

소아 천식 조절 지표로서의 기관지확장제반응의 유용성

김종덕,¹ 김수연,² 김윤희,² 김경원,² 손명현,² 설인숙³¹한양대학교병원 소아청소년과, ²연세대학교 의과대학 소아과학교실, ³한림대학교 춘천성심병원 소아청소년과

Usefulness of bronchodilator response as an index of asthma control in children

Jong Deok Kim,¹ Soo Yeon Kim,² Yoon Hee Kim,² Kyung Won Kim,² Myung Hyun Sohn,² In Suk Sol³¹Department of Pediatrics, Hanyang University Seoul Hospital, Seoul; ²Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul; ³Department of Pediatrics, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, Chuncheon, Korea

Purpose: Assessing asthma control is important for proper management, and various indices for objective assessment of asthma control, such as fractional exhaled nitric oxide (FeNO) and asthma control test (ACT) score have been proposed. Recently, bronchodilator response (BDR) was reported as a marker of poor asthma control in adults. This study aimed to assess the usefulness of BDR as a biomarker for childhood asthma.

Methods: A total of 305 children diagnosed with asthma were included. Spirometry with bronchodilator test was done at the time of diagnosis and about 14 months after asthma treatment. All children were evaluated by childhood asthma control test (c-ACT) and FeNO after asthma treatment. The patients were divided into 2 groups according to BDR results: the positive and negative BDR groups. Various biomarkers for asthma control, such as c-ACT, FeNO and changes of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁), were compared between the 2 groups.

Results: Of the 305 patients, 143 (46.9%) were positive and 162 (53.1%) were negative for BDR. The BDR-positive group showed lower FEV₁. In the BDR positive group, FEV₁ was significantly increased after asthma treatment, especially in children with airflow limitation which was defined as below 80% of FEV₁ or atopy. In atopic children, BDR showed a significant negative correlation with c-ACT and a positive correlation with FeNO.

Conclusion: In asthmatic children with airflow limitation at the time of diagnosis, BDR can be a useful index for predicting improvement in lung function by asthma maintenance treatment. BDR could be a reliable marker for the assessment of asthma control in atopic children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2019;7:92-98)

Keywords: Asthma control test, Atopy, Lung function, Fractional exhaled nitric oxide, Bronchodilator response

서론

천식은 만성기도염증과 다양한 자극에 대한 기도반응의 증가, 가역적인 기도 내 공기 흐름의 장애로 특징되는 소아청소년기 대표적인 만성호흡기질환으로, 학교 활동이나 일상 생활에 지장을 주는 사회적 부담이 큰 주요 질환 중 하나이다.^{1,2} 국내 소아 천식의 유병률은 지속적으로 증가해 왔는데, 최근 국민건강심사평가원의 자료를 이용하여 분석한 연구에서 우리나라의 소아천식 환자는 2010년 11.2%에서 2014년 16.5%로 점차적으로 증가하였다고 보고하였다.³

천식의 진료 지침에서는 환자들의 천식 조절 상태에 따라 치료 단계를 조정하도록 권장하고 있고, 이에 따라 천식의 임상 조절 상태를 객관적으로 평가하는 다양한 도구들이 제시되었다. 11세 미만의 소아천식 환아들을 대상으로는 Childhood Asthma Control Test (c-ACT)⁴, Asthma Control Questionnaire (ACQ)⁵, Test for Respiratory and Asthma Control in Kids⁶ 등이 이용되고 있는데, 이런 점수 지표와 측정된 폐기능의 관계는 아직 명확하게 알려지지 않은 상태이다. 최근에는 천식의 염증 조절 상태를 반영한다고 알려진 호기 산화 질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)가 객관

Correspondence to: In Suk Sol  <https://orcid.org/0000-0003-2470-9682>
Department of Pediatrics, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital,
77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea
Tel: +82-33-240-5169, Fax: +82-33-255-6244, E-mail: issolk0312@gmail.com
Received: March 14, 2019 Revised: March 30, 2019 Accepted: April 5, 2019

© 2019 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/>).

적인 지표로 제시되기도 하였다.^{7,8}

기관지확장제반응검사(bronchodilator response test, BDR test)는 천식 진단의 결정에서 유용하게 활용되고 있다. 기관지확장제반응(bronchodilator response, BDR)은 미국흉부학회(American thoracic society)에서 정의한 내용⁹에 따라 기관지확장제 사용 후 1초간노력성호기량(forced expiratory volume of 1 second, FEV₁)의 증가율이 12% 이상이거나 증가량이 200 mL 이상인 경우를 기관지확장제반응검사의 양성 진단 기준으로 활용되고 있는데, 이러한 기관지확장제반응은 천식의 중요한 특징으로 간주되어 임상 진료와 역학연구에서 이용되고 있다. 기관지확장제반응과 천식 조절 평가와의 연관성에 대하여 그들은 연관성이 없다는 연구¹⁰가 있고, 이와 달리 기관지확장제반응은 천식 조절 정도의 지표로서의 가능성을 제시하는 연구^{11,12}도 있어, 그 결과가 다양하게 보고되고 있다.

이 연구에서는 소아천식에서 기관지확장제반응이 천식 치료 후 천식 조절 평가와 폐기능 호전과의 연관성을 보이는지 분석하고 소아천식의 조절 지표로서의 유용성을 평가하고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

이 연구는 2012년부터 2017년까지 세브란스병원 소아호흡기알레르기과 외래에 내원하여 천식을 진단받고 추적 관찰 중인 소아 청소년을 대상으로 후향적으로 진행되었다. 이들 가운데 기관지확장제반응검사를 포함한 폐기능검사를 진단과 추적 관찰 시점에 모두 시행하고, 추적 관찰 시 천식 조절 상태 평가도구인 c-ACT 점수를 평가한 6세부터 11세까지 소아의 경우를 대상으로 하였다. 천식은 미국과 유럽흉부학회의 가이드라인⁹에 준하여 전형적인 천식 증상(천명, 호흡곤란, 만성기침 등)을 보이면서, 기관지확장제반응 검사상 FEV₁이 12% 이상 증가한 경우이거나 또는 메타콜린을 이용한 기관지유발시험상 1초간 FEV₁이 20% 감소되는 농도(provocation concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/mL 이하인 경우로 정의하였다. 천식 증상 조절의 평가는 c-ACT⁴를 이용하였으며, 총점 27점 중 20점 미만인 경우를 조절되지 않는 천식 20점 이상인 경우 조절되는 천식으로 정의하였다. 대상 가능 환자들 중 진단 후 추적 관찰 시점 사이에 중증급성 천식 악화의 기왕력이 있었던 환자의 경우는 천식 관리가 이루어지지 않는 상태로 간주하여 대상에서 제외하였다. 이 연구는 세브란스병원 임상시험윤리위원회의 심의를 거쳐 수행되었다(승인번호: 4-2019-0012).

2. 검사 방법

이 연구는 후향적인 임상 자료 조사를 통해 진행되었다. 최초 진료 시 시행된 설문지 및 의무기록지를 통하여 대상자의 성별, 연령,

신장, 체중 등의 신체 자료 및 출생력, 알레르기질환 병력, 알레르기 가족력 등을 확인하였으며, 혈청 총 IgE가 150 IU/mL 이상이거나, 혈청 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, *Alternaria alternate*, German cockroach, Birch, ragweed, dog dander, cat dander의 실내의 흡입 항원의 특이 IgE를 측정하여 0.7 KUa/L보다 큰 것이 하나 이상인 경우 아토피로 정의하였다.¹³ 폐기능검사는 Jaeger MasterScreen PFT (Jaeger, Wurzburg, Germany)로 측정하고, 각 시점에서 3회 시행한 FEV₁의 최대치를 사용하였다. 미국흉부학회 지침에 따라 기관지확장제를 투여하기 전후로 폐기능검사를 시행하여 기관지확장제반응을 측정하였다.¹⁴ 처음 내원 시 시행한 폐기능검사서 FEV₁, 전폐활량(forced vital capacity, FVC), FEV₁/FVC, 최대호기유속(peak expiratory flow, PEF), forced expiratory flow (FEF)_{25%-75%} 결괏값과 기관지확장제반응 검사 결괏값을 수집하였다. 처음 방문 1-2주 후 메타콜린 기관지유발 시험을 진행하였으며, 메타콜린을 완충 생리식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50 mg/mL)로 희석하고 dosimeter를 사용하여 5회 흡입하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV₁은 각 농도흡입 60-90초 후에 측정하며, FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 흡입하여 용량반응곡선에서 PC₂₀을 구하였다.

대상자들은 외래 추적 관찰 중 기관지확장제반응검사를 포함한 폐기능검사, c-ACT와 호기산화질소검사를 동일한 날짜에 시행하였다. 호기산화질소검사는 CLD 88 (Eco Medics, Duernten, Switzerland)을 사용하여 의자에 앉은 자세로 마우스피스를 물고 공기

Table 1. Subject characteristics according to bronchodilator response in baseline pulmonary function test

Characteristic	BDR < 12% (n=162)	BDR ≥ 12% (n=143)	P-value
Male sex	113 (69.8)	95 (66.4)	0.541
Age (yr)	8.42±1.58	8.58±1.96	0.415
Body mass index (kg/m ²)	18.2±3.3	17.6±2.9	0.077
Atopy	113/154 (73.4)	90/137 (65.7)	0.162
Severity			0.209
Mild	67 (41.4)	55 (38.5)	
Moderate	78 (48.1)	63 (44.1)	
Severe	17 (10.5)	25 (17.5)	
FVC (% predicted)	99.9±15.4	89.5±17.0	<0.001
FEV ₁ (% predicted)	100.7±18.0	82.2±17.7	<0.001
PEF (% predicted)	85.5±17.9	70.7±16.5	<0.001
FEV ₁ /FVC (%)	100.5±8.7	90.5±11.6	<0.001
FEF _{25%-75%} (% predicted)	80.3±26.1	52.6±24.9	<0.001

Values are presented as number (%) or mean ± standard deviation.

BDR, bronchodilator response; FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; FEV₁/FVC, forced expiratory volume in 1 second/Forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow from 25% to 75% of vital capacity.

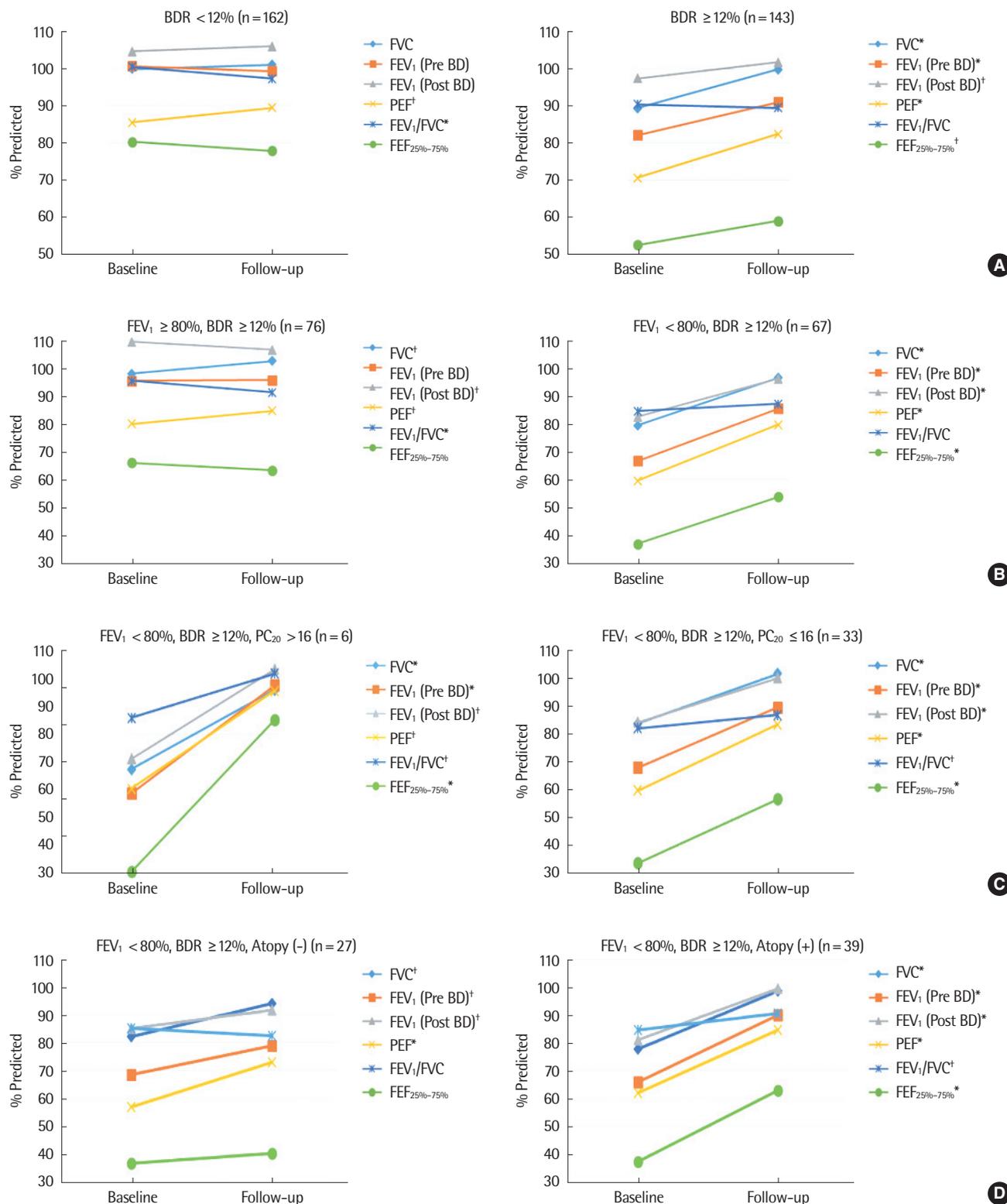


Fig. 1. Comparison of results of pulmonary function test at asthma diagnosis and after asthma treatment. According to absence or presence of bronchodilator response (BDR) (A), more or less than 80% of FEV₁, among presence of BDR (B), absence or presence of airway hyperresponsiveness, among presence of BDR and less than 80% of FEV₁ (C), absence or presence of atopy, among presence of BDR and less than 80% of FEV₁ (D). FVC, forced vital capacity; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; PEF, peak expiratory flow; FEF_{25%–75%}, forced expiratory flow from 25% to 75% of vital capacity; Pre BD, prebronchodilator; Post BD, postbronchodilator. **P* < 0.001, †*P* < 0.05.

를 전폐용량까지 흡입 후 천천히 유속 50 mL/sec로 10초 동안 호기하였고, 결과는 3회 측정된 평균값을 사용하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 23.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 독립검정 *t*-test, 카이제곱 검정법을 이용하여 기관지확장제반응 유무에 따라 분류한 환자군의 특성을 비교하였으며, Paired *t*-test 분석법을 이용하여 대상자들의 치료 전후 폐기능검사 결과값을 비교하였다. 각 변수들의 상관관계의 분석에는 Spearman correlation analysis를 이용하였다. 각각의 통계분석에서 *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상군의 임상적 특성

총 305명을 대상으로 분석하였고, 이 중 143명(46.9%)이 기관지확장제반응검사상 양성이었으며, 162명(53.1%)이 음성이었다. 기관지확장제반응 유무에 따른 환자군의 특성을 비교했을 때, 성별, 연령, 천식의 중증도 등의 임상적 특성들은 유의미한 차이를 보이지 않았다. 305명 중 291명에서 아토피 유무를 확인할 수 있었으며, 기관지확장제반응 음성인 환자군의 73.4%, BDR 양성인 환자군의 65.7%에서 아토피 양성 소견을 보였고, 두 군 간의 통계적 차이는 없었다(*P* = 0.162). 추적 관찰 시점에서 천식 중증도 평가상 경증에 해당하는 122명의 환자들은 저용량 흡입 스테로이드, 중증도에 해당하는 141명 중 84명은 저용량 흡입 스테로이드와 지속성 베타2 항진제, 57명은 저용량 흡입스테로이드와 류코트리엔 조절제 복합 요법, 중증에 해당하는 42명은 중간/고용량 흡입스테로이드와 지속성 베타2 항진제를 이용하여 천식 치료가 진행되고 있었다. 폐기능검사 결과에서는 FEV₁, FEV₁/FVC, PEF, FEF_{25%-75%} 모두 기관지확장제반응 양성군에서 유의미하게 낮은 결과를 보였다(*P* <

0.001) (Table 1).

2. 기관지확장제반응에 따른 치료 전후 폐기능 결과 비교

천식 치료에 있어 기관지확장제반응 여부 인자로서 유용한지 평가하기 위해 기관지확장제반응군에 따라 폐기능의 호전 여부를 분석하였다. 대상군들은 천식 관리 약 14개월 후 폐기능검사를 재시행하였고, 진단 시와 관리 후 폐기능검사의 비교상 기관지확장제반응 양성 환자군에서 음성 환자군보다 FVC, FEV₁, PEF, FEF_{25%-75%} 모두 그 결과값이 통계적으로 유의미하게 상승하였다(Fig. 1A). 이들 143명의 기관지확장제반응 양성 환자들 중 진단 시 FEV₁이 80% 미만으로 기류제한 소견을 보였던 환자들은 67명이었고 이들에서 특히 유의미한 폐기능검사의 호전이 확인되었다(Fig. 1B). 이들 기관지확장제반응 양성 및 FEV₁ 80% 미만인 환자 67명을 메타콜린 유발검사상 기관지과민성 및 아토피 유무를 기준으로 다시 나누어 폐기능의 호전을 비교하였을 때, 이들 중 39명의 환자들이 메타콜린 기관지유발검사를 시행하였고 PC₂₀이 16 mg/mL 이하 또는 이상인 환자들 모두 비슷한 정도의 폐기능 증가 소견을 보였으며(Fig. 1C), 아토피 유무에 따라서는 아토피 양성인 39명의 환자군에서 보다 유의미한 상승 소견을 보였다(Fig. 1D). 개별 항목들의 구체적인 결과값은 표를 통해 제공하였다(Supplementary Table 1).

3. 기관지확장제반응과 c-ACT 및 FeNO와의 상관성 분석

기류 제한 여부와 기관지확장제반응 여부가 천식 치료의 예후 인자로서 유용한지 평가하기 위하여 각각의 여부에 따라 c-ACT의 변화를 분석하였다. 모든 대상 환자들은 외래 추적 관찰 중 같은 날 기관지확장제반응검사와 c-ACT를 평가하였다. 치료 전후 폐기능 결과 변화에 따라 환자를 분류하여 c-ACT를 분석해 보았을 때, FEV₁ 80% 미만이며 기관지확장제 반응이 음성인 환자군에서 추적 검사에서 기관지확장제반응이 새로 양성으로 된 경우에 그렇지 않은 환자에 비하여 유의미하게 낮은 c-ACT 결과가 확인되었다(*P* = 0.015) (Table 2).

Table 2. Association of c-ACT and atopy with changes in bronchodilator response after asthma management

Baseline PFT		Follow-up PFT	c-ACT	<i>P</i> -value	Atopy	<i>P</i> -value
FEV ₁ <80%	BDR <12% (n=24)	BDR <12% (n= 14)	25.4±3.0	0.015	13/14 (92.9)	0.028
		BDR ≥12% (n= 10)	21.7±3.9		5/10 (50)	
	BDR ≥12% (n=67)	BDR <12% (n=33)	20.6±8.9	0.057	22/32 (68.8)	0.097
		BDR ≥12% (n=34)	22.9±4.0		17/34 (50)	
FEV ₁ ≥80%	BDR <12% (n=138)	BDR <12% (n=114)	22.1±3.9	0.387	77/106 (72.6)	0.518
		BDR ≥12% (n=24)	21.4±4.3		18/24 (75)	
	BDR ≥12% (n=76)	BDR <12% (n=41)	22.1±4.9	0.206	27/38 (71.1)	0.544
		BDR ≥12% (n=35)	20.7±4.7		24/33 (72.7)	

Values are presented as mean± standard deviation or number (%).

c-ACT, childhood asthma control test; PFT, pulmonary function test; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; BDR, bronchodilator response.

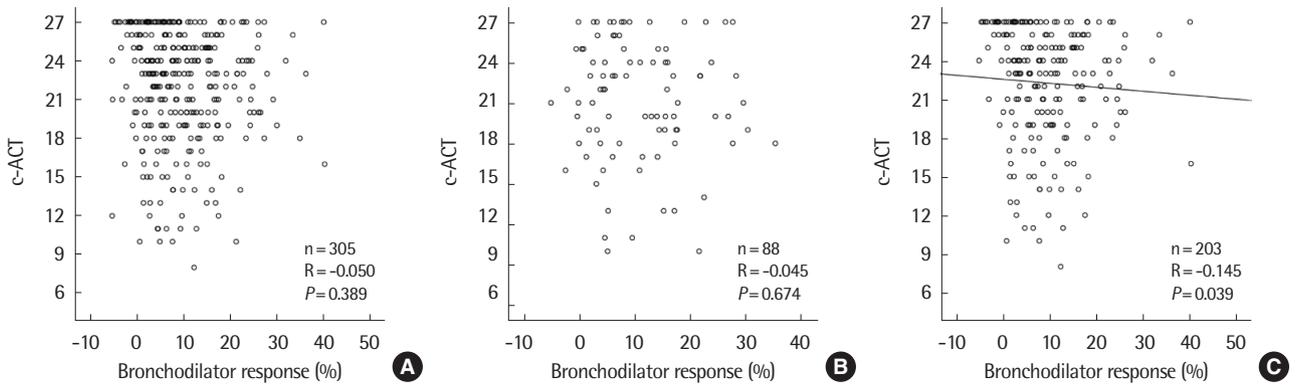


Fig. 2. Correlation between bronchodilator response and childhood asthma control test (c-ACT) using scatter plot in total (A), nonatopic (B), and atopic children (C).

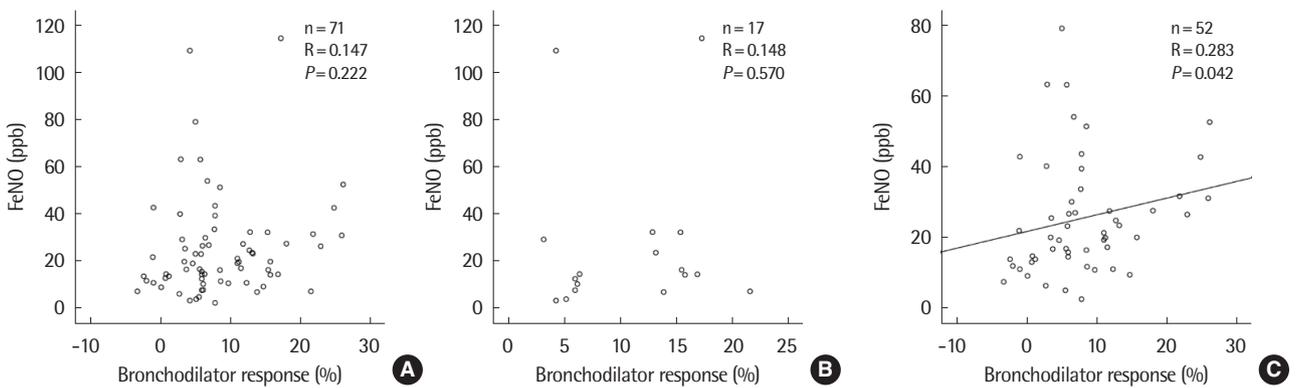


Fig. 3. Correlation between bronchodilator response and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) using scatter plot in total (A), nonatopic (B), and atopic children (C).

산점도를 통하여 외래 추적 관찰 시 c-ACT와 기관지확장제반응과의 상관관계를 분석하였고, 전체 환자군을 대상으로 하였을 때는 유의미한 상관관계를 보이지 않았으나($r = -0.050$, $P = 0.389$) (Fig. 2A), 아토피 유무에 따라 나누어 분석한 결과에서는 아토피 양성 환자군에서 c-ACT와 BDR이 경미한 음의 상관관계를 보였다($r = -0.145$, $P = 0.039$) (Fig. 2B, C).

전체 환자군 중 외래 추적 관찰 시 FeNO를 확인한 경우는 71명이었으며, 같은 시기에 시행한 FeNO와 기관지확장제반응의 상관관계분석 결과, 전체 환자군을 대상으로 한 분석에서는 유의미한 상관관계를 보이지 않았으나($r = 0.147$, $P = 0.222$) (Fig. 3A), 아토피 유무에 따라 나누어 분석한 결과에서는 아토피 양성인 경우 FeNO와 기관지확장제반응이 유의미한 양의 상관관계를 보였다($r = -0.283$, $P = 0.042$) (Fig. 3B, C).

또한 추적 폐기능검사상 FEV₁ 80%를 기준으로 환자군을 나누어 각각에서 기관지확장제반응과 c-ACT, FeNO의 상관관계를 확인한 결과 FEV₁이 80% 이상 그리고 미만인 경우 모두에서 기관지확장제반응과 c-ACT, FeNO 간에 유의미한 상관관계를 보이지는 않았다(Supplementary Fig. 1).

고찰

이 연구의 결과를 정리하면, 기관지확장제반응 양성을 보이는 환자들은 그렇지 않은 환자들에 비하여 보다 낮은 폐기능을 보이지만, 천식 치료에 따른 폐기능의 증가가 두드러지게 나타나며, FEV₁이 80% 미만의 기류제한 또는 아토피를 동반하고 있는 환자에서 더 유의미한 폐기능의 증가를 보였다. 기류제한이 있는 환자들 중 진단 시 기관지확장제반응이 음성이었던 환자들 중 천식 치료 후 오히려 기관지확장제반응이 양성으로 나타난 환자들이 통계적으로 유의하게 낮은 c-ACT 값을 보였으며, 기관지확장제반응과 c-ACT, FeNO의 상관관계를 분석한 결과에서는 아토피를 동반하고 있는 환자에서 각각이 유의미한 상관관계를 가짐을 확인할 수 있었다.

천식 치료의 주된 목적은 천식이 잘 조절되는 상태에 도달하여 그 상태를 유지하게 하는 것으로 천식 조절은 현재의 증상뿐만 아니라 향후의 위험 요소까지 포함하는 개념이다.^{15,16} 이제까지 성인을 대상으로 한 연구에서 천식 조절을 평가하는 방법은 validated questionnaires (e.g., ACT, Asthma Control Questionnaire [ACQ])를 사용하는 것과 Global Initiative for Asthma에 제시된 천식 증

상과 폐기능을 평가하는 것이 있었다.¹⁷ 이 연구에서도 현재의 천식 증상 조절의 지표로서 환자가 작성한 c-ACT를 사용하였으나, c-ACT 단독으로는 기관지 내 염증이나 기도과민성, 기도 폐쇄의 변화를 반영하는 지표로 사용하는 데에는 제한이 있을 것으로 판단된다.

기관지확장제반응이 큰 경우 천식의 급성 악화의 발현 가능성이 높을 수 있다는 연구들이 제시되어, 이것은 천식 조절과 연관된 지표로서 유용하다는 제안이 있었고,^{18,19} 최근에는 ACT 등의 천식 조절 평가 지표들과 연관관계를 평가하기 위한 연구도 제시되었다.¹¹ 또한 FeNO로 표현되는 기관지 내 염증과의 연관성에 대해서도 연구가 이루어져, 기관지확장제반응이 큰 경우 기관지 내 염증이 심하다는 보고도 있었다.²⁰ 이 연구에서는 소아천식에서도 기관지확장제 반응이 천식의 치료 이후 폐기능 호전을 예측하는 지표로서 유용하고, 알레르기 감작이 있는 경우 c-ACT나 FeNO와 연관성을 보여 천식의 조절 지표로서의 가능성을 확인하였다.

이 연구 결과에 따르면 기관지확장제반응과 폐기능 향상의 관계에서는 FEV₁이 80% 미만인 경우가 정상인 경우보다 폐기능이 더 많이 향상되었고 이들 중에서도 아토피가 있는 환자들이 더 의미 있게 폐기능이 향상되었다. 이는 아토피가 있는 소아 천식 환자에서 진단 당시 폐기능검사상 FEV₁이 낮고 기관지확장제반응성이 큰 경우 천식 치료 이후 폐기능이 호전될 가능성이 높음을 의미한다.

성인을 대상으로 기관지확장제반응이 천식의 조절을 예측할 수 있는지에 대한 연구들이 있었다. 한 연구에서는 기관지과민성이 있는 환자가 기관지확장제반응성이 낮은 경우에는 지속적인 기류제한의 잠재성이 있다고 하였다.²¹ 즉 기관지확장제반응성이 좋지 않은 것은 지속적인 기류제한의 원인일 수 있다는 것이다. 이 연구에서도 기류제한을 반영하는 FEV₁의 값이 기관지확장제반응성이 좋은 환자에서 향상되었다.

기관지확장제에 대한 반응성이 좋다는 것은 흡입성스테로이드에 대한 반응성이 좋기 때문에 폐기능의 향상의 결과를 얻은 것일 수도 있다. 기관지확장제반응은 스테로이드 저항성이 있는 환자보다 스테로이드에 반응하는 환자에서 더 높다는 연구 결과가 있었다.²² 기관지확장제반응이 좋은 환자일수록 4년 후 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC의 값이 높다는 결과는 통해 기관지확장제반응이 흡입성스테로이드에 대한 반응을 예측하는 지표가 될 수 있다는 연구도 있었다.²³ 우리 연구에서 기관지확장제반응성이 높은 환자들이 스테로이드에 대한 반응성이 더 좋아 치료 이후에 폐기능의 향상을 가져왔을 가능성이 있다.

한편 기관지확장제반응과 c-ACT 및 FeNO와의 연관성을 보았을 때, 아토피가 있는 환자군에서 연관성이 더 높음을 보였다. 아토피가 있는 어린 소아는 천식의 위험성이 높으며 낮은 폐기능과 기관지확장제반응이 높은 것으로 알려져 있다.²⁴ 최근 성인 연구에서는 고정된 기관지 폐쇄는 호산구와 연관된 기도 염증과 관련이 있어

호산구성염증의 치료로 기도폐쇄가 호전될 수 있음을 제시하기도 하였다.²⁵ 따라서 기관지확장제반응은 아토피가 있는 기류의 제한이 있는 소아 천식 환자에서 기도폐쇄가 개선될 가능성을 의미하는 지표가 될 수 있다.

이 연구에는 몇 가지 제한점이 있다. 우선 이 연구는 후향적 관찰 연구이다. 대상자들을 천식의 가이드라인에 따른 표준치료를 하였고 하여도 개인마다 치료의 정도가 다를 수 있고 치료 이후의 결과를 관찰하는 추적 관찰 시기도 일정하지 않아 계절적 변동에 따라 그 결과가 달라질 수 있다. 또한 일회의 검사가 일정 기간 동안의 천식 상태를 반영하지 못할 수도 있다. 그러나 천식 진단 후 유지 치료가 안정적으로 유지된다고 판단되는 시점에서 재평가가 이루어졌기 때문에 이 연구의 목표인 유지 치료 후 천식 상태의 평가는 적절하게 이루어진 것으로 판단한다. 마지막으로 메타콜린검사나 FeNO, 아토피 유무를 전체 환자에서 확인하지 못하고 일부에서 시행하였기에 이에 따른 분석 오류가 있을 수 있다. 하지만, 이 연구는 소아 천식에서 기관지과민성, 기류 제한, 아토피 유무에 따라 각각 도에서 BDR의 biomaker로서의 유용성을 분석하고 평가하였다는 데 그 의의가 있다.

이 연구를 통하여, 소아 천식에서 BDR의 천식 조절 지표로서 가능성을 확인하였고, 특히 진단 시 기류 제한 소견이 있거나 알레르기 감작이 있는 경우 더욱 유용한 지표일 수 있음을 확인하였다. 천식 조절은 하나의 요소로 반영되거나 예측될 수 없기 때문에 기관지확장제에 대한 반응은 c-ACT나 FeNO 등과 함께²⁶ 소아 천식에 있어 보다 정확하게 천식 조절 상태를 평가하고 적절한 치료 방향을 정하는 데 있어 유용한 지표가 될 수 있다.

부 록

Supplementary Table 1과 Fig. 1은 온라인(<http://www.aard.or.kr/src/sm/aard-7-page-s001.pdf>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
2. Hong SJ, Lee MS, Sohn MH, Shim JY, Han YS, Park KS, et al. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1556-62.
3. Sol IS, Kim YH, Kim SY, Choi SH, Kim JD, Kim BO, et al. Prescription patterns and burden of pediatric asthma in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019;11:280-90.
4. Liu AH, Zeiger R, Sorkness C, Mahr T, Ostrom N, Burgess S, et al. Development and cross-sectional validation of the Childhood Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:817-25.
5. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpre-

- tation. *Eur Respir J* 2010;36:1410-6.
6. Chipps B, Zeiger RS, Murphy K, Mellon M, Schatz M, Kosinski M, et al. Longitudinal validation of the Test for Respiratory and Asthma Control in Kids in pediatric practices. *Pediatrics* 2011;127:e737-47.
 7. Lu M, Wu B, Che D, Qiao R, Gu H. FeNO and asthma treatment in children: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e347.
 8. Petsky HL, Kew KM, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for children with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 11:CD011439.
 9. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
 10. Melosini L, Dente FL, Bacci E, Bartoli ML, Cianchetti S, Costa F, et al. Asthma control test (ACT): comparison with clinical, functional, and biological markers of asthma control. *J Asthma* 2012;49:317-23.
 11. Heffler E, Crimi C, Campisi R, Sichili S, Nicolosi G, Porto M, et al. Bronchodilator response as a marker of poor asthma control. *Respir Med* 2016;112:45-50.
 12. 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.
 13. Kim YH, Kim KW, Baek J, Park HB, Kim H, Song KJ, et al. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:221-8.
 14. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
 15. Ferrer Galván M, Javier Alvarez Gutiérrez F, Romero Falcón A, Romero Romero B, Sáez A, Medina Gallardo JF. Is the bronchodilator test an useful tool to measure asthma control? *Respir Med* 2017;126:26-31.
 16. The Global Initiative for Asthma. 2018 Update GINA report, global strategy for asthma management and prevention [Internet]. The Global Initiative for Asthma; [cited 2019 Mar 14]. Available from: <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2018/04/wms-GINA-2018-report-V1.3-002.pdf>.
 17. Schatz M, Sorkness CA, Li JT, Marcus P, Murray JJ, Nathan RA, et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:549-56.
 18. Ulrik CS, Frederiksen J. Mortality and markers of risk of asthma death among 1,075 outpatients with asthma. *Chest* 1995;108:10-5.
 19. Pongracic JA, Krouse RZ, Babineau DC, Zoratti EM, Cohen RT, Wood RA, et al. Distinguishing characteristics of difficult-to-control asthma in inner-city children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138: 1030-41.
 20. Kim YH, Sol IS, Yoon SH, Kim MJ, Kim KW, Sohn MH, et al. Association of extended nitric oxide parameters with bronchial hyperresponsiveness and bronchodilator response in children with asthma. *J Breath Res* 2017;11:046003.
 21. Parker AL. Airway reactivity is a determinant of bronchodilator responsiveness after methacholine-induced bronchoconstriction. *J Asthma* 2004;41:671-7.
 22. Goleva E, Hauk PJ, Boguniewicz J, Martin RJ, Leung DY. Airway remodeling and lack of bronchodilator response in steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1065-72.
 23. 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.
 24. Bauer S, Park HN, Seo HS, Kim JE, Song DJ, Park SH, et al. Assessment of bronchodilator responsiveness following methacholine-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011;3:245-50.
 25. Mogensen I, Alving K, Dahlen SE, James A, Forsberg B, Ono J, et al. Fixed airflow obstruction relates to eosinophil activation in asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2019;49:155-62.
 26. 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.