

기관지확장제 반응 검사에서 속효성 기관지확장제 투여 용량의 차이가 소기도 반응도에 영향을 줄까?

백지현,¹ 장호민,² 전유훈,¹ 서보선,³ 이승진,³ 지혜미,³ 이경석,³ 정영호,³ 신윤희,² 한만용³

¹한림대학교 동탄성심병원 소아청소년과, ²차의과학대학교 강남차병원 소아청소년과, ³차의과학대학교 분당차병원 소아청소년과

Does the different amount of short-acting bronchodilator drugs have different effects on small airway response in bronchodilator test?

Ji Hyeon Baek,¹ Homin Jang,² You Hoon Jeon,¹ Bo Seon Seo,³ Seung Jin Lee,³ Hye Mi Jee,³ Kyung Suk Lee,³ Young-Ho Jung,³ Youn Ho Sheen,² Man Yong Han³

¹Department of Pediatrics, Hallym University Dongtan Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Hwaseong; ²Department of Pediatrics, CHA Gangnam Medical Center, CHA University, Seoul; ³Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: It is recommended to use 200 (2 puffs) or 400 (4 puffs) μ g of salbutamol in the bronchodilator response (BDR) test. We aimed to compare the difference between these 2 doses with regard to small airway dysfunction.

Methods: One hundred sixteen subjects who visited the hospital for diagnosis or follow-up of asthma were consecutively enrolled between June 1 and November 31, 2013. The subjects were randomly assigned to the BDR test at the 2 doses (200 or 400 μ g of salbutamol), with physicians blinded to the group each subject was assigned to and undertook the BDR test using the spirometry and impulse oscillometry system (IOS).

Results: A total of 116 subjects participated in this study; the mean age was 7.8 ± 3.6 years. The number of participants who were assigned to 2 and 4 puffs groups was 59 and 57, respectively. The mean age was older in the 4 puffs group than in the 2 puffs group ($P=0.008$). There were no significant difference in spirometric and oscillometric parameters between the 2 and 4 puffs groups. However, in subgroup analysis of asthmatic patients on maintenance therapy ($n=21$), there was a significant difference in relative changes in Rrs5 between the 2 and 4 puffs groups ($16.4\% \pm 9.6\%$ vs. $28.7\% \pm 8.8\%$, $P=0.035$). The forced expiratory volume of 1 second showed a significant correlation with resistance in the 2 puffs group and with reactance in the 4 puffs group.

Conclusion: There was a significant relationship between the amounts of bronchodilators administered and the small airway dysfunction in children with asthma on maintenance therapy. Further research is warranted to delineate changes in spirometric and IOS measures in accordance with the different amounts of bronchodilators administered. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:284-289)

Keywords: Asthma, Bronchodilator, Respiratory function test, Spirometry, Airway resistance

서론

기관지확장제 반응 검사(bronchodilator response test, BDR)는 천식을 진단하거나 치료 전략을 결정할 때 유용하게 활용되고 있다.¹ 기관지확장제 반응 검사는 천식 치료 약물을 일정 기간 동안 끊는 기간이 필요하다. 그 후 기본 폐기능검사를 시행하고, 속효성 기관지확장제를 흡입한 15분 후에 다시 폐기능검사를 시행하여 폐활량의 1초간노력성호기량(forced expiratory volume of 1 second,

FEV₁)의 변화량과 변화 비율로 검사의 민감도와 특이도를 계산한다.¹ 성인을 대상으로 한 연구에서는 FEV₁의 변화율이 12% 이상이고 변화량이 200 mL 이상인 경우를 기관지확장제 반응 검사의 양성 진단 기준으로 활용하고 있다.² 소아에서도 12%의 FEV₁ 변화율을 양성으로 판정하지만 이 기준을 실제 임상에 적용할 때에 위음성 결과에 대한 우려가 있다.³ 이에 대하여 최근 소아에서는 9퍼센트³ 또는 8퍼센트¹ FEV₁ 변화율이 천식 진단에 가장 좋은 민감도와 특이도를 가진 값으로 제시되었다. 이러한 진단 기준의 차이는 검

Correspondence to: Man Yong Han <http://orcid.org/0000-0002-9077-5779>
Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea
Tel: +82-31-780-6262, Fax: +82-31-780-5239, E-mail: drmesh@gmail.com
Received: February 9, 2016 Revised: May 4, 2016 Accepted: May 18, 2016

© 2016 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/4.0/>).

사 대상군의 차이 때문으로 여겨진다.

기관지확장제 반응 검사에서 속효성 기관지확장제 투여 용량은 살부타몰(salbutamol, Ventolin, Glaxo Wellcome, Burgos, Spain)의 200-400 µg (2-4회 분사)의 용량을 흡입하는 것을 추천한다.⁴ 실제, 소아를 대상으로 한 여러 연구에서 연구자들마다 기관지확장제 반응 검사에서 사용하는 기관지확장제 투여 용량의 차이가 있는 것으로 알려져 있으나 이러한 살부타몰의 양 차이가 실제 임상에서 폐활량 또는 소기도 장애 평가에 어떤 영향을 주는지는 아직 확실히 밝혀져 있지 않다.

따라서 이번 연구에서는 살부타몰을 2회 또는 4회 분사한 군 간에 폐활량검사(spirometry) 결과와 소기도 장애를 측정할 수 있는 impulse oscillometry system (IOS)검사의 폐기능 결과값을 비교하여 기관지확장제 투여 용량 차이가 폐기능검사 결과값에도 차이가 나타나는지 알아보고자 하였다. 아울러 분사량에 따라 두 검사의 변화량의 상관성도 같이 확인하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

연구 대상자는 2013년 6월부터 11월까지 차의과학대학교 분당 차병원 소아청소년과에서 기관지확장제 반응 검사를 시행한 3세 이상 17세 미만의 환자 116명을 대상으로 하였고, 병원에 방문한 차례대로 순차적으로 연구에 포함시켰다. 연구 대상자는 폐기능검사 전 천식 치료군과 천식 의심군으로 나누었다. 천식 치료군은 검사 당시 천식을 진단을 받고 치료 중이었던 환자를 포함하였고, 천식 의심군은 아직 천식 진단을 받지 않았으나 천식이 의심되어 기관지과민 정도를 파악하기 위해 검사를 시행한 환자로서 하였다. 본 연구는 CHA 윤리기관위원회의 승인을 받았다(2016-04-031).

2. 폐기능검사

기관지확장제 반응 검사는 IOS와 폐활량검사를 동일한 한 명의 검사자(김성희)가 시행하였다. 검사는 폐활량검사가 폐기도 저항에 영향을 주므로 IOS 먼저 시행하고 이후 폐활량검사를 시행하였다.⁵ 무작위 표에 따라 속효성 기관지확장제 살부타몰을 2회(200 µg) 또는 4회(400 µg)를 분사하여 스페이서를 통과해 흡입하도록 하였다. 검사 대상자에게 폐기능검사 전에 속효성 기관지확장제를 최소 12시간 이상, 지효성 기관지확장제는 48시간 이상 사용하지 않도록 하였다. 그러나 흡입용 스테로이드는 끊지 않고 사용하다 검사를 진행하였다.⁶

폐활량검사는 2005년 미국흉부학회/유럽호흡기학회(American Thoracic Society and European Respiratory Society)의 지침에 따라 시행하였다.⁷ IOS는 유럽호흡기학회에서⁸ 제시한 방법에 따라 시행하였다. 두 검사 모두 Jaeger MasterScreen device (Jaeger Co.,

Wurzburg, Germany)를 이용하였으며 방법은 Seo 등⁵이 기술한 방법에 따랐다. 폐활량검사의 예측치는 유럽호흡기학회에서 제시한 공식⁹에 따라 구하였고, IOS의 예측값은 Frei 등¹⁰이 제시한 값으로 계산하였다.

폐활량측정법으로 FEV₁, 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC)과 25%-75%의 노력성호기류량(forced expiratory flow 25%-75% of the vital capacity, FEF_{25%-75%})을 측정하였다. IOS에서는 5 Hz와 10 Hz에서의 기도 resistance (respiratory system resistance at 5 Hz and 10 Hz, Rrs5 and Rrs10), reactance (respiratory system reactance at 5 Hz and 10 Hz, Xrs5, and Xrs10)와 reactance area (AX)값을 구하였다.

천식 치료 약물을 일정 기간 동안 끊은 상태로 병원에 방문하여 기본 폐기능검사를 시행한 후, 속효성 기관지확장제를 흡입하고 15분 후에 다시 폐기능검사를 시행하여 폐활량의 값과 IOS의 값을 구하였다.

기관지확장제에 대한 반응도는 기본 폐기능검사의 측정값에서 속효성 기관지확장제 투여 후 측정값의 변화율을 %로 구하였다. IOS에서의 BDR 양성 기준은 Calogero 등^{11,12}이 제시한 결과에 따라 Rrs5가 34% 변화를 보였을 때 양성으로 판정하였다. 폐활량검사에서는 FEV₁ 변화율 12%를⁴ 양성으로 정하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 결과는 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 제시하였다. 각 군 간 비교를 위해서 Student *t*-test와 chi-square test를 사용하였다. 천식군과 폐기능저하군에서는 Mann-Whitney를 사용하였다. 두 검사의 *z*-score 상관관계는 Pearson correlation 방법으로 확인하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

1. 연구 대상의 특성과 폐기능검사

총 116명의 환자 중 21명(18.1%)이 천식 치료 중이었고 나머지 95명(81.9%)은 천식 진단을 위해 검사를 시행하였다. 천식 치료군 중 기관지확장제 반응 검사 시 속효성 기관지확장제 살부타몰을 2회 분사 흡입한 환자는 14명이었고 4회 분사 흡입한 환자는 7명이었으며 이들 간에 통계적인 차이는 없었다. 연구 대상자 중 살부타몰 2회 분사군의 연령이 더 어렸고(*P* = 0.008) 이에 따라 신장에서도 통계적인 차이가 있었다(*P* = 0.001). 그러나 두 군 간에 성별에서는 차이가 없었으며, 폐활량검사와 IOS 검사의 기본 폐기능검사의 수치들 간에도 통계적인 차이가 없었다(Table 1).

2. FEV₁ 변화율과 IOS parameter 변화율의 상관관계

FEV₁ 변화율과 IOS parameter 변화율의 살부타몰 분사량에 따른 상관관계에서 5 Hz와 10 Hz의 resistance 값은 2회 분사한 경우

Table 1. Clinical characteristics of 2 puff and 4 puff dose with salbutamol for bronchodilator response

Characteristic	2 Puff (n=59)	4 Puff (n=57)	P-value
Age (yr)	6.92±3.40	8.65±3.54	0.008
Male sex	39 (66.1)	31 (44.3)	0.197
Height (cm)	118.6±19.0	131.3±21.8	0.001
Monitoring asthma	14 (23.7)	7 (12.3)	0.109
Lung function test			
Pre FEV ₁ (z-score)	-0.61±1.73	0.83±1.74	0.507
Pre FEV ₁ (Predicted)	94.9±14.9	91.3±16.4	0.229
Pre FEV ₁ /FVC (z-score)	-0.49±1.05	-0.64±1.37	0.503
Pre FEV ₁ /FVC (%)	89.3±5.6	88.5±5.7	0.292
Pre Rrs5 (z-score)	1.01±1.01	0.73±1.13	0.169
Pre Xrs5 (z-score)	0.31±0.52	0.17±0.57	0.178

Values are presented as mean±standard deviation or number (%).
FEV₁, forced expiratory volume of 1 second; FVC, forced vital capacity.

Table 2. Correlation of percent change of FEV₁ and IOS parameter

FEV ₁	Rrs5		Xrs5		Rrs10		Xrs10		AX	
	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value	r	P-value
2 Puff	0.273	0.038	0.023	0.866	0.334	0.010	0.061	0.650	0.134	0.317
4 Puff	0.167	0.222	0.452	0.001	0.088	0.521	0.303	0.023	0.352	0.008
Total	0.216	0.021	0.252	0.007	0.192	0.041	0.211	0.024	0.266	0.004

FEV₁, forced expiratory volume of 1 second; IOS, impulse oscillometry system.
r means Pearson correlation coefficient;

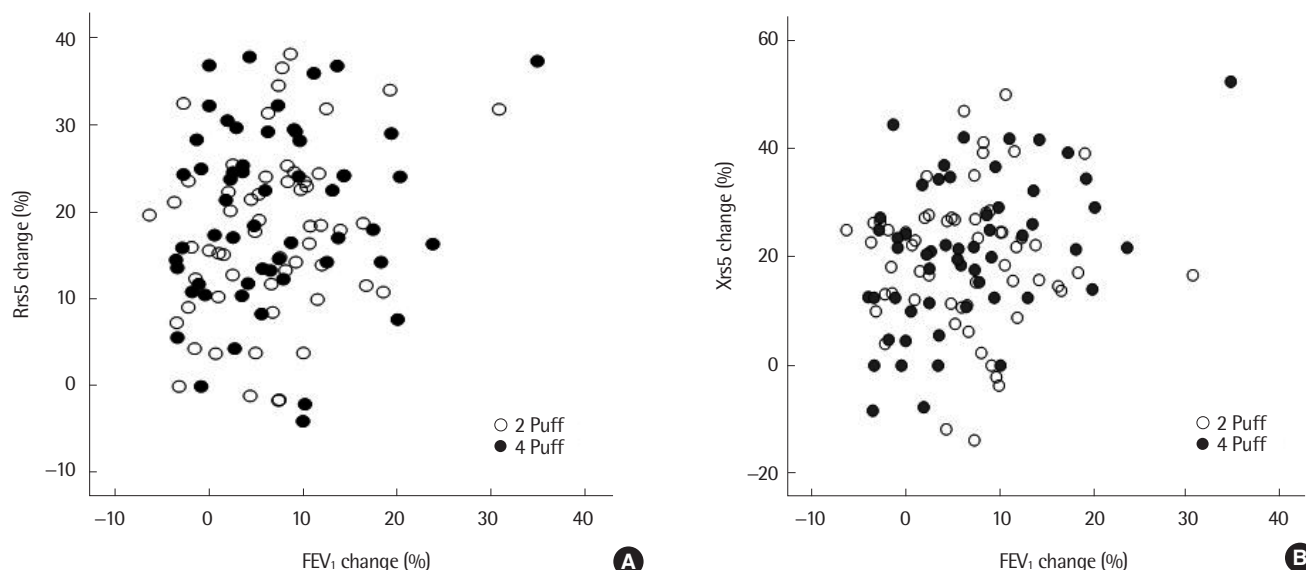


Fig. 1. Changes in Rrs5 (A) and Xrs5 (B) of impulse oscillometry system according to changes in forced expiratory volume of 1 second (FEV₁) of spirometry ($r=0.216$, $P=0.021$ vs. $r=0.250$, $P=0.007$).

에서 의미 있는 상관성을 보였지만 4회 분사한 경우에는 차이가 없었다. 이와 달리 reactance 값은 4회 분사량에서 5 Hz와 10 Hz에서 의미 있는 상관성을 보였지만 2회 분사량에서는 상관성이 없었다. AX 또한 reactance와 유사하게 4회 분사한 경우에서 의미 있는 상관성을 보였다(Table 2). 또한 2회 분사한 군과 4회 분사한 군의 FEV₁ 변화율과 IOS의 Rrs5, Xrs5 변화율 간에 유의미한 상관관계를 보였다(Fig. 1).

3. 기관지확장제 분사량에 따른 폐기능검사 결과의 차이

기관지확장제를 2회 분사한 군과 4회 분사한 군에서 폐활량검사 결과와 IOS parameter의 상대적 변화율과 z-score의 변화의 차이를 확인하였다(Table 3). 폐활량검사 결과뿐만 아니라 IOS 값에서도 상대적 변화율과 z-score의 수치 사이에 통계적인 차이를 발견할 수 없었다. 천식 치료군 21명만을 따로 분석을 하여도 통계적인 차이는 없었다. 또한 기저 FEV₁ 값이 80% 미만인 19명(2회 분사량=7명, 4회 분사량=12명)의 z-score 변화량은 각각 1.1 ± 0.7 과 0.8 ± 0.7 ($P=0.432$), 상대적 변화율은 13.2 ± 10.5 와 11.8 ± 11.1 ($P=0.773$)로 통계적인 차이를 발견할 수 없었다. IOS의 Rrs5 값과

Table 3. Difference of spirometric and oscillometric lung function test between the 2 puff and 4 puff with salbutamol

	z-score difference			Relative percent change difference		
	2 Puff	4 Puff	P-value	2 Puff	4 Puff	P-value
Spirometry						
FEV ₁	0.63±0.66	0.55±0.65	0.542	6.53±6.78	6.52±7.89	0.993
FVC	0.34±0.62	0.23±0.72	0.364	3.58±6.76	2.72±7.16	0.507
FEV ₁ /FVC	0.49±0.76	0.61±0.94	0.449			
FEF _{25%-75%}	0.83±0.83	0.83±0.66	0.991	23.2±26.0	21.6±17.7	0.706
IOS						
Rrs5	0.99±0.71	0.89±0.77	0.470	17.7±9.8	18.7±12.9	0.639
Rrs10	0.67±0.62	0.60±0.82	0.604	15.3±11.6	12.3±36.0	0.556
Xrs5	0.42±0.38	0.45±1.25	0.826	19.5±13.0	20.2±51.3	0.928
Xrs10	0.69±0.57	0.64±0.50	0.617	35.2±22.0	36.9±33.7	0.753
AX	0.65±0.57	0.57±0.49	0.384	33.6±17.1	33.7±22.0	0.976

Values are presented as mean±standard deviation.

FEV₁, forced expiratory volume of 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow 25%–75%.

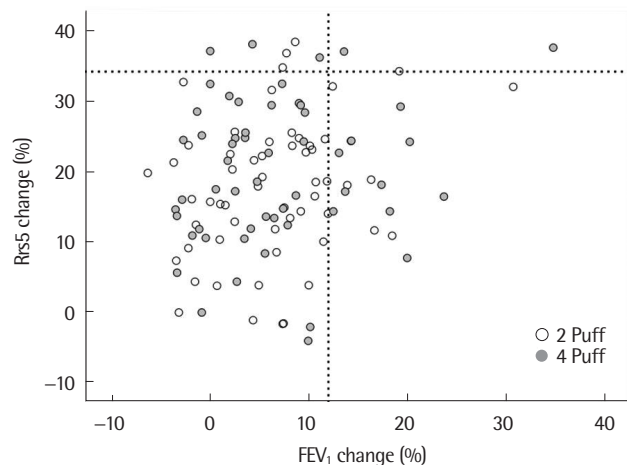


Fig. 2. The dotted line on the x-axis represents a 12% change in forced expiratory volume of 1 second (FEV₁) of spirometry and the one on the y-axis a 34% change in Rrs5 of impulse oscillometry system, thus showing where subjects are classified according to the 2 results.

Xrs5 값의 z-score와 상대적 변화율에도 차이를 발견할 수 없었다.

기관지확장제 반응 검사에서 FEV₁ 변화율 12%를 기준으로 하여 전체 대상자 중 23명이 양성 반응을 보였는데, 천식 치료군 21명 중에서는 10명(47.6%)이 양성 소견을 보였다. 천식 의심군에서는 13명(14.0%)이 양성 소견을 보였다. 살부타몰 분사 횟수에 따른 양성 반응도에서는 2회 분사군에서는 11명(19.0%), 4회 분사군에서는 12명(21.4%)에서 양성 반응을 보였다(Fig. 2). 천식 치료군 21명 중에서는 2회 분사에서 6명(42.9%), 4회 분사에서 4명(57.1%)이 양성 소견을 보여서 두 군 간에 통계적인 차이는 없었다. 천식 진단 여부에 따라 폐활량의 상대적 변화량(10.0 ± 6.1 vs. 14.8 ± 13.3 , $P=0.319$)과 z-score 값(0.95 ± 0.57 vs. 1.11 ± 0.91 , $P=0.606$)에서도 의미 있는 차이를 발견하지 못하였다. IOS Rrs5의 BDR 양성 환자군

은 9명(7.8%)으로 살부타몰 분사량에 따른 차이가 없었으며, 천식 치료군 21명 중 3명(14.3%)만이 BDR 양성 소견을 보였다. IOS의 변화량은 Rrs의 상대적 변화량이 분사 용량에 따라 z-score 변화량(0.80 ± 0.51 vs. 1.5 ± 0.88 , $P=0.055$)은 의미 있는 차이를 발견할 수 없었으나 절대적 변화량은 16.4 ± 9.6 과 28.7 ± 8.8 로 의미 있는 차이가 있었다($P=0.035$). 그러나 Xrs에서 상대적 변화량($P=0.257$)과 z-score 변화량($P=0.443$)에서는 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다.

고 찰

천식이 의심되거나 천식 치료 중인 소아에서 속효성 기관지확장제를 2회 분사와 4회 분사했을 때 용량에 따른 폐기능 회복 정도에 차이가 없었으며, 소기도 폐쇄를 반영하는 IOS의 낮은 주파수에서의 기도 저항 값에서도 의미 있는 차이를 발견할 수 없었다. 또한 폐활량검사에서 기관지확장제 반응 양성의 판정을 기준으로 하여도 두 용량에 따른 통계적인 차이가 없었고 천식 치료군만을 대상으로 해도 유사한 결과를 얻었다. 그러나 천식 치료군만을 대상으로 하였을 때 IOS의 Rrs5의 상대적 변화량이 의미 있는 차이를 확인할 수 있었다. 또한 폐활량과 IOS 파라미터 값 간의 상관성은 분사량에 따라 서로 다른 상관성을 보였다. 그러므로 천식 진단을 위한 기관지확장제 반응 검사에서 검사 결과를 해석할 때 속효성 기관지확장제 분사 용량에 따른 차이(2회, 4회)가 없지만 천식 환자군에서는 폐기능검사 종류에 따라 차이 값이 날 수 있음을 인지하여야 한다. 또한 상관성의 차이는 두 검사 방식의 병리적 기전을 반영하기에 좀더 포괄적인 연구 결과가 필요하다.

Global Initiative for Asthma 가이드라인에 따르면 기관지확장제 반응 검사를 할 때 2–4회 분사를 추천하고 있다.⁴ 그렇지만 소아

에서는 2회, 성인에서는 4회를 해야 하는지, 혹은 경우에 따른 폐기능 조건에 따라 다르게 설정해야 하는지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 임상에서는 성인과 소아를 포함하여 대부분의 임상가들이 속효성 기관지확장제를 평균 2.5번 분사한 후 기관지확장제 반응 검사를 시행하고 있다.¹³

속효성 기관지확장제 투여 용량이 증가할수록 폐기능의 회복능이 높아지는 것은 많은 연구에서 알려져 있다. 44명의 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 속효성 기관지확장제 용량을 올리면서 흡입하였을 때 FVC와 FEV₁ 최대 증가에서 선형관계를 보였다.¹⁴ 또한 다른 연구에서는 속효성 기관지확장제인 salbutamol과 fenoterol을 기관지 천식 치료군에서 nebulizer를 이용하여 투여하였고, 누적적으로 50에서 1,250 µg (누적 2,500 µg)까지 용량을 올리면서 기관지확장제의 반응을 보았다. 이 연구에서 속효성 기관지확장제의 용량이 올라갈수록 FEV₁의 변화량이 커지는 경향이 있었지만 초기 250 µg 이후의 용량 증가에서는 상대적으로 반응이 크지 않음을 보여주었다. 이러한 용량-반응 관계는 기계호흡을 하는 미국아¹⁵에서도 확인이 되었다. 또한 만성 폐쇄성 폐 질환 환자에서도 이와 유사하게 기관지확장제 투여 횟수를 1회, 2회와 3회로 증가시킬수록 기관지확장제 반응 양성 기준에 합당한 소견을 보인 환자의 비율이 40%, 47%와 60%로 증가하였다.¹⁶ 이처럼 다른 연구들에서는 기관지확장제 용량이 증가할수록 폐기능 상승 정도가 증가하였고, 본 연구에서도 IOS의 Rrs5 값에서 유의미한 차이를 확인할 수 있었다. 그러나 폐활량에서는 통계적인 차이를 확인할 수 없었지만 천식군이 너무 적었기에 추가적인 연구가 필요함을 암시한다.

이번 연구에서 속효성 기관지확장제의 용량 차이가 폐활량 변화나 소기도 장애 변화에 영향을 주지는 않았지만 천식 치료군만을 따로 분석한 자료에서는 IOS에서 의미 있는 차이를 확인할 수 있었다. 또한 속효성 기관지확장제를 2회 분사와 4회 분사할 때 FEV₁과 IOS의 resistance와 reactance 간의 상관성이 서로 달랐다. 이는 FEV₁이 소기도의 저항을 잘 반영하고 또한 저항의 다양한 특징을 동시에 반영한 결과이기 때문일 수 있다.⁷ 이전 문헌에 따르면, 이러한 결과는 소아가 스페이서를 통해 흡입제를 흡입하는 방식의 차이 때문인 것으로 예측되지는 않는다.¹⁷

소아에서 시행한 본 연구의 결과를 성인과 노인까지 확대하여 적용하기에는 아직 무리가 있을 수 있으나, 속효성 기관지확장제의 반응도가 나이든 사람과 젊은 사람 간에 차이가 없는 것¹⁸을 고려한다면 성인에서도 유사한 결과를 기대해 볼 수 있겠다.

이번 연구에서는 연구 대상을 무작위로 선정하여 서로 다른 용량의 속효성 기관지확장제를 투여하였지만 기본적으로 두 군 간에 나이 차이가 있었다는 점, 연구 대상자의 다양한 특징을 고려하지 않은 점, 천식 환자군 외에 기관지확장제에 반응하지 않을 수도 있는 천식 의심군이 포함된 점 때문에 기관지확장제 반응도가 적절하게 평가되었다고 보기는 어려운 단점이 있다. 그럼에도 이번 연구는

실제 임상에서 천식 치료군과 천식 의심군을 대상으로 서로 다른 용량의 기관지확장제를 투여하여 반응을 비교했다는 점, 그리고 폐활량뿐만 아니라 소기도 장애를 함께 평가했다는 점에 의의가 있다.

결론적으로, 속효성 기관지확장제의 용량은 폐활량검사나 소기도 저항을 알 수 있는 IOS 결과값에 영향을 주지 않았다. 그러나 천식 치료군만을 대상으로 하였을 때 IOS에서 분사량에 따라 의미 있는 차이를 보였다. 연구의 제한점에도 불구하고 가이드라인에 따라 분사량의 차이가 천식 환자군에서 소기도 반응도에 차이가 날 수 있음을 밝힌 연구로 의미가 있겠다. 따라서 실제 임상에서 서로 다른 용량의 기관지확장제 투여에 따른 폐기능검사 결과를 혼용하여 분석 및 사용하고 있는데, 이에 대한 추가적인 검증을 요구하는 결과로 여겨진다.

REFERENCES

1. Tse SM, Gold DR, Sordillo JE, Hoffman EB, Gillman MW, Rifas-Shiman SL, et al. Diagnostic accuracy of the bronchodilator response in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:554-9.e5.
2. Tan WC, Vollmer WM, Lamprecht B, Mannino DM, Jithoo A, Nizankowska-Mogilnicka E, et al. Worldwide patterns of bronchodilator responsiveness: results from the Burden of Obstructive Lung Disease study. *Thorax* 2012;67:718-26.
3. Shin YH, Jang SJ, Yoon JW, Jee HM, Choi SH, Yum HY, et al. Oscillometric and spirometric bronchodilator response in preschool children with and without asthma. *Can Respir J* 2012;19:273-7.
4. The Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2015 update) [Internet]. The Global Initiative for Asthma; [cited 2016 Jan 17]. Available from: http://www.ginasthma.org/documents/5/documents_variants/59.
5. Seo BS, Lee JM, Cho E, Baek JH, Lee GS, Shin YH, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and small-airway dysfunction in children with asthma using spirometry and the impulse oscillometry system. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:267-71.
6. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedulla M, Capristo C, Decimo F, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004;41:759-65.
7. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
8. Oostveen E, MacLeod D, Lorino H, Farre R, Hantos Z, Desager K, et al. The forced oscillation technique in clinical practice: methodology, recommendations and future developments. *Eur Respir J* 2003;22:1026-41.
9. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
10. Frei J, Jutla J, Kramer G, Hatzakis GE, Ducharme FM, Davis GM. Impulse oscillometry: reference values in children 100 to 150 cm in height and 3 to 10 years of age. *Chest* 2005;128:1266-73.
11. Calogero C, Simpson SJ, Lombardi E, Parri N, Cuomo B, Palumbo M, et al. Respiratory impedance and bronchodilator responsiveness in healthy children aged 2-13 years. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:707-15.
12. Oostveen E, Boda K, van der Grinten CP, James AL, Young S, Nieland H,

- et al. Respiratory impedance in healthy subjects: baseline values and bronchodilator response. *Eur Respir J* 2013;42:1513-23.
13. López-Campos JL, Soriano JB, Calle M; Encuesta de Espirometría en España (3E) Project. A comprehensive, national survey of spirometry in Spain: current bottlenecks and future directions in primary and secondary care. *Chest* 2013;144:601-9.
14. Nelson HS, Spector SL, Whitsett TL, George RB, Dwek JH. The bronchodilator response to inhalation of increasing doses of aerosolized albuterol. *J Allergy Clin Immunol* 1983;72:371-5.
15. Denjean A, Guimaraes H, Migdal M, Miramand JL, Dehan M, Gaultier C. Dose-related bronchodilator response to aerosolized salbutamol (albuterol) in ventilator-dependent premature infants. *J Pediatr* 1992;120:974-9.
16. Rodríguez-Carballera M, Heredia JL, Rue M, Quintana S, Gomez L. The bronchodilator test with increasing doses of terbutaline in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:61-5.
17. Zainudin BM, Tolfree SE, Short M, Spiro SG. Influence of breathing pattern on lung deposition and bronchodilator response to nebulised salbutamol in patients with stable asthma. *Thorax* 1988;43:987-91.
18. Kradjan WA, Driesner NK, Abuan TH, Emmick G, Schoene RB. Effect of age on bronchodilator response. *Chest* 1992;101:1545-51.