

소아천식 환자에서 충격진동법과 폐활량기로 측정한 소기도 장애와 호기산화질소와의 관계

서보선, 이정민, 조은혜, 백지현, 이경석, 신윤희, 지혜미, 정영호, 한만용
차의과학대학 분당차병원 소아청소년과

Relationship between exhaled nitric oxide and small-airway dysfunction in children with asthma using spirometry and the impulse oscillometry system

Bo Seon Seo, Jeong Min Lee, Eunhae Cho, Ji Hyeon Baek, Geong Suk Lee, Youn Ho Shin, Hye Mi Jee, Yong Ho Jung, Man Yong Han

Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

Purpose: Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a maker of airway inflammation, and impedance of low frequency in the impulse oscillometry system (IOS) reflects small-airway obstruction. We investigated the association of the FeNO level with IOS parameters and spirometry results in asthma patients.

Methods: Fifty-eight children with asthma (60.3%, male), mean age 8.3 years (range, 4.5–16.0 years), were enrolled in the study. Reactance and resistance at 5 Hz with IOS, forced expiratory volume in one second (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and forced expiratory flow 25%–75% of the vital capacity (FEF_{25%–75%}) with spirometry and FeNO were measured in all patients. The Z-score of spirometry and IOS parameters and the mean level of FeNO were used for correlation and regression analysis.

Results: FeNO was not significantly associated with height, age, or other demographic parameters. There was a statistically significant correlation between spirometry results and IOS measurements. The FeNO level was not significantly correlated with IOS variables. After adjusting for height, sex, atopic status, and the use of inhaled corticosteroid, the FeNO level showed significant correlations with Z-score of FEV₁/FVC ($P = 0.037$, adjusted $R^2 = 0.234$).

Conclusion: FeNO was significantly correlated with Z-scores of FEV₁/FVC, but not with IOS variables. Therefore, FeNO may be used to detect whole airway obstruction, but not small-airway obstruction. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:267-271)


Keywords: Asthma, Nitric oxide, Respiratory function tests, Spirometry, Arway resistance

서 론

천식은 기도 폐쇄와 기도 염증을 특징으로 하는 질병이다. 기도 폐쇄 정도는 폐기능검사¹⁾로 알 수 있고, 기도 염증은 비침습적인 생화학 지표인 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)가 활용되고 있다.^{2,3)} 천식에서 근위부 기도뿐만 아니라 말초 기도에도 염증 변화가 오는 것이 밝혀지면서 소기도 장애가 천식 조절과 천식 증상에 영향을 미치는 중요한 요인이라고 알려졌다.⁴⁻⁶⁾ 소기도는 기도의 염증 반응, 기도 개형(remodeling)과 주위 조직의 변

화에 의해 영향을 받고, 이런 모든 조건으로부터 소기도 장애가 발생한다.⁵⁾ 최근 천식 조절에 있어 소기도 장애를 조절하는 것이 중요한 치료 목표로 설정되고 있고,⁷⁾ 이를 위해 조기 발견의 중요성이 강조되고 있다.

소기도 장애를 측정하는 방법에는 다양한 검사가 있는데⁵⁾ 기존의 폐활량검사(spirometry)는 검사 중 집중과 노력이 요구되어 미취학 아동에서는 시행하기 힘들기에 impulse oscillometry system (IOS)의 활용도가 증가하고 있다.^{3,6)} 특히, IOS는 낮은 주파수로 기도의 reactance (Xrs)와 resistance (Rrs)를 측정하여 소기도의 환기

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 463-712, Korea
Tel: +82-31-780-6262, Fax: +82-31-780-5239, E-mail: drmesh@gmail.com
Received: February 23, 2015 Revised: April 19, 2015 Accepted: April 27, 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/>).

장애의 정도를 나타낼 수 있다.⁶⁾

호기산화질소는 천식 진단의 강한 예측 인자일 뿐만 아니라, 진단의 정확도가 기존 폐활량검사보다 높다고 보고된 바도 있으며³⁾ 천식의 염증 지표를 추적 관찰하는 데 이용된다.^{3,8)}

폐활량검사로 측정된 폐기능 수치와 호기산화질소의 상관관계에 대한 상반된 연구 결과가 있다. 호기산화질소와 폐활량 간에 상관성이 있다는 보고⁷⁻⁹⁾와 달리 다른 연구에서는 의미 있는 상관성을 발견하지 못하였다.^{10,11)} 최근 학동 전기 소아에서는 폐활량기뿐만 아니라 소기도의 폐쇄 정도를 알 수 있는 IOS가 유용하게 사용되고 있으나, 이것과 호기산화질소 간의 관련성을 연구한 보고는 아직 없다.

따라서 본 연구는 기관지 천식으로 치료를 받고 있는 소아 환자를 대상으로 비침습적인 천식 염증 지표로서 호기산화질소가 IOS로 측정된 소기도 장애 정도와의 상관성을 알아보고, 기존의 폐활량검사와 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2013년 11월부터 2014년 10월까지 차의과학대학교 분당차병원 소아청소년과 알레르기 클리닉에서 천식 치료를 받고 있는 환자 중 기본 검사 항목으로 호기산화질소와 폐활량검사, IOS를 시행한 3세 이상 17세 미만의 환자를 대상으로 하였다. 천식의 진단은 반복적인 천명이나 기침, 호흡곤란이나 가슴 답답함과 같은 전형적인 천식 증상이 있으며 천식치료제에 반응을 보이고, 메타콜린 유발 검사 또는 기관지확장제반응검사에서 양성 반응을 보이는 것으로 정의하였다.^{3,8,10)} 아토피는 1개 이상의 특이항원에 대하여 양성인 경우로, 피부시험에서 팽진의 직경이 3 mm 이상이거나 ImmunoCAP (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden) 검사에서 혈청 농도가 0.35 kU/L 이상일 때를 양성으로 정의하였다. 1개월 이내에 천식 악화나 폐렴 등의 감염으로 입원을 하였거나 전신 스테로이드를 사용한 적이 있는 경우에는 연구 대상에서 제외하였고, 다른 만성 질환이 동반된 경우에도 연구 대상자에서 제외하였다.

천식으로 진단받은 환자 중 58명이 연구 대상으로 선정되었다. 환자들은 항염증 치료로 흡입스테로이드나 항류코트리엔제를 투약하였다. 모든 환자에게 같은 날 폐활량검사, IOS, 호기산화질소를 순서대로 시행하였다. 검사 당일 키와 몸무게를 측정하였으며, 분당차병원 윤리위원회(Institutional Review Board)의 허가를 받았다(BD2015-122).

2. 폐활량검사(spirometry)

모든 폐활량의 검사는 2005년 미국흉부학회/유럽호흡기학회(American Thoracic Society and European Respiratory Society;

ATS/ERS)의 지침¹²⁾에 따라 시행하였다. 폐활량측정법으로 강제폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간강제호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)과 25%–75%의 강제호기류량(forced expiratory flow 25%–75% of the vital capacity; FEF_{25%-75%})을 구하였다. 폐활량측정기는 Jaeger MasterScreen device (Jaeger Co., Wurzburg, Germany)를 사용하였다. 검사 대상자는 의자에 앉은 자세에서 상체를 앞으로 굽히지 않게 하고, 목을 약간 뒤로 젖힌 상태에서 검사자가 코를 손으로 막게 하고 실시하였다. 흡기는 짧게 전폐용량으로 들이쉬고 호기는 있는 힘껏 불도록 고취하였고 검사 횟수는 적어도 적합성이 있는 검사를 얻고자 3번 이상 실시하였으며, 검사치마다의 차이가 200 mL 미만인 재현성 있는 결과¹²⁾ 중 가장 높은 검사치를 선택하였다.⁹⁾ 폐활량측정의 예측치는 유럽호흡기학회에서 제시한 공식¹³⁾에 따라 구했다.¹⁴⁾ 검사 대상자에게는 검사 전에 속효성 beta 2 agonist를 적어도 12시간 가량 사용하지 않도록 하였다.⁹⁾

3. Impulse oscillometry system

IOS는 Jaeger MasterScreen device로 시행하였다. 폐활량 측정법은 기관지 긴장도에 영향을 주기 때문에 IOS 검사를 먼저 하고, 폐활량 측정법을 시행하였다. IOS는 Oostveen 등¹⁵⁾에 의해 기술된 방법에 따라 시행하였는데, 이를 간단히 기술하면 대상 환자를 앉힌 상태에서 코마개를 한 후 마우스피스(mouthpiece)를 입에 물리고, 검사자가 양손으로 양쪽 볼을 감싸 누르도록 하여 상기도 단락(shunt)에 의한 압력 손실을 최소화하도록 하였다. 정상시대로 호흡하도록 하면서 호흡 패턴이 일정하고 안정된 경우의 측정값만을 결과로 받아들였으며, 침 삼킴, 기침, 마우스피스를 혀로 막거나 불완전하게 물어서 생긴 압력 누출 등에 의한 신호 변화가 있는 경우에는 결과에 포함시키지 않았다. 결과는 최소한 30초 이상 인위적이지 않은 적절한 신호가 지속될 때의 값을 적합한 것으로 간주하였다. 각 주파수별로 호흡의 Xrs와 Rrs 및 reactance area (AX)를 측정하였으며, 최소 세 번의 검사를 시행한 후 검사가 안정적이라 여겨졌을 때의 세 값의 평균을 사용하였다.^{6,16)}

4. 호기산화질소(FeNO)

호기산화질소 농도의 측정은 미국흉부학회(ATS)에서 기준으로 제시한 가이드라인에 따라 시행하였는데,²⁾ 광화학측정법(chemiluminescence analyzer)의 원리를 이용한 CLD 88 sp (Eco Medics, Duernten, Switzerland)를 사용하였다. 측정은 각 피검자가 의자에 앉아서 코마개를 하지 않은 상태로 마우스피스를 물고 편도 밸브(one way valve)를 통해 일산화질소(nitric oxide, NO)가 포함되어 있지 않은 가스를 전폐 용량(total lung capacity)까지 흡입한 후 단일 호흡으로 50.0 ± 5 mL/sec의 속도로 천천히 지속적으로 불게 하였다.^{3,9,11)} 최소한 5–10초 이상 지속되는 안정적이고 농도의 심한 변

동이 없는 고원(plateau) 상태의 호기산화질소 농도를 parts per billion (ppb) 용적으로 측정하였으며, 30초 간격으로 3-6회 반복 시행하여 이들의 차가 10% 미만인 경우의 세 수치들을 선택하고 이들의 평균치를 구하였다.^{8,11)}

5. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 21.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 활용하였다. 모든 측정치는 평균 ± 표준편차(mean ± standard deviation)로 표시하였으며, 폐기능검사 결과와 호기산화질소의 상관관계는 Pearson의 상관관계분석과 선형회귀분석을 사용하였다. 나이, 키, 성별이 폐기능에 영향을 주므로¹⁷⁾ Z-score값으로 변환한 지표로 변수로 사용한 반면, 호기산화질소는 측정값을 변수로 하였다. 호기산화질소는 성별, 아토피 여부¹¹⁾와 마찬가지로 키,¹¹⁾ ICS 사용 여부¹⁸⁾에 영향을 받으므로 이를 보정하여 회귀분석을 시행하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 연구 대상

총 58명의 연구 대상자들의 나이는 8.27 ± 2.53 세, 남아는 35명(60.3%), 키는 130.7 ± 18.7 cm이고, 특이 IgE 양성은 43명(74.1%), 부모가 천식이 있는 경우는 8명(13.8%)이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of the study group (n=58)

Characteristic	Value
Age (yr)	8.27 ± 2.53
Male sex	35 (60.3)
Height (cm)	130.7 ± 18.7
Atopic status	43 (74.1)
Parental asthma	8 (13.8)
FeNO (ppb)	18.74 ± 14.59
Spirometry	
FEV ₁ /FVC (%)	79.90 ± 7.26
FEV ₁ /FVC, Z-score	-1.42 ± 1.02
FEV ₁ , Z-score	-1.16 ± 1.62
FVC, Z-score	-0.42 ± 1.60
FEF _{25%-75%} , Z-score	-1.36 ± 1.19
Impulse oscillometry system	
Rrs5, Z-score	0.81 ± 1.06
Xrs5, Z-score	-0.04 ± 0.65
AX, Z-score	-0.09 ± 0.84

Values are presented as mean ± standard deviation or number (%). FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of vital capacity; IOS, impulse oscillometry system; Rrs5, resistance at 5 Hz; Xrs5, reactance at 5 Hz; AX, reactance area.

호기산화질소는 몸무게($r=0.108$, $P=0.419$), 키($r=0.184$, $P=0.166$), 나이($r=0.212$, $P=0.110$)와 상관성은 없었다. 성별(남녀, 14.8 ± 12.3 vs. 17.9 ± 15.8 , $P=0.433$), 아토피 유무(17.1 ± 14.1 vs. 14.9 ± 13.2 , $P=0.634$), 1주 전 흡입 스테로이드 사용 유무(14.4 ± 11.1 vs. 17.5 ± 15.8 , $P=0.389$)에 따른 호기산화질소의 통계적인 차이도 확인할 수 없었다.

2. 호기산화질소와 폐기능검사의 상관관계 분석

호기산화질소는 폐활량검사의 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC와 FEF_{25%-75%} Z-score 간에 음의 상관관계를 나타내었으나 유의성은 없었다. IOS에서도 5 Hz에서의 Rrs5 Z-score는 음의 상관관계, 5 Hz에서의 Xrs5와 AX의 Z-score에서는 양의 상관관계를 나타내었으나 유의성은 없었다. 이에 반해 폐활량검사와 IOS의 각각의 Z-score 간에는 유의한 상관관계를 나타냈다(Table 2).

3. 호기산화질소와 폐기능검사의 영향 인자 분석

호기산화질소에 영향을 줄 수 있는 변수들을 보정하여 각 폐기능검사의 Z-score값이 호기산화질소에 미치는 영향에 대한 다중 회귀 분석에서, FEV₁/FVC의 Z-score가 호기산화질소의 감소와 유의한 결과를 나타내었고 보정된 설명력은 23.4%였다($P=0.037$). 그 외의 폐기능검사와 IOS의 결과는 호기산화질소와 유의한 관련이 없었다(Table 3).

고 찰

본 연구는 호기산화질소와 IOS, 폐기능검사를 이용하여 천식의 기도 폐쇄 정도와 기도 염증 간의 관계를 분석하였다. 영향을 줄 수 있는 변수들을 보정하지 않았을 때 호기산화질소는 IOS의 낮은 주 파수에서의 저항값 및 폐기능검사와 유의한 상관관계가 없었으나 혼란변수를 보정한 상태에서는 FEV₁/FVC만이 호기산화질소에

Table 2. Correlation matrix of spirometry and ISO value, FeNO

	FEV ₁	FVC	FEV ₁ /FVC	FEF _{25%-75%}	Rrs5	Xrs5	AX	FeNO
FEV ₁	1	0.896**	0.596**	0.883**	0.469**	0.560**	0.518**	-0.065
FVC		1	0.224	0.629**	0.318*	0.463**	0.375*	0.023
FEV ₁ /FVC			1	0.842**	0.476**	0.452**	0.427*	-0.283
FEF _{25%-75%}				1	0.516**	0.584**	0.577**	-0.195
Rrs5					1	0.634**	0.799**	-0.141
Xrs5						1	0.874**	0.021
AX							1	0.030
FeNO								1

IOS, impulse oscillometry system; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of vital capacity; Rrs5, resistance at 5 Hz; Xrs5, reactance at 5 Hz; AX, reactance area.

* $P<0.05$. ** $P<0.001$; spirometric and IOS value represents the Z-score.

Table 3. Multiple linear regression with determinant of fractional exhaled nitric oxide

	Intercept (SE)	R ²	B	P-value
FEV ₁ Z-score	29.38 (16.61)	0.168	-0.365	0.749
FVC Z-score	-30.84 (16.65)	0.170	0.493	0.664
FEV ₁ /FVC pred.	-31.93 (15.89)	0.167	-24.085	0.929
FEV ₁ /FVC Z-score	-29.02 (16.38)	0.234	-3.839	0.037
FEF _{25%-75%} Z-score	-34.14 (17.01)	0.185	-1.697	0.278
Rrs5 Z-score	-31.04 (17.17)	0.180	1.527	0.350
Xrs5 Z-score	-32.41 (18.09)	0.167	0.689	0.806
AX Z-score	-29.38 (16.61)	0.168	0.800	0.734

Adjusting the confounding factor; height, sex, atopic status, and inhaled corticosteroid.

SE, standard error; FEV₁, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; FEV₁/FVC pred., predicted value of FEV₁/FVC; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow at 25%–75% of vital capacity; Rrs5, resistance at 5 Hz; Xrs5, reactance at 5 Hz; AX, reactance area.

음의 영향을 미쳤다. 이는 소아에서는 폐기능검사의 결과 중에서도 FEV₁/FVC가 기도의 염증을 효과적으로 반영하고 기도 폐쇄^{19,20)}와 기도 염증 간에 유의한 관련이 있음을 의미한다. 호기산화질소는 혼란 변수를 보정한 상태에서 소기도 장애를 확인할 수 있는 낮은 주파수의 IOS의 저항값이나 가장 많이 활용되고 있는 폐활량의 FEF_{25%-75%}에 영향을 미치는 요인이 되지 못했다.

기도 폐쇄와 호기산화질소의 상관에 대해서는 다양한 연구 결과가 보고되었다. Colon-Semidey 등¹⁸⁾은 호기산화질소는 FEV₁과는 유의한 상관관계를 보이나 FEF_{25%-75%}와는 상관관계를 보이지 않는다고 하였고, Del Giudice 등⁹⁾은 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 37명의 경증 간헐성 아토피천식 환자에서 호기산화질소가 FEV₁ 및 FEF_{25%-75%}와 유의한 상관관계를 가진다고 하였다. 국내 연구⁸⁾에 따르면 80명의 경증 간헐성 천식이 있는 학동기 소아에서 호기산화질소가 FEV₁ 및 FVC와 유의한 상관관계를 가졌다. 한편으로, 건강한 소아 276명을 대상으로 한 연구에서는 호기산화질소는 FEV₁, FVC의 예측치와 상관관계가 없었고,¹¹⁾ Spergel 등¹⁰⁾ 또한 호기산화질소가 FEV₁과 관련성이 없다고 보고하였다. 폐기능검사와 호기산화질소검사 결과 간의 상관성을 보고한 연구 결과들은 건강한 환자나,¹¹⁾ 처음 천식을 진단받은 천식 환자를 대상으로 한 연구⁹⁾로 임상에서 활용하는 데는 제한적이다.

호기산화질소에 영향을 미치는 여러 변수들을 보정하지 않은 상태에서 폐기능검사와 상관성이 없었던 것은 폐기능검사의 경우 Z-score로 변환한 변수였던 것에 반해 호기산화질소는 단순 측정치로 비교를 하였기 때문으로 여겨진다. 폐기능검사는 키와 인종, 성별, 나이 등으로 보정한 Z-score를 이용하였는데, 호기산화질소의 경우 이를 보정하는 방법에 대해 정립된 바가 없다. 어떤 연구에서는 호기산화질소의 경우 키에 대한 영향을 받고,¹¹⁾ 미국흉부학회에서는 12세 미만의 소아에서는 나이가 호기산화질소에 영향을 준

다고 하며 나이에 따른 호기산화질소의 참고치를 제시하기도 하였다.²⁾ 본 연구에서 이런 부분을 보완하기 위해 다중회귀분석을 이용하였고, 그 결과 호기산화질소와 FEV₁/FVC의 Z-score와의 상관성을 확인할 수 있었다.

그 외 다른 폐기능검사 수치들과는 통계적인 상관성이 없었는데, 본 연구에서 측정된 호기산화질소의 경우 전 기도의 염증 정도를 반영한 검사이기 때문인 것으로 여겨진다. Fujisawa 등⁷⁾은 말초 기도의 호기산화질소가 FEF_{25%-75%}와 FEF_{50%} 및 이들의 %predictive value와 유의한 상관성을 가지는 반면, 전체 호기산화질소나 중심 호기산화질소와는 관련이 없다고 하였다. 또한 FEV₁/FVC와는 중심 및 말초, 그리고 전체 호기산화질소 모두 유의한 상관관계를 가졌다. 이처럼 전체 기도의 호기산화질소를 측정할 값을 변수로 하였기 때문에 기도의 폐쇄 여부를 보는 FEV₁/FVC와는 상관관계를 보였으나 말초 기도의 저항을 보는 IOS의 값들과는 유의한 상관성이 없었던 것으로 추정된다.

상관성을 확인할 수 없었던 또 다른 요인으로 연구 대상자가 천식이 조절되는 환아를 대상으로 하였기에 말초 기관지의 염증 반응이 현저하게 줄어든 경우, 호기산화질소의 수치가 먼저 정상화되었을 가능성¹⁰⁾을 배제할 수 없다. 치료를 중단했을 때 호기산화질소는 정상으로 돌아오는 데에 2주가 걸리는 반면 폐기능검사에서는 변화가 없다는 연구 결과도 있는데,¹⁰⁾ 이로 인해 두 검사의 일치도가 떨어졌을 것이라 추정할 수 있다.³⁾

호기산화질소값의 경우, 본 연구 결과에서도 다른 연구들과 유사하게⁹⁾ 넓은 범위의 값을 나타내었다. 이는 기술적인 요인,⁸⁾ 개개인의 특징,¹⁾ 스테로이드 사용 기간¹⁰⁾이나 알레르겐에 노출 시간⁸⁾ 등이 호기산화질소 측정 수치에 영향을 미친 것으로 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 연구 대상의 수가 적었던 점, 천식 조절 정도에 따라 폐기능과 호기산화질소를 분류하지 않은 점이 있다. 그러나 본 연구는 호기산화질소가 스테로이드 치료나 아토피 여부에 영향을 받을 수 있는 민감한 검사인 것을 고려하여 이런 사항들에 보다 덜 영향을 받는 IOS로 측정한 소기도 저항과의 관련성을 본 첫 연구라는 점에서 의의가 있다.

결론적으로, 소기도 장애를 확인할 수 있는 낮은 주파수의 IOS 저항값과 호기산화질소의 연관성이 없었다. 그러나 호기산화질소의 감소와 FEV₁/FVC의 증가는 유의한 관계를 보여주어 호기산화질소가 기도 폐쇄 정도와 밀접한 관련이 있음을 알 수 있었다. 향후 말초 기도의 호기산화질소를 선별적으로 측정하여 IOS의 소기도 저항성과 비교하는 연구가 필요하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Olaguibel Rivera JM, Alvarez Puebla MJ, Arroabarren Aleman E, Cambra K, Uribe San Martin MP, De Esteban Chocarro B. Spirometric and ex-

- haled nitric oxide reference values in preschool children from the community of Navarra. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:169-76.
2. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
3. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, McLachlan C, Monti-Sheehan G, Jackson P, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:473-8.
4. van der Wiel E, ten Hacken NH, Postma DS, van den Berge M. Small-airways dysfunction associates with respiratory symptoms and clinical features of asthma: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131: 646-57.
5. Scichilone N, Contoli M, Paleari D, Pirina P, Rossi A, Sanguinetti CM, et al. Assessing and accessing the small airways; implications for asthma management. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:172-9.
6. Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;106:191-9.
7. Fujisawa T, Yasui H, Akamatsu T, Hashimoto D, Enomoto N, Inui N, et al. Alveolar nitric oxide concentration reflects peripheral airway obstruction in stable asthma. *Respirology* 2013;18:522-7.
8. Ko HS, Chung SH, Choi YS, Choi SH, Rha YH. Relationship between exhaled nitric oxide and pulmonary function test in children with asthma. *Korean J Pediatr* 2008;51:181-7.
9. 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.
10. Spergel JM, Fogg MI, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005;42:879-83.
11. Malmberg LP, Petays T, Haahtela T, Laatikainen T, Jousilahti P, Vartiainen E, et al. Exhaled nitric oxide in healthy nonatopic school-age children: determinants and height-adjusted reference values. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:635-42.
12. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
13. 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.
14. Seo HK, Chang SJ, Jung DW, Wee YS, Jee HM, Han MY, et al. The quality control and acceptability of spirometry in preschool children. *Korean J Pediatr* 2009;52:1267-72.
15. 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.
16. Larsen GL, Morgan W, Heldt GP, Mauger DT, Boehmer SJ, Chinchilli VM, et al. Impulse oscillometry versus spirometry in a long-term study of controller therapy for pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123:861-7.e1.
17. Quanjer PH, Weiner DJ. Interpretative consequences of adopting the Global Lungs 2012 reference equations for spirometry for children and adolescents. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:118-25.
18. Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 30:385-92.
19. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170: 426-32.
20. Ramsey CD, Celedon JC, Sredl DL, Weiss ST, Cloutier MM. Predictors of disease severity in children with asthma in Hartford, Connecticut. *Pediatr Pulmonol* 2005;39:268-75.