

학동 전기 소아 천식에서 기도가역성 측정을 위한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 유용성

연세대학교 의과대학 소아과학교실 및 알레르기 연구소

박헌빈 · 김윤희 · 백지영 · 김경원 · 손명현 · 김규연

=Abstract=

Usefulness of $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ for Airway Reversibility in Preschoolers with Asthma

Hyun Bin Park, MD, Yoon Hee Kim, MD, Ji Young Baek, MD,
Kyung Won Kim, MD, PhD, Myung Hyun Sohn, MD, PhD, Kyu-Earn Kim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Institute of Allergy, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Preschoolers complete forced expiration in a short time, sometimes more quickly than in 1 second, and therefore the importance of forced expiratory volume in 0.75 seconds ($FEV_{0.75}$) or forced expiratory volume in 0.5 seconds ($FEV_{0.5}$) has been raised. The purpose of this study is to evaluate the clinical usefulness of $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$.

Methods: We analyzed 401 subjects of an asthma group, and 150 subjects of a control group under 7 years of age.

Results: ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ values of the asthma group were significantly higher than those of the control group, respectively ($P < 0.0001$). ΔFEV_1 (0.60; 95% confidence interval [CI], 0.57 to 0.62), $\Delta FEV_{0.75}$ (0.61; 0.58 to 0.65), and $\Delta FEV_{0.5}$ (0.60; 0.56 to 0.64) showed no significant difference in the diagnostic ability of asthma when airway reversibility is defined as $\Delta FEV_t \geq 12\%$. Cutoff values for asthma were 8.6% in ΔFEV_1 , 7.9% in $\Delta FEV_{0.75}$ and 14.2% in $\Delta FEV_{0.5}$. $\Delta FEV_{0.75}$ (0.91; 0.88 to 0.94) showed significantly higher area under curve (AUC) than $\Delta FEV_{0.5}$ (0.77; 0.73 to 0.82) when stratified by 12%, in predicting airway reversibility defined as $\Delta FEV_1 \geq 12\%$. Cutoff values were 12.3% in $\Delta FEV_{0.75}$, and 13.4% in $\Delta FEV_{0.5}$. When airway reversibility is defined as $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$, $\Delta FEV_{0.75}$ (0.90; 0.87 to 0.92) also showed significantly higher AUC than $\Delta FEV_{0.5}$ (0.79; 0.75 to 0.82), and Cutoff values were 8.4% in $\Delta FEV_{0.75}$, and 11.3% in $\Delta FEV_{0.5}$.

Conclusion: $\Delta FEV_{0.75}$ or $\Delta FEV_{0.5}$ can be a means to replace ΔFEV_1 for diagnosis of asthma and assessment of airway reversibility in preschool children. [Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2012;22:171-179]

Key Words: Spirometry, Preschool children, Asthma, Forced expiratory volume

서 론

이 논문은 건일 학술연구비 지원에 의하여 연구되었습니다.

접수: 2012년 2월 14일, 수정: 2012년 3월 1일

승인: 2012년 3월 26일

책임저자: 손명현, 서울시 서대문구 성산로 250

연세대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: (02)2228-2062 Fax: (02)3936-9118

E-mail: mhsohn@yuns.ac

폐기능 검사 중 폐활량 측정(spirometry)과 기관지 확장제 투여 후 변화량(bronchodilator response)은 천식의 진단과 경과 관찰에 중요하다.¹⁻³⁾ 천식은 기관지 확장제 투여 전후의 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV_1)의 차이 (ΔFEV_1)로 대변되는 기도

가역성을 확인하여 진단할 수 있다.⁴⁾ 성인에서는 기관지 확장제 투여전의 기저치로부터 FEV_1 이 12-15% 이상 증가하고 200 mL 이상 증가하는 경우 기도가역성이 있다고 정의한다.⁵⁾

노력성 호기법에 의한 폐활량 측정은 일반적으로 6세 이상의 소아에서 천식의 진단과 경과 관찰을 위해 행해지고 있으나, 학동 전기 연령의 소아에서는 협조가 충분하지 않고 주의 지속 시간이 짧아 검사를 수행하기 어려운 것으로 여겨졌었다.^{6,7)} 그러나 최근의 연구들에 의하면 컴퓨터 게임을 이용한 폐활량 측정(incentive spirometry computer game)을 사용하거나^{8,9)} 숙련된 검사자에 의한 적절한 지시를 통해 학동 전기 소아에서도 기준에 적합하며 재현성 있는 노력성 호기 유량-용적곡선을 얻을 수 있다고 보고되었다.^{6,8-22)} 또한 건강한 학동 전기 소아에서 행해진 몇몇 연구들은 폐활량 측정치에 대한 정상 예측치를 제안하였고^{8,12,13,16,21,22)} 최근 American Thoracic Society (ATS)와 European Respiratory Society (ERS)는 학동 전기 소아에서 폐활량 측정의 수행을 위한 기준을 발표하였다.²³⁾ 2세에서 6세까지 학동 전기 소아에서 폐활량 측정은 가능하며, 이는 학동 전기 천식의 정확한 진단과 치료에 도움이 될 것으로 생각된다.

그러나 학동 전기 소아는 학동기 소아나 성인과 비교하였을 때 폐용적의 절단값이 작고 폐용적에 비해 상대적으로 큰 기도 직경을 가지고 있어서 노력성 호기가 짧은 시간 내에 끝나게 되고 많은 경우에 1초보다 더 빠른 시간 내에 끝나기도 한다.⁹⁾ 그러므로 학동 전기 소아에서는 FEV_1 이 폐활량 측정치로서 적합하지 않을 수 있어서, forced expiratory volume in 0.75 seconds ($FEV_{0.75}$) 또는 forced expiratory volume in 0.5 seconds ($FEV_{0.5}$) 같은 1초 미만 시간 동안의 강제 호기량을 이용하는 방법이 제시되었다.^{9,13,14,18)} 이전의 한 연구에 의하면 소아에서 FEV_1 과 비교하였을 때 $FEV_{0.75}$ 와 $FEV_{0.5}$ 가 좀 더 좋은 재현성을 보이며 만족스럽게 기록되었고 또한 기도 폐쇄를 평가하는 데도 높은 민감도를 보였다고 하였다.²⁴⁾ 그러나 $FEV_{0.75}$ 와 $FEV_{0.5}$ 에 대한 연구는 아직 부족한 실정으로 임상적으로 사용되고 있지 않다.²⁵⁾ 따라서 본 연구는 $FEV_{0.75}$ 와 $FEV_{0.5}$ 를 이용한 기도가역성이 FEV_1 을 이용한 기도가역성과 일치할 것이라고 가정하였고, 학동 전기 연령의 소아에서 성공적으로 폐활량 검사를 수행한 대상자들 중 FEV_1 , $FEV_{0.75}$ 그리고 $FEV_{0.5}$ 를 이용한 기도가역성의 일치 여부를 알아보아 천식 진단 및 기도가역성의 측정에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 임상적 유용성을 알아보고 적합한 절단값을 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2006년 7월부터 2011년 4월까지 세브란스 어린이병원 소아 알레르기 클리닉에 내원하여 폐활량 검사를 시행한 7세 미만의 대상자들 중 401명의 천식군과 150명의 대조군, 총 551명을 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였다. 전체 대상자들 중 재태주령 37주 미만의 미숙아와 폐형성 저하증, 기관지 확장증, 간질성 폐 질환, 폐쇄성 모세기관지염, 호산구성 기관지염과 같은 다른 폐기형이나 폐 질환이 있는 경우 그리고 선천성 심 질환을 가진 29명은 분석에서 제외하였다.

천식군은 기관지 확장제에 호전을 보이는 반복적인 천명, 호흡 곤란 그리고 야간 기침 등의 천식 증상을 가진 환자들로서 의사에 의해 진단된 천식 환자들 중 최근 1년 동안 ATS 증상 설문지 5개 중 4개 이상의 항목에 해당하는 경우로 정의하였다.²⁶⁾ ATS 증상 설문지는 감기와 동반된 천명, 감기와 동떨어진 천명, 천명과 연관된 호흡 곤란, 운동 후 천명, 그리고 지속적인 기침의 유무에 대한 설문으로 구성되어 있다. 대조군은 건강 검진이나 예방 접종을 위해 내원한 대상자 중 천명이나 비염 및 다른 만성 질환의 과거력이 없으면서 최근 2주간 호흡기 감염의 병력이 없는 경우로 하였으며 다른 연구들에서 대조군으로 정의되었던 대상자들을 포함하였다.^{27,28)}

본 연구는 대상자들의 보호자들에게 연구의 목적과 방법을 설명하고 동의서를 받은 후 시행되었으며, 세브란스병원 임상 시험 윤리 위원회의 심의를 통과하였다.

2. 폐활량 검사

Jaeger MasterScreen IOS (Jaeger, Wurzburg, Germany)를 사용하여 폐활량 검사를 시행하였다. 학동 전기 소아들은 ATS/ERS 지침에 따라²³⁾ 소아 폐기능 검사에 경험이 많은 소아 호흡기 기사의 지시에 의해 검사를 수행하였다. 보정은 제조 회사의 지시에 따라서 매일 아침 시행하였다. Jaeger 검사 게임으로는 처음의 빠른 강제 호기와 이후 강제 호기를 계속 유지할 수 있도록 하는 촛불 끄기 게임이나 불링공 게임 등을 적절하게 이용하였다. 대상자들은 앉은 자세로 코를 집게로 막고 검사를 시행하였으며, 모든 노력성 호기 유량-용적 곡선은 기사에 의해 화면상에서 시각

적으로 검토되어 ATS/ERS 기준에 맞는²³⁾ 합당한 곡선이 세 개 얻어질 때까지 검사를 계속하였다. 그 곡선들 사이에 forced vital capacity (FVC)와 FEVt의 수치가 0.1 L 또는 10% 이내의 범위로 나타나는지 재현성을 검토한 후 FVC와 FEVt의 합계가 최대가 되는 하나의 곡선으로부터 FVC, FEV₁/FVC, FEV₁, FEV_{0.75}, FEV_{0.5}, peak expiratory flow, forced expiratory flow between 25% and 75% (FEF₂₅₋₇₅)를 측정하였다.

기관지 확장제인 salbutamol 4 puff (400 mcg)을 전달 장치인 chamber와 얼굴 마스크를 사용하여 40초 동안 흡입하도록 하였고 10분 후 기관지 확장제 투여전과 마찬가지로 방법으로 폐활량을 측정하여 앞의 항목들을 기록하였다. 기관지 확장제에 대한 반응은 FEV₁ (또는 FEV_{0.75}, FEV_{0.5})의 변화×100/FEV₁ (또는 FEV_{0.75}, FEV_{0.5})의 기저치로 정의하였다.

3. 통계 분석

통계 분석은 SAS ver. 9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)을 이용하여 분석하였다. 범주형 변수는 백분율로, 연속형 변수는 중앙값(사분위 범위)로 표시하였으며 연속형 변수의 정규분포 여부는 Shapiro-Wilk test로 검토하였다. 천식군과 대조군의 일반적인 특징들과 폐활량 검사 항목들은 범주형 변수는 chi-square test로, 연속형 변수는 Mann-Whitney test로 분석하였다. ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 일치도는 급내상관계수(intra-class correlation

coefficient, ICC)를 이용하여 분석하였다. 천식 진단에 대한 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 민감도와 특이도를 묘사하기 위해 수용자 작업특성곡선(receiver operating characteristic [ROC] curve)을 구하였고 세 값들의 곡선하면적(area under curve, AUC)을 adjusted bonferroni collection으로 비교하였으며 이때 각각의 변수에 대해 AUC가 최대가 되는 절단값을 Youden 방법으로 구하였다. 또 $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 로 정의된 기도가역성에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 경우도 같은 방법으로 분석하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 대상 환자들의 특성

천식군과 대조군에서 남녀 비와 키, 몸무게는 차이가 없었으나 나이는 천식군에서 더 어렸다. FEV₁, FVC, FEF₂₅₋₇₅의 예측치에 대한 백분율과 FEV₁/FVC 비율은 천식군에서 더 유의하게 낮은 값을 보였고 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 값들은 모두 천식군에서 더 유의하게 높은 값을 보였다.(Table 1)

ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 사이의 일치도는 ICC 0.80으로 높게 나타났다.(data not shown)

2. 천식 진단에 대한 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$,

Table 1. Baseline Characteristics and Spirometric Parameters of Asthma and Control groups

Characteristic	Asthma	Control	<i>P</i> -value*	Total
Participants	401	150		551
Age (yr)	5.6 (5.0-6.0)	5.9 (5.1-6.1)	0.014	5.7 (5.0-6.0)
Male sex, no. (%)	236 (58.9)	88 (58.7)	0.968	324 (58.8)
Height (cm)	114.0 (110.0-119.0)	115.4 (111.0-120.0)	0.097	115.0 (110.0-119.0)
Weight (kg)	21.0 (19.0-23.1)	21.0 (19.0-23.4)	0.231	21.0 (19.0-23.2)
FEV ₁ (%predicted)	100.0 (89.4-110.5)	106.7 (98.8-118.3)	<0.0001	102.2 (91.4-112.3)
FVC (%predicted)	94.6 (83.7-104.7)	98.5 (89.2-108.1)	0.002	96.0 (85.1-105.7)
FEV ₁ /FVC (%)	92.4 (86.4-97.3)	95.0 (90.4-98.0)	<0.0001	93.2 (87.4-97.5)
FEF ₂₅₋₇₅ (%predicted)	90.0 (71.3-108.0)	104.4 (93.6-120.7)	<0.0001	95.0 (77.7-111.9)
ΔFEV_1 (%)	6.2 (1.1-11.9)	2.3 (-0.7-4.9)	<0.0001	4.4 (0.4-10.4)
$\Delta FEV_{0.75}$ (%)	7.3 (1.8-13.3)	3.3 (0.6-6.6)	<0.0001	6.0 (1.5-11.8)
$\Delta FEV_{0.5}$ (%)	8.8 (2.4-15.8)	5.1 (1.0-9.5)	<0.0001	7.5 (2.0-14.1)

Values are presented as median (interquartile range).

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow between 25% and 75%; FEV_{0.75}, forced expiratory volume in 0.75 second; FEV_{0.5}, forced expiratory volume in 0.5 second.

**P*-values comparing asthma and control groups were calculated by using the chi-square test (for categorical variables) or Mann-Whitney test (for continuous variables).

$\Delta FEV_{0.5}$ 의 ROC 곡선 분석

ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 를 12% 이상과 미만으로 나눈 후 천식군과 대조군에 대한 ROC 곡선을 구하였을 때 AUC가 ΔFEV_1 은 0.60 (95% 신뢰구간, 0.57-0.62), $\Delta FEV_{0.75}$ 는 0.61 (0.58-0.65) 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.60 (0.56-0.64)로 세 변수 사이에 유의한 차이를 보이지 않았다. (Fig. 1) ΔFEV_t 값들을 연속형 변수로 하여 천식 진단에 대한 ROC 곡선을 구하였을 때에도 세 변수 사이에 역시 유의한 차이를 보이지 않았고 AUC가 최대가 되는 절단값을

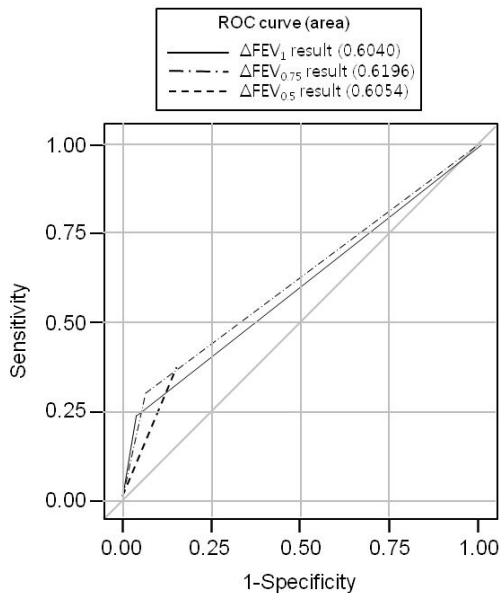


Fig. 1. Receiver operating characteristic (ROC) curves of ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ for diagnosis of asthma when bronchodilator response is defined as $\Delta FEV_t \geq 12\%$. ΔFEV_1 (0.60; 95% confidence interval, 0.57-0.62), $\Delta FEV_{0.75}$ (0.61, 0.58-0.65), and $\Delta FEV_{0.5}$ (0.60, 0.56-0.64) showed no significant difference in area under curve of ROC curves. FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEV_{0.75}, forced expiratory volume in 0.75 second; FEV_{0.5}, forced expiratory volume in 0.5 second.

구하였을 때 ΔFEV_1 는 8.6%, $\Delta FEV_{0.75}$ 는 7.9% 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 14.2%였다. 이때 특이도는 높으나 민감도는 낮은 수준을 보였다. (Table 2)

3. $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 로 정의된 기도가역성의 예측에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 ROC 곡선 분석

$\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 로 정의된 기도가역성 유무를 평가하는 것에 대하여, $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 을 12% 이상과 미만으로 나누어 ROC 곡선을 그려보았을 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 의 AUC는 0.91 (0.88-0.94), $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.77 (0.73-0.82)로 Δ

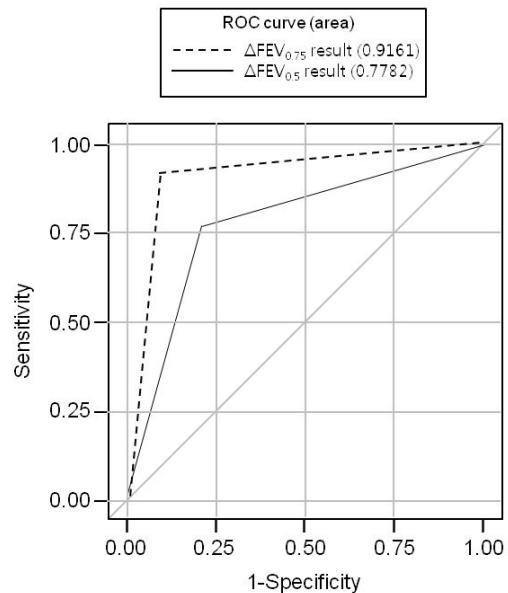


Fig. 2. Receiver operating characteristic (ROC) curves $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ when stratified by 12% for airway reversibility defined as $\Delta FEV_1 \geq 12\%$. $\Delta FEV_{0.75}$ (0.91, 0.88-0.94) showed significantly higher area under curve than $\Delta FEV_{0.5}$ (0.77, 0.73-0.82). FEV_{0.75}, forced expiratory volume in 0.75 second; FEV_{0.5}, forced expiratory volume in 0.5 second.

Table 2. Performances of ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ in Diagnosing Asthma

	AUC (95% CI)	Cut off value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
ΔFEV_1	0.67 (0.62-0.72)	8.6	39.9	92.0
$\Delta FEV_{0.75}$	0.65 (0.61-0.70)	7.9	47.3	84.6
$\Delta FEV_{0.5}$	0.63 (0.58-0.67)	14.2	30.9	93.3

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FEV_{0.75}, forced expiratory volume in 0.75 second; FEV_{0.5}, forced expiratory volume in 0.5 second; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

$FEV_{0.75}$ 가 통계적으로 유의하게 더 높은 AUC 값을 보였다. ($P < 0.0001$) (Fig. 2) $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 를 연속형 변수로 ROC 곡선을 그려 AUC가 최대가 되는 절단값을 구하였을 때 역시 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 통계적으로 유의하게 더 높은 AUC 값을 보였으며 ($P < 0.0001$) $\Delta FEV_{0.75}$ 의 절단값은 12.3% 이고 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 절단값은 13.4%였다. (Table 3)

천식군 내에서 같은 방법으로 분석을 시행하였을 때, $\Delta FEV_{0.75}$ 가 $\Delta FEV_{0.5}$ 보다 통계적으로 더 높은 AUC 값을 보여 ($P < 0.0001$) 전체 대상자에서와 유사한 결과를 나타내었고, $\Delta FEV_{0.75}$ 의 절단값은 12.3%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 13.4%로 전체 대상자에서 구한 것과 같았다. (data not shown)

4. $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$ 로 정의된 기도가역성의 예측에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 ROC 곡선 분석

본 연구의 분석에서 천식 진단을 위한 ΔFEV_1 의 절단값으로 구해진 8.6%를 기준으로 하여 기도가역성 유무를 평가하는 것에 대하여, $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 을 8.6% 이상과 미만으로 나누어 ROC 곡선을 그려보았을 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 의 AUC는 0.90 (0.87-0.92), $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.79 (0.75-0.82)로 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 통계적으로 유의하게 더 높은 AUC 값을 보였다. ($P < 0.0001$) (Fig. 3) $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 를 연속형 변수로 ROC 곡선을 그려 $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$ 로 정의된 기도가역성을 예측하기 위한 AUC가 최대가 되는 절단값을 구하였을 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 의 절단값은 8.4% 이고 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 절단값은 11.3%였다. (Table 4)

천식군 내에서 같은 방법으로 분석을 시행하였을 때, 역

시 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 $\Delta FEV_{0.5}$ 보다 통계적으로 더 높은 AUC 값을 보였고, ($P < 0.0001$) $\Delta FEV_{0.75}$ 의 절단값은 10.0%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 10.9%였다. (data not shown)

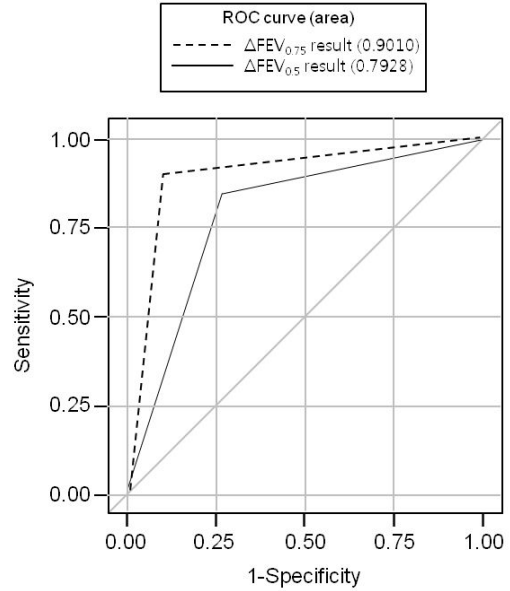


Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) curves $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ when stratified by 8.6% for airway reversibility defined as $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$. $\Delta FEV_{0.75}$ (0.90, 0.87-0.92) showed significantly higher area under curve than $\Delta FEV_{0.5}$ (0.79, 0.75-0.82). $FEV_{0.75}$, forced expiratory volume in 0.75 second; $FEV_{0.5}$, forced expiratory volume in 0.5 second.

Table 3. Performances of $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ in Predicting Airway Reversibility Defined as $\Delta FEV_1 \geq 12\%$

	AUC (95% CI)	Cut off value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
$\Delta FEV_{0.75}$	0.96 (0.94-0.98)	12.3	90.2	91.7
$\Delta FEV_{0.5}$	0.85 (0.81-0.90)	13.4	76.6	84.8

$FEV_{0.75}$, forced expiratory volume in 0.75 second; $FEV_{0.5}$, forced expiratory volume in 0.5 second; FEV_1 , forced expiratory volume in 1 second; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

Table 4. Performances of $\Delta FEV_{0.75}$ and $\Delta FEV_{0.5}$ in Predicting Airway Reversibility Defined as $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$

	AUC (95% CI)	Cut off value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
$\Delta FEV_{0.75}$	0.96 (0.95-0.97)	8.4	93.0	88.1
$\Delta FEV_{0.5}$	0.87 (0.84-0.90)	11.3	78.4	83.9

$FEV_{0.75}$, forced expiratory volume in 0.75 second; $FEV_{0.5}$, forced expiratory volume in 0.5 second; FEV_1 , forced expiratory volume in 1 second; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

고 찰

본 연구의 결과에서 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 천식 군에서 대조군에 비해 모두 유의하게 큰 값을 나타내었고 세 변수간에 ICC는 0.80으로 거의 완전한 일치도를 보였다. 또한 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$, $\Delta FEV_{0.5}$ 의 절단값을 12%로 하였을 때 천식 진단 능력에 유의한 차이를 보이지 않아 $\Delta FEV_{0.75}$, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 천식을 진단할 때 ΔFEV_1 를 대체할 수 있는 것으로 생각되었다. $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 으로 정의된 기도가역성 유무를 판정하는 것에 대하여도 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 ΔFEV_1 를 대체할 수 있는 것으로 판단되며, 특히 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 $\Delta FEV_{0.5}$ 에 비하여 더 높은 AUC를 나타내므로 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 더욱 유용할 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서 천식 진단을 위한 ΔFEV_1 의 절단값으로 계산된 8.6%를 기도가역성 존재의 기준으로 하여 이에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 ROC 곡선을 분석하였을 때도 비슷한 결과를 보였다.

천식 환자에서 노력성 호기 유량-용적곡선은 정상인에 비해 오목한 양상을 보이게 되므로²⁹⁾ ΔFEV_1 보다 $\Delta FEV_{0.75}$ 또는 $\Delta FEV_{0.5}$ 가 더 큰 값을 보이고, 따라서 $\Delta FEV_{0.75}$ 또는 $\Delta FEV_{0.5}$ 가 천식을 진단하는데 더 민감할 것이라고 생각할 수 있다. 그러나 세 변수는 천식을 진단하는 능력에는 유의한 차이를 보이지 않았고 절단값은 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 14.2%로 가장 큰 값을 나타내었으나 ΔFEV_1 과 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 8.6%, 7.9%로 비슷하게 나타났다. 이전의 소아를 대상으로 한 연구들에서 천식 진단에 대하여 제안되었던 ΔFEV_1 의 절단값은 천식이 없는 정상 대조군에서 기관지 확장제 반응을 측정된 뒤 95 백분위 수의 값으로 정하는 방법으로 얻은 경우 7.5%,³⁰⁾ 9%,³¹⁾ 10.2%³²⁾로 제안되었던 바 있다. 또 천식 진단에 대한 ROC 곡선을 이용하여 절단값을 구했던 경우 두 개의 연구에서 모두 9%로 보고되었고 각각 AUC는 0.71,³³⁾ 그리고 0.67³⁴⁾이었다. 본 연구에서 천식 진단을 위한 ΔFEV_1 의 절단값이 8.6%, 이때 AUC는 0.67로 ROC 곡선을 이용하여 분석했던 이전의 연구 결과들과 비슷한 값을 보이는 것으로 생각된다. 일반적으로 AUC가 0.70보다 큰 경우에 진단의 구별 능력이 좋은 것으로 알려져 있지만,³⁵⁾ 본 연구의 결과가 이전의 연구들과 일관되게 나타난 점을 볼 때 본 연구에서 계산된 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 절단값들이 천식 진단에 도움을 줄 수 있을 것으로 여겨진다.

$\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 으로 정의된 기도가역성을 예측하는 데는 $\Delta FEV_{0.5}$ 에 비해 $\Delta FEV_{0.75}$ 의 AUC값이 유의하게 높았고 절단값은 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 12.3%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 13.4%로 $\Delta FEV_{0.75}$

가 ΔFEV_1 의 12%에 더 근접한 값을 보였다. 마찬가지로 기도가역성을 $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$ 으로 정의하였을 때도 비슷한 결과를 보였고 절단값은 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 8.4%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 11.3%였다. 이전 연구들에서 $FEV_{0.75}$ 가 FEV_1 과 비슷한 값을 나타내는 것으로 보고된 바 있는데,^{22,36)} ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 사이의 연관성에 대한 연구들은 없었으나 본 연구의 결과로 볼 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 $\Delta FEV_{0.5}$ 보다는 ΔFEV_1 에 더 가까운 값을 나타내며 비슷한 정보를 제공하는 것으로 보인다. 또한 기도가역성을 예측하는데 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 모두 높은 민감도와 특이도를 보인 반면 천식 진단에 대한 ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 모두 높은 특이도를 보였지만 상대적으로 낮은 민감도를 보였다. (Tables 2-4) 즉 천식군에서 대조군에 비해 ΔFEV_t 가 양성일 확률이 높지만 50-70% 가량의 천식 환자는 음성일 수 있음을 의미한다. 이전의 학동 전기 소아들과 학동기 소아들을 대상으로 한 연구에서도 천명과 같은 천식 증상에 대한 기관지 확장제 반응과 폐활량 검사 측정치들의 구별 능력은 높은 특이도를 보이거나 낮은 민감도를 보이는 것을 보고한 바 있다.^{22,33,34)}

학동 전기 소아들은 다른 호흡기 질환에서 삽화적인 천명을 보이는 경우가 많고 실제 천식을 가진 환자들을 다른 원인에 의해 천명을 보이는 소아들과 구분해 내는 것이 어려울 수 있다.^{37,38)} 본 연구에서 천식군은 기관지 확장제에 반응을 보이는 천식 증상을 가진 환자로서 의사에 의해 진단된 천식 환자들 중 최근 1년 동안 ATS 증상 설문지 5개 중 4개 이상의 항목에 해당하는 경우로 정의하였다.²⁶⁾ 최근 연구에 의하면 학동 전기 소아들에서 얻어진 폐활량 검사는 기도 폐쇄의 정도를 반영할 수 있고 호흡기 증상의 중증도를 구별할 수 있으며 기관지 확장제에 FEV_1 이 10-13%까지 증가한다고 보고된 바 있다.⁸⁾ FEV_1 이 적절하게 얻어지지 않는 경우, 본 연구의 결과에서 보이는 것과 같이 $\Delta FEV_{0.75}$ 나 $\Delta FEV_{0.5}$ 를 사용하여 기관지 확장제 반응을 결정하는 것이 이후 실제 천식 환자들의 식별에 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 의무기록을 통해 후향적으로 분석하였기 때문에 폐활량 검사의 실제 성공률을 고려하지 않았다는 점이 제한점이다. 최근 연구에서는 이전 연구들보다 더 높은 성공 확률을 보고하고 있고, 90% 이상의 성공률을 보이고 있다.²¹⁾ 이는 경험이 많은 소아 호흡기 기사가 나이에 맞는 설명으로 소아의 협조를 향상시키고 적절한 컴퓨터 게임을 사용함으로써 향상되었다고 생각되며⁸⁾ 본 연구에서도 높은 성공률을 가정할 수 있을 것으로 보인다. 그래서 본 연구에

포함된 대상자들이 전체 대상자를 반영할 수 있을 것으로 생각되나 이후 전향적 연구가 필요할 것이다. 또 하나의 제한점은 FEV_1/FVC 의 신뢰도에 대한 문제이다. 학동 전기 소아들이 1초보다 짧게 노력성 호기를 끝내게 될 때, FEV_1 은 FVC 와 비슷하게 된다.³⁹⁾ 결과적으로 FEV_1/FVC 비율이 대부분 90% 이상이 되며⁹⁾ 본 연구에서도 천식군과 대조군 모두에서 90% 이상의 높은 값을 보였다. 이에 대하여 $FEV_{0.75}/FVC$ 또는 $FEV_{0.5}/FVC$ 비율로 대체하여 기도 폐쇄를 평가하는 것에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

결론적으로, 학동기전 연령 소아에서 $\Delta FEV_{0.75}$ 또는 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 천식 진단과 기도가역성의 측정에 있어서 ΔFEV_1 를 대체하는 수단이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이를 통해 학동 전기 소아에서 천식의 진단과 치료 효과의 측정뿐 아니라, 어린 연령의 소아에서부터 학동기 소아에 이르기까지 폐기능을 지속적이고 연속적으로 평가함으로써 천식의 예후의 평가와 자연 경과를 예측하는 등 다양한 이득을 제공할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

목적: 천식은 $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 로 정의되는 기도가역성 여부를 평가하여 진단할 수 있다. 그러나 학동 전기 소아에서는 노력성 호기 호흡이 1초 이내에 끝나는 경우가 많아 FEV_1 이외에 $FEV_{0.75}$ 나 $FEV_{0.5}$ 의 평가가 유용하다고 알려져 있다. 본 연구에서는 천식 진단 및 기도가역성의 측정에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 임상적 유용성을 알아보고자 하였다.

방법: 세브란스 어린이병원 소아 천식 아토피 클리닉에 내원한 7세 미만의 학동 전기 연령 401명의 천식군과 150명의 대조군을 대상으로 이들의 일반적 특성과 폐활량 검사 결과를 의무기록에 근거하여 후향적으로 분석하였다. 의사에 의해 천식으로 진단받은 환자들 중 최근 1년 동안 American Thoracic Society (ATS) 증상설문지 5개 중 4개 이상 해당하는 경우를 천식군으로 정의하였다.

결과: ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$ 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 천식군에서 6.2 (1.1-11.9), 7.3 (1.8-13.3), 8.8 (2.4-15.8), 대조군에서 2.3 (-0.7-4.9), 3.3 (0.6-6.6), 5.1 (1.0-9.5)로 모두 유의하게 천식군에서 더 높은 수치를 보였다. ΔFEV_1 , $\Delta FEV_{0.75}$, $\Delta FEV_{0.5}$ 을 12%를 기준으로 나눈 후 천식 진단에 대한 ROC곡선을 이용한 AUC 비교 분석에서 ΔFEV_1 은 0.60 (95% 신뢰구간, 0.57-0.62), $\Delta FEV_{0.75}$ 는 0.61 (0.58-0.65), $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.60 (0.56-0.64)로 세 변수 사이에 유

의한 차이를 보이지 않았다. 천식 진단에 대한 절단값은 ΔFEV_1 는 8.6%, $\Delta FEV_{0.75}$ 는 7.9% 그리고 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 14.2%였다. 또한 $\Delta FEV_1 \geq 12\%$ 를 정의로 하는 기도가역성을 예측하는 것에 대한 $\Delta FEV_{0.75}$ 와 $\Delta FEV_{0.5}$ 의 ROC 곡선을 구하였을 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 0.91 (0.88-0.94), $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.77 (0.73-0.82)였으며, $\Delta FEV_{0.75}$ 가 유의하게 더 큰 AUC값을 보였다. ($P < 0.0001$) 절단값은 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 12.3%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 13.4%였다. 기도가역성을 $\Delta FEV_1 \geq 8.6\%$ 으로 정의하였을 때 $\Delta FEV_{0.75}$ 의 AUC는 0.90 (0.87-0.92), $\Delta FEV_{0.5}$ 는 0.79 (0.75-0.82)로 $\Delta FEV_{0.75}$ 가 통계적으로 유의하게 더 높은 AUC 값을 보였고 절단값은 $\Delta FEV_{0.75}$ 는 8.4%, $\Delta FEV_{0.5}$ 는 11.3%였다.

결론: 학동기전 연령 소아에서 $\Delta FEV_{0.75}$ 또는 $\Delta FEV_{0.5}$ 는 천식 진단과 기도가역성의 측정에 있어서 ΔFEV_1 를 대체하는 수단이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2010:18.
2. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1107-36.
3. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl 1993;16:5-40.
4. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert Panel Report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 1997:17-19.
5. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. American Thoracic Society. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1202-18.
6. Kanengiser S, Dozor AJ. Forced expiratory maneuvers in children aged 3 to 5 years. Pedi-

- atr Pulmonol 1994;18:144-9.
7. Merkus PJ, Mijnsbergen JY, Hop WC, de Jongste JC. Interrupter resistance in preschool children: measurement characteristics and reference values. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1350-5.
 8. Vilozni D, Barak A, Efrati O, Augarten A, Springer C, Yahav Y, et al. The role of computer games in measuring spirometry in healthy and "asthmatic" preschool children. *Chest* 2005;128:1146-55.
 9. Aurora P, Stocks J, Oliver C, Saunders C, Castle R, Chaziparasidis G, et al. Quality control for spirometry in preschool children with and without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1152-9.
 10. 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.
 11. Nève V, Edme JL, Devos P, Deschildre A, Thumerelle C, Santos C, et al. Spirometry in 3-5-year-old children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:735-43.
 12. Eigen H, Bieler H, Grant D, Christoph K, Terrill D, Heilman DK, et al. Spirometric pulmonary function in healthy preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):619-23.
 13. Nystad W, Samuelsen SO, Nafstad P, Edvardsen E, Stensrud T, Jaakkola JJ. Feasibility of measuring lung function in preschool children. *Thorax* 2002;57:1021-7.
 14. Vilozni D, Barker M, Jellouschek H, Heimann G, Blau H. An interactive computer-animated system (SpiroGame) facilitates spirometry in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2200-5.
 15. Jones MH, Davis SD, Grant D, Christoph K, Kislring J, Tepper RS. Forced expiratory maneuvers in very young children. Assessment of flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:791-5.
 16. Zapletal A, Chalupová J. Forced expiratory parameters in healthy preschool children (3-6 years of age). *Pediatr Pulmonol* 2003;35:200-7.
 17. Marostica PJ, Weist AD, Eigen H, Angelicchio C, Christoph K, Savage J, et al. Spirometry in 3- to 6-year-old children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:67-71.
 18. Crenesse D, Berlioz M, Bourrier T, Albertini M. Spirometry in children aged 3 to 5 years: reliability of forced expiratory maneuvers. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:56-61.
 19. Gracchi V, Boel M, van der Laag J, van der Ent CK. Spirometry in young children: should computer-animation programs be used during testing? *Eur Respir J* 2003;21:872-5.
 20. Kozłowska W, Aurora P, Stocks J. The use of computer-animation programs during spirometry in preschool children. *Eur Respir J* 2004;23:494-5.
 21. Pesant C, Santschi M, Praud JP, Geoffroy M, Niyonsenga T, Vlachos-Mayer H. Spirometric pulmonary function in 3- to 5-year-old children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:263-71.
 22. Piccioni P, Borraccino A, Forneris MP, Migliore E, Carena C, Bignamini E, et al. Reference values of forced expiratory volumes and pulmonary flows in 3-6 year children: a cross-sectional study. *Respir Res* 2007;8:14.
 23. 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.
 24. Malmberg LP, Pelkonen A, Koljonen P, Syvänen P, Nikander K, Haahtela T, et al. Assessing changes in airway obstruction during challenge tests in child asthmatics-which spirometric indices? *Eur Respir J (Suppl)* 1999;14:12.
 25. Lim DH, Kim JH, Son BK, Rha YH. Spirometric pulmonary function test in preschool children. *J Korean Med Assoc* 2010;53:417-23.
 26. Song TW, Kim KW, Kim ES, Park JW, Sohn MH, Kim KE. Utility of impulse oscillometry in young children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:763-8.
 27. Lee JH, Choi BS, Baek JY, Lee YJ, Kim KW, Sohn MH, et al. Comparison of exhaled nitric oxide analyzers in childhood asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2011;21:17-23.
 28. Baek JY, Choi BS, Lee YJ, Park YH, Kim KW, Sohn MH, et al. Clinical implication of sputum CXCL13 in children with asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2009;19:420-8.
 29. Chernick V, Boat TF, Wilmott RW, Bush A.

- Kendig's disorders of the respiratory tract in children. 7th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006.
30. Suh DI, Lee JK, Lee JH, Koh YY. Bronchodilator response and its relationship to bronchial hyperresponsiveness in children with allergic rhinitis/asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis(Korea)* 2010;20:59-67.
 31. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator. *Epidemiologic considerations. Am Rev Respir Dis* 1988;138:317-20.
 32. Strachan DP. Repeatability of ventilatory function measurements in a population survey of 7 year old children. *Thorax* 1989;44:474-9.
 33. Dundas I, Chan EY, Bridge PD, McKenzie SA. Diagnostic accuracy of bronchodilator responsiveness in wheezy children. *Thorax* 2005;60:13-6.
 34. Galant SP, Morphew T, Amaro S, Liao O. Value of the bronchodilator response in assessing controller naïve asthmatic children. *J Pediatr* 2007;151:457-62, 462.e1.
 35. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982;143:29-36.
 36. Warwick WJ. Pulmonary function in healthy Minnesota children. *Minn Med* 1977;60:435-40.
 37. Chipps BE. Asthma in infants and children. *Clin Cornerstone* 2008;8:44-61.
 38. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
 39. Beydon N. Pulmonary function testing in young children. *Paediatr Respir Rev* 2009;10:208-13.