

# 학동기 및 청소년 천식 소아들의 임상 양상과 천명 시작 시기와의 관련성

장광천<sup>1</sup>, 심정연<sup>2</sup>, 안영민<sup>3</sup>, 정진아<sup>4</sup>, 김성원<sup>5</sup>, 정혜리<sup>6</sup>; 대한 소아알레르기 호흡기학회, 학동기 청소년 천식 연구회\*

<sup>1</sup>국민건강보험공단 일산병원 소아청소년과, <sup>2</sup>강북삼성병원 소아청소년과, <sup>3</sup>을지병원 소아청소년과, <sup>4</sup>동아대학교병원 소아청소년과, <sup>5</sup>부산성모병원 소아청소년과, <sup>6</sup>대구가톨릭대학교병원 소아청소년과

## Clinical characteristics related to onset age of wheeze in school-age children and adolescents with asthma

Gwang Cheon Jang<sup>1</sup>, Jung Yeon Shim<sup>2</sup>, Young Min Ahn<sup>3</sup>, Jin-A Jung<sup>4</sup>, Sung Won Kim<sup>5</sup>, Hai Lee Chung<sup>6</sup>;  
The Group for the Study of Asthma in Adolescent Children\*

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, National Health Insurance Corporation Ilsan Hospital, Goyang; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Kangbuk Samsung Hospital, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, Eulji General Hospital, Eulji University School of Medicine, Seoul; <sup>4</sup>Department of Pediatrics, Dong-A Medical Center, Dong-A University College of Medicine, Busan; <sup>5</sup>Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Medical Center, Busan; <sup>6</sup>Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

**Purpose:** We aimed to investigate the clinical characteristics and their relationship with the onset age of wheeze in school-age children and adolescents with asthma.

**Methods:** Three hundred twenty-six patients, aged 6 to 19 years, diagnosed with asthma at 6 hospitals from Seoul, Gyeonggi, Daegu, and Busan were enrolled. They were categorized into 3 groups by the onset age of wheeze: group A, early onset (age < 3 years); group B, preschool onset (age 3–6 years); group C, late onset (age ≥ 6 years). Clinical characteristics including atopic sensitization, family history, combined allergic diseases, severity of asthma, and influence of asthma on daily life were examined. A history of hospitalization for early lower respiratory infection (LRI) and environmental tobacco smoking were studied and lung function tests were also performed.

**Results:** There was no difference in demographics, prevalence of atopy, combined allergic diseases, and family history of allergy between 3 groups. A history of severe LRI in early life was more common in groups A and B compared with group C. Sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* was more prevalent in groups A and B than in group C. Forced expiratory flow between 25% to 75% (FEF<sub>25%-75%</sub>) was lower in groups A and B than in group C, and methacholine PC<sub>20</sub> (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second) was lowest in group B. Significantly lower FEF<sub>25%-75%</sub> and methacholine PC<sub>20</sub> were observed in the patients who had been hospitalized with LRI in early life.

**Conclusion:** Our study shows significant difference in lung function and atopic sensitization in relation to the onset age of wheeze in school-age children and adolescents with asthma, and suggests that early LRI might contribute to the development of asthma in early life. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:326-333)

**Keywords:** Asthma, Child, Adolescent

### 서론

소아에서의 천명성 질환 또는 천식은 그 양상이 매우 다양하고

복잡한 질환이다. 어린 영유아기에서 소아기, 사춘기를 거쳐 성인 이 될 때까지 소아의 면역계와 호흡기는 성장과 발육의 과정 중에 있으므로 출생 이후의 여러 가지 환경 요인들에 의해 쉽게 영향을

Correspondence to: Hai Lee Chung  <http://orcid.org/0000-0002-5364-5318>  
Department of Pediatrics, Daegu Catholic University Medical Center, Catholic University of Daegu School of Medicine, 33 Duryugongwon-ro 17-gil, Nam-gu, Daegu 42472, Korea  
Tel: +82-53-650-4245, Fax: +82-53-622-4240, E-mail: hlchung@cu.ac.kr

\*All authors of this study are members of the Group for the Study of Asthma in Adolescent Children.  
• This work was supported by Hanwha Research Grant Award from Korean Academy of Allergy and Respiratory Disease in 2010.

Received: January 8, 2015 Revised: July 6, 2015 Accepted: July 7, 2015

© 2015 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 (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

받을 수 있으며 여기에 반응하는 소아들의 선천적 요인들이 서로 다르므로 소아 천식에서는 다양한 임상 양상들이 관찰될 수 있다.<sup>1,2)</sup> 소아 천식의 자연 경과를 조사하였던 지금까지의 여러 연구들에서 영유아 시기에 발생하는 잦은 천명성 질환은 나중에 발생하는 소아 천식의 중요한 위험 인자가 된다고 보고하였다.<sup>3-5)</sup>

학동기를 지나 청소년기까지의 시기는 생리적 변화와 신체적인 성숙이 매우 빠르게 진행되는 시기이며 이러한 변화는 천식의 자연 경과에 영향을 미칠 수 있다. 영유아기의 잦은 천명으로 인해 소아 천식으로 진단을 받게 되는 많은 소아들이 이 시기를 지나면서 증상이 소실되는 양상을 보이지만 일부에서는 지속되면서 성인 천식으로 이행하게 된다.<sup>6-8)</sup> 이 시기에서의 소아 천식 유병률은 International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) 설문지를 이용하여 시행한 2011년 국내 조사에서 초등학생 10.3%, 중학생 8.3%로 보고된 바 있다.<sup>9)</sup>

이전에 보고되었던 Avon Longitudinal Study of Parents And Children (ALSPAC) 연구와 Dutch Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) 코호트 연구들<sup>10)</sup>에서는 출생 이후 천명의 발생 유무와 천명의 발생이 증가하는 연령 및 경과를 전향적으로 조사하였고 그 양상에 따라 이후의 폐기능 및 예후에 차이를 보인다는 결과를 보고한 바 있다. 그러나 우리나라에서는 아직 소아들을 천명의 시작 연령에 따라 구분하여 임상적 특성을 조사한 연구들이 많지 않다.

본 연구에서는 서울, 경기, 대구, 부산에 위치한 6곳의 종합병원들에서 6세 이상의 학동기 및 사춘기 연령에서 천식으로 진단받은 소아들에서 영유아기의 하기도 감염의 병력, 체질량지수(body mass index, BMI), 흡연 환경, 알레르겐 감작 유무와 감작된 알레르겐의 종류, 알레르기 가족력, 다른 알레르기 질환의 동반 유무, 혈청 총 IgE 측정치, 진단 당시 천식의 중증도, 폐기능검사 소견, 학교 및 일상 생활과 야외 활동 등을 조사하였다. 그리고 천식 소아들을 천명이 시작된 시기에 따라 3세 이전, 3세 이후 6세 이전의 학동 전기 및 6세 이후에 시작된 세 군으로 구분하였으며 임상적 특성의 차이를 보이는지 조사하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구에는 서울, 경기, 대구, 부산에 위치한 6곳의 종합병원들에서 6세 이상의 학동기 및 사춘기 연령에서 천식으로 진단받은 소아들 중 ISAAC 설문 조사서를 이용하여 6세 이전의 천명 발생 유무와 천명의 시작 시기를 후향적으로 조사할 수 있었던 326명이 포함되었으며, 이들을 천명의 시작 시기에 따라 구분하였다. 폐기능 검사를 시행하여 천식을 진단할 수 있는 연령인 6세를 기준으로 하여 6세 이전에 천명이 발생하고 지속되어 천식으로 진단받은 소아

들을 세기관지염과 같은 바이러스 감염의 영향이 보다 뚜렷한 3세 이전에 천명이 시작된 군(A군)과 3세에서 6세 사이에 시작된 군(B군)으로 구분하였고, 6세 이후에 천명이 시작되어 천식으로 진단받은 군(C군)과 함께 모두 세 군의 천식군을 정의하였다.

알레르기 질환의 가족력과 다른 알레르기 질환의 동반 유무 및 양상 등은 ISAAC 설문 조사서를 이용하며 조사하였으며 본 연구에 참여한 연구자들이 함께 제작한 별도의 설문지를 이용하여 천식 소아들을 대상으로 직접 또는 간접 흡연 유무, 본인들이 느끼는 스트레스 정도, 학교 및 일상 생활에 미치는 천식의 영향, 야외 신체 활동의 양상 등을 조사하였다. 흡연 환경에 대한 질문은, (1) 본인이나 가족 중 흡연자가 전혀 없다. (2) 가족 중 담배를 피우는 사람이 있다. (3) 본인이 있는 곳에서도 피운다. (4) 본인이 피운 적 있다. (5) 본인은 피우지 않지만 피우는 친구들이 있다 등의 항목으로 조사하였다. 천식 소아들이 평소에 느끼는 스트레스의 정도는, (1) 전혀 안 느낀다. (2) 가끔 느낀다. (3) 자주 느낀다. (4) 거의 매일 느낀다 등의 항목으로 조사하였고 학교 및 일상 생활에 미치는 천식의 영향은, (1) 천식으로 인해 학교/학원 결석한 적이 있다. (2) 천식 증상이 공부에 방해가 된다. (3) 천식 증상으로 인해 아파서 시험을 못 친 적이 있다. (4) 천식 증상으로 인해 휴가를 갈 수 없었다. (5) 천식 증상으로 인해 속상하거나 슬픈 적이 있다 등으로 나누어 질문하였다. 신체 활동과 관련된 질문은, 일주일 동안의 야외 신체 활동 정도를 (1) 매일 한다. (2) 주중에 2-3회 한다. (3) 주말에만 한다. (4) 전혀 하지 않는다 등으로 구분하였고, 활동 시간을 (1) 1시간 미만, (2) 1-2시간, (3) 2-3시간, (4) 3시간 이상 등으로 나누어 조사하였다. 게임과 관련된 질문은, 일주일 동안 하는 게임의 정도를 (1) 매일 한다. (2) 주중에 2-3회 한다. (3) 주말에만 한다. (4) 전혀 하지 않는다 등으로 구분하였고, 한번 할 때의 시간으로, (1) 1시간 미만, (2) 1-2시간, (3) 2-3시간, (4) 3시간 이상 등으로 나누어 조사하였다.

대상 소아들의 의무기록지를 조사하여 3세 이전 영유아기의 하기도 감염으로 인한 입원력 유무, 천식의 중증도, BMI 수치, 혈청 총 IgE, 알레르겐 감작 유무와 감작된 알레르겐의 종류, 천식 진단 후 천식 악화로 인한 입원 유무 및 입원 시기와 감작된 알레르겐과의 관련성 등을 조사하였다.

전체 대상군 중 242명(74%)에서 천식 진단 후 한 가지 이상의 증상 조절제를 사용한 치료가 시행되었으며, 사용된 조절제의 종류, 치료에 대한 순응도, 천식 조절 양상 등이 세 군 간에 차이가 있는지 이후 12개월까지의 경과를 조사하였다.

### 2. 천식과 알레르기의 진단

천식의 진단은 미국흉부학회(American Thoracic Society) 지침에 따라 최근 12개월 동안 감기와 동반되지 않은 기침이나 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 증상을 보이면서 메타콜린 기관지유발검사에서 1초간노력성호기량이 20% 감소되는 농도(provocative con-

centration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second [FEV<sub>1</sub>])가 16 mg/mL 미만이거나 기관지확장제 투여 후 1초간노력성호기량이 투여 전보다 12% 이상 증가를 보인 경우로 정의하였다. Spirometry를 이용한 폐기능검사에서 FEV<sub>1</sub>, forced expiratory flow 25%–75% (FEF<sub>25%-75%</sub>), 노력성폐활량 (forced vital capacity, FVC), 1초강제호기량과 노력성폐활량의 비 (FEV<sub>1</sub>/FVC)의 % 예측치들과 메타콜린 PC<sub>20</sub>를 함께 조사하였다.

진단 당시 대상 소아들의 천식 정도는 미국 National Asthma Education and Prevention Program guideline 2007에 의하여 경증 간헐성, 경증 지속성, 중등증 지속성, 중증 지속성의 4 단계로 분류하였고 세 군 간 빈도의 차이가 있는지 조사하였다. 천식 조절제 사용에 대한 효과는 Global Initiative for Asthma guideline 2012에 의하여 조절, 부분 조절, 조절 안 된 상태로 구분하여 세 군 간 차이가 있는지 조사하였으며 진단 후 3개월 동안의 충분한 조절제 치료에도 불구하고 증상이 조절되지 않았던 경우를 난치성 천식(difficult asthma)으로 정의하였다.

알레르겐 감작은 최소한 1개 이상의 알레르겐에 대해 0.35 kU/L 이상의 특이 IgE 항체를 가지고 있거나 알레르기 피부시험(skin prick test)에서 1개 이상의 양성반응을 보인 경우로 하였다. 알레르기 피부시험의 경우 히스타민에 대해 3 mm 이상, 음성 대조액에 대해 음성반응을 보이면서 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 히스타민에 대한 팽진 크기 이상인 경우를(allergen/histamine ratio ≥ 1) 양성으로 판정하였다. 특이 IgE 항체검사는 연구에 참여한 병원들에서 이미 사용하고 있었던 방법으로 각각 시행하였으며(ImmunoCAP, Phadia AB, Uppsala, Sweden or Polycheck Allergy, Biocheck Corp., Munster, Germany), 알레르기 피부시험도 동일한 방법으로 진행되었다(Allergopharma, Reinbeck, Germany).

본 연구에 참여한 6개 병원의 연구자들이 각 병원의 임상심사위원회(Institutional Review Board, IRB)에 설문지 내용 및 연구 방법에 대한 심의를 신청하였고 승인 후 연구를 진행하였다(IRB No. 대구가톨릭대학교병원: CR-10-091-RES-01-R, 동아대학교병원: 11-14, 을지대학교병원: 10.12.31.11.02, 성균관대학교 강북삼성병원: KBC11063, 부산성모병원: BSM 2011-06, 국민건강보험공단 일산병원: SUYON 2011-026).

### 3. 통계 방법

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 이용하였다. 천명 시작 시기에 의해 구분한 세 군 간 측정치들은 평균과 표준 편차 또는 중앙값과 interquartile range로 나타내었으며, 세 군 간 비교는 측정치들의 정규 분포 여부에 따라 analysis of variance 또는 비모수적 검정으로 Kruskal-Wallis test를 이용하여 분석하였다. 세 군 간 빈도 분석을 위해서는 chi-square 검정을 이용하여 차이가 있는지 확인하였고 유의한 차이가 있는

경우 각각의 두 군 간 비교를 다시 시행하여 어느 군 간에 차이가 있는지 조사하여 이를 Table에 표시하였다.  $P < 0.05$ 를 통계학적으로 유의한 것으로 보았다.

## 결 과

### 1. 대상군의 임상적 특성

전체 소아 천식군 326명에서 천식 진단 당시의 평균 연령은 10.6 ± 3.1세(6–19세)였고 남아는 211명(65%)으로 조사되었다. 이 중 A군은 69명(21%), 2군은 76명(23%), 그리고 C군은 181명(56%)으로 조사되었으며 전체 대상군의 특성은 Table 1에 제시하였다.

천식 소아들을 천명의 시작 연령에 따라 구분한 세 군의 임상적 특성을 비교한 결과는 Table 2에 제시하였다. 난치성 천식의 소견을 보였던 소아들은 모두 9명(3%)으로 조사되었고 A군과 B군에서 각각 C군과 비교하여 의미 있게 높은 빈도를 보였다(각각  $P = 0.03$

**Table 1.** Clinical characteristics of asthmatic children (n = 326)

Characteristic	Value
Age (yr)	10.6 ± 3.1 (6–19)
6–12	254 (78)
13–19	72 (22)
Male sex	211/326 (65)
6–12 yr	168/254 (66)
13–19 yr	43/72 (60)
Asthma was diagnosed	
At outpatient clinic	288 (88)
During convalescence after admission	38 (12)
Wheezing began	
Group A, < 3 yr	69 (21)
Group B, ≥ 3, < 6 yr	76 (23)
Group C, ≥ 6 yr	181 (56)
Atopic patients	291 (89)
Parental allergic disease	243 (75)
Combined allergic disease	
Allergic rhinitis	211 (65)
Atopic dermatitis	159 (49)
Food allergy	61 (19)
Comorbid conditions	
Rhinosinusitis	98 (30)
Throat clearing	18 (6)
Frequent deep breaths or hyperventilation	9 (3)
Vocal cord dysfunction	1 (0.3)
Admission with LRI < 3 yr	90 (28)
Exposure to tobacco smoking	166/306 (54)
Indirect	159/166 (96)
Direct	7/166 (4)

Values are presented as mean ± standard deviation (range) or number (%). LRI, lower respiratory infection.

and  $P=0.003$ ).

**2. 세 군 간 하기도 감염 병력 및 흡연 환경 노출의 비교**

3세 이전에 세기관지염 또는 폐렴 등의 하기도 감염으로 인해 입원 치료하였던 병력이 있었던 경우는 전체 대상군 중 90명(28%)이었으며(Table 1), A군과 B군에서 각각 C군에 비해 유의하게 높은 양상을 보였다(각각  $P=0.0001$ ) (Table 2).

천식 소아 본인들을 대상으로 한 설문지 조사에서 306명(93.9%)이 설문에 응답하였고, 이 중 166명(54%)에서 흡연 환경에 노출되어 있는 것으로 조사되었으며 이들 중 7명(4%)이 직접 흡연의 경험이 있다고 대답하였다(Table 1).

세 군 간 흡연 환경 노출 빈도를 비교한 결과에서는 1군에서 2군과 3군에 비해 통계적으로 유의하지는 않았으나 흡연 환경에 노출

된 빈도가 높은 경향을 보였다(각각  $P=0.09, P=0.05$ ) (Table 2).

**3. 세 군 간 감작된 알레르겐 종류의 비교**

혈청 총 IgE 측정치의 중앙값은 세 군 간 유의한 차이가 없었다(Table 1). 감작된 알레르겐의 종류를 집먼지진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), 수목 화분, 잔디 화분, 잡초 화분, 곰팡이, 식품, 애완동물 알레르겐 등으로 구분하여 각각의 알레르겐에 의한 감작 정도가 세 군 간에 차이가 있는지 조사하였다. *D. farinae*는 A, B군에서 C군에 비해 유의하게 높은 감작률을 보였으며( $P=0.001$ ) 수목 화분은 B군에서 C군에 비해 유의하게 낮은 감작률을 나타내었다( $P=0.001$ ) (Table 3).

입원력이 있었던 소아들의 경우 입원하였던 계절과 각각의 알레르겐 감작과의 관련성은 본 연구에서는 관찰되지 않았다(data not

**Table 2.** Clinical characteristics of three asthma groups

Characteristic	Group A (n=69)	Group B (n=76)	Group C (n=181)	P-value
Age (yr)	10.5±2.9	9.6±2.7	11.0±3.2	0.09
Male sex	46 (67)	50 (66)	115 (64)	0.75
Atopic patients	62 (90)	72 (95)	157 (84)	0.12
Severity of asthma				0.08
Mild intermittent	20/62 (32)	12/68 (18)	60/153 (39)	
Mild persistent	24/62 (39)	27/68 (40)	52/153 (34)	
Moderate persistent	16/62 (42)	25/68 (38)	35/153 (23)	
Severe persistent	2/62 (13)	4/68 (6)	6/153 (4)	
Combined allergic disease				
Allergic rhinitis	46 (67)	50 (66)	115 (64)	0.82
Atopic dermatitis	39 (57)	41 (54)	79 (44)	0.21
Food allergy	15 (22)	18 (24)	28 (16)	0.34
Comorbid rhinosinusitis	16 (23)	38 (50)	44 (24)	0.001*
Parental allergic disease	53 (77)	58 (76)	132 (73)	0.85
Total serum IgE (IU/mL)	312 (138.5–720.8)	299 (133.5–776.5)	320 (156.5–783.5)	0.99
Admission with LRI < 3 yr	32 (46)	30 (40)	28 (16)	0.0001 <sup>†</sup> , 0.0001 <sup>‡</sup>
Exposure to tobacco smoking	42/65 (65)	37/73 (51)	87/168 (51)	0.09*, 0.05 <sup>†</sup>
Difficult asthma	3 (4)	5 (7)	1 (0.6)	0.03 <sup>†</sup> , 0.003 <sup>‡</sup>

Values are presented as mean ± standard deviation (range), number (%), or median (interquartile range). LRI, lower respiratory infection; group A, early onset (age < 3 yr); group B, preschool onset (age 3–6 yr); group C, late onset (age ≥ 6 yr). \*Group A vs. group B. <sup>†</sup>Group A vs. group C. <sup>‡</sup>Group B vs. group C.

**Table 3.** Sensitization to allergens in three asthma groups

Group	<i>D. farinae</i>	<i>D. pteronyssinus</i>	Tree pollen	Grass pollen	Weed pollen	Mold pollen	Food allergen	Pet allergen	Multiple sensitization
A	54/69 (78)	45/59 (76)	18/69 (26)	7/69 (10)	13/69 (19)	10/69 (10)	7/69 (10)	20/69 (29)	16/69 (23)
B	63/76 (83)	54/65 (83)	9/76 (12)	4/76 (5)	14/76 (18)	12/76 (16)	10/76 (13)	10/76 (32)	21/76 (28)
C	146/181 (81)	59/165 (36)	55/181 (30)	13/181 (7)	34/181 (19)	26/181 (14)	11/181 (6)	11/181 (31)	58/181 (32)
P-value	0.78	0.001*	0.001 <sup>†</sup>	0.53	0.85	0.75	0.16	0.42	0.37

Values are presented as number (%). *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*; *D. pteronyssinus*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; group A, early onset (age < 3 yr); group B, preschool onset (age 3–6 yr); group C, late onset (age ≥ 6 yr). \*Groups A, B vs. group C. <sup>†</sup>Group B vs. group C.

shown).

4. 폐기능검사 소견

FEV<sub>1</sub> %예측치의 평균은 세 군 간 차이가 없었으나, FEF<sub>25%-75%</sub> % 예측치의 평균은 A군과 B군에서 각각 C군과 비교하여 유의하게 낮았다(각각 P = 0.04, P = 0.002). FVC와 FEV<sub>1</sub>/FVC %예측치는 세 군 간 차이가 없었다. 메타콜린 PC<sub>20</sub>의 측정치는 logPC<sub>20</sub>값을 구하여 세 군 간 비교하였으며 A군에서 C군에 비해 통계적으로 유의한 정도에 이르지는 않았으나 낮았고(P = 0.05), B군에서는 유의하게 낮았다(P = 0.02) (Table 4).

3세 이전에 세기관지염 또는 폐렴 등의 하기도 감염으로 인해 입원하였던 병력이 있었던 군과 없었던 군 간의 비교에서 FEF<sub>25%-75%</sub> % 예측치는 입원력이 있었던 군에서 유의하게 낮았으나(P = 0.03), FEV<sub>1</sub>, FVC, FEV<sub>1</sub>/FVC 등의 %예측치의 평균은 두 군 간 차이가 없었다. LogPC<sub>20</sub>값도 입원력이 있었던 군에서 유의하게 낮은 양상을 보였다(P = 0.01) (Table 4).

5. 천식과 일상 생활과의 관련성

일상 생활에 미치는 천식의 영향과 관련된 설문지 항목에 대해서 전체 천식군 326명 중 306명(A군, 65명; B군, 73명; C군, 168명)이 대답하였다.

스트레스와 관련된 설문지 항목에 대하여 질문에 대답한 306명 중 가끔 받는다고 한 경우는 179명, 매일 받고 있다고 한 경우는 89명으로 268명(88%)의 소아들이 스트레스를 받고 있다고 대답하였다. 그러나 세 군 간 비교했을 때 유의한 차이를 보이지는 않았다 (Table 5).

천식으로 인해 학교 생활에 지장을 받는다고 대답한 경우는 306명 중 197명(64%)에 해당하였으나 세 군 간 비교에서 차이는 없었으며, 휴가와 같은 일상 생활이나 감정적인 면에 미치는 영향이 있다고 대답한 경우는 306명 중 78명(25%)으로 조사되었으나 역시 세 군 간 차이는 없었다(Table 5).

아외 신체 활동 정도는 전혀 하지 않는다고 대답한 경우가 A군과 B군에서 C군에 비해 높았으며, 반면에 매일 한다고 대답한 빈도는 C군에서 A, B군에 비해 높았다(Table 5).

Table 4. Lung function parameters in relation to onset age of wheeze and early LRI

Parameter	FEV <sub>1</sub> (%predicted)	FEF <sub>25%-75%</sub> (%predicted)	FVC (%predicted)	FEV <sub>1</sub> /FVC (%predicted)	PC <sub>20</sub> (mg/mL)
Group A	91.5 ± 14.7	72.6 ± 23.5	95.2 ± 10.9	86.6 ± 12.4	2.6 (1.2–8.9)
Group B	87.1 ± 15.8	67.9 ± 24.7	92.8 ± 14.0	86.6 ± 10.5	1.8 (1.0–7.7)
Group C	91.9 ± 17.3	82.6 ± 7.3	95.0 ± 14.2	88.7 ± 11.3	4.8 (1.4–16)
P-value	0.18	0.04*, 0.002 <sup>†</sup>	0.56	0.37	0.05*, 0.02 <sup>†</sup>
Admission with LRI < 3 yr					
Yes	89.5 ± 17.8	71.4 ± 27.3	92.9 ± 13.6	85.9 ± 10.7	1.8 (1.5–13.1)
No	91.6 ± 16.0	79.7 ± 26.2	95.3 ± 13.5	87.9 ± 13.1	4.0 (0.8–15.4)
P-value	0.48	0.03	0.62	0.12	0.01

Values are presented as mean ± standard deviation or median (interquartile range). LogPC<sub>20</sub> was compared among patient groups. LRI, lower respiratory infection; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; FEF<sub>25%-75%</sub>, forced expiratory flow 25%–75%; FVC, forced vital capacity; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; group A, early onset (age < 3 yr); group B, preschool onset (age 3–6 yr); group C, late onset (age ≥ 6 yr). \*Group A vs. group C. <sup>†</sup>Group B vs. group C.

Table 5. Influence of asthma on daily life in three asthma groups

Influence of asthma	Group A (n = 65)	Group B (n = 73)	Group C (n = 168)	P-value
Experience stress	61 (94)	60 (82)	147 (88)	0.1
School disturbance	42 (64)	49 (67)	106 (63)	0.8
Leisure/emotion disturbance	18 (28)	27 (27)	33 (20)	0.3
Outdoor activity				
Everyday	29 (45)	29 (40)	98 (58)	0.08*, 0.01 <sup>†</sup>
Sometimes	26 (40)	31 (42)	58 (35)	0.7
Never	9 (14)	13 (18)	12 (7)	0.1*, 0.02 <sup>†</sup>

Values are presented as number (%). Group A, early onset (age < 3 yr); group B, preschool onset (age 3–6 yr); group C, late onset (age ≥ 6 yr). \*Group A vs. group C. <sup>†</sup>Group B vs. group C.

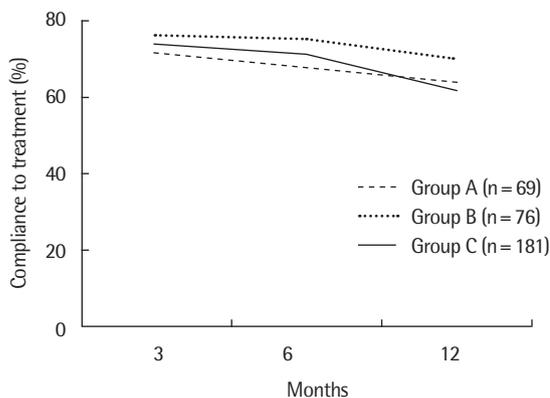


Fig. 1. Compliance to treatment in three asthma groups. Group A, early onset (age < 3 yr); group B, preschool onset (age 3–6 yr); group C, late onset (age ≥ 6 yr).

## 6. 진단 후 치료 및 경과

한 가지 이상의 증상 조절제를 사용하여 최소 3 개월 이상 치료 하였던 환자들의 수는 A군 50명(72%), B군 58명(76%), C군 133명(74%)으로 세 군 간 차이는 없었다. 6개월 후에 세 군 모두에서 사용이 감소하였고(A군, 68%; B군, 75%; C군, 71%), 12개월 후에는 조금 더 감소하는 양상이 관찰되었으나(A군, 64%; B군, 70%; C군, 62%) 세 군 간 유의한 차이는 없었다(Fig. 1).

진단 후 조절제 치료를 시작하였던 242명 중 156명(64%)에서 흡입 스테로이드제를 단독 또는 병합 사용하였고 류코트리엔 조절제를 단독 사용하였던 경우는 86명(36%)으로 조사되었다. 사용하였던 조절제의 종류는 세 군 간 차이가 없었으며 단독 또는 병합 치료로써 흡입 스테로이드를 사용하였던 빈도도 세 군 간 차이가 없었다(data not shown).

조절제 사용 후 3개월, 6개월, 12개월에 조사된 천식 조절 양상은 세 군 간 유의한 차이가 없었다(data not shown).

## 고 찰

본 연구에서는 6세 이상의 학동기 및 청소년 연령에서 천식으로 진단받은 소아들을 대상으로 임상 양상을 관찰하였으며 특히 천명이 시작된 연령에 따라 세 군으로 구분하여 차이가 있는지 조사하였다.

대상군의 연령별 분포는 초등학교에 해당하는 7-12세의 비율이 78%, 청소년에 해당하는 13-19세의 비율이 22%로 건강보험자료에 따른 유행률과 유사한 양상을 보였다. 성별 분포에서는 세 군 모두 남아의 비율이 높았고, 17세 이후에서는 여아의 비율이 높아지는 경향을 보여 다른 연구들<sup>11,12)</sup>에서와 같은 양상이 관찰되었으나 청소년 천식군의 수가 상대적으로 적어 앞으로 더 많은 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하다고 생각된다.

알레르기비염은 천식 환자의 70%~80%에서 동반되는 것으로 보고되어 있으며 본 연구의 대상군에서도 65%에서 동반이 관찰되었다. 소아 천식에서 비부비동염의 동반 빈도에 대해서는 아직 보고가 없으나 성인에서는 35%로 보고된 바 있다.<sup>13)</sup> 본 연구에서는 30%에서 관찰되어 유사한 양상을 보였으며, B군에서 38명(50%)으로 A군(16명, 23%)과 C군(44명, 24%)에 비해 유의하게 높은 양상이 관찰되었다. B군은 3-6세에 천식 증상이 시작된 소아들로서 이 시기는 소아에서 호흡기의 세균성 감염의 빈도가 증가하기 시작하는 시기이므로<sup>14)</sup> 이와의 관련을 생각해 볼 수 있을 것으로 본다. 성인에서 조사된 바로는 16세 이후에 천식이 시작된 환자들에서 16세 이전에 천식이 시작되었던 환자들에 비해 비부비동염의 동반이 많다고 하였으나<sup>14)</sup> 소아 천식에서는 천식의 시작 연령과 관련된 보고는 없었다.

본 연구의 대상군에서 관찰되었던 잦은 목 고르기(throat clearing), 깊은 한숨과 빈호흡(deep breath, hyperventilation), 또는 성

대 기능 부전(vocal cord dysfunction) 등은 천식과 감별이 필요한 증상들이나 천식을 가진 소아들에서 동반하는 경우가 드물지 않다고 보고되므로<sup>15,16)</sup> 주의하여 관찰할 필요가 있다.

부모의 알레르기 질환은 소아의 천명 시작 시기와 상관없이 소아 천식 발생과 높은 관련성을 가지는 것으로 이전 연구에서 보고된 바 있으며<sup>17)</sup> 본 연구에서도 전체 대상군의 75%에서 부모가 알레르기 질환을 가진 것으로 조사되었고 세 군 간 차이는 없었다.

소아 천명의 자연 경과를 조사한 Tucson 코호트 연구에서 3세 이전에 시작된 천명이 지속되면서 나중에 천식으로 진단받게 되는 소아들은 대부분 아토피를 가지며 이들을 "persistent atopic wheezers/asthmatics"라고 분류하였다.<sup>4,17)</sup> 본 연구에서도 전체 소아들의 89%가 알레르겐에 감작되어 있었으며 그 빈도는 세 군 간 차이가 없었다. 그러나, 천명이 일찍 시작된 A군과 B군에서 C군에 비해 실내 알레르겐, 특히 *D. pteronyssinus*에 대한 감작이 유의하게 높았고 식품 알레르겐에 대한 감작이 높은 경향을 보였으며, 이 결과는 본 연구에서의 A, B군과 천명 시작 연령이 겹치는 ALSPAC 코호트에서의 intermediate 및 late-onset phenotype 및 PIAMA 코호트에서의 persistent phenotype들에서 실내 알레르겐에 대한 감작률이 높다고 보고하였던 결과들<sup>18,19)</sup>과 유사하였다. 반면 실외 항원인 나무 화분에 대한 감작률은 B군에 비해 C군에서 유의하게 높은 양상을 보였으나 A군에서는 C군과 차이가 없어 앞으로 더 많은 소아들을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이전의 한 연구에서 곰팡이 알레르겐에 감작된 16-40세 천식 환자에서 곰팡이 포자가 많이 발생하는 계절(7-10월)에 천식으로 인한 입원이 많았다고 보고한 바 있으나,<sup>20)</sup> 학동기 천식 소아들은 대개 5월과 9-10월에 천식 악화로 입원하는 횟수가 많았으며,<sup>21,22)</sup> 감작된 특정 알레르겐에 노출되고 바이러스에 감염되었을 때 천식으로 인한 입원 횟수가 의미 있게 증가한다는 보고가 있었다.<sup>23,24)</sup> 본 연구에서는 입원력이 있었던 소아들의 경우 입원하였던 계절과 각각의 알레르겐 감작과의 관련성은 관찰되지 않았다.

호흡기의 성장과 발육이 미성숙한 영유아기에 바이러스 감염에 의한 기도의 손상과 변형은 천식의 발생에 중요한 기전으로 작용하는 것으로 알려져 있다.<sup>25,26)</sup> 특히 영유아기에 심한 세기관지염으로 인해 입원하였던 소아들에서 외래에서 진료하였던 소아들에 비해 이후 소아 천식의 발생이 유의하게 높았다는 연구 결과가 보고된 바 있다.<sup>27)</sup> 본 연구에서는 천명이 일찍 시작된 A군과 B군에서 C군에 비해 3세 이전에 하기도 감염으로 인한 입원력이 유의하게 높게 관찰되었다. 비록 하기도 감염과 천식 발생과의 관련성을 전향적으로 조사하지는 못하였으나 이러한 결과는 3세 이전에 입원을 필요로 하는 심한 하기도 감염의 병력이 있었던 소아들에서 그렇지 않았던 소아들에 비해 천식 증상이 일찍 시작될 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각된다.

흡연 환경 노출 빈도는 통계적으로 유의하지는 않았으나 A군에

서 B, C군에 비해 높았다( $P=0.05, P=0.09$ ). 이전의 다른 연구들에서는 임신 중 태내 흡연, 혹은 출생 후 2년 이내 간접 흡연 노출이 소아 천식 발생과 폐기능에 영향을 미친다고 하였다.<sup>28,29</sup> 본 연구에서는 흡연 환경 노출이 언제부터 시작되었는지에 대한 조사가 함께 이루어지지 못했기 때문에 비록 본 연구의 결과에서 3세 이전에 천명이 시작되었던 A군에서 흡연 환경 노출 빈도가 높게 나타나기는 하였으나 의미 있는 결과로 해석하기는 어려울 것으로 생각되며 앞으로 이와 관련된 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

폐기능검사 소견을 보면 A군과 B군에서의 FEF<sub>25%-75%</sub> %예측치가 C군과 비교하여 저하되어 있었으며, 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값도 A군과 B군에서 C군에 비해 낮은 양상이 관찰되었다. 이러한 본 연구의 결과는 비록 조사한 방법과 천명 발생 시기를 정한 연령의 차이가 있으나 ALSPAC 및 PIAMA 코호트 연구에서 8세 이전에 천명을 경험하였던 소아들에서 그렇지 않았던 소아들에 비해 폐기능이 저하되어 있었으며 transient early wheeze군을 제외한 persistent, intermediate 및 late-onset wheeze군들에서 기도과민성이 높았다고 보고한 결과들과 유사한 것으로 생각된다.<sup>10)</sup>

본 연구에서는 3세 이전에 하기도 감염으로 인한 입원력이 있었던 군에서 없었던 군에 비해 FEF<sub>25%-75%</sub> %예측치와 메타콜린 PC<sub>20</sub> 측정치가 유의하게 낮은 양상이 관찰되었다. 이러한 결과는 영유아기의 하기도 감염이 폐기능에 미치는 영향이 학동기 이후까지 지속될 수 있다는 것을 시사하는 것으로 생각된다. 영유아기에 심한 세기관지염으로 입원한 병력이 있었던 소아들이 성인이 되어서도 대조군에 비해 폐기능이 현저히 저하되어 있음이 다른 연구들에서도 보고된 바 있다.<sup>30,31)</sup> 본 연구에서 3세 이전에 입원력이 있었던 소아들에서 관찰된 높은 기도과민성이 선천적 요인에 의한 것인지, 아니면 호흡기의 바이러스 감염과 같은 환경 요인에 의한 영향인지는 후향적 조사로는 확실하게 설명할 수는 없을 것으로 생각되며 앞으로 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

알레르기 질환이 있는 소아들은 없는 소아들에 비해 유의하게 높은 불안 증상을 보였으며, 특히 아토피피부염보다는 천식과 알레르기비염이 있었던 소아에서 유의하게 높았다는 보고가 있다.<sup>32)</sup> 청소년 천식 환자를 대상으로 한 메타 분석에서는 천식군이 정상군에 비해 우울 증상과 불안 증상이 의미 있게 높다고 보고하였으며,<sup>33)</sup> 조절되지 않는 청소년 천식군에서 정상 대조군과 조절군에 비해 신경증적 성질과 지각하는 스트레스도 의미 있게 많았다고 하였다.<sup>34)</sup> 반면 천식이 잘 조절되는 경우에는 대조군에 비해 차이가 없다는 보고도 있으므로 천식 조절 여부가 청소년 천식군의 정신 건강에 중요한 영향을 미칠 것으로 생각된다.<sup>35)</sup> 본 연구에서는 천식군을 대상으로 조사하였기에 정상 대조군과의 비교할 수는 없었지만, 전체 환자의 88%에서 스트레스를 받는다고 대답하여 높은 빈도를 보인 것으로 생각된다. 최근 청소년 천식군과 정상 대조군을 대상으로 설문조사를 통해 신체 활동 정도를 측정된 연구에서는

일상적인 신체활동에서는 차이가 없었지만, 방과 후 운동 수업과 신체 교육 수업에서는 정상 대조군이 천식군에 비해 훨씬 활동적이라는 보고가 있었다.<sup>36)</sup> 본 연구에서는 천식으로 인해 학교 생활에 지장을 받는다고 대답한 경우가 많았으며, 특히 천식 지속 기간이 길었던 A군과 B군에서 C군에 비해 야의 신체 활동 정도가 유의하게 낮음을 관찰할 수 있었다.

천식 진단 후 조절제를 사용하면서 12개월까지 경과 관찰한 결과에서 이전의 다른 보고들에서와 같이 세 군 모두 치료에 대한 순응도가 시간이 지나면서 감소하는 양상이 관찰되었고, 세 군 간 처방된 조절제의 종류나 증상 조절 정도의 차이는 관찰되지 않았다. 진단 후 3개월 동안의 충분한 조절제 사용에도 불구하고 증상이 조절되지 않아 난치성 천식으로 정의하였던 경우는 천명이 일찍 시작된 A군과 B군에서 C군에 비해 의미 있게 높은 빈도를 보였다. 이러한 결과는 이전 연구들에서 조절이 잘 되지 않는 심한 천식을 가진 소아들이 그렇지 않은 소아들에 비해 훨씬 더 어린 연령에서 천식의 진단을 받았다고 보고한 결과들과<sup>37,38)</sup> 일치하는 것으로 생각되나 본 연구에서 난치성 천식 양상을 보인 소아들의 수가 9명밖에 되지 않고 난치성 천식의 정의 기준이 이전 연구들과 차이가 있으므로 결론을 내리기엔 부족하다. 그러나 이러한 소아들을 조기에 진단하는 것이 소아 천식의 치료에서 중요한 부분들 중 하나이므로 앞으로 더 많은 소아들을 대상으로 한 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

본 연구가 가지는 제한점들은, 첫째로 후향적, 단면적 연구로서 천식 소아들에서 관찰된 여러 가지 임상 양상 및 검사 소견들이 영유아기에 시작된 천명의 지속과 소아 천식으로의 이행에 어떤 관련성을 가지는지 확실하게 알 수 없다는 것이고, 둘째로 6개 종합 병원에서 참여하였으나 대상군의 수, 특히 청소년 환자군의 수가 적어서 성인 천식으로 이행할 위험성이 높은 이 시기 소아 천식의 양상을 조사하기에 부족하였다. 또한, 진단 이후 경과 관찰 기간이 12개월밖에 되지 않아 현재 세 군 간에 관찰된 폐기능검사 소견의 차이가 지속적인 것인지 알 수 없으므로 장기적인 경과 관찰과 반복적인 검사가 필요할 것으로 본다. 그러나 이러한 제한점들에도 불구하고 본 연구의 결과는 학동기 및 청소년기의 천식 소아들에서 천명이 시작된 시기에 따라 하기도 감염의 병력, 알레르겐 감작 및 폐기능검사 소견 등에서 의미 있는 차이점들이 관찰된다는 것을 보여 주고 있으며 따라서 영유아기에 시작된 천명이 이 시기의 천식으로 이행하는 과정에 대한 지속적인 경과 관찰이 필요함을 시사한다. 또한 환경적인 요인들과 함께 천명의 지속 기간이 소아 천식의 발생과 경과에 미치는 영향에 대한 전향적인 연구가 필요하다는 것을 제시하고 있다고 생각된다.

## REFERENCES

1. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in utero

- and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 2008; 359:61-73.
2. Saglani S, Bush A. The early-life origins of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007;7:83-90.
  3. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
  4. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
  5. Beigelman A, Bacharier LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:211-6.
  6. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecsek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003;349:1414-22.
  7. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1253-8.
  8. Hyvärinen MK, Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi MO. Teenage asthma after severe early childhood wheezing: an 11-year prospective follow-up. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:316-23.
  9. Ahn K, Kim J, Kwon HJ, Chae Y, Hahm MI, Lee KJ, et al. The prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in Korean children: nationwide cross-sectional survey using complex sampling design. *J Korean Med Assoc* 2011;54:769-78.
  10. Savenije OE, Granell R, Caudri D, Koppelman GH, Smit HA, Wijga A, et al. Comparison of childhood wheezing phenotypes in 2 birth cohorts: ALSPAC and PIAMA. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:1505-12.e14.
  11. Siroux V, Curt F, Oryszczyn MP, Maccario J, Kauffmann F. Role of gender and hormone-related events on IgE, atopy, and eosinophils in the Epidemiological Study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:491-8.
  12. Osman M, Tagiyeva N, Wassall HJ, Ninan TK, Devenny AM, McNeill G, et al. Changing trends in sex specific prevalence rates for childhood asthma, eczema, and hay fever. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:60-5.
  13. Pawankar R, Zernotti ME. Rhinosinusitis in children and asthma severity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:151-3.
  14. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004;113:701-7.
  15. Matsuno O, Ono E, Takenaka R, Okubo T, Takatani K, Ueno T, et al. Asthma and sinusitis: association and implication. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:52-8.
  16. Bidat E, Sznajder M, Feramanian C, Guichoux-Treps N, Feuillet-Dassonval C, Baranes T, et al. A diagnostic questionnaire for the hyperventilation syndrome in children. *Rev Mal Respir* 2008;25:829-38.
  17. Low K, Lau KK, Holmes P, Crossett M, Vallance N, Phyland D, et al. Abnormal vocal cord function in difficult-to-treat asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:50-6.
  18. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev* 2004;5:155-61.
  19. Henderson J, Granell R, Heron J, Sherriff A, Simpson A, Woodcock A, et al. Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. *Thorax* 2008;63:974-80.
  20. Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, Neijens H, Gerritsen J, Postma D, et al. The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:55-60.
  21. O'Driscoll BR, Hopkinson LC, Denning DW. Mold sensitization is common amongst patients with severe asthma requiring multiple hospital admissions. *BMC Pulm Med* 2005;5:4.
  22. Luciano L, Lenzi J, McDonald KM, Rosa S, Damiani G, Corsello G, et al. Empirical validation of the "Pediatric Asthma Hospitalization Rate" indicator. *Ital J Pediatr* 2014;40:7.
  23. Barcala FJ, Vinas JA, Cuadrado LV, Bourdin A, Dobano JM, Takkouche B. Trends in hospital admissions due to asthma in north-west Spain from 1995 to 2007. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38:254-8.
  24. Murray CS, Poletti G, Kebabdzic T, Morris J, Woodcock A, Johnston SL, et al. Study of modifiable risk factors for asthma exacerbations: virus infection and allergen exposure increase the risk of asthma hospital admissions in children. *Thorax* 2006;61:376-82.
  25. Murray CS, Simpson A, Custovic A. Allergens, viruses, and asthma exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:99-104.
  26. Sly PD, Kusel M, Holt PG. Do early-life viral infections cause asthma? *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1202-5.
  27. Jackson DJ, Lemanske RF Jr. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:513-22, vi.
  28. Carroll KN, Wu P, Gebretsadik T, Griffin MR, Dupont WD, Mitchel EF, et al. The severity-dependent relationship of infant bronchiolitis on the risk and morbidity of early childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1055-61, 1061.e1.
  29. Pattenden S, Antova T, Neuberger M, Nikiforov B, De Sario M, Grize L, et al. Parental smoking and children's respiratory health: independent effects of prenatal and postnatal exposure. *Tob Control* 2006;15:294-301.
  30. De Sario M, Di Domenicantonio R, Corbo G, Forastiere F, Pistelli R, Rusconi F, et al. Characteristics of early transient, persistent, and late onset wheezers at 9 to 11 years of age. *J Asthma* 2006;43:633-8.
  31. Goksör E, Gustafsson PM, Alm B, Amark M, Wennergren G. Reduced airway function in early adulthood among subjects with wheezing disorder before two years of age. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:396-403.
  32. Slattery MJ, Essex MJ. Specificity in the association of anxiety, depression, and atopic disorders in a community sample of adolescents. *J Psychiatr Res* 2011;45:788-95.
  33. Lu Y, Mak KK, van Bever HP, Ng TP, Mak A, Ho RC. Prevalence of anxiety and depressive symptoms in adolescents with asthma: a meta-analysis and meta-regression. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:707-15.
  34. Lu Y, Ho R, Lim TK, Kuan WS, Goh DY, Mahadevan M, et al. Psychiatric comorbidities in Asian adolescent asthma patients and the contributions of neuroticism and perceived stress. *J Adolesc Health* 2014;55:267-75.
  35. Letitre SL, de Groot EP, Draaisma E, Brand PL. Anxiety, depression and self-esteem in children with well-controlled asthma: case-control study. *Arch Dis Child* 2014;99:744-8.
  36. Santos-Silva R, Melo C, Goncalves D, Coelho J, Carvalho F. Comparison between exercise performance in asthmatic children and healthy controls: physical activity questionnaire application. *Rev Port Pneumol* 2014;20:138-45.
  37. Guilbert TW, Bacharier LB, Fitzpatrick AM. Severe asthma in children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:489-500.
  38. Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-25.