른 기전으로 생성됨을 나타내는 결과로 해석된다. 그동안 불응의 기전으로는 폐 비반세포에서의 히스타민의 고갈이 주요기전으로 알려져 있었다. 하지만 불응의 정도와 기도과민성의 변화가 유의한 상관관계가 없음을 불응이 운동의 반복에 의한 비반세포에서의 히스타민 등의 조기 기관지 수축을 매개하는 화학매체의 고갈에 의한 것은 아니라는 것을 시사한다. 이는 운동 유발시험 후 비반세포의 활성화 지표인 히스타민이나 중성구 주성인자의 변화가 없었다는 보고<sup>9)</sup>들과 일맥 상통한다고 볼 수 있겠다. 본 연구에서 보인바와 같이 운동 후 기관지의 과민도가 증가함은 운동에 의하여 일종의 염증반응이 시작되고 있으며, 따라서 다음으로 생각할 수 있는 것은 기도염증의 주요세포인 호산구의 불응에서의 역할이라 하겠다. 민 등<sup>10)</sup>의 연구에 의하면 운동유발성 천식환자와 대조군사이에는 운동전 말초혈액 호산

구 수와 활성화된 호산구의 지표인 ECP차이가 없었으나 운동유발성 천식환자에서는 운동 후 혈청 ECP농도가 운동 후 30분에 감소 하였다가 60분에는 다시 대조군과 같은 정도로 회복된다고 하였다. 이는 운동유발성천식의 기도 수축반응에서 호산구가 관여함을 시사하는 소견이나, 과연 이것이 불응과 어떤관계가 있는지는 확실하게 알 수는 없다. 또한 운동 후에 호산구가 활성화된 후 여러 가지 화학매체들이 분비되어 작용하게 되는 데 ECP아닌 다른 매체가 불응기에 관여할 가능성은 배제 할 수 없겠다. O'Byrne등<sup>7)</sup>에 의하며는 indomethasin같은 PG synthetase 억제제를 운동전에 투여하며는 운동에 의한 불응이 소실된다고 하며, Wilson등<sup>11)</sup>은 운동 3일전부터 indomethasin을 투여하여 처음운동반응에는 영향이 없었으나 반복적인 운동에 의한 불응은 억제된다고 하며 이를 강력하게 뒷받침하고 있다. 최근에는 indomethasin을 운동 전에 흡입함으로써 운동에 의한 기관지 수축을 예방 할 수 있다는 보고<sup>12)</sup>도 있어 아직까지 가장 유력한 운동유발성 천식의 중요한 인자는 PGE<sub>2</sub>이라 할 수 있겠다. 또한 운동의 불응이 운동자체에 의한 것인지 아니면 운동 후의 기관지 수축에 의한 것인지 확실하지 않는데 본 논문의 결과에서와 같이 불응의 정도가 처음 운동의 기관지 수축의 정도와는 상관관계가 없었던 점으로 보아 운동 자체에 의한 반응의 불응과 밀접한 관계가 있을 것으로 추측된다. 이는 indomethasin에 의한 불응의 억제는 운동 후 기관지 수축의 정도와 관계없이 작용한다는 연구등과 일치하는 소견이다<sup>11)</sup>. 운동유발성 천식의 기전 및 불응의 기전으로서 이라는 가설로 기도의 열손실과 수분소실에 대하여 많은 연구들이 있었으나<sup>13-15)</sup>, 운동이 아닌 과호흡에 의한 기관지수축반응은 indomethasin으로 예방되지 않는다는 보고<sup>16)</sup>는 운동자체에 의한 반응과 일련의 매체의 작용이 불응에 중요하다는 것을 뒷받침해주고 있다. 이외에 최근 운동 유발성 천식의 새로운 매체로서 Leukotrien<sup>17)18)</sup>의 역할 및 neuropeptide<sup>19)</sup> 및 혈관세포의 역할<sup>20)</sup>에 대하여 여러 연구들이 활발하게 진행되고 있다. 이들이 운동 후 기관지 수축반응뿐 아니라 불응에 어떻게 관여하는지는 아직 확실하지 않으나 이들의 불응에 대한 역할규명이 필요하리라 생각된다.

결론적으로 운동 유발성 천식환자에서의 불응은 운동에 의한 기관지 수축반응과는 다른 기전으로 설명 될

수 있으며 운동 후 메타콜린에 의한 기관지의 과민도의 증가에도 불구하고 하고 생김을 알 수 있었다. 즉 운동유발성 천식환자에서의 불응기는 기관지 평활근의 저하된 반응에 의한 것은 아님을 알 수 있으며, 앞으로 cydlo-oxygenase pathway의 산출물의 불응기내의 변화에 대한 추시가 필요 할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 목 적 :

운동유발성 천식환자의 반복적인 운동 후 생기는 불응기의 기전으로 기관지과민도의 변화와 운동유발시험 후 기관지수축의 정도가 불응에 미치는 영향을 보고자 하였다.

### 방 법 :

10명의 운동유발성 천식환자에게 운동 전 후의 메타콜린 기관지유발시험과 60분 간격으로 반복된 운동유발시험에서 불응의 정도를 구하고 분석하였다.

### 결 과 :

운동유발 양성환자 10명의 운동 후 기관지수축반응은  $22.6 \pm 4.2\%$ 였고, 모두 1시간내 회복되었다. 10명 중 6명의 환자에서 메타콜린에 대한 기관지 과민도가 증가하였고 4명은 별 변화가 없었다. 운동 후 기관지수축반응의 정도와 메타콜린에 대한 기관지 과민도사이에는 유의한 관계는 없었다. 그러나 반복적인 운동에 대한 불응에도 불구하고 오히려 기관지과민도는 증가하였다.

### 결 론 :

이상의 결과에서 운동유발성 천식환자에서의 불응기는 기관지평활근의 저하된 반응에 의한 것은 아님을 알 수 있으며, 앞으로 cyclo-oxygenase pathway의 산출물의 불응기내의 변화에 대한 추시가 필요하리라 사료된다.

## References

- 1) Weiler JM : *What exactly is exercise-induced asthma?* [editorial ; comment]. *Allergy & Asthma Proc*, 1997 ; 18(5) : 311-2
- 2) Benckhuijsen J, van den Bos JW, van Velzen E, de Bruijn R, Aalbers R : *Differences in the effect of allergen avoidance on bronchial hyperresponsiveness*

*as measured by methacholine, adenosine 5-monophosphate, and exercise in asthmatic children. Ped Pul* 1996 ; 22(3) : 147-53

- 3) Hofstra WB, Sterk PJ, Neijens HJ, Kouwenberg JM, Mulder PG, Duiverman EJ : *Occurrence of a late response to exercise in asthmatic children : multiple regression approach using time-matched baseline and histamine control days. Eur Respir J* 1996 ; 9(7) : 1348-55
- 4) Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S : *The refractory period after exercise induced asthmatics duration and relation to severity of exercise. Am Rev Respir Dis* 1978 ; 117 : 247-54
- 5) Lee TH, Nagy L, Nagakura T : *Identification and partial characterization of an exercise-induced neutrophil chemotactic factor in bronchial asthma. J Clin Invest* 1982 ; 69 : 889-94
- 6) Gilbert IA, Fouke JM, MacFadden ER : *The effect of repetitive exercise on airway temperature. Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 826-31
- 7) O'Byrne PM : *Exercise-induced bronchoconstriction : elucidating the roles of leukotrienes and prostaglandins. Pharmacotherapy* 1997 ; 17(1 Pt 2) : 31S-38S
- 8) Chai H : *Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol* 1975 ; 56 : 323-9
- 9) Broide DH, Eisman S, Ramsdell JW, Ferguson P, Schwartz LB : *Airway levels of mast cell derived mediators in exercise induced asthma. Am Rev Respir Dis* 1990 ; 141 : 536-41
- 10) 민경엽 · 반준우 · 이병재 · 손지웅 · 이상록 · 김윤근 · 지영구 · 윤호주 · 조상현 · 김유영 : 운동유발성 천식의 발생에 있어서의 호산구의 역할. *알레르기* 1997 ; 17 : 299-306
- 11) Wilson BA, Bar-Or O, O'Byrne PM : *The effect of indomethacin on refractoriness following exercise both with without a bronchoconstrictor response. Eur Respir J* 1994 ; 7 : 2174-8
- 12) Freed AN : *Effect of inhaled indomethacin on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156(5) : 1703-10
- 13) Wilson BA, Bar-Or O, Seed LG : *Effect of humid air breathing during arm or treadmill exercise on exercise induced asthma and refractoriness. Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 349-52

- 14) Anderson SD, Schoeffel RE : *Respiratory heat loss and water loss during exercise in patients with asthma : effect of repeated heat exercise challenge. Eur J Respir Dis* 1982 ; 63 : 472-8
- 15) Kinnula VL, Sovijarvi AR : *Hyperventilation during exercise : independence on exercise-induced bronchoconstriction in mild asthma. Respiratory Medicine* 1996 ; 90(3) : 145-51
- 16) Magolskee DJ, Bigby BG, Boushey HA : *Indomethacin blocks airway tolerance to repetitive exercise but not eucapnic hyperpnea in asthmatic subjects. Am Rev Respir Dis* 1990 ; 142 : 126-32
- 17) Adelroth E, Inman MD, Summers E, Pace D, Modi M, O'Byrne PM : *Prolonged protection against exercise-induced bronchoconstriction by the leukotriene D4-receptor antagonist cinalukast. J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99(2) : 210-5
- 18) Meltzer SS, Hasday JD, Cohn J, Bleecker ER : *Inhibition of exercise-induced bronchospasm by zileuton : a 5-lipoxygenase inhibitor. Am J Respir & Crit Care Med* 1996 ; 153(3) : 931-5
- 19) Ichinose M, Miura M, Yamauchi H, Kageyama N, Tomaki M, Oyake T, Ohuchi Y, Hida W, Miki H, Tamura G, Shirato K : *A neurokinin 1-receptor antagonist improves exercise-induced airway narrowing in asthmatic patients. Am J Respir & Crit Care Med* 1996 ; 153(3) : 936-41
- 20) Kanazawa H, Kurihara N, Hirata K, Kamimori T, Takeda T : *Thrombomodulin in exercise-induced asthma. Internal Medicine* 1995 ; 34(3) : 158-62