

아토피 천식 소아에서 기관지확장제 반응과 천식 조절 및 호기 NO 농도 사이의 연관성

박주현¹, 이윤경¹, 김 현², 한윤수¹충북대학교 의과대학 ¹소아청소년과학교실, ²예방의학교실

Relationships of bronchodilator response with asthma control and fractional exhaled nitric oxide in children with atopic asthma

Joohyun Park¹, Youn Kyung Lee¹, Heon-Kim², Youn-Soo Hahn¹Departments of ¹Pediatrics and ²Preventive Medicine, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Because bronchodilator response (BDR) is variable among asthmatic patients, there are practical limitations in using BDR to assess asthma control. We investigated the relationships of BDR with asthma control status and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) in children with atopic asthma.

Methods: One hundred ninety-one patients aged 8 to 16 years with atopic asthma were enrolled. Pulmonary function tests including BDR and FeNO were serially measured 10 times or more over 2 years when subjects were not receiving controller medications. During the last year of follow-up, the loss of asthma control was assessed in all participants.

Results: We identified 114 children (60%) with at least 1 positive BDR ($\geq 12\%$) over the 2-year observation period. Higher levels of BDRs and higher rates of positive BDRs were associated with lower lung function and lower methacholine PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second). The loss of asthma control occurred in 106 of individuals (93%) who had positive BDRs, as compared to 52 of 77 (68%) with negative BDRs ($P < 0.001$). There was no difference in FeNO levels between individuals with positive and negative BDRs. However, among children with negative BDRs, those developing the loss of asthma control had higher maximal FeNO levels and higher rates of FeNO > 21 parts per billion than those who maintained asthma control (all $P < 0.001$).

Conclusion: Positive BDRs are linked to a higher probability of asthma control loss in children with atopic asthma. In addition, high FeNO is associated with asthma control loss in asthmatic children with negative BDRs. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:40-46)

Keywords: Asthma, Child, Lung function, FeNO

서론

천식은 가장 흔한 만성 호흡기질환으로 기도 염증, 기도과민성, 기도가역성을 특징으로 한다.¹⁾ 이 중 기도가역성은 속효성 기도확장제를 흡입시킨 후 forced expiratory volume in one second (FEV₁) 이 상승되는 정도를 의미하는 기관지확장제 반응(bronchodilator response, BDR)을 관찰함으로써 확인할 수 있다.²⁾ 성인에서 기관지

확장제 반응을 양성으로 판정하는 기준은 기관지확장제에 의한 FEV₁의 12% (200 mL) 증가로 제시되었으나,³⁾ 소아의 경우 기관지 확장제 반응에 대한 적절한 양성 기준치가 성인에서처럼 제시되지 않고 있다. 천식 환자들 사이에 기도확장제 반응의 차이가 심하지 만,^{4,5)} 기도확장제 반응은 천식의 중요한 특징으로 간주되어 임상 진료와 역학 연구에서 이용되고 있다.

기관지확장제 반응은 천식에서 발생하는 기도 염증과 연관성을

Correspondence to: Youn-Soo Hahn

Department of Pediatrics, Chungbuk National University College of Medicine, 410 Sunbong-ro, Heungdeok-gu, Cheongju 361-763, Korea

Tel: +82-43-269-6042, Fax: +82-43-264-6620, E-mail: yshahn@chungbuk.ac.kr

• This work was supported by the research grant of Chungbuk National University in 2013.

Received: August 25, 2014 Revised: October 29, 2014 Accepted: November 24, 2014

© 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/>).

<http://www.aard.or.kr>

보인다고 보고되었다.⁶⁻⁸⁾ 또한 기관지확장제 반응은 천식의 진단뿐 아니라, 장기적 예후 추정에도 도움이 된다고 알려져 있으며, 특히 지속적인 양성 기관지확장제 반응은 더 불량한 임상 경과와 연관성이 있다고 보고되었다.⁹⁾ 그러나 다른 연구들의 경우, 만성 기도 폐쇄를 갖고 있는 환자들에서 한 번이라도 기관지확장제 반응이 관찰된 환자들의 FEV₁은 기관지확장제 반응이 관찰되지 않았던 환자들에 비해 더 천천히 저하되었으며,¹⁰⁾ 기관지확장제 반응을 클수록 이후에 관찰되는 폐기능의 저하가 적었다고 보고되었다.¹¹⁾ 이와 같은 연구 결과들은 기관지확장제 반응 정도가 클수록 오히려 임상 경과가 좋을 수 있다는 것을 시사한다. 또한 기관지확장제 반응 정도가 크다는 것은 기도 개형이 진행되지 않아 기도의 유연성이 크다는 것을 의미할 수 있기 때문에 기도 개형이 기도 염증과 연관이 있다는 사실을 고려하면¹²⁾ 양성 기관지확장제 반응은 기도 염증으로 인한 기도 개형이 상대적으로 심하지 않다는 것을 시사할 수 있다.¹³⁾ 결과적으로 이전의 연구들을 종합해 볼 때 기관지확장제 반응과 임상 경과 또는 기도 염증의 관계를 규명하는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 아토피 천식으로 진단된 소아들을 대상으로 2년 이상 최소 10회에 걸쳐 기관지확장제 반응과 기도 염증 지표인 fractional exhaled nitric oxide (FeNO)를 측정한 후 1년 동안의 천식 조절 상태를 평가하여 기도확장제 반응에 따른 천식 조절 여부와 기도 염증의 차이를 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

본 연구는 2010년 1월부터 2011년 12월 사이에 숨참(shortness of breath), 가슴 답답함(chest tightness), 야간 각성(awakening) 등의 천식을 시사하는 증상으로 충북대학교병원 소아청소년과에 내원한 8-16세 사이의 아토피 천식 소아를 대상으로 하였다. 연구에 포함될 당시 대상 소아들의 나이, 성별, 신장, 몸무게, body mass index (BMI), 흡연에 대한 노출력이 기록되었다. 대상 소아들은 혈청 특이 IgE 검사에서 *Dermaphagoides pteronyssinus*, *Dermaphagoides farinae*, *Alternaria*, 바퀴, 개와 고양이, 상피 6종의 알레르겐

중 한 가지 이상에서 알레르겐에 대한 감작이 증명되고 NAEPP (National Asthma Education and Prevention Program) 가이드라인¹⁴⁾에 따라 기관지확장제에 대한 12% 이상의 FEV₁ (PC₂₀) 값이 나타나거나 메타콜린 유발시험에서 8 mg/mL 이하의 provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀) 값이 관찰되어 천식으로 진단되었다. 본 연구에서는 연구에 포함되기 전 1년 동안 1-2회의 천식 조절의 소실이 관찰된 소아들 중 천식 조절제(스테로이드 제제, 류코트리엔 길항제, 테오필린)를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 천식 조절에 대한 평가가 가능했던 환자들만이 포함되었다. 본 연구에서는 연구 대상 소아들의 보호자들에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 충북대학교병원 임상시험윤리위원회의 심의를 통과하였다.

2. 연구 방법

본 연구의 진행 과정은 Fig. 1과 같다. 천식을 시사하는 증상을 나타낸 소아들에 대해 폐기능, 기관지확장제 반응, FeNO를 측정한 후 3개월 이상 흡입 스테로이드 치료(budesonide 200-400 µg/day)가 시행되었으며, 이후 천식 조절이 1개월 이상 유지되면 흡입 스테로이드의 사용이 중단되었다. 흡입 스테로이드를 사용하지 않은 상태에서 천식 조절이 최소 1개월 동안 유지되면 메타콜린 PC₂₀값이 측정되었으며, 대상 소아들의 천식 상태에 대한 평가는 1-3개월 간격으로 시행되었고 천식 치료는 Global Initiative for Asthma 가이드라인에 따라 시행되었다.¹⁵⁾ 연구 기간 동안 소아들의 필요에 따라 증상완화제가 사용되었으며, 천식 조절이 소실되어 흡입 스테로이드가 사용된 소아들에 대해 3개월 이상 흡입 스테로이드 치료가 시행된 후 최소 1개월 이상 천식 조절이 유지될 경우 흡입 스테로이드의 사용이 중단되었다. 본 연구에서는 최소 2년 동안 10회에 걸쳐 흡입 스테로이드를 최소 1개월 동안 사용하지 않은 상태에서 대상 소아들의 폐기능, 기관지확장제 반응, fractional exhaled nitric oxide (FeNO)가 측정되었으며, 메타콜린 PC₂₀는 1년에 1회 측정되었다. 10회 이상 측정이 끝난 소아들이 1개월 이상 천식 조절이 유지되면 1년 동안 2개월마다 천식 조절 상태를 평가하였다. 일주일에 2회 이상 주간 증상, 일주일에 2회 이상 증상완화제 사용, 천식 증상

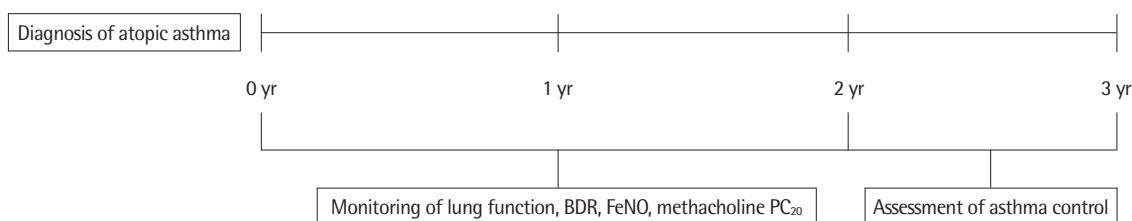


Fig. 1. Study schedule. BDR, bronchodilator response; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second.

으로 인한 야간 각성, 일상적 활동이나 운동 제한, 80% 미만의 1초 간 노력성호기량(FEV_1) 예측치 중 하나 이상이 관찰될 때 천식 조절의 소실로 판단하였다.

3. 폐기능검사

폐기능검사는 Vmax SensorMedics (Yorba Linda, CA, USA)를 이용하여 모든 환자에서 FeNO 측정 후에 바로 시행되었다. 폐기능검사를 시행하기 전에 대상 소아들에 대해 최소 8시간 이상 속효성 기관지확장제가, 그리고 최소 36시간 이상 지속성 기관지확장제가 투여되지 않았다. 노력성폐활량(functional vital capacity, FVC), 1초간 노력성호기량(FEV_1), 최대중간호기량(forced expiratory flow 25%–75%, $FEF_{25\%-75\%}$), FEV_1/FVC 가 측정되었으며, FVC, FEV_1 , $FEF_{25\%-75\%}$ 의 추정 정상치에 대한 백분율인 %FVC, % FEV_1 , % $FEF_{25\%-75\%}$ 는 Third National Health and Nutrition Examination Survey에서 제시한 8–16세 사이의 정상 백시코계 미국인 소아들에서의 수치를 이용하여 계산되었다.¹⁶⁾ 메타콜린 PC_{20} 와 기관지확장제 반응은 European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS)에서 제시한 방법에 따라 측정되었다.^{17,18)} 메타콜린을 완충 식염수에 녹여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16 mg/mL의 농도로 희석하였고, DeVilbiss 646 nebulizer (DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, USA)를 이용하여 에어로졸을 발생시켰다. 각 환자에서 완충 생리 식염수를 5분 동안 흡입시킨 후 FEV_1 을 측정하여 비교 기준치로 하였고, 각 농도의 메타콜린을 5분 간격으로 순차적으로 높여가면서 5분 동안 흡입시킨 후 60–90초 사이에 FEV_1 을 측정하였다. FEV_1 이 비교 기준치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켰고, 용량 반응곡선에서 로그-선형 보간법을 이용하여 PC_{20} 을 구하였다. 기관지확장제 반응을 평가하기 위해선 기저상태에서 FEV_1 을 측정 후 400 μ g (4 puff)의 살부타몰(Ventolin Evohaler, Glaxo-Smith-Kline, London, UK)을 spacer (AeroChamber Plus, Trudell Medical International, St. London, ON, Canada)를 통해 흡입하고 15분 후 FEV_1 을 재측정하였다. 기관지확장제 흡입 전후의 FEV_1 변화량을 기관지확장제 흡입 전 FEV_1 값에 대한 비율로 나타낸 것을 기관지확장제 반응으로 정의하였다. 기관지확장제 반응과 FeNO를 10회 이상 측정 후 최대 기관지확장제 반응인 M-BDR (maximal value of BDR), 기관지확장제에 의한 FEV_1 상승 12% 이상이었던 비율인 R_{12} BDR (rate of BDR higher than 12% increase in FEV_1), 최대 FeNO값인 M-FeNO (maximal value of FeNO), FeNO가 21 parts per billion (ppb)보다 높았던 비율인 R_{21} FeNO (rate of FeNO higher than 21 ppb)를 구하였으며, 이들을 결과 분석에 이용하였다.

4. FeNO 측정

FeNO는 ATS/ERS 기준¹⁹⁾에 따라 전자화학 감지기(electrochemical sensor)를 이용한 NIOX mino (Aerocrine AB, Solna, Sweden)

를 사용하여 측정하였으며, ppb로 표시하였다. 측정 전 최소 2시간 동안 운동이나 음식물 섭취를 제한하였다. 측정 대상인 소아는 측정 기구에 부착된 마우스피스를 물고 총 폐활량까지 흡기하여 폐 내로 흡입된 공기 중의 NO가 최대한 제거되도록 하였으며, 지속적으로 마우스피스를 문 상태에서 50 mL/sec의 기속으로 6–10초 동안 호기하도록 하였다. 첫 2회 측정된 값들의 차이가 10%보다 크지 않을 경우 2회 측정된 값의 평균값을, 10%보다 크면 3회 측정된 값의 평균값을 분석에 이용하였다.

5. 통계

통계 분석은 PASW Statistics ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 결과는 평균 \pm 표준편차(mean \pm standard deviation)로 제시하였으나, FeNO와 메타콜린 PC_{20} 값은 정규분포를 따르지 않아 로그값을 취해 통계에 이용하였으며, 기하학적 평균과 95% 신뢰구간(95% confidence interval)으로 표시하였다. 기관지확장제 반응과 폐기능검사 결과 및 메타콜린 PC_{20} 값 사이의 상관관계는 Pearson correlation을 사용하여 검정하였다. 기관지확장제 반응 양성의 기준은 $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 로 정의하였으며,¹⁰⁾ 두 군 간의 비교에서 FeNO 차이는 *t*-test를 다른 변수들의 차이는 Mann-Whitney *U*-test를 이용하여 검증하였다. *P*값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 연구 대상 환자들의 특성

연구에 참여한 소아는 총 232명이었으며, 이 중 10회 이상 기관지확장제 반응의 측정이 가능하여 결과 분석에 포함된 소아는 191명이었다(Table 1). 191명 중 남아가 137명, 여아 54명이었으며, 평균 연령은 10.8세, 평균 추적 관찰 기간은 2.8년이었다. 대상 소아들에서 *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *Alternaria*, 바퀴, 개와 고양이, 상피 항원 6종 중 평균 2.4종에 대해 혈청 특이 IgE가 증명되었다. 연구 시작 시점에서 실시한 대상 환자들의 메타콜린 PC_{20} 의 기하 평균은 1.44 mg/mL였다.

2. 기관지확장제 반응과 다른 폐기능 결과 사이의 연관성 분석

각 환자에서 10번 이상 측정 중 가장 높게 측정된 기관지확장제 반응을 선택하여 대상 소아들의 기관지확장제 반응과 동일 시점에 측정된 %FVC, % FEV_1 , FEV_1/FVC , % $FEF_{25\%-75\%}$ 사이의 상관관계를 분석하였다(Table 2). 그 결과 기관지확장제 반응은 % FEV_1 ($r = -0.19$, $P = 0.011$), FEV_1/FVC ($r = -0.40$, $P < 0.001$), % $FEF_{25\%-75\%}$ ($r = -0.36$, $P < 0.001$)와 유의한 음의 상관관계를 보였다. 그러나 기관지확장제 반응은 %FVC와는 연관성을 보이지 않았다($r = 0.05$, $P = 0.718$). 또한 기관지확장제 반응은 메타콜린 PC_{20} 값과 음의 상

Table 1. Demographic data of the study population (n = 191)

Variable	Value
Age (yr)	10.86 ± 2.96
Sex (female:male)	54:137
Height (m)	1.42 ± 0.16
Weight (kg)	39.85 ± 13.80
Body mass index (kg/m ²)	19.15 ± 3.39
Exposure to smoke, n (%)	76 (39.8)
Total serum IgE (IU/mL), geometric mean (95% CI)	431.0 (218.1–849.1)
Methacholine PC ₂₀ (mg/mL), geometric mean (95% CI)	1.44 (1.15–1.74)
M-BDR (%)	15.58 ± 9.43
R ₁₂ BDR (%)	21.72 ± 14.65

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated. CI, confidence interval; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second (FEV₁); BDR, bronchodilator response; M-BDR, maximal value of BDR; R₁₂BDR, rate of BDR higher than 12% increase in FEV₁.

Table 2. Association of BDR with other spirometric values

Variable	BDR	
	r	P-value
%FVC	0.05	0.718
%FEV ₁	-0.19	0.011
FEV ₁ /FVC	-0.40	<0.001
%FEF _{25%–75%}	-0.36	<0.001
lnPC ₂₀	-0.39	<0.001

BDR, bronchodilator response; %FVC, percent predicted functional vital capacity; %FEV₁, percent predicted forced expiratory volume in one second; %FEF_{25%–75%}, percent predicted forced expiratory flow 25%–75%; lnPC₂₀, natural log-transformed provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁.

관관계($r = -0.39$, $P < 0.001$)를 보여 기도가역성이 증가한 환자일수록 메타콜린 PC₂₀로 평가한 기도가과민성이 증가된다는 것을 확인할 수 있었다.

3. 기관지확장제 반응에 따른 천식 조절 상태와 FeNO 차이 비교

결과 분석에 포함된 소아 191명 중 기관지확장제 반응이 최소 1회 이상 양성되었던 소아들은 114명이었으며, 음성인 소아들은 77명이었다(Table 3). 기관지확장제 반응이 양성과 음성이었던 소아들 사이에는 나이, 성별, 신장, 체중, BMI, 흡연에 대한 노출 비율, 총 IgE 농도, 흡입 스테로이드 사용일 수에서는 차이가 관찰되지 않았다. 그러나 두 군 사이에 메타콜린 PC₂₀값과 M-BDR의 유의한 차이가 관찰되었다. 기관지확장제 반응이 양성되었던 소아들에서 M-BDR 평균은 20.7%로 음성이었던 소아들에서의 8.0%에 비해 유의하게 높았다($P < 0.001$). 기관지확장제 반응이 양성되었던 소아들 중 106명(93%)은 추적 기간 1년 동안 1회 이상 천식 조절의 소실이 관찰된 반면, 음성이었던 소아들에서는 52명(68%)에서 관찰되었다($P < 0.001$) (Fig. 2). 또한 양성 기관지확장제 반응을 보였던 소아

Table 3. Characteristics of individuals with positive and negative BDRs

Variable	BDR+ (n = 114)	BDR- (n = 77)	P-value
Age (yr)	10.31 ± 3.00	11.68 ± 2.72	0.562
Sex (female:male)	34:80	25:52	0.700
Height (m)	1.38 ± 0.16	1.47 ± 0.16	0.479
Weight (kg)	39.32 ± 12.72	41.59 ± 14.55	0.341
Body mass index (kg/m ²)	18.92 ± 3.31	19.50 ± 3.38	0.242
Exposure to smoke, n (%)	49 (43.0)	27 (35.1)	0.314
Total serum IgE (IU/mL)	457.72 ± 744.91	391.02 ± 741.94	0.385
Methacholine PC ₂₀ (mg/mL), geometric mean (95% CI)	1.25 (1.31–1.54)	1.95 (1.55–2.44)	0.007
M-BDR (%)	20.7	8.0	<0.001
ICS use (day/yr)	74 ± 39	78 ± 43	0.839

Values are presented as mean ± standard deviation unless otherwise indicated. BDR, bronchodilator response; PC₂₀, provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second; CI, confidence interval; M-BDR, maximal value of BDR; ICS, inhaled corticosteroid.

Table 4. Comparison of M-FeNO and R₂₁FeNO between individuals with positive and negative BDRs

	BDR		P-value
	Positive (n = 114)	Negative (n = 77)	
M-FeNO	50.96 (47.01–55.38)	52.06 (46.93–57.87)	0.784
R ₂₁ FeNO	40.77 (33.97–48.74)	46.83 (37.55–57.31)	0.170

Values are presented as geometric mean (95% confidence interval). M-FeNO, maximal value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO); R₂₁FeNO, rate of FeNO higher than 21 ppb; BDR, bronchodilator response.

들에서 천식 조절 소실의 횟수는 평균 2.2회로 음성이었던 소아들에서의 1.3회에 비해 많았다($P = 0.008$). 따라서 기도가역성이 증가된 환자일수록 천식이 조절되지 않은 빈도가 높다는 것을 알 수 있었다.

기관지확장제 반응이 양성과 음성이었던 환자들 사이에는 10회 이상 측정된 FeNO값 중 최솟값(M-FeNO)과 10회 이상 측정된 FeNO가 21 ppb 이상이었던 비율(R₂₁FeNO)의 유의한 차이가 관찰되지 않았다($P = 0.784$ and $P = 0.170$, respectively) (Table 4). 또한 기관지확장제 반응이 양성과 음성이었던 환자들 각각에서 천식 조절이 소실된 환자들은 천식 조절이 유지된 환자들에 비해 유의하게 높은 M-FeNO와 R₂₁FeNO값을 나타내었다(Table 5). 따라서 기관지확장제 반응과 관계없이 천식 조절이 소실된 환자들은 천식 조절이 유지된 환자들에 비해 기도 염증이 증가되어 있다는 것이 관찰되었다.

고 찰

본 연구에서는 기도가역성 지표인 기관지확장제 반응이 양성인 환자들에서 음성이었던 환자들에 비해 천식 조절이 소실되는 비율

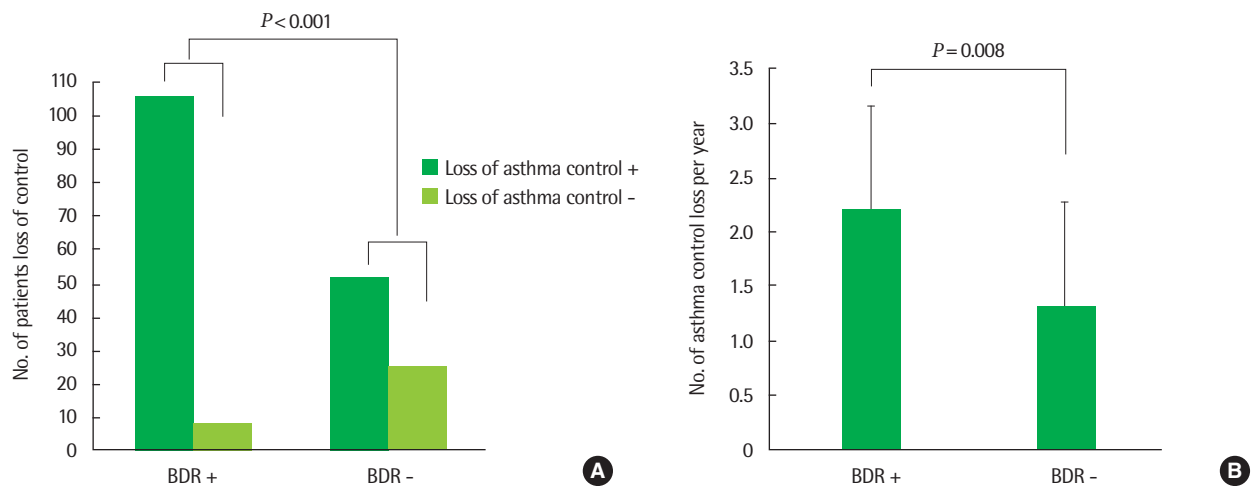


Fig. 2. Comparison of number of individuals developing loss of asthma control (A) and number of asthma control loss per year (B) between groups with positive and negative bronchodilator responses (BDRs).

Table 5. Comparison of M-FeNO and R₂₁FeNO between individuals with and without LOC among patients with positive and negative BDRs

	BDR+ (n=114)			BDR- (n=77)		
	LOC+ (n=106)	LOC- (n=8)	P-value	LOC+ (n=52)	LOC- (n=25)	P-value
M-FeNO	57.89 (52.94–62.98)	35.63 (27.75–44.13)	<0.019	65.21 (58.9–72.4)	32.46 (28.7–36.9)	<0.001
R ₂₁ FeNO	57.25 (51.32–63.21)	26.88 (11.88–43.11)	<0.007	72.91 (64.5–80.1)	18.64 (11.9–28.2)	<0.001

Values are presented as geometric mean (95% confidence interval).

M-FeNO, maximal value of fractional exhaled nitric oxide (FeNO); R₂₁FeNO, rate of FeNO higher than 21 ppb; BDR, bronchodilator response; LOC, loss of asthma control.

이 높았다. 또한 기관지확장제 반응 정도는 기관지과민성 지표인 메타콜린 PC₂₀와 기도 폐쇄 정도를 나타내는 폐기능 지표들과 유의한 상관관계를 나타내었으나, 염증 지표인 FeNO는 기관지확장제 반응이 양성인 환자들과 음성인 환자들 사이에 차이가 없었다. 그러나 기관지확장제 반응이 음성이었던 환자들 중에서 천식 조절이 소실된 환자들의 FeNO는 천식 조절이 유지된 환자들에 FeNO에 비해 유의하게 높았다. 따라서 기관지확장제 반응이 음성이었던 환자들에서 기도 염증이 심할수록 천식 조절이 소실될 가능성이 높다는 것을 확인할 수 있었다.

저자들은 2년 이상 최소 10회에 걸쳐 대상 환자들의 기관지확장제 반응과 FeNO를 측정하였다. 그 이유는 천식 환자에서 기관지확장제 반응과 FeNO이 수시로 변하기 때문이다.^{4,5,20–22} 본 연구에서 기관지확장제 반응이 양성인 환자들에서 FEV₁이 12% 이상 증가한 경우가 평균 20.7%였으며, 이는 천식 환자에서 기관지확장제 반응을 확인하기 위해서는 다수의 측정이 필요하다는 것을 시사하는 소견이다. 또한 FeNO도 연구 대상이었던 전체 환자에서 21 ppb보다 높았던 비율이 평균 57.6%였으며 같은 환자에서 FeNO의 편차도 컸다. 따라서 FeNO로 기도 염증 양상을 평가하기 위해서는 다수의 측정이 필요하다는 것을 알 수 있었다.

FeNO의 기준을 21 ppb로 정한 이유는 본 연구자들의 이전의 연구²³에서 FeNO값이 21 ppb보다 클 때 천식 진단에 대한 민감도와

특이도가 가장 우수하였기 때문이었다. 또한 기관지확장제 반응과 FeNO 측정은 흡입 스테로이드의 영향을 최소화하기 위하여 흡입 스테로이드의 사용을 중단한 후 최소 1개월이 경과하였을 때 시행되었다. 특히 FeNO는 흡입 스테로이드에 의해 저하되기 때문에^{24,25} 이와 같은 조치가 반드시 필요하다고 생각된다. 그리고 저자들은 연구 대상을 아토피 천식 환자로 한정하였다. 이는 아토피 천식 환자와 비아토피 천식 환자 사이에 기관지확장제 반응의 차이가 존재하고²⁶ 아토피 천식 환자들에 비해 비아토피 천식 환자들에서 FeNO가 낮기 때문에^{23,27,28} 비아토피 천식 환자들을 포함할 경우 왜곡된 결과가 도출될 수 있기 때문이다.

기관지확장제 반응 정도와 %FEV₁, %FEF_{25%–75%}, FEV₁/FVC 사이에 유의한 상관관계가 관찰되어 기관지확장제 반응으로 평가한 기도가역성 정도가 심할수록 기도 폐쇄가 심하다는 것을 확인할 수 있었다. 이는 기관지확장제 반응의 크기는 기저상태의 기도 수축 정도에 의존적이기 때문에²⁹ 당연한 결과로 생각된다. 같은 이유로 기관지확장제 반응 정도와 메타콜린 PC₂₀값 사이의 유의한 상관관계는 메타콜린 PC₂₀값이 낮을수록 기저상태의 기도 수축의 정도가 더 심할 가능성을 시사하는 소견으로 생각된다.

본 연구에서는 기관지확장제 반응이 최소 1회 이상 양성이었던 소아들은 음성이었던 소아들에 비해 천식 조절이 소실되는 비율이 유의하게 높았으며, 천식 조절 소실의 횟수도 많았다. 이는 기관지

확장제 반응이 관찰되면 더 불량한 임상 결과를 보인다는 이전의 보고^{9,30)}와 상응하는 결과로 기관지확장제 반응이 관찰된 환자들은 현재 증상이 없어도 주의 깊게 관찰해야 할 필요성을 제기한다. 그러나 기관지확장제 반응이 양성이고 음성이었던 소아들 사이에는 M-FeNO와 R₂₁FeNO의 차이가 관찰되지 않았다. 이는 기관지확장제 반응이 양성이고 음성이었던 환자들 사이에서 관찰되었던 천식 조절 상태의 차이에 기도 염증이 기여할 가능성이 크지 않다는 것을 의미한다. 기관지확장제 반응과 기도 염증 사이의 연관성을 보고한 이전의 연구들을 미루어 볼 때⁶⁻⁸⁾ 기도 염증이 기관지확장제 반응의 상승에 기여할 것으로 생각되나 본 연구의 결과는 기도 염증을 갖고 있는 모든 환자들에서 기관지확장제 반응의 상승이 초래되지는 않는다는 사실을 보여준다고 생각된다. 또한 기도 염증을 갖고 있지만 기관지확장제 반응이 음성인 환자들에서는 어느 수준 이상 진행된 기도 개형으로 인해 기도의 유연성이 감소하여 FeNO가 높게 유지되어도 BDR이 나타나지 않았을 가능성이 있을 것으로 생각된다. 이전의 연구에서도 스테로이드 저항성 천식 환자에서 기관지확장제 반응이 저하되었으며 이는 기도 개형과 연관되어 있다고 보고되어 이를 뒷받침한다.¹³⁾

기관지확장제 반응이 음성이었던 환자들의 68%에서 천식 조절이 소실되어 기관지확장제 반응이 천식 조절을 결정하는 유일한 조건이 아님을 알 수 있다. 따라서 다른 조건이 존재할 가능성이 있으며, 저자들은 이들 환자들 중 천식 조절이 소실된 환자들과 천식 조절이 유지된 환자들 사이에 M-FeNO와 R₂₁FeNO값을 비교하였다. 그 결과 천식 조절이 소실된 환자들에서 천식 조절이 유지된 환자들에 비해 M-FeNO와 R₂₁FeNO값이 유의하게 높아 기도가역성 증가가 관찰되지 않았을 때 천식 조절이 소실된 환자들은 천식 조절이 유지된 환자들에 비해 기도 염증이 증가되어 있다는 것을 관찰할 수 있었다. 따라서 본 연구의 결과로 미루어 볼 때 기관지확장제 반응이 양성인 환자에 비해 음성인 환자들에서 염증성 기도 폐쇄가 천식 조절의 소실에 기여할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 기관지확장제 반응을 양성으로 판정하는 기준으로 FEV₁이 12% 이상 상승한 경우로 한정했다는 점이다. 다른 연구에서는 소아에서 기관지확장제 반응을 양성으로 판정하는 기준으로 더 적은 FEV₁의 상승을 제시하였으며,^{30,31)} 이 기준으로 기관지확장제 반응을 양성으로 판정하면 기도가역성이 관찰된 환자의 비율이 증가하여 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있었다고 생각된다. 또 다른 제한점은 본 연구가 2년 이상의 기간에 걸쳐 FeNO와 BDR의 값을 측정하였기 때문에 측정자들의 시간적 변화를 무시하고 값들을 선정하는 오류를 범할 수 있다는 것이다. 저자들은 이를 조금이라도 극복하기 위해 %predicted value를 사용하였으며 R₁₂BDR과 R₂₁FeNO를 구하여 최솟값을 사용하는데 따른 오류를 최소화하였다. 마지막으로 천식 조절 소실과 FeNO에 대한 바이러스 호흡기 감염의 영향을 고려하지 않았다는 점이다. 다만 바이러스 감

염과 알레르겐에 대한 노출이 천식 악화에 동시에 영향을 미친다는 이전의 보고를 고려할 때^{32,33)} 본 연구에 포함된 환자들에서 관찰되었던 천식 조절 소실과 FeNO 상승은 바이러스 감염과 알레르겐에 대한 노출 모두에 영향을 받았을 가능성이 있다고 생각된다.

결론적으로 기관지확장제 반응이 양성인 환자들에서 음성인 환자들에 비해 상대적으로 천식 조절이 소실될 가능성이 높았다. 또한 기관지확장제 반응이 음성인 소아들 중에서도 천식 조절의 소실이 관찰되었으며, 이들 환자들의 FeNO는 천식 조절이 유지된 소아들에 비해 FeNO가 유의하게 높아 기관지확장제 반응이 음성이었던 환자들에서 기도 염증과 천식 조절 소실 사이의 연관성을 확인할 수 있었다.

REFERENCES

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R; Global Initiative for Asthma (GINA) Program. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004;59:469-78.
- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl): S94-138.
- American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
- Kerstjens HA, Brand PL, Quanjer PH, van der Bruggen-Bogaarts BA, Koeter GH, Postma DS. Variability of bronchodilator response and effects of inhaled corticosteroid treatment in obstructive airways disease. Dutch CNSLD Study Group. *Thorax* 1993;48:722-9.
- Crapo RO. Pulmonary-function testing. *N Engl J Med* 1994;331:25-30.
- Strunk RC, Szefer SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112: 883-92.
- Covar RA, Szefer SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142: 469-75.
- Faul JL, Demers EA, Burke CM, Poulter LW. Alterations in airway inflammation and lung function during corticosteroid therapy for atopic asthma. *Chest* 2002;121:1414-20.
- Sharma S, Litonjua AA, Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Szefer SJ, Strunk RC, et al. Clinical predictors and outcomes of consistent bronchodilator response in the childhood asthma management program. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:921-8.e4.
- Postma DS, de Vries K, Koeter GH, Sluiter HJ. Independent influence of reversibility of air-flow obstruction and nonspecific hyperreactivity on the long-term course of lung function in chronic air-flow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:276-80.
- Tantisira KG, Fuhlbrigge AL, Tonascia J, Van Natta M, Zeiger RS, Strunk RC, et al. Bronchodilation and bronchoconstriction: predictors of future lung function in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117: 1264-71.
- Fahy JV, Corry DB, Boushey HA. Airway inflammation and remodeling in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6:15-20.
- Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J, Martin RJ, Leung DY. Airway remod-

- eling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1065-72.
14. National Heart, Lung and Blood Institute. National asthma education and prevention program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007 [Internet]. Bethesda: National Heart, Lung and Blood Institute; [cited 2013 Jan 10]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
 15. The Global Initiative for Asthma. GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated Dec. 2011 [Internet]. The Global Initiative For Asthma; 2012 [cited 2013 Jan 10]. Available from: <http://www.ginasthma.org/guidelines-gina-report-global-strategy-for-asthma.html>.
 16. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:179-87.
 17. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
 18. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
 19. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.
 20. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
 21. de Jongste JC, Carraro S, Hop WC; CHARISM Study Group, Baraldi E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:93-7.
 22. Stern G, de Jongste J, van der Valk R, Baraldi E, Carraro S, Thamrin C, et al. Fluctuation phenotyping based on daily fraction of exhaled nitric oxide values in asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:293-300.
 23. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide (F(E)NO) measurements in diagnosing asthma. *Respir Med* 2012;106:1103-9.
 24. Kharitonov SA, Yates DH, Barnes PJ. Inhaled glucocorticoids decrease nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:454-7.
 25. Silkoff PE, McClean P, Spino M, Erlich L, Slutsky AS, Zamel N. Dose-response relationship and reproducibility of the fall in exhaled nitric oxide after inhaled beclomethasone dipropionate therapy in asthma patients. *Chest* 2001;119:1322-8.
 26. Suh DI, Lee EJ, Lee JW, Lee JK, Koh YY. Atopy as a risk factor for an elevated bronchodilator response in children with asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:39-46.
 27. Jackson DJ, Virnig CM, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, et al. Fractional exhaled nitric oxide measurements are most closely associated with allergic sensitization in school-age children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:949-53.
 28. Spanier AJ, Hornung R, Lierl M, Lanphear BP. Environmental exposures and exhaled nitric oxide in children with asthma. *J Pediatr* 2006;149:220-6.
 29. 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.
 30. Kitch BT, Paltiel AD, Kuntz KM, Dockery DW, Schouten JP, Weiss ST, et al. A single measure of FEV1 is associated with risk of asthma attacks in long-term follow-up. *Chest* 2004;126:1875-82.
 31. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
 32. Galant SP, Morphew T, Newcomb RL, Hioe K, Guijon O, Liao O. The relationship of the bronchodilator response phenotype to poor asthma control in children with normal spirometry. *J Pediatr* 2011;158:953-9.e1.
 33. Bossios A, Gourgiotis D, Skevaki CL, Saxoni-Papageorgiou P, Lotvall J, Psarras S, et al. Rhinovirus infection and house dust mite exposure synergize in inducing bronchial epithelial cell interleukin-8 release. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1615-26.