

소아에서 폐기능검사

지혜미, 신윤호, 한만용

차의과대학교 분당차병원 소아청소년과

Evaluation of lung function in children

Hye Mi Jee, Youn Ho Shin, Man Yong Han

Department of Pediatrics, CHA University School of Medicine, Seongnam, Korea

Pulmonary function testing (PFT) is an important and fundamental method in the evaluation and treatment of respiratory diseases. Airway responsiveness assessed using histamine or methacholine by PFT is meaningful for the diagnosis of asthma. Spirometry is simple, and has been the most commonly used technique. However, in younger or uncooperative children, other commercially available tools such as impulse oscillometry (IOS), gas dilution, and plethysmography have been used. IOS is a noninvasive method that allows the measurement of airway mechanics (resistance [R] and reactance [X]) with minimal patient cooperation. Functional residual capacity (FRC) is one of the most important measurements obtained by gas dilution. Plethysmography is a gold standard to measure airway resistance and useful for lung function testing in infants. The purpose of this review is to help pediatric physicians being familiar with PFT techniques used in young children by discussing their principles, clinical applications, limitations, and current accessibility in Korea. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:3-7)

Keywords: Lung function, Asthma, Child

서 론

폐기능검사는 호흡기계의 생리학적 상태와 임상적 상태를 객관적으로 파악하는 데 매우 중요하다. 그러나 집중력이 낮고 검사에 대한 협조가 쉽지 않은 소아를 대상으로 성인과 유사한 폐기능검사를 시행한다는 것은 매우 어려운 일이다. 이에 소아의 폐기능을 검사하는 방법에 대한 다양한 연구가 진행되었고, 여러 방법들이 객관적으로 그 유용성이 입증되어 사용되고 있다. 소아에서 폐기능검사를 시행하게 되는 가장 흔한 임상적인 증상은 기침과 천명이며, 이러한 증상들이 천식과 같은 특정 폐질환으로 발전할 수 있으므로 폐기능검사를 시행한다. 천식은 (1) 기침 또는 천명과 같은 증상, (2) 가변적인 기도폐쇄, (3) 기도과민성과 (4) 기도염증을 특징으로 하지만 이 네 영역 중 어느 한 항목이 진단에 결정적이지는 않다. 일반적으로 1차 의료기관에서는 증상에 기초하여 천식을 진단하지만 특이도가 떨어진다.¹⁾ 또한 천식은 다양한 표현형(phenotype)을 가지고 있고 각각의 치료 반응도 다르므로 진단과 치료를 일률적으로 적용하기가 쉽지 않다. 그러므로 천식 진단과 추적을 위해

서는 이 네 항목을 종합적으로 판단하여 접근해야 한다. 특히 기도폐쇄와 기도과민성은 폐기능검사를 이용해 확인할 수 있다. 이곳에서는 천식의 한 형태인 기도폐쇄와 기도과민성을 측정하는 폐기능검사에 대해 소아에서 적용되는 점을 중심으로 기술하도록 하겠다.

본 론

성인과 소아에서 가장 기본적으로 시행하는 폐기능검사인 폐활량검사(spirometry)와 학동전기 및 영아에서 시행하는 폐기능검사의 종류와 방법을 소개하고, 이를 이용한 최대호기속도와 기관지 유발검사의 방법, 유의사항 등을 기술하고자 한다.

1. 폐활량검사(spirometry)

폐활량검사는 천식 진단과 추적을 위한 가장 기본적인 검사법이다. 이는 평활근수축과 기도변형에 의한 기도 폐쇄 측정에 재현성이 높고 객관적인 방법이다. 다만 8-9세의 연령이 되어야 검사자의 95%에서 적절한 검사 결과를 얻을 수 있다.²⁾ 검사 방법을 표준화하

Correspondence to: Man Yong Han
Department of Pediatrics, CHA Bundang Medical Center, CHA University School of Medicine, 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: September 2, 2013 Revised: September 8, 2013 Accepted: September 13, 2013

© 2014 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/>).

여 검사 결과의 신뢰도를 높이기 위해 미국호흡기학회(American Thoracic Society)와 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)에서 표준 검사 방법을 제시하고 있으므로 이에 준하여 검사를 시행하는 것이 좋다.^{3,4)} 폐활량검사를 이용한 폐기능의 추적 관찰은 인종, 성별, 지역 간의 폐기능의 차이를 조사하는 역학조사에 응용하거나 한 개체에서 성장에 따른 폐기능의 변화나 흡연 및 질환에 의한 폐기능의 변화를 관찰하는 데 사용될 수 있다.⁵⁾ 천식 진단에 도움이 되는 측정 항목으로는 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), FEV₁/FVC 비, 기관지확장제 반응도(bronchodilator responsiveness, BD)와 기관지확장제 반응 후 폐활량검사가 있다.⁴⁾

임상에서는 기관지확장제 투여 전 FEV₁ (pre-BD FEV₁)은 기관지확장제를 일정한 시간 투여하지 않은 상태(예를 들어, 속효성 기관지확장제는 6시간 이상, 지속성 기관지확장제는 12시간 이상 제한 후)에서 측정된 검사치를 말한다. 이는 기도 폐쇄의 단기간 변동폭을 가장 잘 반영하는 대표적인 값이므로 천식 조절 정도에 활용 가능하다. 이 수치는 또한 학동전기 소아에서도 측정 가능하다.

기관지확장제 투여 후 FEV₁ (post-BD FEV₁)은 속효성 기관지확장제인 albuterol 400 µg 투여 15분 후에 측정하는 것으로 평활근 긴장도와 약물 영향을 받지 않으므로 폐기능의 성장과 감소를 추적하는데 유용하다. 이 값은 기도 구조의 변화를 대변하기도 하고 어떤 천식 표현형에서 중증도와 연관이 있다.

기관지확장제 반응 검사는 천식 환자에서 FEV₁ 값이 12% 이상 그리고 200 mL 이상 호전될 때 양성으로 판정한다. 그러나 최근 소아를 대상으로 한 연구에서 성인에서 제시한 12%가 37%의 낮은 민감도를 보이기에 소아에서는 8%가 천식을 진단하는 데 더 유리하다는 보고도 있다. 이때 민감도는 50% 정도이다.⁶⁾ 기관지확장제 반응도는 기관지 과민도(airway hyperresponsiveness)와 기도 염종과 약한 상관관계를 가지고 있지만 흡입용 스테로이드 반응을 예측하는 데 좋은 도구이다.

천식 환자에서 폐용적 수치로 잔기량(residual volume, RV)과 기능적 잔기용량(functional residual capacity) 감소가 보이지만 이 수치가 임상에서 FEV₁과 FVC 보다 더 나은 정보를 제공하지는 않는다.

천식 외에도 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 기관지폐이형성증(bronchopulmonary dysplasia)과 같은 폐쇄성 폐질환과 신경-근육질 환자에서 제한성 폐질환의 평가를 위해 폐활량검사를 사용할 수 있다.^{7,8)}

2. 학동전기 소아에서 폐기능검사

2세에서 6세 사이 소아에서 폐기능검사는 수면 유도 후 수동적 검사를 하기에는 너무 크고 성인에서 시행하는 폐활량검사에 필요한 강제호기를 요구하기에는 너무 어렵다. 이 시기 소아는 집중력이 짧고 쉽게 지치기도 한다.⁹⁾ 이러한 이유로 좀 더 비침습적이고 노

력성 호기가 필요 없는 검사 방법을 시도해볼 수 있다. 그러나 이러한 검사 방법들은 시행자의 적극적인 개입과 숙련도가 필요하다.

학동전기 소아에서 시행가능한 폐기능검사는 폐활량측정법(spirometry), 강제진동법(forced oscillation technique)과 이의 변형된 형태인 충격진동법(impulse oscillation system), 체적변동기록법(plethysmography), 차단법(interrupter technique, Rint)과 다회 호흡 불활성가스 제거법(multiple-breath inert gas washout technique)이 있다. 체적변동기록법은 2세 미만의 영아에서도 가능한 기기가 개발되어 있다. 폐활량측정법으로 국내 학동전기 소아에서 시행한 폐기능 성공률은 2세에서 14%, 3세 54%, 4세 65%와 5세 70%로 나이에 따라 성공률이 증가하였다.⁹⁾ 대략 3세 이상에서 폐활량검사가 50% 정도의 성공률을 보이지만 강제진동법과 충격진동법은 3세 이상에서 80% 이상의 성공률을 보인다.⁷⁾

최근 폐활량검사를 학동전기 소아의 정상치와 천식 진단과 만성 폐질환을 추적하는 데 사용하는 등 그 활용도가 증가하고 있다. 그러나 검사 결과의 정확도를 높이기 위해서 성인과는 다른 질 관리 기준이 제시되었다. 이는 폐용량(lung volume)에 대한 기도의 넓이(airway size) 비율을 비교했을 때 성인에 비해 소아는 작은 폐용량을 가지지만 이에 대한 기도 넓이의 비율은 성인보다 넓어 성인에서 요구하는 6초 이상의 호기 시간을 유지할 수 없고 때때로 1초보다 짧은 경우도 있기 때문이다. 이로 인해 이 연령대에서 FEV₁, FEV_{0.4}, FEV_{0.5} 또는 FEV_{0.75}의 측정이 필요할 때도 있다.^{4,10)} 소아에서는 더 짧은 시간에 노력성 호기가 끝나기도 하므로 성인에서 폐기능 시작 시점의 기준점인 후외삽용적(back-extrapolated volume, Vbe)과 Vbe/FVC가 소아에서는 다른 기준으로 제시되었다. 후외삽용적이란 유량-용적 곡선에서 호기 시작 시점부터 처음 강하게 숨을 내쉬는 순간까지 새어 나가는 용적을 말한다.

폐활량의 질 관리 기준은 나이에 따라 다른데 16세 이상의 청소년과 성인에서는 FEV₁과 FVC를 세 번 이상 측정하여 이 중 가장 높은 두 값의 차가 150 mL 이내여야 하지만 학동전기 소아에서는 두 값의 차가 100 mL 이내이거나 10% 안에 포함돼야 한다. 또한 성인에서는 호기 시간이 6초 이상이 되어야 하지만 소아에서는 6초 이상의 호기 시간을 유지하기 어려워 종료 시점 질 관리도 달리 적용한다.¹¹⁾

강제진동법은 환자가 숨을 내쉴 때 발생하는 기체의 유량(flow)과 압력(pressure)을 측정하여 임피던스(impedance, I)를 산출하고, 환자의 폐기능 저항을 확인하는 것이다. 임피던스는 기도 내 저항(resistance, R)과 주파수 영향으로 발생하는 리액턴스(reactance, X)의 값으로 표시되며 대부분 주파수가 낮은 4-8 Hz에서 임피던스를 측정하므로 Rrs₄ (resistance of the respiratory system at 4 Hz) 또는 Xrs₄ (reactance at 4 Hz)와 같은 방법으로 표기를 한다.⁴⁾ 강제진동법을 활용하여 기관지유발검사 및 기관지확장제 반응검사, 폐기능 저항 측정값 등에 기준점이 현재 연구자마다 다르게 제시되

고 있다.

충격진동법은 강제진동법과 같은 원리를 이용하여 기도 저항을 측정한다. 차이점이 있다면 강제진동법이 사인과 형태의 압력을 호흡기에 전달하는 대신 충격진동법은 임펄스(impulse) 형태의 압력을 주고 임피던스를 측정한다. 국내에서는 충격진동법 측정 기기가 수입되어 임상 및 연구에 활용되고 있다. 국내에서는 학동기 소아와 학동전기 소아¹²⁾의 정상치가 제시되었다. 환자는 앉은 자세에서 정상 호흡을 하고, 기계에서 발생하는 음파(oscillation)가 각기 다른 주파수로 기도에 전달되면 기도 내의 변화된 압력과 유량을 바탕으로 저항과 리액턴스를 산출한다. 높은 주파수는 큰 기도의 저항, 즉 중심기관지(central airway)의 저항을 주로 반영하고 5 Hz 전후의 낮은 주파수는 좀 더 말초의 작은 기관지의 저항을 잘 반영한다. 천식 소아를 대상으로 한 연구에서 충격진동법으로 측정된 기도 저항이 천식 조절 실패를 예측할 수 있다는 결과가 있고 이때 R_{rs-20} 이 가장 유용한 값이라 제시하였다.¹³⁾ 천식 중증도¹⁴⁾와 기관지확장제 반응검사,¹⁵⁾ 기관지유발검사¹⁶⁾에서 각각 천식 진단과 모니터링의 유용성에 대한 보고가 있다. 건강한 정상인은 기도저항이 다양한 주파수에서 거의 일정하게 유지되지만 말초 기도에 질환이 있는 환자들은 낮은 주파수에서 저항과 리액턴스에 변화를 나타낸다. 따라서 증상이 심하지 않은 천식에서는 충격진동법이 폐활량검사법에 비해 좀 더 민감하게 그 변화를 감지한다는 보고도 있다.⁹⁾

체적변동기록법은 성인에서 폐용적을 측정하는 도구로 활용한다. 이는 두 단계 검사 방법으로 확인한다. 먼저 평시 호흡(tidal breathing)을 하는 동안 기체 유량은 호흡유량계(pneumotachograph)로 측정하고 체적 변동을 통해 특이 기도 저항(specific airway resistance, sRaw)을 측정한다. 이후 빠르게 헐떡임(panting)을 통해서 용적을 측정한다. 그러나 학동전기 소아에서는 헐떡임을 하기 힘들기에 평시 호흡만으로 측정된 sRaw를 통해 기도 저항을 사용한다. 이 방법은 이미 1976년도에 학동전기 소아에서 적용 가능성이 제시되었지만 최근에 천식 진단과 추적에 활용되기 시작하였고 기준점도 제시되고 있다.¹⁷⁾ 아직 국내에서 학동전기 소아를 대상으로 이에 대해 보고한 연구자는 없다.

차단법은 구강부위의 호흡을 차단하면 그 순간 구강압력과 폐포압력이 평형상태가 된다는 가정하에 저항을 측정하는 방식이다. 이 방식은 국내 한 기관에서 초등학교와 중학교 정상치 측정에 사용하여 보고를 하였지만¹⁸⁾ 이후 질병과 관련된 자료는 아직 없는 실정이다.

이 시기에 활용하는 폐기기 중 폐활량측정을 제외한 다른 기기가 폐저항을 측정하는 방법이라면 다회호흡불활성가스 제거법은 가스 희석법과 같은 원리를 이용하여 환기 불균형(ventilation inhomogeneity)과 기능적 잔기량(functional residual capacity)을 측정하는 것이다. 영아에서 기능적 잔기량을 측정할 수 있는 방법은

체적변동기록법과 다회호흡불활성가스 제거법이 있다. 전통적으로 체적변동기록법이 많은 연구에서 사용되고 있지만 국내에는 이에 관한 자료가 없고 두 검사 결과 값에 차이가 있다. 환기 불균형의 측정값은 폐청소율(lung clearance index)이라는 지표를 활용한다. 외국에 많은 낭종성 폐질환(cystic lung disease)에서 폐청소율은 기존의 폐활량측정보다 폐 이상 정도를 찾아내는 데 우월하다는 보고가 있다.¹⁹⁾ 이를 연장하여서 천식이나 다른 만성 폐질환에 대한 차이를 암시할 수 있는 자료와 가이드라인이 제시되고 있다.²⁰⁾ 국내에서는 이를 활용하여 기관지폐이형성증 영아에서 기능적 잔기량의 차이를 확인한 보고가 있다.²¹⁾

3. 영아에서 폐기능검사

2세 이하의 소아에서는 수면 중 정상 호흡 상태에서 검사를 시행해야 하므로 검사 방법에 제한을 받는다. 가장 많이 활용되는 폐기능검사는 평시호흡측정법(tidal breathing measurement), 다회호흡불활성가스 제거법과 체적변동기록법이 있다. 체적변동기록법은 기도 저항을 측정하는 데 가장 추천되는 방법이다. 완전히 봉합된 챔버 안에 누워서 측정하게 되며 호흡에 의해 변하는 폐의 부피가 압력과 반비례함을 이용해서 계산한다.²²⁾ 이 연령의 소아에서는 환자의 협조가 매우 어려우므로 간편화된 측정 방법을 Bisgaard와 Nielsen²³⁾이 제시하기도 하였다. 천명이 있는 환자의 경우 기관지확장제를 흡입하기 전후의 저항을 비교하여 천식의 유무를 진단하거나 상태의 추적 관찰에 이용할 수 있는데, 한 보고에서는 체적변동기록법이 충격진동법이나 Rint보다 천식 환자를 진단하는 데 더 예민하다고 하였다.²⁴⁾ 국내에는 평시호흡측정법과 다회호흡불활성가스 제거법이 연구 목적으로 활용되고 있고 체적변동기록법을 영아에서 측정할 수 있는 기기는 수입되고 있지 않다.

평시호흡측정법은 최대호기를 만들어내기 어려운 영아들에게 적절한 검사법으로, 학동전기에서도 활용가능하나 대부분 영아를 대상으로 연구되어 있다. 기도의 폐쇄가 있을 경우 호기의 최고치에 이르는 시간이 매우 짧음을 확인할 수 있으며, 흡기 때 사용하는 근육의 움직임이 급격하게 정지하고 호기가 시작되는 패턴을 볼 수 있다.²⁵⁾ 이 방법은 호기나 흉곽-복부(thoracoabdominal) 움직임을 분석한다. 호기 분석에서 활용되는 검사치는 총호기시간 대비 최고호기유속도달 시간 비(time to peak tidal expiratory flow/total expiratory time, t_{PEF}/t_E) 또는 총호기용량 대비 최고호기유속도달 용량 비(volume at peak tidal expiratory flow/expired tidal volume, VP_{TEF}/V_E)가 있다. 이외에도 기류-용적곡선(flow-volume curve)을 활용한 변수들을 분석에 활용한다. 흉곽-복부 움직임 분석은 흉곽과 복부의 움직임을 분석하여 동기화 여부를 파악하게 된다.

4. 최대호기속도

최대호기속도(peak expiratory flow)는 노력성폐활량의 첫 1초

유속을 일컫는다. FEV₁ 값보다는 재현성이 부족하고 기도개형 환자에서 기도폐쇄 정도를 정확히 반영하지 못하며 참고치가 부족하여 천식 진단 사용에는 제한이 있다. 그러나 간편하게 측정할 수 있다는 장점이 있다. 변동률(variation)이 천식 진단과 추적에 유용한 지표로 활용되고 있지만 다양한 표현 방식이 있다. 성인에서 하루 두 번 아침 저녁 측정한 최대호기 유속의 95% 신뢰 구간은 8%이다. 청소년에서는 9.3%이며 활용 횟수가 증가하면 19%까지 증가하게 된다. 하루 아침/저녁 두 번 측정하여 그 변동률을 계산한 하루 변동률(within-day variability)이 20% 이상이면 천식 진단할 수 있다는 기존 기준은 하루 네 번 측정하고 입원한 환자들을 대상으로 한 것이기에 천식 조절이 잘 되고 있는 환자들의 진단과 추적 사용에 제한이 있다. 오히려 일주 또는 이주 변동률(between-day variability)을 많이 사용한다. 이는 최대호기속도를 아침 저녁으로 1~2 주 측정하고 가장 높게 측정한 값을 가장 낮게 측정된 값으로 나누어 변동률을 계산한 것이다.

5. 기관지유발검사

기관지 과민도는 가역적인 기도폐쇄 정도를 평가하는 것이다. 이는 폐기능이 정상일지라도 흡입된 자극 물질에 기도가 과민한 상태를 반영한다. 유발하는 방법은 직접적(direct) 방법과 간접적(indirect) 방법이 있고 이는 평활근 수축에 관여하는 형태에 따라 나뉘는 방식이다. 메타콜린(methacholine chloride)과 히스타민(histamine diphosphate) 약제가 가장 흔히 사용되는 직접 자극 방식이지만 두 검사 값이 동일하지는 않다. 가장 흔히 사용되고 있는 간접 자극방법에는 고장성 식염수(hypertonic saline), adenosine monophosphate (AMP)와 만니톨(mannitol)이 있다.

유발검사에 대한 가이드라인이 유럽호흡기학회와 미국호흡기학회에서²⁶⁾ 제시되어 있으므로 이를 이용하는 것이 좋은데, 약물을 흡입하는 방법으로는 2분 흡입법(tidal breathing)과 선량계(dosimeter) 흡입법이 있다. 두 검사 모두 표준화되어 있으나 두 검사법에서 얻은 값이 일치하지는 않는다. 2분 흡입법은 연무기로 흡입제를 분무하면서 평상호흡을 2분 동안 흡입한다. 선량계흡입법이란 20 psi 압력의 압축공기로 연결된 분무기에서 발생하는 약제를 선량계를 이용하여 0.6초 동안 개폐하고 일정한 용량의 약제를 5회 반복 흡입하여 폐기능검사를 측정하는 방법이다.

약물 농도가 증가하면서 폐기능이 떨어지는 정도를 표현하는 방식은 여러 방법이 있다. 폐활량계에서 기관지 민감도를 대표하는 측정값은 유발 농도/용량(provocative concentration/dose, PC/PD)에 따라 폐기도 수축의 정도를 FEV₁의 20% 감소로 표현한 값이다. 이를 각각 PC₂₀ 또는 PD₂₀라 한다.²⁷⁾ FEV₁이 20% 이상 떨어지지 않는 경우에는 용량 반응곡선 기울기(dose-response slope, DRS)를 계산하여서 민감도를 표현하기도 한다.

히스타민이나 메타콜린에 의한 PC₂₀의 정상 범위는 8 mg/mL,

PD₂₀는 7.8 μ mol 이상이다. DRS의 정상 기울기는 2.39% 감소/ μ mol보다 작다. AMP의 PC₂₀ 정상범위는 200 mg/mL 이상이다. 히스타민과 메타콜린 PC₂₀와 PD₂₀의 반복 검사에서 ± 1.5 배, AMP는 ± 1.7 배 차이가 95% 신뢰도 구간 안에 있다.

검사 값은 검사 이전에 복용하거나 흡입한 약물에 영향을 받는다. 따라서 검사 전 속효성 기관지확장제는 8시간, 지연성 기관지확장제는 36시간 제한을 해야 한다. PC₂₀ 또는 PD₂₀값 또한 흡입용 스테로이드 사용 기간과 용량에 따라 수치가 변화한다. 용량을 많이 할수록, 기간이 길수록 값이 올라간다. 또한 다른 요인, 예를 들어 알레르기 노출이 많은 시절, 호흡기 바이러스 감염 후 PC₂₀ 또는 PD₂₀ 값은 변화할 수 있다.

기도과민성은 천식 진단에 음성 예측도(negative predictive value)가 매우 높으나 천식의 다른 특징적인 모습, 예를 들어 증상과 기도 염증과는 상관관계가 높지 않다. 그러므로 이러한 항목들은 개별적으로 해석을 하고 접근을 해야 한다. 또한 기도과민성은 천식 임상 예후와 밀접한 연관관계가 있다. 기도과민성이 높은 환자는 향후 천식으로 발전할 가능성이 많고 천식 악화의 독립적인 예측 인자이다. 증상이 없이 기도과민성이 높으면 향후 천명음이나 천식 진단, 만성 기침과 기관지염으로 진단 받을 가능성이 높아진다. 기도과민성을 기준으로 천식 조절을 하였을 때 천식 조절 성공률이 올라갔다.

결론

소아에서도 성인과 마찬가지로 폐활량측정법이 가장 자주 사용되고 추천되는 폐기능측정 방법이지만, 다양하고 새로운 측정방법들이 개발되고 있다. 특히 협조가 어려운 어린 연령에서 폐기능검사를 시행하는 것은 소아 폐기능검사 분야에서 향후 계속해서 연구해나가야 할 분야일 것이다.

REFERENCES

- Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:59-99.
- Kanner RE, Schenker MB, Munoz A, Speizer FE. Spirometry in children: methodology for obtaining optimal results for clinical and epidemiologic studies. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:720-4.
- Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos E, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, Allen JL, Arets HG, Aurora P, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir*

- Crit Care Med 2007;175:1304-45.
5. Escobar H, Carver TW Jr. Pulmonary function testing in young children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:473-81.
 6. 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;132:554-559.e5.
 7. Gangell CL, Hall GL, Stick SM, Sly PD, AREST CF. Lung function testing in preschool-aged children with cystic fibrosis in the clinical setting. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:419-33.
 8. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respir Care* 2006;51:1016-21.
 9. Seo HK, Chang SJ, Jung DW, Wee YS, Jee HM, Seo JY, et al. The quality control and acceptability of spirometry in preschool children. *Korean J Pediatr* 2009;52:1267-72.
 10. Pike KC, Rose-Zerilli MJ, Osvald EC, Inskip HM, Godfrey KM, Crozier SR, et al. The relationship between infant lung function and the risk of wheeze in the preschool years. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:75-82.
 11. Lum S, Huulskamp G, Merkus P, Baraldi E, Hofhuis W, Stocks J. Lung function tests in neonates and infants with chronic lung disease: forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:199-214.
 12. Park JH, Yoon JW, Shin YH, Jee HM, Wee YS, Chang SJ, et al. Reference values for respiratory system impedance using impulse oscillometry in healthy preschool children. *Korean J Pediatr* 2011;54:64-8.
 13. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:718-23.
 14. Shin YH, Yoon JW, Choi SH, Baek JH, Kim HY, Jee HM, et al. Use of impulse oscillometry system in assessment of asthma severity for preschool children. *J Asthma* 2013;50:198-203.
 15. 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.
 16. Jee HM, Kwak JH, Jung da W, Han MY. Useful parameters of bronchial hyperresponsiveness measured with an impulse oscillation technique in preschool children. *J Asthma* 2010;47:227-32.
 17. Kirkby J, Stanojevic S, Welsh L, Lum S, Badier M, Beardsmore C, et al. Reference equations for specific airway resistance in children: the Asthma UK initiative. *Eur Respir J* 2010;36:622-9.
 18. Son BK, Lim DH, Kim JH, Choi JW, Kim SK, Chung SW. Normal predicted value of airway resistance by flow interrupter technique in Korean primary school-aged children. *J Korean Pediatr Soc* 1996;39:1095-102.
 19. Subbarao P, Stanojevic S, Brown M, Jensen R, Rosenfeld M, Davis S, et al. Lung clearance index as an outcome measure for clinical trials in young children with cystic fibrosis: a pilot study using inhaled hypertonic saline. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:456-60.
 20. Rosenfeld M, Allen J, Arets BH, Aurora P, Beydon N, Calogero C, et al. An official American Thoracic Society workshop report: optimal lung function tests for monitoring cystic fibrosis, bronchopulmonary dysplasia, and recurrent wheezing in children less than 6 years of age. *Ann Am Thorac Soc* 2013;10:S1-11.
 21. Kim KW, Choi BS, Lee YJ, Eun HS, Sohn MH, Park KI, et al. Utility of infant pulmonary function test in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2010;20:68-75.
 22. Wanger J, Clausen JL, Coates A, Pedersen OF, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J* 2005;26:511-22.
 23. Bisgaard H, Nielsen KG. Plethysmographic measurements of specific airway resistance in young children. *Chest* 2005;128:355-62.
 24. Nielsen KG, Bisgaard H. Discriminative capacity of bronchodilator response measured with three different lung function techniques in asthmatic and healthy children aged 2 to 5 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:554-9.
 25. van der Ent CK, Brackel HJ, van der Laag J, Bogaard JM. Tidal breathing analysis as a measure of airway obstruction in children three years of age and older. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(4 Pt 1):1253-8.
 26. 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.
 27. Cockcroft DW. Direct challenge tests: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance. *Chest* 2010;138(2 Suppl):18S-24S.