

## 메타콜린 기관지 유발 검사 양성 반응 예측 인자로서 FEF<sub>25-75</sub>의 임상적 의의

김희규

고신대학교 의과대학 내과학교실

## Clinical Significance of FEF<sub>25-75</sub> as the Predictive Factor of Positive Methacholine Bronchial Provocation Test

Hee-Kyoo Kim

Department of Internal Medicine Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

### Abstract

**Background** : Methacholine bronchial provocation test (MBPT) is an important diagnostic tool for asthma, especially in patient whose routine pulmonary function testing (PFT) is normal or near normal. The criteria for a positive test in American Thoracic Society (ATS) guideline is a methacholine concentration  $\leq 16$  mg/mL that causes a 20% decrease in forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>). There is little information in the medical literature that utilized other flow rate during MBPT, including small airway function parameters such as the forced expiratory flow rate 25-75% (FEF<sub>25-75</sub>). We question whether the FEF<sub>25-75</sub> may be predictive of a positive MBPT.

**Method** : We retrospectively analyzed all MBPT performed at this hospital from August 2003 to October 2009. Investigated parameters were age, gender, baseline PFT data including FVC, FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25-75</sub>, and forced expiratory time, methacholine PC<sub>20</sub> for FEV<sub>1</sub>. A total of 78 MBPT were completed during the 6-year study period. A total of 28 (36%) were positive (defined by a PC<sub>20</sub>  $\leq 16$  mg/mL) and 50 (64%) were negative.

**Results** : Baseline FVC and FEV<sub>1</sub> were not significant different between both group. The baseline % predicted FEF<sub>25-75</sub> in positive MBPT group was  $69.1 \pm 14.0$  vs.  $77.4 \pm 19.8$  in the negative ( $p < 0.05$ ). Moreover, FEV<sub>1</sub>/FVC in positive group (mean 93.8%) is significant decreased than negative (mean 97.3%) ( $p = 0.03$ ). However, the comparison of FEF<sub>25-75</sub> and PC<sub>20</sub> was not significant correlation ( $r^2 = 0.014$ ,  $p = 0.52$ ).

**Conclusions** : The FEF<sub>25-75</sub> appear to be useful information and potentially predictive of a positive MBPT. We suggest that FEF<sub>25-75</sub> may be applicable to patients with suspected bronchial asthma who has normal or near normal FEV<sub>1</sub>.

**Key words** : methacholine, airway responsiveness, bronchial challenge, FEF<sub>25-75</sub>

### 서론

기도과민성은 기관지천식의 일반적인 특징이다. GINA(global initiative for asthma) 지침서에서는 천식의 임상 증상 및 소견이 있을 때 기도 수축의 객관적인 점을 확인할 수 있는 폐활량검사를 시행하도록 권고하고 있다.<sup>1)</sup> 또한, 폐활량검사는 속효성 베타2 작용제 흡입 전후로 시행하였을 때 천식 진단에 도움을 준다. 한편, 임상적인 천식 증상이 있으나 폐활량 값이 정상일 때, 기관지

유발 검사(methacholine bronchial provocation test, MBPT)가 유용한 검사가 될 수 있다.<sup>2)</sup>

기도과민성을 평가하는데 있어 1초간 노력성 호기량 (FEV<sub>1</sub>)의 변화가 가장 광범위하게 적용되는 기준이다. 양성 기준은 메타콜린 농도 16 mg/mL 이하에서 기저치 FEV<sub>1</sub>이 20%이상 떨어지는 것으로 정의하고 있다.<sup>3)</sup>

FEV<sub>1</sub>이 메타콜린 기관지 유발검사에서 가장 흔하게 사용되는 매개변수이지만, 노력성 호기 속도 25-75% (FEF<sub>25-75</sub>)가 또 다른 유용한 지표가 될 수 있다. 몇몇 연구에서는 정상 폐활량값에서 감소된 기저 FEF<sub>25-75</sub>가 천식의 가능성이 높다고 제시하고 있다.<sup>4,5)</sup> 이 중 한 연구에서는 알레르기 환자를 대상으로 기저 FEV<sub>1</sub> 예측치와 FEF<sub>25-75</sub> 예측치의 차이 및 그 비가 기관지반응 유무를 감

교신저자 : 김 희 규  
주소 : 602-702 부산광역시 서구 압남동 34번지  
고신대학교 의과대학 내과학교실  
TEL : 051)990-6152 FAX : 051)990-3005  
E-mail : naum67@naver.com

별할 수 있음을 보여주었다.<sup>5)</sup> 따라서, 저자는 이번 연구에서 FEF<sub>25-75</sub> 예측치가 기관지 유발검사(MBPT)의 양성 유무를 추정할 수 있는지를 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2003년 8월부터 2009년 10월까지 고신대학교 복음병원에 내원하여 천식이 의심되어 기관지 유발검사를 시행한 환자를 대상으로 의무기록을 통해 조사하였다.

기저 폐활량 검사는 미국 흉부 학회의 기준에 따라 시행하였다. FEV<sub>1</sub>의 기저치가 70%미만인 환자는 조사에서 제외하였다.

노력성 호기량 검사는 전산화된 폐활량기계(PF/DX & 1085D series, MediGraphics)에 기록을 하였다. 폐활량 매개변수인 FVC, FEV<sub>1</sub>과 FEF<sub>25-75</sub>가 측정되었고 Polgar 예측치를 사용하였다.

메타콜린 기관지 유발시험은 Chai 등<sup>6)</sup>의 방법을 변형하여 시행하였고 메타콜린은 0.625 mg/ml부터 농도를 높여 가면서 흡입하도록 하였다. 흡입 방법은 압축기에 용량계(dosimeter, De Vilbiss, USA)를 연결하여 잔기량(residual volume)에서부터 노력성 폐활량(forced vital capacity)까지 5회 흡입하였으며 30초와 90초 경과 후 폐기능을 측정하였다. 각 농도에서 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 20% 이상 감소하면 검사를 중지하였다. 양성 판정은 PC<sub>20</sub>≤16 mg/mL로 정의하였다.

### 2. 통계 분석

검사 자료에 대해 연속 변수에 대한 단순 비교는 t-검정 또는 Mann-Whitney 검정을 시행하였고, 명목 변수는 카이스퀘어검정으로 분석하였다. 상관 관계 검증은 선형회귀 분석을 시행하였다. 통계분석은 SPSS version 12.0 (Chicago, IL, USA) 통계 처리 프로그램을 이용하였고, p 값이 0.05미만인 경우를 통계적으로 의미가 있는 차이로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 임상적 특징

총 78명의 대상 환자에서 28명(36%)이 양성 반응을 보였으며 PC<sub>20</sub>값은 3.29±2.53 mg/mL이었다.

### 2. 임상적 지표, 기저 폐기능과 기관지 유발검사와의 연관성

기관지 유발검사(MBPT) 양성 여부에 따라 임상적 지표와 기저 폐기능을 분석하였다 (Table 1). 양성 반응을 보였던 대상 환자들의 연령이 음성 반응 환자들에 비해 높았다. FVC 및 FEV<sub>1</sub>은 MBPT 양성 유무에 따라 유의한 차이가 없었다. 기저 폐기능 검사에서 MBPT 양성 반응을 보인 환자들에서 FEF<sub>25-75</sub>가 예측치의 평균 69.1%으로 음성 반응 환자들의 77.5%보다 낮았다(p=0.05). FEV<sub>1</sub>/FVC비는 MBPT 양성 반응군에서 평균 93.8%로 음성 반응군 97.3%보다 낮았다(p=0.03). FEF<sub>25-75</sub>/FVC는 MBPT 양성 반응군에서 0.75로 음성 반응군 0.83보다 낮았으나 유의한 차이는 없었다(p=0.08). 또한, 기저 FEF<sub>25-75</sub> 예측치와 MBPT 양성인 PC<sub>20</sub>값을 비교하였을 때 통계적인 상관성은 없었다(r<sup>2</sup>=0.014, p=0.52)(Fig 1).

Table 1. Demographics and baseline spirometric values stratified by positive and negative methacholine challenges.

|                                | MBPT positive<br>(n=28) | MBPT negative<br>(n=50) | p value |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Age (years)                    | 32 ± 16                 | 42 ± 15                 | <0.05   |
| Gender (M/F)                   | 13 / 15                 | 22 / 28                 | 0.84    |
| Baseline spirometry            |                         |                         |         |
| FVC (% pred)                   | 95.8 ± 10.1             | 94.2 ± 7.8              | 0.43    |
| FEV <sub>1</sub> (% pred)      | 89.3 ± 5.1              | 91.3 ± 5.0              | 0.10    |
| FEF <sub>25-75</sub> (% pred)  | 69.1 ± 14.0             | 77.5 ± 20.0             | 0.05    |
| FEV <sub>1</sub> /FVC (% pred) | 93.8 ± 7.3              | 97.3 ± 6.7              | 0.03    |
| FEF <sub>25-75</sub> /FVC      | 0.7 ± 0.2               | 0.8 ± 0.2               | 0.08    |

Values are mean±SD

MBPT : methacholine bronchial provocation test

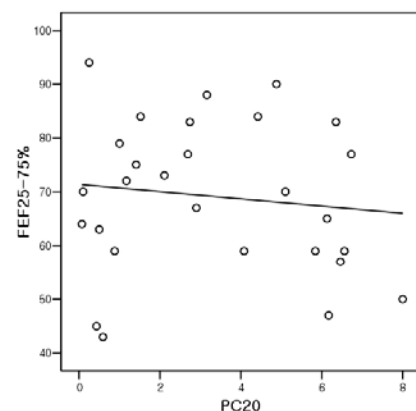


Fig 1. Comparison of the baseline FEF<sub>25-75</sub> %predicted and the PC<sub>20</sub> for FEV<sub>1</sub> in the MBPT-positive patients(r<sup>2</sup>=0.014, p=0.52).

## 고 찰

FEF<sub>25-75</sub>는 전통적으로 폐활량 곡선의 노력 비의존적 부위를 분리하여 소기도 폐쇄 존재를 확인할 수 있는 값이다.<sup>7)</sup> 소기도에서 기류 제한과 연관된 가장 초기의 변화는 노력성 폐활량 곡선에서 그 값이 작아지는 것으로 알려져 있다. 비록 정상 범위값이 넓지만 FEF<sub>25-75</sub>는 말초 소기도에서 중요한 초기 염증 지표가 되고 있다. 그러므로, FEF<sub>25-75</sub>는 천식 환자에서 기관지 과민반응을 확인하는데 중요한 요소가 될 수 있음을 의미한다.

이번 연구에서는 MBPT 양성과 음성 반응 군 사이에 기저 폐활량 검사 시 FEF<sub>25-75</sub>값의 유의한 차이가 있음을 알 수 있었다. 이는 정상 FEV<sub>1</sub>값을 가진 환자들에게서 MBPT의 양성 반응 예측을 FEF<sub>25-75</sub>를 통해 추정할 수 있음을 제시하였다. Cirillo 등<sup>5)</sup>은 기저 FEV<sub>1</sub>과 FEF<sub>25-75</sub>의 예측치에 대한 비율의 차이가 20이상인지는 그 비율이 1.24배 이상이면 경증이하와 중등증이상의 기도과민성 감별력이 높았다고 보고하였고, Drewek 등<sup>8)</sup>은 기도 과민 반응 양성을 보인 대상자가 음성 반응자에 비해 FEF<sub>25-75</sub> 감소가 빠르고 심하였음을 증명하였다. 이 때, 그 민감도가 63%, 특이도가 71%를 보였다. 따라서, 천식이 의심은 되지만 기본 폐활량 검사에서 FEV<sub>1</sub>값이 정상일 때 기저 FEF<sub>25-75</sub>와 유발 검사시의 FEF<sub>25-75</sub>감소 정도를 고려할 필요가 있겠다.

운동 유발 천식에서도 FEF<sub>25-75</sub>가 유용한 지표가 될 수 있는데 한 연구에서는 FEV<sub>1</sub>값의 변화에 기초하여 정의 내리고 있는 기준을 운동 후 FEF<sub>25-75</sub>값의 변화로 평가할 때 더 우수한 결과를 보여 주었다.<sup>9)</sup> 또 다른 연구에서는 경증의 소아천식 환자에서 FEV<sub>1</sub>값의 유의한 변화가 없을 때 FEF<sub>25-75</sub>가 감소할 수 있음을 보고하였다.<sup>10)</sup> 따라서, 한 가지 이상의 기류 용량 변수는 기도 과민반응을 확인하는데 도움을 줄 수 있음을 의미한다.

이번 연구에서 FEF<sub>25-75</sub>와 PC<sub>20</sub>값은 유의한 양의 상관관계는 없었다. 이는 Alberts 등의 연구 결과와도 부합된다.<sup>4)</sup> 이러한 결과에 대한 분명한 이유는 알 수 없으나 기도 과민반응의 중증도는 대기도의 수축에 더 민감한 지표일 가능성이 높으므로 상대적인 말초 소기도 장애를 의미하는 FEF<sub>25-75</sub>에는 큰 영향을 받지 못할 수 있다.

한편, FEF<sub>25-75</sub>/FVC와 기도반응성과의 관계에 대한 몇 가지 연구들이 있으며 Litonjuna 등<sup>11)</sup>은 이 비율이 기도 과민성 중증도와 음의 상관관계를 가진다는 보고하였고, Parker 등<sup>12)</sup>은 이 수치가 FEV<sub>1</sub>보다 기도반응성을 더 강

하게 반영한다는 것을 확인하였다. 이러한 결과는 폐 크기에 대한 기도 크기가 기도의 절대적인 크기에 비해 기도 반응성 결정에 더 중요한 요인이 된다는 것을 의미한다. 이번 연구에서는 두 변수의 유의한 상관관계가 없었는데 이는 대상 환자의 수가 적었기 때문인 것으로 보인다.

이번 연구의 제한점은 후향적인 연구였고 대상 환자의 수가 통계적인 의미를 보이기에 적었다. 또한, FEF<sub>25-75</sub>이 정상인에서도 편차가 심하여 표준화하기에 어려움이 있으며 이번 연구에서도 두 군에서 의미 있는 차이는 있었지만 동일 군내에서도 편차가 높았다. 이런 한계점으로 인해 ROC곡선을 통해 MBPT 양성 여부를 추정할 수 있는 FEF<sub>25-75</sub>값의 적절한 cut-off value를 결정하기가 힘들었다.

## 결 론

FEF<sub>25-75</sub>는 기관지 유발검사의 양성 판정을 예측할 수 있는 주요 매개 변수가 될 수 있다. 이는 기관지 유발검사를 시행하기 힘든 상황에서 도움을 줄 수 있는 표지자가 될 수 있다. 또한, 기관지 유발 검사에서 FEV<sub>1</sub>의 유의한 감소가 없으나 천식의 가능성이 높을 때 FEF<sub>25-75</sub>이 진단에 도움이 될 수 있겠다. 향후 FEF<sub>25-75</sub>의 유용성을 충분히 검증하기 위해 전향적인 연구의 시행이 필요하겠다.

## 참고문헌

- 1) Eric D Bateman (Chair) : Global Strategy for asthma management and prevention. GINA 2008
- 2) Birnbaum S, Barreiro TJ : Methacholine challenge testing : indentifying its diagnostic role, testing, coding, and reimbursement. Chest 131:1932-1935, 2007
- 3) American Thoracic Society : Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. Am J Respir Crit Care Med 161:309-329, 2000
- 4) Alberts M, Ferris MC, Brooks SM, Goldman AL : The FEF<sub>25-75</sub> and the clinical diagnosis of asthma. Ann Allergy 105:1082-1088, 1994
- 5) Cirillo I, Klersy C, Marseglia GL, Vizzecaro A, Pallestrini E, Tosca M, Ciprandi G : Role of FEF<sub>25-75</sub> as a predictor of bronchial hyperreactivity in allergic patients. Ann Allergy

- Asthma Immunol 96: 692-700, 2006
- 6) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, McLean JA, Rosenthal RR, Sheffer AL, Spector SL, Townley RG : Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. J Allergy Clin Immunol 56:323-327, 1975
  - 7) Becklake M, Caroi RO : Lung function testing : selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 144: 1202-1208, 1991
  - 8) Drewek R, Garber E, Stancic S, Simpson P, Nugent M, Gershon W : The FEF<sub>25-75</sub> and it's a predictor of methacholine responsiveness in children. J Asthma 46:375-381, 2009
  - 9) Soferman R, Spierer Z, Topilsky M : Small airway responsiveness to exercise as an objective measure of exercise induced asthma in children. Pediatr Asthma Allergy Immunol 16:77-84, 2003
  - 10) Fonsaca-Guedes CHF, Cabral ALB, Martins MA : Exercise induced bronchospasm in children : comparison of FEV<sub>1</sub> and FEF<sub>25-75</sub> responses. Pediatr Pulmonol 36:49-54, 2003
  - 11) Litonjua AA, Sparrow D, Weiss ST : The FEF<sub>25-75</sub>/FVC ratio is associated with methacholine airway responsiveness. Am J Respir Crit Care Med 159:1574-9, 1999
  - 12) Parker AL, Abu-Hijleh M, McCool FD : Ratio between forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FVC is a determinant of airway reactivity and sensitivity to methacholine. Chest 124:63-9, 2003