

# 소아 천식 환아에서 호기 온도 측정의 임상적 의의

김수연, 김정윤, 한윤기, 김종덕, 설인숙, 박영아, 김윤희, 김경원, 손명현, 김규언

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

## Clinical implication of exhaled breath temperature measurement in pediatric asthma

Soo Yeon Kim, Jung Yoon Kim, Yoon Ki Han, Jong Deok Kim, In Suk Sol, Young A Park, Yoon Hee Kim, Kyung Won Kim, Myung Hyun Sohn, Kyu-Earn Kim

Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Brain Korea 21 PLUS Project for Medical Science, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Exhaled breath temperature (EBT) has been suggested as a noninvasive marker of airway inflammation in asthma. The aim of this study was to determine its clinical implication in children with asthma.

**Methods:** A total of 233 children were enrolled in this study. Among them, 116 were asthmatic children and 117 were healthy children. Spirometry, bronchodilator response (BDR) test, methacholine challenge test, and skin prick test were performed. EBT, fractional exhaled nitric oxide (FeNO), blood eosinophils, and total IgE levels were measured. EBT was measured by using X-halo.

**Results:** EBT was significantly higher in the asthma group than in the control group (median [interquartile range], 32.1°C [30.0°C–33.9°C] vs. 29.7°C [29.0°C–31.3°C],  $P < 0.001$ ). EBT was significantly higher in poorly or partly controlled asthmatic children than well-controlled asthmatic children (33.5°C [31.0°C–34.4°C] vs. 30.3°C [29.3°C–32.9°C],  $P < 0.0001$ ). Among total subjects, EBT was significantly higher in the atopic group than in the nonatopic group (32.4°C [30.3°C–34.0°C] vs. 29.8°C [29.0°C–30.3°C],  $P < 0.001$ ). There were neither significant associations between EBT and BDR ( $r = 0.109$ ,  $P = 0.241$ ) nor between EBT and PC<sub>20</sub> (provocation concentration causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>) in total subjects ( $r = 0.127$ ,  $P = 0.316$ ). EBT did not show any association with FeNO ( $r = 0.353$ ,  $P = 0.071$ ).

**Conclusion:** Our study suggests that EBT might play a role as an ancillary marker for allergic airway inflammation and the degree of control in pediatric asthma patients. Additional studies are required to explore the value of EBT in detail. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:147-152)

**Keywords:** Asthma, Child, Inflammation, Exhaled breath temperature

### 서론

천식은 만성적인 기도의 염증 질환으로,<sup>1</sup> 기도 점막의 부종, 기도 상피의 손상, 점액 생성의 증가, 기도벽과 점막에 다양한 염증 세포들의 침윤 그리고 기관지 평활근 내 혈관 확장 및 혈관 신생의 증가 등의 특징을 보인다.<sup>2-6</sup> 천식 환자의 기도는 이러한 염증 반응에 노출되어 기관지 경련과 가역적 기도 폐쇄가 반복되고 결국 비가역적인 기도 개형에 이르게 된다.<sup>2,3,6,7</sup>

천식 환자에서 이러한 비가역적인 기도 개형이 진행되기 전에 주기적으로 기도 염증 상태를 평가하고 조절해 주는 것이 매우 중요하다. 실제 임상에서 천식 환자를 관리할 때 천식의 조절 정도를 평

가하는 방법은 asthma control test (ACT), childhood ACT 등의 증상 점수, 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV<sub>1</sub>) 또는 peak expiratory flow와 같은 폐기능검사 등이 있다.<sup>8</sup> 그러나 이러한 방법들은 기도의 염증 상태와 연관성이 있다고 알려져 있으나 기도의 염증 상태를 직접적으로 반영하는 것은 아니다. 기도의 염증 상태를 직접적으로 평가하는 방법은 기관지경을 이용한 생검 및 기관지 폐포세척술과 같은 침습적인 방법과 유도객담검사,<sup>9</sup> 호기농축시료 측정,<sup>10</sup> 호기산화질소농도 측정<sup>11</sup> 등의 비침습적인 방법이 있다.<sup>12-14</sup> 기관지경을 이용한 생검이나 기관지 폐포세척술은 환자에게 상당히 불편하고 위험성이 높아 일상적인 검사로 시행하기에는 어렵다.<sup>7</sup> 유도객담검사는 협조가 되지 않는 환자, 특히

Correspondence to: Yoon Hee Kim <https://orcid.org/0000-0002-2149-8501>

Department of Pediatrics, Gangnam Severance Hospital, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea  
Tel: +82-2-2019-3350, Fax: +82-2-3461-9473, E-mail: YHKIM@yuhs.ac

• This research was supported by Kuhnil academic research fund.

Received: September 6, 2016 Revised: October 13, 2016 Accepted: October 15, 2016

© 2017 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/>).

어린 소아에서 시행하기 어렵고,<sup>7</sup> 호기농축시료검사(exhaled breath condensate)는 임상적 적용하기에는 아직까지 기술적인 표준화가 부족한 실정이다.<sup>7</sup> 호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)는 임상적 유용성이 널리 제안되고 있으나, 측정하는데 있어 일정 호기 유량을 유지해야 하기 때문에 어린 소아에서는 협조가 어려운 경우가 자주 있다.<sup>7</sup> 이처럼 다양한 비침습적인 생물학적 지표들이 천식의 기도 염증을 평가하기 위해 제안되었지만 더욱 보편적이고 실용적인 방법에 대한 요구가 끊임 없는 실정이다.<sup>6</sup>

따라서 최근에 천식 환자의 기도 염증을 평가하기에 더 간편하고 비침습적인 방법으로 호기 온도(exhaled breath temperature, EBT) 측정이 제시되었다.<sup>6,15</sup> 성인 천식 환자를 대상으로 진행된 연구에서 호기 온도는 천식 환자에서 일정한 호기 온도에 더 빨리 도달하고,<sup>16</sup> 더 높게 상승했으며<sup>17</sup> 또한 호기산화질소,<sup>11,16,17</sup> 객담 호산구,<sup>18</sup> 객담 내 matrix metalloproteinase-9 같은<sup>6,17</sup> 기도 염증의 지표들과 양의 상관 관계를 가진다고 보고되었다. 이번 연구에서는 소아 천식 환자에서 호기 온도를 측정하여 천식 기도 염증의 지표로서 호기 온도의 임상적인 의의와 유용성에 대해 알아보려고 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

2012년 5월부터 2013년 5월까지 세브란스병원 소아 알레르기 클리닉에 내원한 만 5세에서 18세 사이의 소아 환자 233명을 대상으로 하였다. 천식의 진단은 미국 흉부학회(American Thoracic Society)<sup>9</sup> 지침에 따라 최근 12개월 동안 감기와 동반되지 않은 기침이나 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 증상을 보이면서 메타콜린 기관지유발검사서 1초간노력성호기량(FEV<sub>1</sub>)이 20% 감소되는 농도(provocation concentration causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>, PC<sub>20</sub>)가 16 mg/mL 미만 또는 기관지확장제 투여 전후의 FEV<sub>1</sub> 변화인 기도가역성이 12% 이상 증가를 보인 경우로 정의하였다. 최근 4주 이내에 전신 스테로이드, 흡입 스테로이드 또는 류코트리엔 조절제로 치료 받은 경우나 최근 4주 이내에 천식 발작이 있던 경우는 제외하였다. 천식 조절의 정도는 Global Initiative for Asthma 지침에 따라 구분하였다.<sup>20</sup> 호흡기 증상으로 내원한 환자 중에 상기의 천식 진단 기준에 부합하지 않는 경우를 대조군으로 하였으며 발열이 있거나 급성 호흡기 질환으로 진단 받은 환자는 대조군에서 제외되었다. 이번 연구는 후향적 의무기록 수집 및 분석에 대한 세브란스병원 연구심의위원회(승인번호: 4-2012-0031)의 심의를 통과하였다.

### 2. 방법

#### 1) 폐기능검사 및 메타콜린 기관지유발검사

폐기능검사는 Jaeger MasterScreen PFT (Jaeger, Wurzburg, Germany)로 측정하고, 각 시점에서 3회 시행한 FEV<sub>1</sub>의 최대치를

사용하였다. 미국흉부학회 지침에 따라 기관지확장제를 투여하기 전후로 폐기능검사를 시행하여 기도가역성을 측정하였다.<sup>21</sup>

대상 환자들에서 호흡곤란이나 천명이 없이 임상적으로 안정된 상태임을 확인하고 폐기능검사를 시행하여 FEV<sub>1</sub>이 정상 예측치의 70% 이상인 것을 확인하고 메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, MO, USA) 흡입유발시험을 시행하였다. 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 흡입을 하고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. FEV<sub>1</sub>은 각 농도 흡입 60-90초 후에 측정하며, FEV<sub>1</sub>이 완충 생리식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 흡입하여 용량 반응 곡선에서 PC<sub>20</sub>을 구하였다.

#### 2) 혈청 총 IgE, 항원 특이 IgE 측정 및 피부단자검사

혈청 총 IgE, 항원 특이 IgE는 CAP radioallergosorbent technique (UniCAP; Pharmacia and Upjohn, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 항원 특이 IgE는 *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*, egg whites, cow milk, German cockroach and *Alternariaalternata*의 6가지 항원에 대하여 검사하였다. 피부단자검사는 집먼지진드기, 개와 고양이, 상피, 곰팡이와 꽃가루를 포함한 흡입항원 12가지 종류를 시행하였다. 음성 대조군으로 생리식염수를 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.<sup>22</sup> 기존 논문<sup>23</sup>을 참조하여, 혈청 총 IgE가 150 IU/mL 이상이거나 항원 특이 IgE가 0.7 KU/L보다 큰 것이 하나 이상일 때, 또는 피부단자검사서 한가지 항목 이상 양성인 경우 아토피로 정의하였다.

#### 3) 호기산화질소 측정

호기산화질소는 CLD 88 (Eco Medics, Duernten, Switzerland)를 이용해 미국흉부학회의 기준에 따라 측정하였다.<sup>10</sup> 모든 환자는 측정 24시간 전부터 호기산화질소 수치에 영향을 줄 수 있는 질산염이 풍부한 음식, 예를 들어 상추, 무, 시금치, 파슬리, 양배추 등은 제한하였다.<sup>24</sup> 호기 산화 질소는 3회 측정하여 평균값을 사용하였다.

#### 4) 호기 온도 측정

X-halo (Delmedica Investments Pte Ltd., Singapore)라는 휴대용 호기 온도 측정기를 사용하였다. 기기에 연결된 밸브형 마우스 피스를 공간이 남지 않도록 입으로 물고 반복해서 코로 숨을 들이마시고 입으로 숨을 내뿔으며 기기 안쪽으로 호기를 보내어 기기의 디지털 온도계를 이용하여 호기 온도를 측정하였다. 호기 온도가 최고점에 다다라 더 이상 변화가 없을 때의 온도인 end-expiratory plateau temperature가 기기의 화면에 표시되고 이 값을 호기 온도로 하였다.

호기 온도는 폐기능검사 및 메타콜린 유발검사, 각각의 검사 시행 전후로 두 번 측정하여 기관지확장제 및 메타콜린에 따른 반응과 호기 온도의 변화량의 상관관계를 보았다. 한 대상에서 여러 번 호기 온도를 측정하였지만 두 군 간의 비교를 위해서는 이 중 처음 측정한 호기 온도를 기준으로 사용하였다.

5) 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS Statistics ver. 20.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하여 분석하였다. 정규 분포를 보이는 측정치는 평균과 표준편차(mean ± standard deviation)로 표시하였으며, 비정규 분포를 보이는 측정치는 중앙값과 사분위간 범위(median [interquartile range])로 표시하였다. 연속 변수에 대한 분석은 정규성 여부에 따라 독립표본 *t*-검정(independent *t*-test) 또는 Mann-Whitney *U*-test와 Kruskal-Wallis *H*-test를 이용하였다. 연관성 분석에는 spearman correlation을 이용하였다. *P* 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

**결 과**

1. 대상 환자의 임상적 특성

총 233명의 소아 중, 116명이 천식 환자였으며, 그 중 조절이 잘 되고 있는 환아는 55명(47%), 부분조절 및 조절되지 않는 환아는 각각 36명(31%), 25명(22%)이었다. 아토피성 천식은 96명으로 83%를

**Table 1.** Clinical characteristics (n=233)

| Characteristic                       | Asthma (n=116)   | Control (n=117)  | <i>P</i> -value |
|--------------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Age (yr)                             | 9.0±4.4          | 9.3±3.2          | 0.04            |
| Male sex                             | 73 (63)          | 81 (69)          |                 |
| Atopy                                | 96 (83)          | 46 (39)          |                 |
| <b>Spirometry</b>                    |                  |                  |                 |
| % Change in FEV <sub>1</sub> (n=201) | 10.7±8.2         | 3.4±4.6          | 0.02            |
| PC <sub>20</sub> (n=164) (mg/mL)     | 9.3±11.2 (n=90)  | 30.2±10.4 (n=74) | 0.03            |
| FeNO (n=36) (ppb)                    | 30.6±22.4        | 21.1±13.3        | 0.02            |
| <b>Degree of control</b>             |                  |                  |                 |
| Well controlled                      | 55 (47)          | -                |                 |
| Partly controlled                    | 36 (31)          | -                |                 |
| Poorly controlled                    | 25 (22)          | -                |                 |
| Body temperature (°C)                | 36.7±1.0         | 36.9±1.3         | 0.01            |
| Spatial temperature (°C) (n=183)     | 24.0±1.3         | 24.4±1.6         | 0.11            |
| Spatial humidity (%) (n=157)         | 43.4±16.3        | 44.4±16.0        | 0.72            |
| EBT (°C)                             | 32.1 (30.0–33.9) | 29.7 (29.0–31.3) | <0.001          |

Values are presented as mean ± standard deviation, number (%), or median (interquartile range).

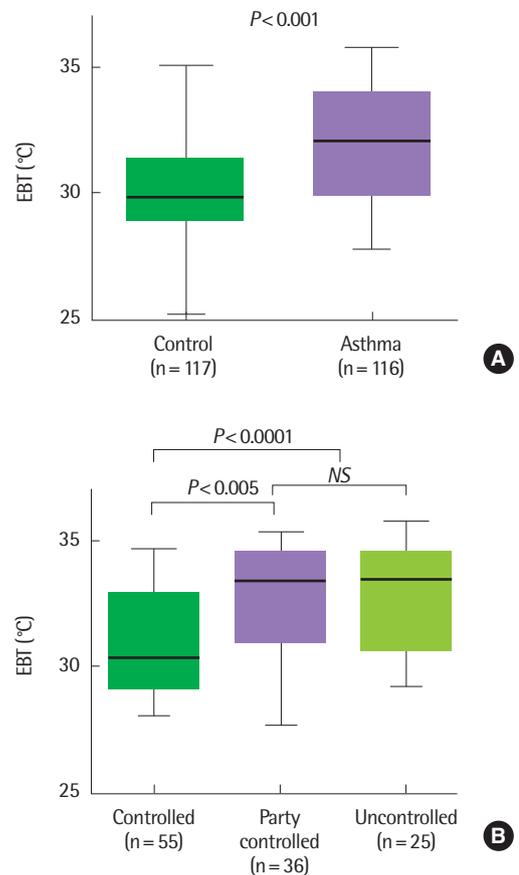
FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; PC<sub>20</sub>, dose of methacholine causing a 20% drop in FEV<sub>1</sub>; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; EBT, exhaled breath temperature.

차지하였으며, 대조군에서 아토피 환아는 46명으로 39%였다. 기도 가역성과 호기산화질소는 모두 천식군에서 대조군보다 높았고 (*P*<0.05), 기초 체온과 PC<sub>20</sub>은 천식군에서 대조군보다 낮았다 (*P*<0.05) (Table 1).

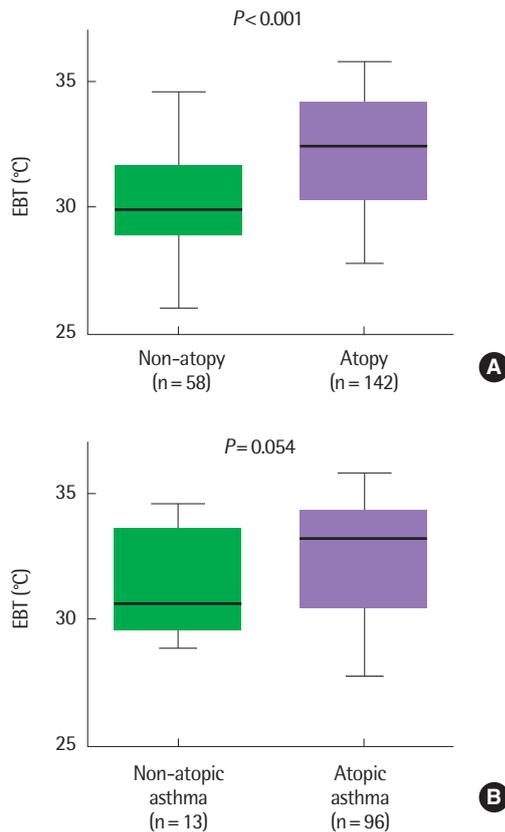
2. 천식군과 대조군의 호기 온도 비교

호기 온도는 천식군(median [IQR], 32.1°C [30.0°C–33.9°C])이 대조군(29.7°C [29.0°C–31.3°C])보다 통계학적으로 의미 있게 높았다 (*P*<0.001) (Fig. 1A).

총 116명의 천식 환자 중에 조절이 잘 되고 있는 환아는 55명, 조절이 잘 안 되거나 부분적으로 조절되는 환아는 61명이었다. 호기 온도는 조절이 잘 되고 있는 천식 환아군(30.3°C [29.3°C–32.9°C])



**Fig. 1.** (A) Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between asthma group (median [interquartile range], 32.1°C [30.0°C–33.9°C]) and control group (29.7°C [29.0°C–31.3°C]). EBT in asthma group was significantly higher than control group (*P*<0.001). (B) Comparison of EBT between well controlled asthma group and poorly controlled asthma group. EBT in poorly controlled asthma group (33.5°C [31.0°C–34.4°C]) was significantly higher than well controlled asthma group (30.3°C [29.3°C–32.9°C]) (*P*<0.0001). In poorly controlled asthma group, EBT levels were also slightly higher in uncontrolled group than those in partly controlled group (33.5 [30.7–34.4] vs. 33.4 [31.1–34.4]), however, there was no statistical significance (*P*=0.936).



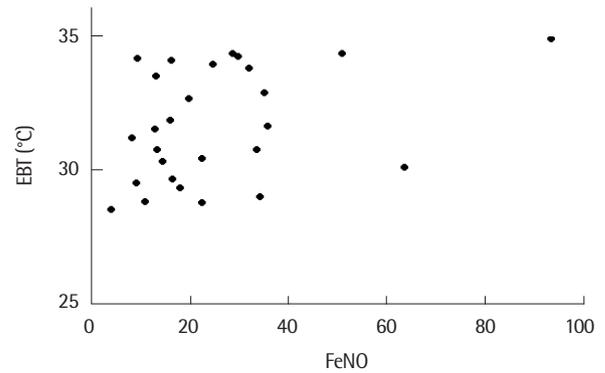
**Fig. 2.** (A) Comparison of exhaled breath temperature (EBT) between atopy group and nonatopy group. EBT in atopy group (median [interquartile range], 32.4°C [30.3°C–34.0°C]) was significantly higher than nonatopy group (29.8°C [29.0°C–30.3°C]) ( $P < 0.001$ ). (B) Comparison of EBT between atopic asthma group (33.2°C [30.5°C–34.2°C]) and non-atopic asthma group (30.6°C [29.7°C–33.5°C]). There was no significant difference between two groups ( $P = 0.054$ ).

에서 그렇지 않은 천식 환자군(33.5°C [31.0°C–34.4°C])보다 통계학적으로 의미 있게 낮았다( $P < 0.0001$ ) (Fig. 1B). 부분조절 및 조절되지 않는 천식 환자로 세분화하여 호기 온도를 비교하였을 때, 조절되지 않는 환자에서 호기 온도가 높았지만, 통계학적으로 유의미한 차이는 보이지 않았다(33.5°C [30.7°C–34.4°C] vs. 33.4°C [31.1°C–34.4°C]) ( $P = 0.936$ ).

### 3. 아토피군과 비아토피군의 호기 온도 비교

총 233명의 환자 중에 혈청 총 IgE와 함께 항원 특이 IgE 또는 피부단자검사를 시행한 환아는 200명이었고, 그 중에 아토피 환아는 142명이었다. 호기 온도는 아토피군이 비아토피군보다 통계학적으로 의미 있게 높았다(32.4°C [30.3°C–34.0°C] vs. 29.8°C [29.0°C–30.3°C],  $P < 0.001$ ) (Fig. 2A).

천식 환자 116명 중에 혈청 총 IgE와 함께 항원 특이 IgE 또는 피부단자검사를 시행한 환아의 수는 109명이었고, 그 중에 아토피성 천식 환아는 96명이었다. 호기 온도는 아토피성 천식군(33.2°C



**Fig. 3.** Correlations of exhaled breath temperature (EBT) with fractional exhaled nitric oxide (FeNO). No significant correlations were shown between EBT and FeNO ( $n = 27$ ,  $r = 0.353$ ,  $P = 0.071$ ).

[30.5°C–34.2°C])에서 비아토피성 천식군(30.6°C [29.7°C–33.5°C])에 비하여 높았지만, 통계학적으로 유의한 차이는 없었다( $P = 0.054$ ) (Fig. 2B).

### 4. 기도가역성, 기도과민성과 호기 온도 변화량 간의 상관관계, 호기산화질소와 호기 온도 간의 상관관계

기도가역성을 측정할 총 118명의 환아에서 호기 온도 변화량은 기관지확장제 사용 전후의 FEV<sub>1</sub> 변화량과 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $r = 0.109$ ,  $P = 0.241$ ).

메타콜린 기관지유발검사를 시행한 총 64명의 환아에서 호기 온도 변화량과 PC<sub>20</sub>은 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $r = 0.127$ ,  $P = 0.316$ ).

FeNO를 측정할 총 27명의 환아에서 EBT와 FeNO는 통계학적으로 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $r = 0.353$ ,  $P = 0.071$ ) (Fig. 3).

## 고 찰

이번 연구를 통해 소아 천식 환자군에서 대조군에 비하여 호기 온도가 높으며, 잘 조절되지 않는 천식 환자보다 유의미하게 높은 호기 온도를 나타냄을 확인하였다. 또한 아토피군에서 비아토피군에 비하여 호기 온도가 더 높았다. 그러나, 호기 온도는 기도가역성, 과민성 및 호기산화질소값과 유의미한 상관관계를 보이지 않았다.

다양한 조직에서 염증은 전통적 징후인 통증, 열, 부종, 충혈과 기능의 상실을 일으킨다.<sup>6</sup> 염증 조직은 혈관신생과 미세혈관의 재형성과 같은 조직학적 특징을 보이는데, 염증이 진행됨에 따라 조직의 혈관은 커지고 수가 증가하여 염증 세포를 활발히 공급하게 되는 구조적, 기능적 변화를 겪게 된다.<sup>25</sup> 천식은 만성 염증 질환으로 기관지 혈관 반응성 증가, 투과성과 누출의 증가 같은 기능적인 변화와 혈관신생이나 상피하의 섬유화 같은 조직학적인 혈관의 변

화를 중요한 특징으로 갖는다.<sup>26</sup> 천식 기도 혈관의 이러한 변화는 기도 점막의 혈류를 증가시키고<sup>27,28</sup> 증가된 혈류는 기관지 벽을 통한 열 교환을 증가시키고,<sup>16</sup> 이러한 기전으로 천식 기도 내강의 온도가 상승된다. 이런 현상은 기도의 열을 직접적으로 측정하는 호기 온도가 기도 염증 지표의 역할을 할 수 있다는 이론적 근거가 된다.<sup>6</sup> 이번 연구에서 소아 천식 환아와 대조군의 호기 온도를 비교하였을 때 천식 환아의 호기 온도가 의미 있게 높았던 것은 이러한 이론과 일치하는 결과이다(Fig. 1A). 이번 연구에서 개체의 기초 체온을 비교 분석한 결과, 천식군에서 대조군에 비해 통계학적으로 유의미하게 기초 체온이 더 낮게 측정되었다. 이 연구가 기본적으로 급성 호흡기 질환을 배제한 안정 상태의 소아에서 진행되었음을 고려할 때, 이러한 차이는 기초 체온의 일중 변동의 영향을 받았을 가능성이 있을 것으로 생각한다. 향후 기초 체온 및 호기 온도 측정에 있어 측정 지점 통제를 통한 일중 변동을 반영한 후속 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구에서 증상 조절이 잘 되고 있는 환아들이 그렇지 않은 환아들에 비하여 호기 온도가 의미 있게 낮게 측정되었다(Fig. 1B). 이는 천식 조절의 기본이 되는 스테로이드의 항염증작용과 더불어 스테로이드 흡입 후에 기관지 혈류가 줄어드는 것과 연관이 있을 것으로 생각한다.<sup>28</sup> 흡입 스테로이드는 기도의 혈류를 일시적으로 감소시킨다고 보고된 바 있으며,<sup>29</sup> 이것은 스테로이드의 혈관 수축 기전과 생체 내의 강력한 혈관 이완제인 산화 질소의 생성을 줄이는 기전에 기인한다.<sup>28,30</sup> 이러한 연구 결과는 소아 천식 환아에서 호기 온도 측정이 개개인의 천식 조절 정도를 예측해 볼 수 있는 생체 지표로서 유용함을 보여준다.

전체 대상군 및 천식 환아들을 아토피군과 비아토피군으로 나누어 호기 온도를 비교해보았을 때, 전체 환아를 대상으로 비교한 결과는 아토피군에서 호기 온도가 의미 있게 높았는데(Fig. 2A) 이는 호기 온도가 천식의 기도 염증뿐 아니라 알레르기성 염증을 반영할 수도 있음을 제시한다. 천식군을 아토피 유무에 따라 나누어 비교한 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나(Fig. 2B), 아토피성 천식군에서 비아토피성 천식군보다 호기 온도가 높은 경향을 보였다. 천식 환아에서의 이러한 결과는 아토피 유무보다는 천식 기도 자체의 높은 온도가 더 큰 영향을 미칠 것으로 생각하며, 비아토피성 천식 환아의 수가 너무 적어(n=13) 의미 있는 결과가 나오지 않았을 수도 있다. 더 많은 환자군을 대상으로 분석할 필요가 있을 것으로 생각한다.

이번 연구에서는 호기 온도와, 천식의 주요한 특징인 기도가역성과 기도과민성과 같은 임상적인 지표들과의 연관성을 분석하였다. 기관지확장제이자 혈관 이완제인 albuterol을 흡입시킨 후의 호기 온도의 차이를 비교해 본 이전 연구 결과에서 건강한 사람에서는 흡입 후의 온도가 의미 있게 상승했고, 천식 환자에서는 흡입 후의 온도차가 없었다.<sup>16</sup> 증상 조절제인  $\beta_2$ -agonist는 스테로이드 같

은 염증 조절제와는 다르게 오히려 혈관을 이완시킴으로써 호기 온도를 상승시킬 수 있지만 이미 기도 염증으로 혈관이 증가되어있는 천식 환자에게는 이런 효과가 나타나지 않은 것으로 보고되었다.<sup>16</sup> 이번 연구에서도 기관지확장제 투여 전후의 호기 온도의 변화량과 기관지확장제에 대한 반응인 기도가역성 간의 연관성이 없었다. 메타콜린 유발검사 전후의 호기 온도 변화량과 PC<sub>20</sub> 간의 연관성도 없었는데, 메타콜린이 기도의 염증 자체를 일으키는 약물은 아니고 또한 기관지확장제의 경우와 마찬가지로 천식 환아에서 메타콜린의 혈관 이완작용보다 기관지 수축에 작용하는 효과가 크게 나타나기 때문이라 생각한다.

마지막으로 비침습적인 기도 염증 측정 방법의 하나인 호기산화질소와 호기 온도를 비교해 보았다. 산화질소는 염증 세포, 내피 세포, 기도 상피 세포 같은 여러 종류의 폐 세포에서 생성되며 호기에서 측정될 수 있다.<sup>16</sup> 천식 환자에서 염증 싸이토카인에 의해 inducible form of NO synthase가 활성화되어 호기산화질소가 증가하게 되며 이는 기도의 염증을 반영하게 된다.<sup>31</sup> 산화질소는 기관지 혈관 탄성을 조절하는 강력한 혈관 이완제이기 때문에,<sup>32</sup> 산화질소가 상승하면 혈관이 이완되고 혈류가 증가하며 동시에 호기 온도 증가가 일어난다.<sup>17,28</sup> 이전에 여러 연구에서 호기 온도와 호기산화질소 간의 양의 상관관계가 보고되었으나,<sup>7,11</sup> 이번 연구에서는 호기 온도와 호기산화질소 간의 유의한 연관성은 없었다( $r=0.353$ ,  $P=0.071$ ) (Fig. 3). 이전 연구와 상반되는 결과가 나온 이유는 호기산화질소를 측정할 대상이 너무 적어 호기 온도와 양의 상관관계의 경향만을 볼 수 있었을 가능성이 있고, 천식 환아가 아니라도 기관지염, 알레르기비염, 부비동염을 앓고 있는 환아들에게서 호기산화질소 수치가 영향을 받았을 가능성이 있다. 이번 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 생각한다.

이번 연구는 소아 천식 환아에서 호기 온도와 다양한 천식의 평가 기준들과의 비교를 한 첫 연구라는 점에 의미가 있다. 호흡기적으로 질병이 없는 소아에 대한 평가가 이루어 지지 않았다는 제한점은 있지만 호기 온도 측정법이 천식 조절의 생체학적, 비침습적 지표로서 잠재력을 가지고 있음을 확인할 수 있었다. 호기 온도 측정은 간편하고 휴대 가능하여 개인적인 장비로서 쓰일 수 있는 장점이 있다. 하지만 호기 온도가 임상적으로 기도 염증의 지표로서의 유용성을 정확히 확인하기 위해서는 기관지 생검이나, 유도객담 검사 같은 객관적인 지표들과의 비교에 대한 연구가 필요할 것이다. 아울러 정상 대조군에 대한 호기 온도 측정을 통한 비교분석과 더불어, 비알레르기 호흡기 염증성 질환에 대한 후속 분석 역시 향후 호기 온도의 임상적 응용을 위한 유용한 결과를 도출할 수 있을 것으로 기대한다.

## REFERENCES

- Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Götz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
- Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, et al. Airway remodeling in asthma. *Chest* 2003;123(3 Suppl):417S-422S.
- Svensson H, Nilsson D, Bjermer L, Tufvesson E. Exhaled breath temperature increases after exercise in asthmatics and controls. *Respiration* 2012; 84:283-90.
- Djukanović 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.
- Busse WW. Inflammation in asthma: the cornerstone of the disease and target of therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102(4 Pt 2):S17-22.
- Melo RE, Popov TA, Solé D. Exhaled breath temperature, a new biomarker in asthma control: a pilot study. *J Bras Pneumol* 2010;36:693-9.
- 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.
- Fahy JV. Eosinophilic and neutrophilic inflammation in asthma: insights from clinical studies. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:256-9.
- 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(4 Pt 1): 866-9.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled biomarkers. *Chest* 2006;130:1541-6.
- 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.
- 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.
- 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.
- Piacentini GL, Bodini A, Peroni D, Ressa M, Costella S, Boner AL. Exhaled air temperature and eosinophil airway inflammation in allergic asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:202-4.
- 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.
- 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;22:406-11.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
- 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.
- 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.
- Vints AM, Oostveen E, Eeckhout 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.
- 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.
- 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.
- Xepapadaki P, Xatzioannou A, Chatzicharalambous M, Makrinioti H, Papadopoulou NG. Exhaled breath temperature increases during mild exacerbations in children with virus-induced asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:70-4.
- Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Correlation of exhaled breath temperature with bronchial blood flow in asthma. *Respir Res* 2005;6:15.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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(3 Pt 1):L472-8.