

소아 천식 환아에서
호기 온도 측정의 임상적 의의

연세대학교 대학원

의 학 과

한 윤 기

소아 천식 환아에서
호기 온도 측정의 임상적 의의

지도교수 손 명 현

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2013년 12월

연세대학교 대학원

의 학 과

한 윤 기

한윤기의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 손 명 현 인

심사위원 김 경 원 인

심사위원 김 창 훈 인

연세대학교 대학원

2013년 12월

감사의 글

학위 과정을 마치고 논문의 마무리를 글로 남기려 하니 저를 도와 주신 분들이 이렇게도 많았음을 새삼 느끼게 되며 그 도움들이 아니었으면 학위를 마칠 수 있었을까 하는 생각이 먼저 듭니다.

먼저 본 논문이 완성되기까지 깊은 애정과 따뜻한 지도로 이끌어 주신 김규언 선생님께 진심으로 고개 숙여 감사드립니다. 바쁘신 가운데 저의 초라한 논문을 위해 각별한 조언을 아끼지 않으신 손명현 선생님, 김경원 선생님, 김창훈 선생님께 깊이 감사드립니다. 이 외에도 연구가 진행 되는 동안 항상 옆에서 조언과 격려를 아끼지 않은 김윤희 선생님, 제동료들인 김환수, 김민정, 이희선, 박영아에게도 감사드립니다.

마지막으로 항상 저에 대해 염려하고 기도해 두시며 저에 대한 사랑으로 가득한 저희 어머니께 감사 드립니다.

저자 씀

<차례>

국문요약	1
I. 서론	3
II. 재료 및 방법	6
1. 연구 대상	6
2. 연구 방법	6
3. 통계	9
III. 결과	11
1. 대상 환자의 특성.....	11
2. 천식군과 대조군의 EBT 비교.....	12
3. 조절이 잘 되고 있는 천식군과 잘 안 되고 있는 천식군의 EBT 비교	12
4. 아토피군과 비아토피군의 EBT 비교.....	13
5. 천식 진단의 Pulmonary function test (PFT) parameter와 EBT 변화량(Δ PLET)의 상관관계.....	15
6. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO)와 EBT의 상관관계	16
IV. 고찰.....	17
V. 결론	22
참고문헌.....	23
Abstract.....	28

그림 차례

Fig. 1. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between asthma group and control group	12
Fig. 2. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between well controlled asthma group and poorly controlled asthma group	13
Fig. 3A. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between atopy group and non-atopy group	14
Fig. 3B. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between atopic asthma group and non-atopic asthma group	14
Fig. 4A. Correlations of Δ PLET with BDR	15
Fig. 4B. Correlations of Δ PLET with PC ₂₀	15
Fig. 5. Correlations of PLET with FeNO	16

표 차례

Table 1. Clinical Characteristics	11
---	----

<국문요약>

소아 천식 환아에서 호기 온도 측정의 임상적 의의

서론: 호기 온도 측정법은 천식에서 기도 염증의 비침습적인 지표로서 제시되어 왔다. 소아 천식 환아에서 호기 온도 측정법의 임상적 유용성을 알아보기 위해 본 연구를 시행하였다.

재료 및 방법: 총 233명의 소아를 대상으로 연구를 시행하였으며 그 중 116명이 천식 환아였으며 나머지 117명을 대조군으로 하였다. 연구 대상들을 상대로 폐기능 검사, 기관지 확장제에 대한 반응 검사, 메타콜린을 사용한 천식 유발 검사, 알레르겐 피부 단자 검사를 시행하였으며 호기 온도, 호기 산화 질소 농도, 혈청 호산구 및 혈청 총 IgE를 측정하였다.

결과: 천식군과 대조군 간에 호기 온도의 유의한 차이가 있었다($32.4 \pm 2.0^\circ\text{C}$ vs. $30.3 \pm 2.0^\circ\text{C}$, $P < 0.001$). 조절이 잘 되고 있는 천식 환아와 잘 안 되고 있는 천식 환아 간에 호기 온도의 유의한 차이가 있었다($32.6 \pm 2.1^\circ\text{C}$ vs. $31.0 \pm 2.0^\circ\text{C}$, $P < 0.001$). 호기온도는 아토피군에서 비아토피군보다 유의하게 높았다($32.2 \pm 2.0^\circ\text{C}$ vs. $30.4 \pm 2.0^\circ\text{C}$, $P < 0.001$). 호기 온도와 기관지 확장제에 대한 반응간에는 유의한 연관성이 보이지 않았다($R = 0.109$, $P = 0.241$). 또한 호기

온도와 PC₂₀간에 유의한 연관성이 없었다($R = 0.127$, $P = 0.316$).
게다가 호기 온도와 호기 산화 질소 농도간에도 유의한 연관성이
없었다($R = 0.353$, $P = 0.071$).

결론: 본 연구에서 호기 온도 측정법에 대해 알레르기성 염증을
반영할 수 있는 방법으로서, 소아 천식의 조절 정도를 평가 하는
방법으로서의 가능성이 제시되었다. 그러나, 호기 온도 측정법이
직접적인 기도 염증의 비침습적인 평가 방법으로서 임상에 적용
되기에는 더 많은 연구가 필요하다.

핵심되는 말 : 천식, 염증, 호기 온도

소아 천식 환아에서 호기 온도 측정의 임상적 의의

<지도교수 손 명 현>

연세대학교 대학원 의학과

한 윤 기

I. 서론

천식은 만성적인 기도의 염증 질환이다.¹ 천식의 특징으로는 기도 점막의 부종, 기도 상피의 손상, 점액 생성의 증가, 기도벽과 점막에 여러가지 염증 세포들의 침윤, 기관지 평활근에 혈관 확장과 혈관 신생의 증가 등이 있다.²⁻⁶ 이러한 염증 반응들로 인해 천식 환자의 기도는 과반응성이 증가하게 되고 기관지 경련과 기도 폐쇄가 반복되어 반복적인 천명, 호흡곤란 또는 만성 기침 등의 증상을 보이면서 결국에는 비가역적인 기도벽의 재형성이 이루어진다.^{2,3,6,7}

천식 환아에서 이러한 비가역적인 기도벽의 재형성이 진행되기 전에 주기적으로 염증 상태를 평가하고 조절해 주는 것이 매우

중요하다. 실제 임상에서 천식 환자를 관리할 때 일상적으로 사용하는 염증 상태 평가 방법은 환자 본인이 호소하는 증상 평가와 spirometry로 기관지 확장제에 대한 반응을 보는 검사, 메타콜린 같은 기관지 수축제에 대한 반응을 보는 유발검사, 최대 호기 유량 측정 같은 폐기능 검사를 이용한다.^{7,8} 그러나 이러한 방법들은 기도의 염증상태와 연관성은 있으나 직접적으로 반영하는 것은 아니고 객관적인 기도 염증 상태의 측정 방법이 필요하다.⁶ 객관적으로 천식 염증상태를 평가하는 방법은 침습적인 방법(기관지경을 이용한 생검, 기관지폐포 세척술)과 비침습적인 방법(유도객담,⁹ 호기 농축 시료,¹⁰ 호기 산화 질소 농도¹¹)들이 있다.¹²⁻¹⁴ 기관지경을 이용한 생검이나 기관지 폐포 세척술은 환자에게 상당히 불편하고 위험도가 있어 일상적인 검사로 시행하기에는 어렵다.⁷ 유도 객담검사는 협조가 되지 않는 환자에게서 시행하기 어렵고 채취할 때나 결과를 확인할 때 시간이 꽤 오래 걸린다.⁷ 호기 농축 시료 검사는 기술적인 혼란변수가 있고 더 정확한 표준화가 필요하며 일상적으로 시행하기엔 가격이 비싸다.⁷ 호기 산화 질소 농도 측정 방법도 위의 방법들과 마찬가지로 매일 환자 스스로 기도 염증을 평가하기 위한 방법으로는 적절하지 않다.⁷ 이처럼 다양한 비침습적인 생물학적

지표들이 천식의 필수적인 병태생리인 기도염증을 평가하기 위해 제안 되어 왔지만 보편적이고 실용적인 방법으로서는 부족하기 때문에 이 지표들은 임상에서 일상적으로 추적 관찰에 쓰이지 않아 왔다.⁶

따라서 최근에 천식환자의 기도 염증을 평가하기에 더 간편하고 비침습적인 방법으로 exhaled breath temperature (EBT, 호기 온도) 측정이 제시되어 왔다.^{6,15} 성인 천식 환자를 대상으로 진행 된 이전 연구 결과에서 천식 환자가 대조군 보다 한번 호흡하는 동안 EBT가 더 빨리 상승하고,¹⁶ 더 높게 상승 했으며¹⁷ EBT는 fractional exhaled nitric oxide (FeNO),^{11,16,17} 객담 호산구,¹⁸ MMP-9같은^{6,17} 기도 염증의 지표들과 양의 상관 관계를 가졌다. 본 연구에서는 소아 천식 환자와 대조군을 대상으로 EBT를 측정하여 기도 염증의 지표로서 EBT의 임상적인 의의와 유용성에 대해 알아 보고자 하였다.

II. 재료 및 방법

1. 연구 대상

연세대학교 의과대학 세브란스병원 소아 알레르기 클리닉에 기침, 천명, 호흡곤란 등을 주소로 내원한 만 5세에서 18세 사이의 소아 환아 233명을 대상으로 하였다. 천식의 진단은 미국 흉부학회(American Thoracic Society, ATS)¹⁹ 지침에 따라 최근 12개월 동안 감기와 동반되지 않은 기침이나 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 증상을 보이면서 메타콜린 기관지 유발 검사에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 20% 감소되는 농도(provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁, PC₂₀)가 16 mg/ml 미만 또는 기관지 확장제 투여 후 FEV₁이 투여전보다(bronchodilator response, BDR) 12% 이상 증가를 보인 경우로 정의하였다. 천식군은 최근 4주 이내에 전신 스테로이드, 흡입 스테로이드 또는 류코트리엔 조절제 등으로 치료 받지 않았고 최근에 천식 발작이 없었던 환자를 대상으로 하였다. 천식 진단 기준에 해당하지 않은 환아를 대조군으로 하였다. 천식 조절의 정도는 Global Initiative for Asthma (GINA) 지침에 따라 구분하였다.²⁰

2. 연구 방법

1) 폐기능 검사 및 메타콜린 기관지 유발 검사

대상 환아들에서 호흡곤란이나 천명이 없이 임상적으로 안정된 상태임을 확인하고 폐기능 검사를 시행하여 FEV₁이 정상 예측치의 70% 이상인 것을 확인하고 메타콜린 흡입 유발시험을 시행하였다. 폐기능 검사는 Jaeger MasterScreen PFT and IOS (Jaeger, Wurzburg, Germany)로 측정하고, 각 시점에서 3회 시행한 FEV₁의 최대치를 사용하였다. ATS 지침에 따라 기관지 확장제를 투여하기 전후로 폐기능 검사를 시행하여 BDR을 측정하였다.²¹

메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, Mo, USA)을 완충 생리 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL)로 희석하고 Rosenthal-French dosimeter (Ferraris, Hertford, England)를 사용하여 0.6초 동안 Devilbiss 646 nebulizer를 통하여 에어로졸을 발생시켜 흡입하였다. FEV₁은 각 농도 흡입 60-90초 후에 측정하며, FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 흡입하여 용량 반응 곡선에서 2개 전후 시점을 연결하여 PC₂₀을 구하였다.

2) 혈청 총 immunoglobulin E (IgE), 항원 특이 IgE 측정 및 피부 단자 검사

혈청 총 IgE, 항원 특이 IgE는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP; Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 항원 특이 IgE는 한국에서 가장 흔한 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, egg whites, cow milk, German cockroach and *Alternaria alternata*의 6가지 항원에 대하여 검사하였다. 피부 단자 검사는 집먼지 진드기, 개와 고양이의 상피, 곰팡이와 꽃가루를 포함한 가장 흔한 흡입 항원 12가지 종류를 시행하였다. 음성 대조군으로 생리 식염수를 사용하였고 양성 대조군으로 0.5% histamine HCL solution을 사용하였다. 팽진의 직경은 항원 삽입 15분 후에 측정하였으며, 양성 반응은 팽진의 직경이 3 mm보다 클 때로 정의하였다.²² 혈청 총 IgE가 150 IU/mL이상이거나 항원 특이 IgE가 0.7 KUa/L보다 큰 것이 하나 이상일 때, 또는 피부단자 검사에서 한가지 항목 이상 양성인 경우 아토피로 정의하였다.

3) Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) 측정

FeNO는 CLD 88 (Eco Medics, Duernten, Switzerland)를 이용해 ATS guideline에 따라 측정 하였다.¹⁰ 모든 환아는 FeNO 측정 24시간 전부터 FeNO 수치에 영향을 줄 수 있는 질산염이 풍부한 음식은 제한하였다.²³ FeNO 수치는 세번 측정 하여 평균 값을 사용하였다.

4) Exhaled breath temperature 측정

X-halo[®] (Delmedica Investments Pte Ltd., Singapore)라는 휴대용 호기 온도 측정기를 사용하였다. 기기에 연결된 밸브형 마우스피스를 공간이 남지 않도록 입으로 물고 반복해서 코로 숨을 들이 마시고 입으로 숨을 내뿔으며 기기 안쪽으로 호기를 보내면 기기의 디지털 온도계가 EBT를 측정하였다. 호기온도가 최고점에 다다라 더 이상 변화가 없을 때의 온도인 end-expiratory plateau temperature (PLET)가 기기의 화면에 표시되고 우리가 측정하는 EBT는 바로 이 PLET이다.

EBT는 폐기능 검사 및 메타콜린 유발 시험을 시행한 환자에서는 각각의 검사 시행 전후로 두 번 측정하여 기관지 확장제 및 메타콜린의 따른 반응과 EBT의 변화량의 상관 관계를 보았다.

3. 통계

통계분석은 SPSS 프로그램(version 20.0)을 이용하여 분석하였다. 정규 분포를 보이는 측정치는 평균과 표준편차(mean \pm SD)로 표시하였으며, 비정규 분포를 보이는 측정치는 중앙값과 사분위간 범위 [median (interquartile range)]로 표시하였다. 두 군간의 수치를 비교할 때는 독립표본 t-검정 (independent t-test)으로 통계적

유의성을 조사하였고 정규성을 보이지 않는 변수는 상용로그 값으로 변환 후에 분석을 시행하였다. 두 수치의 연관성 분석에는 spearman correlation을 이용하였다. P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

III. 결과

1. 대상 환자의 특성

총 233명의 환자 중 천식 환자는 116명이었다. 116명의 천식 환자 중 조절이 잘 되고 있는 천식 환자는 55명으로 47%였고 아토피성 천식은 96명으로 87%를 차지하고 있었다. 대조군에서 아토피를 가지고 있는 환자는 46명으로 49%였다. BDR과 FeNO는 모두 천식군에서 대조군 보다 높았으며($P < 0.05$), PC₂₀은 천식군에서 대조군 보다 낮았다($P < 0.05$; Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics (n = 233)

Parameters	Asthma (n = 116)	Control (n = 117)	P value
Age, yrs	9.0 ± 4.4	9.3 ± 3.2	
Male sex, n (%)	73 (63)	81 (69)	
Controlled asthma, n (%)	55 (47)		
Atopy, n (%)	96 (83)	46 (39)	
% change in FEV ₁ (n = 201)	10.7 ± 8.2	3.4 ± 4.6	< 0.05
PC ₂₀ (n = 164) (mg/ml)	9.3 ± 11.2	30.2 ± 10.4	< 0.05
FeNO (n = 36) (ppb)	30.6 ± 22.4	21.1 ± 13.3	< 0.05

Values are expressed as number (percentage), mean ± SD.

Abbreviations : FEV₁, Forced expiratory volume in 1 sec; PC₂₀, dose of methacholine causing a 20% drop in FEV₁.

2. 천식군과 대조군의 EBT 비교

총 233명의 환자 중에 천식군은 116명, 대조군은 117명이었다. EBT는 천식군 (mean \pm SD, 32.4 \pm 2.0 $^{\circ}$ C)이 대조군 (mean \pm SD, 30.3 \pm 2.0 $^{\circ}$ C)보다 통계학적으로 의미 있게 높게 측정 되었다($P < 0.0001$; Fig. 1).

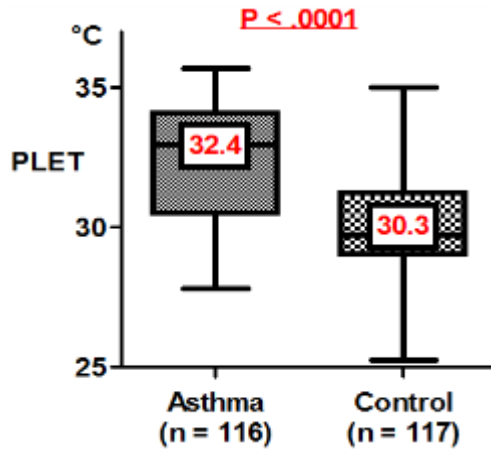


Fig. 1. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between asthma group and control group. EBT in asthma group was significantly higher than control group ($P < 0.0001$).

3. 조절이 잘 되고 있는 천식군과 잘 안 되고 있는 천식군의 EBT 비교

총 117명의 천식 환자 중에 조절이 잘 되고 있는 환자는 55명, 조절이 잘 안 되고 있는 환자는 61명이었다. EBT는 조절이 잘 되고

있는 천식 환자군(mean ± SD, 31.0 ± 2.0°C)에서 조절이 잘 안 되고 있는 천식 환자군(mean ± SD, 32.6 ± 2.1°C)보다 통계학적으로 의미 있게 낮게 측정 되었다($P < 0.001$; Fig. 2).

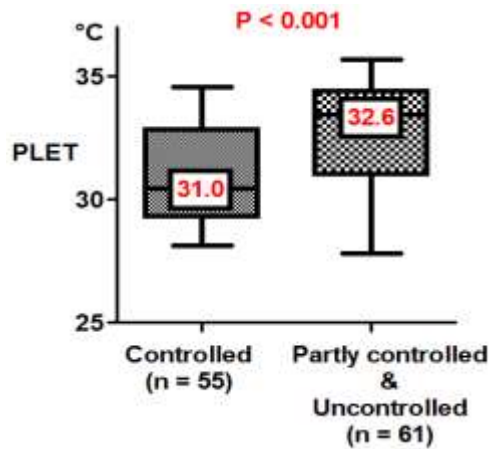


Fig. 2. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between well controlled asthma group and poorly controlled asthma group. EBT in well controlled asthma group was significantly lower than poorly controlled asthma group ($P < 0.001$).

4. 아토피군과 비아토피군의 EBT 비교

- (1) 총 233명의 환자 중에 혈청 총 IgE와 함께 항원 특이 IgE 또는 피부 단자 검사를 시행한 환자의 수는 200명이었다. 그 중에 아토피 환자는 142명이었고, 아토피가 아니었던 환자는 58명이었다. EBT는 아토피군(mean ± SD, 32.2 ± 2.0°C)이 대조군

(mean \pm SD, $30.4 \pm 2.0^\circ\text{C}$)보다 통계학적으로 의미 있게 높게 측정되었다($P < 0.0001$; Fig. 3A).

(2) 총 116명의 천식 환자 중에 혈청 총 IgE와 함께 항원 특이 IgE 또는 피부 단자 검사를 시행한 환자의 수는 109명이었다. 그 중에 아토피성 천식 환자는 96명이었고, 비아토피성 천식 환자는 13명이었다. EBT는 아토피성 천식군(mean \pm SD, $32.5 \pm 2.0^\circ\text{C}$)과 비아토피성 천식군(mean \pm SD, $31.3 \pm 1.9^\circ\text{C}$)간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다($P = 0.052$; Fig. 3B).

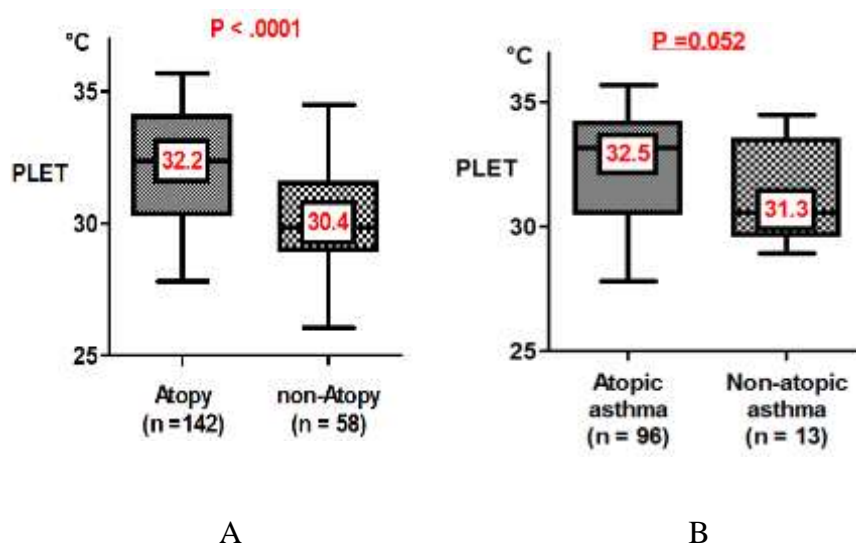


Fig. 3 A. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between atopy group and non-atopy group. EBT in atopy group was significantly higher than non-atopy group ($P < 0.001$).

B. Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between atopic asthma group and non-atopic asthma group. There was no significant difference between two groups ($P = 0.052$).

5. 천식 진단의 Pulmonary function test (PFT) parameter와 EBT 변화량(Δ PLET)의 상관관계

(1) Bronchodilator response (BDR)와 Δ PLET

BDR을 측정한 총 118명의 환자에서 Δ PLET와 BDR은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($R = 0.109$, $P = 0.241$; Fig. 4A).

(2) Provocation concentration causing a 20% fall in FEV₁ (PC₂₀)과 Δ PLET

PC₂₀이 측정된 총 64명의 환자에서 Δ PLET와 PC₂₀은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($R = 0.127$, $P = 0.316$; Fig. 4B).

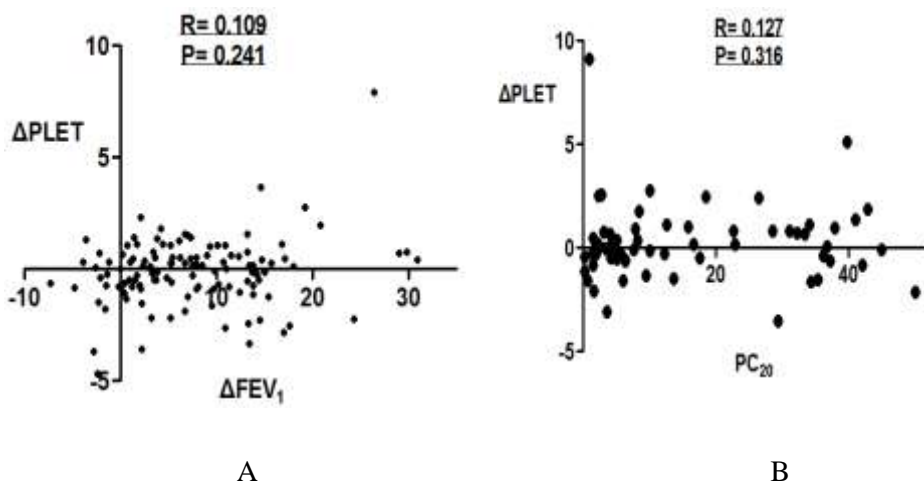


Fig. 4 A. Correlations of Δ PLET with BDR. No significant correlations were shown between Δ PLET and BDR ($n = 118$, $R = 0.109$, $P = 0.241$).

B. Correlations of Δ PLET with PC₂₀. No significant correlations were shown between Δ PLET and PC₂₀ ($n = 64$, $R = 0.127$, $P = 0.316$).

6. Fractional exhaled nitric oxide (FeNO)와 EBT의 상관관계

FeNO를 측정한 총 27명의 환자에서 PLET와 FeNO는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다($R = 0.353$, $P = 0.071$; Fig. 5).

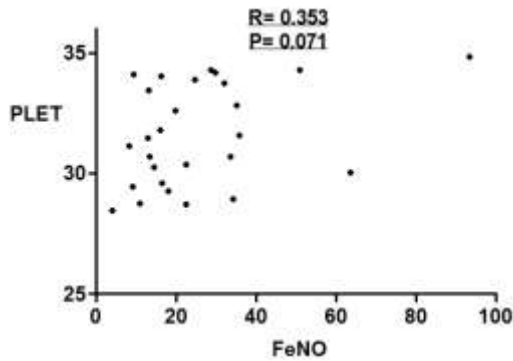


Fig. 5. Correlations of PLET with FeNO. No significant correlations were shown between PLET and FeNO ($n = 27$, $R = 0.353$, $P = 0.071$).

IV. 고찰

본 연구는 소아 환아에서 EBT를 측정하였고, 천식 및 아토피, 그리고 천식 조절 정도에 따른 다양한 임상군과 대조군의 EBT를 비교 분석해 보았다. 또한 EBT를 측정한 대상 환아에서 BDR, PC20, FeNO 같은 천식의 염증 상태를 평가하는 여러 가지 임상적인 지표들과의 연관성을 알아보았다.

다양한 조직에서 염증은 전통적 징후인 통증, 열, 부종, 충혈과 기능의 상실을 일으킨다.⁶ 또한 염증 조직의 조직학적 특징으로 혈관신생과 미세혈관의 재형성이 있는데 염증이 진행됨에 따라 조직의 혈관은 커지고 수가 증가하여 염증 세포를 활발히 공급하게 되는 구조적, 기능적 변화를 겪게 된다.²⁴ 천식은 만성 염증 질환이며 기관지 혈관 반응성 증가, 투과성과 누출의 증가 같은 기능적인 변화와 혈관신생이나 상피하의 섬유화 같은 조직학적인 혈관의 변화는 천식의 중요한 특징이다.²⁵ 천식 기도 혈관의 이러한 변화는 기도 점막의 혈류를 증가시키고^{26,27} 증가된 혈류는 기관지 벽을 통한 열 교환을 증가 시킨다.¹⁶ 이러한 기전으로 천식 기도 내강의 온도가 상승 되며⁶ 따라서 천식 기도의 열을 직접적으로 측정하는 EBT 측정법이 기도 염증의 지표의 역할을 할 수 있다는

이론적 근거가 된다.⁶ 본 연구에서 소아 천식 환아와 대조군의 EBT를 비교 하였을 때 천식 환아의 EBT가 의미있게 높았던 것은(Fig. 1) 이러한 이론과 일치하는 결과였다.

본 연구에서 증상 조절이 잘 되고 있는 환아들이 잘 안 되고 있는 환아들보다 EBT가 의미 있게 낮게 측정 되었다(Fig. 2). 이는 천식 조절의 기본이 되는 corticosteroid의 항 염증 작용과 더불어 corticosteroid 흡입 후에 기관지 혈류가 줄어드는 것과 연관이 있을 것이다.²⁷ Budesonide의 흡입은 기도의 혈류를 확실히 일시적으로 감소시킨다.²⁸ Corticosteroid의 여러 작용 기전 중에 혈관 수축 기전이 이런 작용을 일으키고 생체내의 강력한 혈관 이완제인 NO의 생성을 줄이는 것도 그 기전의 하나이다.^{27,29} 이러한 연구 결과는 소아 천식 환아에서 EBT 측정이 개개인의 천식 조절 정도를 추측해 볼 수 있는 생체지표로서 잠재력을 가지고 있음을 보여준다. 또한 흡입 스테로이드제의 용량에 따른 EBT의 반응을 연구해 보는 것도 유용한 정보를 줄 수 있을 것으로 생각된다.²⁷

전체 대상 환아 및 천식 환아들을 아토피군과 비아토피군으로 나누어 EBT를 비교해 보았다. 전체 환아를 대상으로 비교한 결과는 아토피군에서 EBT가 의미있게 높았는데(Fig. 3A) 이는 EBT가 천식의 기도 염증 뿐만 아니라 알레르기성 염증도 반영할 수도

있음을 추측해 볼 수 있게 해준다. 천식군을 대상으로 비교한 결과에서는 유의한 결과를 얻을 수 없었으나(Fig. 3B) 아토피성 천식에서 EBT가 높은 경향을 보였다. 천식 환아들에서의 이러한 결과는 아토피 유무 보다는 천식 기도 자체의 높은 온도가 더 큰 역할을 하여 모두 EBT가 높을 가능성도 생각해 볼 수 있고, 비아토피성 천식 환아의 수가 너무 적어(n = 13) 의미 있는 결과가 나오지 않았을 수도 있다. 더 많은 데이터를 모아 연구해 본다면 더 정확한 결론을 얻을 수 있을 것이다.

본 연구에서 EBT와 PFT를 이용한 천식 진단의 기준인 BDR과 PC₂₀의 연관성을 조사해 보았다. 기관지 확장제이자 혈관이완제인 albuterol을 흡입 시킨 후의 EBT의 차이를 비교해 본 이전 연구 결과에서 건강한 사람에서는 흡입 후의 온도가 의미 있게 상승했고, 천식 환자에서는 흡입 후의 온도 차가 없었다.¹⁶ 증상 조절제인 β_2 -agonist는 corticosteroid 같은 천식의 염증 조절제와는 다르게 오히려 혈관을 이완 시킴으로써 EBT를 상승 시킬 수 있지만 이미 염증으로 인해 혈관이 증가 되어 있는 천식 환자에게서는 이런 효과가 나타나지 않은 것으로 보고되었다.¹⁶ 본 연구에서도 기관지 확장제 투여 후의 EBT의 온도 변화량과 기관지 확장제에 대한 반응인 BDR 사이에 연관성이 없다는 결과가 나왔다(Fig. 4A).

MCT 전후의 EBT 온도 변화량과 PC₂₀ 과의 연관성도 없는 것으로 결과가 나왔는데 methacholine이 기도의 염증 자체를 일으키는 약물은 아니고 또한 기관지 확장제의 경우와 마찬가지로 천식 환아에서 methacholine의 혈관 이완작용 보다 기관지 수축에 작용하는 효과가 크게 나타나기 때문이라 생각 되어진다.

마지막으로 비침습적인 기도 염증 측정 방법의 하나인 FeNO 수치와 EBT를 비교해 보았다. NO는 염증 세포, 내피 세포, 기도 상피 세포 같은 여러 종류의 폐세포에 의해 생성되며 호기에서 측정될 수 있다.¹⁶ 천식 환아에서 염증 싸이토카인에 의해 iNOS (inducible form of NO synthase)가 활성화 되어 호기 NO가 증가하게 되며 이는 기도의 염증을 반영하게 된다.³⁰ NO는 기관지 혈관 탄성을 조절하는 강력한 혈관 이완제이다.³¹ 따라서 NO가 상승하면 혈관이 이완되고 혈류가 증가하며 따라서 호기 온도 증가가 일어난다.^{16,27} 이전에 여러 연구에서 EBT와 FeNO간에 양의 연관 관계가 보고되었다.^{7,11} 하지만 본 연구에서는 EBT와 FeNO간에 유의한 연관성은 없었다($R = 0.353$, $P = 0.071$; Fig. 5). 이처럼 이전 연구와 상반 되는 결과가 나온 이유는 FeNO를 측정한 대상이 너무 적어 EBT와의 양의 상관관계의 경향만을 볼 수 있었을 가능성이 있고, 천식 환아가 아니더라도 기관지염, 알레르기 비염, 부비동염을

않고 있는 환아들에게서 FeNO 수치가 영향을 받아 높게 측정 되었을 가능성이 있다. 본 연구의 대상 환아들이 호흡기 증상으로 외래에 내원한 환아들이라는 제한점이 있어 천식 환아와 호흡기 질환이 없는 건강한 환아들을 대상으로 연구를 한다면 더 정확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

IV. 결론

본 연구는 소아 천식 환아에서 EBT와 다양한 천식의 평가 기준들과의 비교를 한 천 연구라는 점에 의미가 있다. 호흡기적으로 질병이 없는 환아에 대한 평가가 이루어 지지 않았다는 제한점은 있지만 EBT 측정법이 천식 조절의 생체학적, 비침습적 지표로서 잠재력을 가지고 있음을 확인할 수 있었다. EBT 측정법은 간편하고 휴대 가능하여 개인적인 장비로서 쓰일 수 있는 장점이 있다. 하지만 EBT가 임상적으로 기도 염증의 지표로서 인정 받기 위해서는 기관지 생검이나, 유도 객담 검사 같은 객관적인 지표들과의 비교에 대한 연구나 천식 조절 평가의 기준을 세우기 위한 연구 등 더 많은 연구가 필요할 것이다.

참고 문헌

1. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
2. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123:417s-22s.
3. Svensson H, Nilsson D, Bjermer L, Tufvesson E. Exhaled breath temperature increases after exercise in asthmatics and controls. *Respiration* 2012;84:283-90.
4. Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twentyman OP, Howarth RH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-57.
5. Busse WW. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:S17-22.
6. Melo RE, Popov TA, Sole D. Exhaled breath temperature, a new biomarker in asthma control: a pilot study. *J Bras Pneumol* 2010;36:693-9.
7. Popov TA, Dunev S, Kralimarkova TZ, Kraeva S, DuBuske LM. Evaluation of a simple, potentially individual device for exhaled breath temperature measurement. *Respir Med* 2007;101:2044-50.

8. Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:256-9.
9. Pizzichini MM, Popov TA, Efthimiadis A, Hussack P, Evans S, Pizzichini E, et al. Spontaneous and induced sputum to measure indices of airway inflammation in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:866-9.
10. 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.
11. Piacentini GL, Bodini A, Zerman L, Costella S, Zanolla L, Peroni DG, et al. Relationship between exhaled air temperature and exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur Respir J* 2002;20:108-11.
12. Covar RA, Spahn JD, Martin RJ, Silkoff PE, Sundstrom DA, Murphy J, et al. Safety and application of induced sputum analysis in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:575-82.
13. van Rensen EL, Straathof KC, Veselic-Charvat MA, Zwinderman AH, Bel EH, Sterk PJ. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 1999;54:403-8.
14. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006;130:1541-6.

15. Logie KM, Kusel MM, Sly PD, Hall GL. Exhaled breath temperature in healthy children is influenced by room temperature and lung volume. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:1062-8.
16. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Faster rise of exhaled breath temperature in asthma: a novel marker of airway inflammation? *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:181-4.
17. Piacentini GL, Peroni D, Crestani E, Zardini F, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled air temperature in asthma: methods and relationship with markers of disease. *Clin Exp Allergy* 2007;37:415-9.
18. Piacentini GL, Bodini A, Peroni D, Röss M, Costella S, Boner AL. Exhaled air temperature and eosinophil airway inflammation in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:202-4.
19. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, November 1986. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:225-44.
20. Levy ML, Hardwell A, McKnight E, Holmes J. Asthma patients' inability to use a pressurised metered-dose inhaler (pMDI) correctly correlates with poor asthma control as defined by the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy: a retrospective analysis. *Prim Care Respir J* 2013.

21. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
22. Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA. The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1979;63:328-35.
23. Vints AM, Oostveen E, Eeckhaut G, Smolders M, De Backer WA. Time-dependent effect of nitrate-rich meals on exhaled nitric oxide in healthy subjects. *Chest* 2005;128:2465-70.
24. Salvato G. Quantitative and morphological analysis of the vascular bed in bronchial biopsy specimens from asthmatic and non-asthmatic subjects. *Thorax* 2001;56:902-6.
25. Bailey SR, Boustany S, Burgess JK, Hirst SJ, Sharma HS, Simcock DE, et al. Airway vascular reactivity and vascularisation in human chronic airway disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2009;22:417-25.
26. Xepapadaki P, Xatzioannou A, Chatzicharalambous M, Makrinioti H, Papadopoulos NG. Exhaled breath temperature increases during mild exacerbations in children with virus-induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:70-4.
27. Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005;6:15.

28. Kumar SD, Emery MJ, Atkins ND, Danta I, Wanner A. Airway mucosal blood flow in bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:153-6.
29. Peroni DG, Chinellato I, Piazza M, Zardini F, Bodini A, Olivieri F, et al. Exhaled breath temperature and exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:240-4.
30. Robbins RA, Springall DR, Warren JB, Kwon OJ, Buttery LD, Wilson AJ, et al. Inducible nitric oxide synthase is increased in murine lung epithelial cells by cytokine stimulation. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:835-43.
31. Fagan KA, Tyler RC, Sato K, Fouty BW, Morris KG, Jr., Huang PL, et al. Relative contributions of endothelial, inducible, and neuronal NOS to tone in the murine pulmonary circulation. *Am J Physiol* 1999;277:L472-8.

Abstract

Clinical Implication of Exhaled Breath Temperature in Pediatric Asthma

Yoon Ki Han

*Department of Medicine
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Myung Hyun Sohn)

Introduction : Exhaled breath temperature (EBT) has been suggested as a non-invasive marker of airway inflammation in asthma. The aim of study is to determine its clinical implication in children with asthma.

Materials and Method : A total of 233 children were enrolled in this study and they were 116 asthma patients and 117 control subjects. Spirometry, bronchodilator response (BDR), methacholine challenge test (MCT), and skin prick test were performed. EBT, exhaled nitric oxide (eNO) , blood eosinophils and total IgE were measured.

Results : There was significant difference in EBT between asthma group and

control group ($32.4 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ vs. $30.3 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$, $P < 0.001$) We found significant difference in EBT between poorly controlled asthma patients and controlled asthma group ($32.6 \pm 2.1^{\circ}\text{C}$ vs. $31.0 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$, $P < 0.001$) EBT was significantly higher in atopic group than non-atopic group ($32.2 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$ vs. $30.4 \pm 2.0^{\circ}\text{C}$, $P < 0.001$) There were no significant associations between EBT and BDR in all subjects ($R = 0.109$, $P = 0.241$) Also there were no significant associations between EBT and provocation concentration causing a 20% fall in FEV_1 (PC_{20}) in all subjects ($R = 0.127$, $P = 0.316$) In addition, EBT did not show any association with eNO ($R = 0.353$, $P = 0.071$)

Conclusions : Our study suggested that EBT may reflect allergic inflammation and can be evaluated the degree of control in pediatric asthma. However, further study will be needed to know whether EBT is one of the non-invasive tools to represent directly airway inflammation.

Key Words : asthma ,inflammation, exhaled breath temperature