

## 조절된 천식 소아에서 약제 중단 후 외래용 간이 폐활량계를 이용하여 정기적으로 평가한 기도가역성 지표의 변화: 예비 연구

서울대학교 의과대학 소아과학교실

이의준 · 김경훈 · 이주경 · 송준혁 · 박준동 · 고영률 · 서동인

### =Abstract=

#### Changes in the Indices of Bronchial Reversibility Assessed by the Office Spirometry and Their Relationship to Asthma Symptoms after Discontinuing Controller Medication in Children with Controlled Asthma: Pilot Study

Eui Jun Lee, MD, Kyung Hoon Kim, MD, Ju Kyung Lee, MD, Jun-Hyuk Song, MD, June Dong Park, MD, PhD, Young Yull Koh, MD, PhD, Dong In Suh, MD

*Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea*

**Purpose :** It is important to assess the level of control in asthmatic children who were well-controlled and thus discontinued controller medications. Office spirometry has been regarded to provide objective measures. We aimed to see time changes in lung function indices measured by the office spirometry and their relationship to clues for asthma exacerbation after discontinuation of controller medications.

**Methods :** As a pilot study, a total of 20 well-controlled children with persistent asthma were included. After discontinuing controller medications, each made follow-up visits at the 2nd, 6th, and 12th week. At each visit, spirometric values before and after bronchodilators were evaluated by the office-based spirometer. Time changes and their relationship to clues for asthma exacerbation were assessed.

**Results :** Among 20 children, 13 (65%) were successfully followed-up for 12 weeks with asthma kept stable. They presented similar spirometric values (forced expiratory volume in 1 second [FEV<sub>1</sub>], peak expiratory flow rate [PEFR], bronchodilator responses [BDRs] based on the FEV<sub>1</sub> and PEFR) across all time-points. No differences in spirometric values were found between those who were stable and those who exhibited clues for asthma exacerbation. BDRs calculated from FEV<sub>1</sub> values (BDR<sub>FEV1</sub>) correlated well with those calculated from PEFR values (BDR<sub>PEFR</sub>).

**Conclusion :** When controller medications were discontinued in children with well-controlled asthma, many of them were able to maintain the stable condition. Since the spirometric measures including BDR failed to differentiate clues for asthma exacerbation, the usefulness of office spirometry needs to be reevaluated by the larger population of children with controlled asthma after discontinuing medications. [*Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:336-343*]

**Key Words :** Association, Asthma, Child, Office spirometry, Wellcontrolled

본 연구는 2010 대한 소아알레르기 호흡기학회 건일 학술 연구비의 지원을 받아 수행됨.

접수: 2012년 8월 21일, 수정: 2012년 9월 19일, 승인: 2012년 10월 21일

책임저자: 서동인, 서울시 종로구 대학로 101번지 서울대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: (02)2072-3625, Fax: (02)747-5130, E-mail: dongins0@snu.ac.kr

## 서 론

지속성 천식 소아에서 조절 약제의 사용은 치료의 근간을 이루고 있다.<sup>1)</sup> 그러나 조절제로 가장 많이 사용되는 스테로이드 흡입제는 장기간 사용 시 성장 속도 저하 등의 부작용을 초래할 우려가 있다.<sup>2)</sup> 따라서 오늘날 천식의 치료는 조절 정도에 대한 지속적 감시와 그에 따른 치료 강도의 조절을 포함한다.<sup>3)</sup> 최근의 진료 지침은 천식이 잘 조절된 상태가 일정 기간 이상 유지되면 조절제의 사용을 필요 최소한으로 줄이도록 권고하고 있다.<sup>4)</sup>

천식의 조절 상태는 기도 염증 관련 지표의 호전으로 파악할 수 있는데, 객담 분석 표지자<sup>5,6)</sup>나 호기 내 산화 질소 농도<sup>6,7)</sup>, 간접 자극제에 대한 기도 과민성의 평가<sup>8,9)</sup>로 평가가 가능하다. 이들 지표는 객관적이고 수치화가 가능하다는 장점이 있으나 검사에 따른 시간, 검사를 위한 수고 및 비용을 고려할 때, 매 번 진료 시마다 확인하는 것은 현실적으로 어렵다. 이에 실제 진료에서는 천식 조절 상태의 평가가 대체로 소아 또는 보호자로부터 청취한 병력을 기반으로 이루어진다. 이는 정보를 얻기가 쉬운 장점을 가진 반면, 관찰자에게 의존적이어서 주관적 기준에 따라 편향 되고 왜곡 되기 쉬운 단점이 있다.<sup>10)</sup>

외래용 간이 폐활량계(office-based spirometer)는 소아가 직접 집에서 날마다 사용하여 외래에 기록 결과를 가져오는 최대호기유속 측정계(peak flow meter)와 달리, 의사가 외래 현장에서 직접 사용하여 폐 기능을 평가하는 소형 기구이다. 평가 방법이 간단하여 사용이 용이하면서도 폐 기능에 대한 객관적 수치화가 가능하고, 숙달된 의사에서는 이 값이 검사실 기구를 이용한 측정치와 좋은 일치도를 보일 정도로 정확하여<sup>11)</sup> 천식에서 소아 상태를 평가하는 보조 장비로 추천되고 있다.<sup>12)</sup> 여러 국내 연구에서 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>)의 정상 예측치가 제시된 바 있고,<sup>13-15)</sup> 대한 소아알레르기 호흡기학회에서도 홈페이지를 통해 최대 호기 유속(peak expiratory flow rate, PEF)의 정상 예측치를 제공하여<sup>16)</sup> 진료에 광범위한 활용을 도모하고 있다. 최근 측정 장비의 발달로 기기가 소형화 경량화 되었을 뿐 아니라 한 번의 호기 활동으로 동시에 FEV<sub>1</sub>과 PEF의 측정이 가능하여 1, 2차 의료기관에서도 보다 수월하게 임상 상황에 적용할 수 있게 되었다.

객관적 지표를 이용하여 천식 조절 상태의 감시가 가장 필요한 상황은 지속성 천식 소아에서 조절제 사용을 중단하

는 경우이다. 조절제 사용 중단은 급작스런 증상 악화를 일으킬 수 있기에 소아 본인과 보호자 그리고 담당 의료인까지 모두에게 부담이 된다. 이런 가운데 외래 진료에서 폐활량계를 이용한 폐 기능의 측정은 증상 점수, 이학적 검진과 함께 천식의 악화 정도 파악과 조절제 재사용 시기의 결정에 중요한 근거로 추천되고 있으나, 약제의 꾸준한 사용으로 조절된 상태를 유지하던 천식 소아가 약제를 끊은 후 폐 기능 지표가 어떻게 변하는 지에 관해서는 아직까지 알려진 바가 많지 않다. 특히 의원급에서 진료 시 주로 사용하게 될 외래용 간이 폐활량계를 가지고 조절제 중단 후의 폐 기능을 추적하고 임상적 조절 상태와 연관 지은 연구는 아직 없다.

본 연구는 전향적 관찰 연구로 약제 중단 후 폐 기능의 변화, 특히 기도가역성 지표(bronchodilator response, BDR)의 변화 양상을 외래용 간이 폐활량계를 이용하여 추적하고자 한다. 또한 무증상 안정 상태를 유지하는 천식 소아에서 약제 중단 후 관찰되는 폐 기능 지표의 변화 정도를 천식 악화 소견을 나타내는 군의 폐 기능 지표 변화 정도와 비교하고자 한다. 아울러 BDR 산출 시 PEF를 이용하는 경우, FEV<sub>1</sub>을 이용하는 방법과 좋은 연관성을 보이는 지를 확인하여 실제 진료 시 측정할 지표를 줄이는 것이 가능할 지에 대해서도 가늠해 보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

연구 대상은 서울대학교병원 소아청소년과 외래에서 추적 관찰되고 있거나, 새로 모집되는 학동기 연령의 천식 소아를 대상으로 하였다. 천식은 만성 기침, 호흡 곤란, 천명 등의 특징적 천식 증상을 지속적으로 보이면서 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 20% 감소를 유발하는 메타콜린 농도(provocative concentration of methacholine causing 20% fall in FEV<sub>1</sub>, methacholine PC<sub>20</sub>)가 16 mg/mL 이하인 기관지 과민성<sup>17)</sup> 혹은 기관지 확장제 흡입 후 FEV<sub>1</sub>이 9% 이상 증가하는 기도가역성이 존재하는 경우<sup>18)</sup> 진단하였다. 소아들은 이후 Expert Panel Report 3 (EPR-3)<sup>1)</sup>에서 정의된 천식의 중증도에 맞게 규칙적으로 조절제를 사용하였고 3개월 이상 천식이 잘 조절된 상태를 유지하는 경우 치료 단계 하향 조절을 결정하면서 동의서를 받아 연구 대상으로 등록하였다. 잘 조절된 천식 상태는 1) 기침, 호흡 곤란, 쌉쌉거림의 천식 증상이 낮에는 없거나 주당 2회 이하이고, 2) 야간 증상 및 수면 방해가 없으며, 3) 활동의 제약이 없고, 4)

완화제의 사용이 필요 없거나 주당 2회 이하로만 필요한 경우 모두를 만족하는 경우로 정의하였으나,<sup>4)</sup> 위 기준에 합당한 경우에도 1) 이전에 심한 천식 증상 악화로 중환자실 입원이 필요했던 경우, 2) 기질적 폐 질환 (기관지 확장증, 폐쇄성 세기관지염, 기관지 폐이형성증)이 있는 경우 3) 상기 검사 이전에 알레르기 면역 치료를 받은 경우는 대상 선정에서 제외하였다.

## 2. 연구 방법

대상 소아는 지속적 천식 조절 상태로 치료 단계 하향 조정이 가능한 시점부터 추적 관찰을 시작하였다. 성별, 나이, 진단 시 피부 단자 검사로 확인한 아토피 유무와 메타콜린 PC<sub>20</sub> 값 등의 기본 정보를 확인하고, 외래 진료 시에 외래용 간이 폐활량계(MicrosPlus, Carefusion, San Diego, CA, USA)를 이용하여 FEV<sub>1</sub>, forced vital capacity (FVC), PEF, BDR 등의 폐 기능 지표를 측정하였다. 외래용 간이 폐활량계를 통한 폐 기능의 측정은 미국 흉부학회 가이드라인에 따라 적어도 6초간 노력성 호흡을 하도록 하였고, 3회 측정하여 가장 큰 값과 그 다음 값의 차이가 5% 혹은 절대치로 150 mL 이내인 경우만 재현성을 인정하였고 이 중 가장 큰 값을 채택하였다.<sup>19)</sup> 이후 기관지 확장제(Ventolin evohaler; GlaxoSmithKline, London, UK) 200 micro-gram (2 puff)을 흡입 후 안정 상태에서 15분 경과 후 다시 폐 기능을 측정하여 기관지 확장제 반응을 구하였다. FEV<sub>1</sub>으로 평가한 기관지 확장제 반응(BDR<sub>FEV1</sub>)은 기관지 확장제 흡입 전후의 FEV<sub>1</sub> 변화량을 기관지 확장제 흡입 전 FEV<sub>1</sub> 값에 대한 비율로 표시하고, PEF로 평가한 기관지 확장제 반응(BDR<sub>PEF</sub>)은 기관지 확장제 흡입 전후의 PEF 변화량을 기관지 확장제 흡입 전 PEF 값에 대한 비율로 표시하였다. 이후 그 날부터 조절제 사용을 중단하고, 2주, 6주, 12주 경과 시점에 추적 관찰하여, 매 방문 때마다 이학적 검진 및 천식의 조절 상태에 관한 설문(Asthma Control Test for Children, ACT-C)을 시행하고, 기관지 확장제 흡입 전후로 폐 기능 지표를 측정하여 그 추이를 관찰하였다. ACT-C 기준으로 19점 이하에 해당하는 경우 급성 천식 악화로 간주하여 천식 증상과 연관된 병력 청취 및 이학적 진찰을 시행하고 기관지 확장제 반응 평가 후 완화제를 사용하였고, Global Initiative for Asthma 가이드라인 기준으로 조절되지 않은 천식에 해당하는 경우 연구를 종료하고, 천식 치료 단계를 상향 조절하였다.

## 3. 통계 분석

본 연구의 통계 계산을 위해 통계 프로그램 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였고, 정규 분포를 따르지 않는 변수들에 대해서는 통계 처리를 위해 로그 변환을 시행하였다. 천식의 중증도에 따른 조절 실패의 경향은 chi-square test for trend로, 약제 사용 기간에 따른 조절 실패의 차이는 Fisher's exact test로 검정하였다. 전 관찰 기간 동안 안정적 조절 상태를 유지한 소아들에서 관찰 시기별로 지표의 차이가 있는지에 대해서는 Repeated measures analysis of variance for multiple comparisons를 사용하였고, 호흡기 증상을 나타낸 군과 나타내지 않은 군 사이의 폐 기능 지표의 비교는 Mann-Whitney test를 시행하였다. 또한 BDR<sub>FEV1</sub>과 BDR<sub>PEF</sub> 사이의 상관관계는 동일 소아의 clustering effect를 보정하여 Bland와 Altman<sup>20)</sup>이 제안한 대로 공분산분석(analysis of covariance)을 이용하여 상관 계수를 계산하였다.

본 연구는 서울대학교 의과대학/서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었으며(protocol number C-1012-125-346), 통계의 적합성에 대해서는 서울대학교 의과대학/서울대학교 병원 의학연구협력센터의 자문을 받았다.

## 결 과

총 20명의 소아를 대상으로 조절제 중단이 이루어졌는데, 대상 소아의 특성은 다음 표와 같다.(Table 1) 20명의 소아 중 12주까지 천식 조절 상태를 유지하여 관찰을 마친 이는 총 13명(65%)으로, 증상 악화로 조절제를 다시 사용하기 시작한 소아는 총 3명(15%)이었다. 이들 중 한 명은 6주 차 방문 시에 연구자에 의해 증상 악화로 판단되어 조절제 재사용을 시작하였고, 다른 두 명은 12주 차에 이르기 전 자가로 투약을 재개하고 내원하였다. 이 3명은 6주 차까지의 분석에 포함되었으나 이후에는 분석에서 제외되었다. 네 명(20%)은 정해진 방문 시기에 자의로 내원하지 않았는데, 두 명은 두 번째(2주 차) 방문 후, 나머지 두 명은 세 번째(6주 차) 방문 후 추적 소실되었다. 천식의 중증도 분류상 경증 지속성 천식 소아가 5명(25%), 중등증 지속성 소아가 13명(65%), 중증 지속성 소아가 2명(10%)이었는데, 조절에 실패한 소아는 중증 지속성 소아에서 1명, 중등증 지속성 소아에서 2명이 관찰되어 중증도에 따라 조절 실패가 증가하지 않았다.( $P=0.1126$ ) 치료 단계 하향 조절을 위해

약제를 중단하기 전 마지막 단계의 치료 약제로 3명(15%)에서 경구 항류코트리엔제를, 5명(25%)에서 흡입스테로이드제를, 12명(60%)에서 흡입 스테로이드제와 지속성 베타 항진제의 복합제를 사용하였는데, 조절에 실패한 소아는 흡입스테로이드제 사용 군에서 1명, 흡입 스테로이드제와 지속성 베타 항진제의 복합제 사용 군에서 2명이 관찰되었으며 항류코트리엔제 사용 군에서는 관찰되지 않았다. 약제 중단 전 마지막 단계의 조절 약제는  $4.0 \pm 1.5$  개월 사용하였으며, 약제를 3개월 사용한 군에서는 19.8% (2명/11명)에서 조절에 실패한 반면 그 이상 사용한 군에서는 11.1% (1명/9명)에서 조절에 실패하여 사용 기간에 따른 조절 실패율의 차이를 보이지는 않았다. ( $P=1.000$ ) 개별 소아의 시간 경과에 따른 폐활량계 측정치의 추이는 Fig. 1과 같다.

무증상 안정 상태로 관찰을 끝까지 마친 13명의 천식 소아는 전 방문 시기에 걸쳐 BDR의 차이를 보이지 않았으며 ( $BDR_{FEV_1}$ ,  $P=0.839$ ;  $BDR_{PEFR}$ ,  $P=0.549$ ), 이는 다른 폐기능 지표에 대해서도 마찬가지였다. ( $FEV_1$ ,  $P=0.744$ ;  $PEFR$ ,  $P=0.426$ ) (Fig. 2)

2주 차 방문 시 ACT-C를 이용한 설문에서 19점 이하의 결과를 보였거나, 청진에서 천명이 들린 소아는 총 8명(40%)이었는데, 이들은 천식 증상을 경험하지 않고, 청진에서

정상 호흡음을 보인, 나머지 12명의 소아와 기저치 대비 기관지 확장제 흡입 전  $FEV_1$  및  $PEFR$  (Mann-Whitney:  $FEV_1$ ,  $P=0.3153$ ;  $PEFR$ ,  $P=0.1224$ ), 기저치 대비 기관지 확장제 흡입 후  $FEV_1$  및  $PEFR$  (Mann-Whitney:  $FEV_1$ ,  $P=0.1883$ ;  $PEFR$ ,  $P=0.3955$ ),  $BDR_{FEV_1}$ 과  $BDR_{PEFR}$ 에 있어서 차이를 보이지 않았다. (Mann-Whitney:  $BDR_{FEV_1}$ ,  $P=0.3347$ ;  $BDR_{PEFR}$ ,  $P=0.3349$ )

6주 차 방문 시 ACT-C를 이용한 설문에서 19점 이하의 결과를 보였거나, 청진에서 천명이 들린 소아는 총 4명(22%)이었는데, 이들은 나머지 14명의 소아와 기저치 대비 기관지 확장제 흡입 전  $FEV_1$  및  $PEFR$  (Mann-Whitney:  $FEV_1$ ,  $P=0.8129$ ;  $PEFR$ ,  $P=0.2646$ ), 기저치 대비 기관지 확장제 흡입 후  $FEV_1$  및  $PEFR$  (Mann-Whitney:  $FEV_1$ ,  $P=0.7093$ ;  $PEFR$ ,  $P=0.7098$ ), 기저치 대비  $BDR_{FEV_1}$ 과  $BDR_{PEFR}$ 에 있어서 차이를 보이지 않았다. (Mann-Whitney:  $BDR_{FEV_1}$ ,  $P=0.9577$ ;  $BDR_{PEFR}$ ,  $P=0.1517$ )

측정된 모든 경우에 대해 서로 다른 두 가지 방법으로 측정된 기관지 확장제 반응의 관계는 Fig. 3과 같다.  $BDR_{FEV_1}$ 과  $BDR_{PEFR}$ 의 상관 계수를 동일 소아에서 반복 측정된 영향을 보정하여 추정하였을 때, 두 지표는 좋은 상관 관계를 나타내었다. ( $r=0.452$ ,  $P<0.001$ ).

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of Enrolled Children

No.	Age (yr)	Sex	Atopy	Initial severity	Controller	Treatment duration (mo)	PEFR, L/min (%predicted)	$FEV_1$ , L (%predicted)	FVC, L (%predicted)	Outcome
1	9	Female	Yes	Moderate	Seretide	3	145 (55)	1.13 (71)	1.22 (63)	Loss of follow-up
2	12	Male	No	Mild	Alvesco	3	320 (74)	2.47 (78)	3.14 (85)	Stable
3	16	Male	No	Severe	Seretide	5	405 (92)	3.69 (114)	4.09 (108)	Exacerbation
4	12	Male	No	Moderate	Seretide	4	337 (96)	2.41 (103)	2.5 (86)	Stable
5	10	Male	No	Moderate	Seretide	4	234 (85)	1.63 (92)	1.72 (78)	Stable
6	13	Male	No	Moderate	Seretide	3	315 (86)	1.89 (76)	1.9 (62)	Stable
7	8	Female	No	Moderate	Seretide	3	184 (89)	1.24 (104)	1.24 (87)	Stable
8	12	Male	No	Moderate	Seretide	3	291 (89)	1.86 (84)	1.86 (68)	Stable
9	13	Female	No	Mild	Alvesco	4	272 (79)	1.81 (87)	1.88 (73)	Loss of follow-up
10	7	Male	Yes	Moderate	Seretide	3	131 (60)	1.15 (87)	1.37 (84)	Exacerbation
11	6	Male	Yes	Moderate	Seretide	3	170 (80)	1.15 (89)	1.53 (96)	Stable
12	15	Female	Yes	Mild	Flixotide	3	298 (71)	2.91 (110)	3.29 (102)	Loss of follow-up
13	12	Male	No	Moderate	Seretide	3	289 (90)	1.92 (90)	2.06 (78)	Loss of follow-up
14	7	Male	No	Moderate	Onon	9	120 (46)	1.14 (69)	1.33 (65)	Stable
15	8	Female	No	Moderate	Seretide	3	187 (68)	1.46 (88)	1.66 (81)	Stable
16	10	Male	No	Mild	Singulair	4	212 (73)	1.58 (83)	1.62 (69)	Stable
17	8	Male	No	Mild	Singulair	6	169 (74)	1.15 (81)	1.21 (69)	Stable
18	12	Male	Yes	Severe	Alvesco	6	206 (61)	1.87 (82)	2.37 (84)	Stable
19	9	Male	Yes	Moderate	Alvesco	3	177 (62)	1.71 (93)	1.91 (84)	Exacerbation
20	7	Male	Yes	moderate	seretide	4	241 (94)	1.49 (104)	1.58 (89)	Stable
	$10.1 \pm 3.0^*$	15/5 (M/F)	7/20 (35)			$4.0 \pm 1.5^*$	$76.2 \pm 14.2^*$ (% predicted)	$89.1 \pm 12.3^*$ (% predicted)	$80.6 \pm 12.6^*$ (% predicted)	

\*Mean±standard deviation.

FVC, forced vital capacity;  $FEV_1$ , forced expiratory volume in 1 second; PEFR, peak expiratory flow rate.

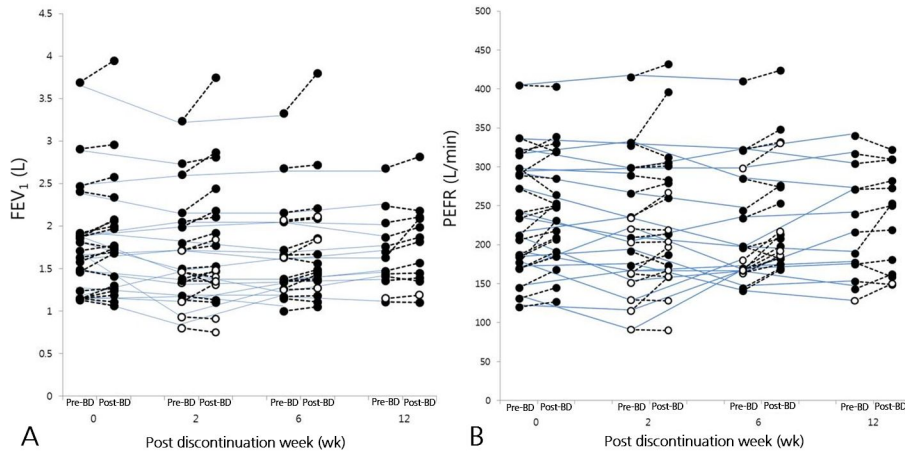


Fig. 1. Changes in forced expiratory volume in 1 second ( $FEV_1$ ) (A) and peak expiratory flow rate (PEFR) (B) of each subject after discontinuing controller medications. A dotted line represents change of pre/post bronchodilator response based on the  $FEV_1$  and PEFR of each subject. A solid line represents trend of pre bronchodilator response based on the  $FEV_1$  and PEFR during observation. ○, subjects who showed an aggravation of asthmatic symptoms at follow up point; ●, subjects who did not show an aggravation of asthmatic symptoms at follow up point. BD, bronchodilator.

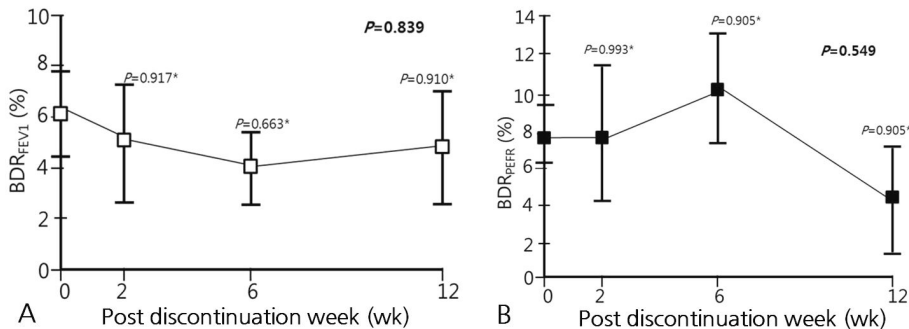


Fig. 2. Changes in  $BDR_{FEV_1}$  (A, open squares) and  $BDR_{PEFR}$  (B, closed squares) values expressed as mean  $\pm$  standard error of mean after discontinuation of controller treatment. \*After discontinuation vs. baseline.  $BDR_{FEV_1}$ , bronchodilator response based on the change in  $FEV_1$ ;  $BDR_{PEFR}$ , bronchodilator response based on the change in PEFR.

## 고 찰

규칙적인 조절제 사용으로 천식 조절 상태가 잘 유지된 학동기 소아에서 치료 단계 하향 조정 목적으로 조절제 사용을 중단 후 외래용 간이 폐활량계로 폐 기능 지표를 추적 관찰한 본 연구에서 안정 상태로 12주까지 추적 관찰을 완료한 소아는 65% (13명/20명)이었고, 이들은 시간의 경과에도 BDR 및 기타 폐 기능 지표에서 변화를 나타내지 않았다. 또

한 천식의 임상적 악화를 보인 군과 안정 상태를 유지한 군 사이에 폐 기능 지표의 유의한 차이가 관찰되지 않았다. 또한 BDR은  $FEV_1$ 으로 평가할 때와 PEFR로 평가할 때 서로 좋은 상관성을 보였다. 본 연구는 외래 환경에서 폐활량계를 임상 진료에 적용하여 천식의 조절 상태와의 연관성을 평가한 국내 첫 연구이다.

본 연구에서는 외래용 간이 폐활량계를 사용하여 폐 기능 지표를 측정하였다. 이 장비는 대학병원 급의 3차 의료기관이 아닌, 별도의 검사실이 갖추어지지 않은 곳에서 담당 의

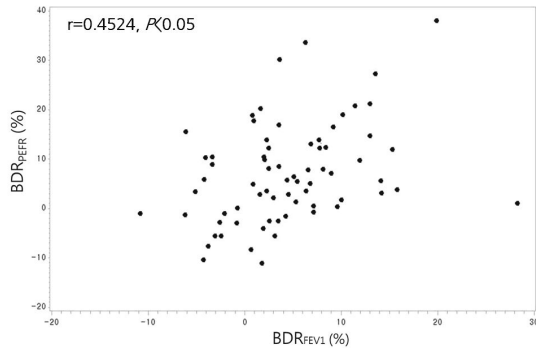


Fig. 3. Scatter plots of the bronchodilator response based on the forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and peak expiratory flow rate in the whole study population at all times. BDR<sub>PEFR</sub>, bronchodilator response based on the change in PEFr; BDR<sub>FEV1</sub>, bronchodilator response based on the change in FEV<sub>1</sub>.

사가 임상 진료 시 직접 point-of-test로 사용하도록 고안된 도구이다. 본 연구에 사용된 장비는 유량-용적 곡선이 보여 지지 않는 단점이 있어 검사실에서 측정하는 값에 비해 정확도와 재현성이 떨어질 것으로 간주되기도 하고, 폐활량계 사용이 익숙하지 않은 아이들에서 기저치는 작게 나오는 반면 반복 연습으로 인해 기관지 확장제 흡입 후에야 재 측정 값이 제대로 측정되어 BDR이 실제보다 과장되게 기록될 우려도 있다. 그러나 최근에 보고된 바 대로 숙달된 의사가 시행 시 외래용 간이 폐활량계의 측정치가 검사실 측정치와 잘 일치할뿐더러, 본 연구에 참여한 천식 소아들은 천식 진단 당시에 폐 기능 검사실에서 메타콜린 기관지 유발 시험 혹은 기관지 확장제 검사를 시행 받았고, 이 과정에서 폐활량계의 올바른 사용법에 대하여 교육받고 충분히 연습한 바 있기에 BDR의 변화가 측정 방법의 오류에 기인한다고 보기 어렵다. 아울러 본 연구에서는 미국흉부학회에서 제안한 각 폐 기능 검사의 적합성 기준 중 세 차례의 측정치가 5% 이내 혹은 절대치로 150 mL 이내의 변동성을 가지는 경우를 확인하였고, 이들 중 최대값을 선택하는 방법을 통해 측정 방법에 따른 오차를 줄이고자 노력하였기에,<sup>19)</sup> Fig. 1에서 보이는 시기별 폐 기능의 변이는 단순한 측정 오류라기 보다는 조절제를 사용하고 있지 않은 천식 소아에서 관찰되는 일반적 기도 특성일 가능성이 더 높다.

본 연구에서 12주의 추적 관찰을 완료한 소아는 총 13명 (65%)이었다. 이 중 천식 증상의 악화에 따른 치료 단계 상향 조정은 총 3명 (15%)의 소아에서 이루어졌으며, 나머지 4명 (20%)의 소아는 추적 관찰 중 소실되었다. 항류코트리

엔제를 사용한 소아나 스테로이드 단독 흡입제를 사용하던 소아 외에 스테로이드와 지속성 베타 항진제의 복합제를 흡입 중인 소아들도 치료 수준을 단계적으로 낮추지 않고 조절제 사용을 중단하였는데, 이는 천식 진료 가이드라인에 명시된 대로 가능한 가장 낮은 단계로 조정된 것이므로 진료 지침에 위배된 조치는 아니나<sup>4)</sup> 점진적 감량으로 스테로이드 흡입제 사용을 상당히 오랜 기간 짧은 상태로 유지할 수 있었다는 보고를 고려할 때, 증상 악화가 더 쉽게 나타났을 가능성이 있다.<sup>21)</sup> 그럼에도 불구하고 65%의 소아가 12주의 추적 관찰 기간 동안 천식의 악화 없이 지낸 결과는, 치료 전 중증도에 대한 명시가 없어 직접적인 비교는 어렵지만, 연구 당시 47.5% (19명/40명)의 소아가 8-12주의 관찰 기간 후에도 스테로이드 흡입제를 다시 시작해야 했다는 이전 보고<sup>22)</sup>에 비해 양호한 성적으로 생각된다.

본 연구에서 12주의 관찰 기간이 끝날 때까지 조절 상태를 잘 유지했던 13명의 소아는 FEV<sub>1</sub>과 PEFr 뿐 아니라 BDR도 약제 중단 후 시간의 경과에 따라 증가나 감소의 특정 변화 양상을 보이지 않았다. 이는 BHR의 지표인 PC<sub>20</sub>이 증상 악화가 없는 천식 소아에서도 스테로이드 흡입 중 증가했다가 흡입 중단 후 4주 안에 이전의 값으로 감소한다는 이전의 보고<sup>5)</sup>와 뚜렷한 대조를 보이며 약제 중단 후 BDR이 소아 고유의 천식 상태 값으로 돌아간다고보다 조절 정도에 따라 변할 수 있음을 시사한다. 그러나 호흡기 증상을 보인 군과 비교한 결과 BDR은 다른 지표들과 마찬가지로 천식 증상 악화에 따른 뚜렷한 차이를 보이지 못했는데, 이는 외래용 간이 폐활량계로 수치화된 폐 기능 지표의 변화가 천식 관련 호흡기 증상 이외에 천식의 다른 면을 주로 반영하기 때문이거나 아니면 대상 수가 부족하여 검정력이 떨어져 생긴 결과일 수 있다.

한편 기관지 확장제 반응은 FEV<sub>1</sub>으로 평가하거나 PEFr로 평가한 경우 모두에서 약제 사용을 중단 시 전체적으로 균일하게 작은 값을 보였으며, (BDR<sub>FEV1</sub>, 4.1±6.2; mean BDR<sub>PEFR</sub>, 6.9±9.6) 시간의 경과에 따라 개개의 소아에서 변이를 보인 반면 전체적으로 증가하지 않고 낮은 수준을 유지하였다. 두 가지 방법으로 측정한 BDR이 모두 같은 경향을 보이는 이것이 측정 방법에 따른 변이가 아님을 시사한다. BDR<sub>FEV1</sub>과 BDR<sub>PEFR</sub>이 좋은 상관성을 보임은 오래 전부터 다른 연구에서 보고된 바 있는데<sup>23)</sup> PEFr 같이 측정이 용이한 일부 지표만으로 천식 상태의 개략적 파악이 가능할 수 있음을 시사한다. 다만 본 연구 만으로는 BDR이 천식 악화가 의심되는 소견들을 감별해내지 못하므로 외래용 간이 폐활량계로 측정된 BDR은 임상적 천식 상태를 평가하는데 있

어 보조적 역할만이 가능하며 추후 대규모 다기관 연구를 통해 유용성에 대한 검증이 본격적으로 이루어질 필요가 있다.

본 연구는 전향적 관찰 연구로서 단일 기관에서 수행되었기에 많은 제한점을 가진다. 천식 조절 상태를 반영하는데 있어 외래용 간이 폐활량계의 유용성을 증명하지 못한 이유가, 실제 연관성이 없다기보다 평가에 필요한 전체 대상 소아 수 및 관찰 기간 중 전체 천식 악화 수가 많지 않아 통계적 검정력이 낮기 때문일 가능성이 높다. 아울러 기도 염증의 비 침습적 간접 지표를 함께 확인하지 않았는데, 안정적 천식 상태에 있는 소아에서 약제 중단 후 기존 약제의 넘김 효과(carry over effect)로 인해 실제 기도 염증의 악화가 매우 천천히 발생한다면, 그리하여 기관지 확장제 반응으로 반영될 만큼의 한계점 이상의 병리적 상태가 수반되지 않았기에 추후 임상 증상과 폐 기능 지표 사이의 연관성이 좋은 연관성을 보일 수 있음에도 현재 없는 것처럼 관찰 경우도 있어 본 연구의 결과를 전체 천식 상황에 대해 일반화하기 어렵다. 또한 본 연구에서 천식 증상의 발현 정도의 보고를 성인 천식 소아에서와 달리 보호자와 소아 본인이 함께 수행하게 되어 있기에 실제 체감 증상을 잘 반영하기 어려울 수 있고, 증상 지표들이 정량적으로 점수화 혹은 객관화하기가 쉽지 않기에 경향성이 낮게 관측될 수 있다. 또한 단일 기관에서 예비 연구 형태로, 1년간 해당 조건을 만족하는 전체 소아를 대상으로 관찰한 결과이어서 병원 특성에 따라 아토피 소아의 비율이 낮게(35%) 관찰되는 등 일반적 천식 소아와는 다른 구성이 관찰되는 바 본 연구의 결과를 천식 소아 일반에서 나타나는 특성으로 해석하기에 무리가 있다. 따라서 본 연구의 결과를 토대로 후속 연구에서는 다 기관에서 더 많은 천식 소아를 대상으로 보다 잘 짜여진 형태로 추후 연구가 지속되는 경우 폐 기능 지표와 천식 조절 상태에 관한 보다 세밀한 다른 결론을 얻을 가능성도 충분히 있으며, 이는 임상적으로 유용한 정보를 제공할 것으로 기대한다.

요컨대, 잘 조절된 천식 소아에서 조절제 사용의 중단은 다수(65%)에서 천식 악화를 초래하지 않았다. 본 연구에서 외래용 간이 폐활량계로 측정된 기도가역성 지표 및 각종 폐 기능 지표는 약제 중단 후 관찰중인 지속성 천식 소아에서 큰 차이를 보이지 않아 천식 조절 상태를 평가하는 데 유용한 지표임을 확인할 수 없었다. 본 연구의 결과를 토대로 한 대규모의 다 기관 연구를 통해 외래용 간이 폐활량계의 유용성이 입증되고, 임상에서의 쓰임이 더욱 늘기를 기대한다.

## 요 약

**목 적:** 잘 조절된 천식 소아에서 조절 약제의 사용 중단 후, 폐 기능 지표를 외래용 간이 폐활량계로 측정하여 그 변화 양상을 관찰하고 호흡기 증상 악화 여부와 연관성을 평가하였다.

**방 법:** 예비 연구로서 서울대학교병원 소아청소년과에 내원하여 지속성 천식으로 확진 받고 조절제를 사용 중인 학동기 소아로, 3개월 이상 잘 조절된 상태가 유지되는 소아 20명을 대상으로 조절제를 중단하고 12주 동안 추적 관찰하였다. 조절제 중단 당일, 2주, 6주, 12주 차에 외래에 내원하여 천식 조절 상태에 대한 설문과 이학적 검진을 시행하고, 휴대용 폐활량계로 기관지 확장제 흡입 전후의 폐 기능 지표를 측정하여 그 추이를 관찰하고 임상 소견과의 연관성을 평가하였다.

**결 과:** 총 13명(65%)의 소아가 조절 상태를 유지한 채 추적 관찰을 완료하였는데, 이들에서 기관지 확장제 반응( $BDR_{FEV_1}$ ,  $BDR_{PEFR}$ )은 방문 시기별 차이를 보이지 않았다. 또한 각 관찰 시기별로 천식 증상을 보였거나 천명음을 청진할 수 있었던 증상 악화군과 나머지 안정군은 기관지 확장제 반응 뿐 아니라 폐 기능 검사 지표( $FEV_1$ ,  $PEFR$ )에 있어 차이를 보이지 않았다. 한편 모든 측정 시점에서 측정된  $BDR_{FEV_1}$ 과  $BDR_{PEFR}$ 은 동일 소아에서 반복 측정된 영향을 보정하여 산출 시, 좋은 상관 관계를 보였다.

**결 론:** 잘 조절된 천식 소아에서 조절제 사용 중단 시 다수에서 천식 악화는 관찰되지 않았으나, 외래용 간이 폐활량계를 이용하여 평가한 폐 기능 지표가 호흡기 증상 악화에 따라 차이가 있음을 규명할 수는 없었다. 따라서 약제 중단 후 천식 상태의 평가에서 외래용 간이 폐활량계의 유용성에 대해서는 향후 보다 큰 규모의 후속 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. 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.
2. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at

- high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
3. Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology. 2005 Korean Guideline for Asthma Management. Seoul: Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology, 2005:77-108.
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: 2008 update [Internet]. [place unknown]: The Global Initiative For Asthma; c2012 [cited 2012 Aug 19]. Available from: <http://www.ginasthma.org/Guidelines/guidelines-resources.html>.
5. Deykin A, Lazarus SC, Fahy JV, Wechsler ME, Boushey HA, Chinchilli VM, et al. Sputum eosinophil counts predict asthma control after discontinuation of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:720-7.
6. Leuppi JD, Salome CM, Jenkins CR, Anderson SD, Xuan W, Marks GB, et al. Predictive markers of asthma exacerbation during stepwise dose reduction of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:406-12.
7. Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215-8.
8. Prosperini G, Rajakulasingam K, Cacciola RR, Spicuzza L, Rorke S, Holgate ST, et al. Changes in sputum counts and airway hyperresponsiveness after budesonide: monitoring anti-inflammatory response on the basis of surrogate markers of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:855-61.
9. Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:39-45.
10. Linna O. Spirometry, bronchodilator test or symptom scoring for the assessment of childhood asthma. *Acta Paediatr* 1996;85:564-9.
11. Degryse J, Buffels J, Van Dijck Y, Decramer M, Nemery B. Accuracy of office spirometry performed by trained primary-care physicians using the MIR Spirobank hand-held spirometer. *Respiration* 2012;83:543-52.
12. Mortimer KM, Fallot A, Balmes JR, Tager IB. Evaluating the use of a portable spirometer in a study of pediatric asthma. *Chest* 2003;123:1899-907.
13. Yoon KA, Lim HS, Koh YY, Kim H. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1993;36:25-37.
14. Lim DH, Kim JH, Park JH, Choi JW, Kim SK, Son BK. Normal predicted values of pulmonary function test in Korean primary school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1994;37:240-9.
15. Song DJ, Han YN, Lee JH, Kim HJ, Lim JY, Pee DH, et al. Lung function reference values in healthy Korean children. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2002;12:105-13.
16. Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease. Normal predicted values of PEFR [Internet]. Seoul: Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease; c2009 [cited 2012 Aug 19]. Available from: <http://www.kapard.or.kr/member/member08.html>.
17. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
18. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
19. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
20. Bland JM, Altman DG. Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1: Correlation within subjects. *BMJ* 1995;310:446.
21. Perera BJ. Successful withdrawal of inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Respirology* 2005;10:385-8.
22. Bah eciler NN, Barlan IB, Nuhoglu Y, Basaran MM. Which factors predict success after discontinuation of inhaled budesonide therapy in children with asthma? *J Asthma* 2002;39:37-46.
23. Dekker FW, Schrier AC, Sterk PJ, Dijkman JH. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992;47:162-6.