

## 정상 폐활량을 보이는 성인 환자에서 FEF<sub>25~75%</sub>를 통한 기관지확장제 반응의 예견

을지대학교 의과대학 을지병원 호흡기알레르기내과학교실

박세환, 이승엽, 강승모, 선춘식, 김현경, 이병훈, 이재형, 김상훈

## Prediction of Bronchodilator Response by Using FEF<sub>25~75%</sub> in Adult Patient with a Normal Spirometry Result

Se Hwan Park, M.D., Seung Yup Lee, M.D., Seung Mo Kang, M.D., Choon Sik Seon, M.D., Hyun Kyung Kim, M.D., Byoung Hoon Lee, Ph.D., Jae Hyung Lee, Ph.D., Sang Hoon Kim, Ph.D.

Division of Pulmology and Allergy, Department of Internal Medicine, Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, Korea

**Background:** When patients with chronic respiratory symptoms have a normal spirometry result, it is not always easy to consider bronchial asthma as the preferential diagnosis. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity (FEF<sub>25~75%</sub>) is known as a useful diagnostic value of small airway diseases. However, it is not commonly used, because of its high individual variability. We evaluated the pattern of bronchodilator responsiveness (BDR) and the correlation between FEF<sub>25~75%</sub> and BDR in patients with suspicious asthma and normal spirometry.

**Methods:** Among patients with suspicious bronchial asthma, 440 adult patients with a normal spirometry result (forced expiratory volume in one second [FEV<sub>1</sub>]/forced vital capacity [FVC] ≥70% & FEV<sub>1</sub>% predicted ≥80%) were enrolled. We divided this group into a positive BDR group (n=43) and negative BDR group (n=397), based on the result of BDR. A comparison was carried out of spirometric parameters with % change of FEV<sub>1</sub> after bronchodilator (ΔFEV<sub>1</sub>%).

**Results:** Among the 440 patients with normal spirometry, FEF<sub>25~75%</sub>% predicted were negatively correlated with ΔFEV<sub>1</sub>% (r=-0.22, p<0.01), and BDR was positive in 43 patients (9.78%). The means of FEF<sub>25~75%</sub>% predicted were 64.0±14.5% in the BDR (+) group and 72.9±20.8% in the BDR (-) group (p<0.01). The negative correlation between FEF<sub>25~75%</sub>% predicted and ΔFEV<sub>1</sub>% was stronger in the BDR (+) group (r=-0.38, p=0.01) than in the BDR (-) group (r=-0.17, p<0.01). In the ROC curve analysis, FEF<sub>25~75%</sub> at 75% of predicted value had 88.3% sensitivity and 40.3% specificity for detecting a positive BDR.

**Conclusion:** BDR (+) was not rare in patients with suspicious asthma and normal spirometry. In these patients, FEF<sub>25~75%</sub>% predicted was well correlated with BDR.

**Key Words:** Bronchodilator Agents; Asthma

## 서론

천식은 여러 세포와 다양한 매체들이 관여하는 기도의 만성 염증성 질환으로 기도의 염증은 기도과민증과 가역적인 기도협착의 원인이 되고 이는 반복적인 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함, 기침 등의 증상을 일으킨다<sup>1,2</sup>. 천식에서의 기도염증은 모든 영역의 기도를 침범하나, 그 중에서도 말초 소기도의 염증이 중요한 부분을 차지하며, 천식에서

Address for correspondence: **Byoung Hoon Lee, Ph.D.**

Division of Pulmology and Allergy, Department of Internal Medicine, Eulji Medical Center, Eulji University School of Medicine, 208-1, Hagey 1-dong, Nowon-gu, Seoul 139-711, Korea

Phone: 82-2-970-8625, Fax: 82-2-975-4630

E-mail: hoonakr@eulji.ac.kr

Received: May 13, 2011

Accepted: Aug. 3, 2011

의 기도협착 역시 소기도 병변의 이상이 많은 부분을 차지한다고 알려져 있다<sup>2</sup>.

천식의 진단은 재발하는 호흡기 증상, 특히 기침, 천명, 흉부 압박감, 호흡곤란 등이 있을 때 의심할 수 있다. 전형적인 천식 증상이 있고 천식치료에 반응할 경우, 임상적인 진단이 가능하지만, 확정진단을 위해서는 객관적인 검사를 통해 가역적인 기도협착이 확인되는 경우, 보다 정확한 진단이 가능하다. 그러나 천식은 다른 만성 호흡기질환과 증상이 겹치는 부분이 많으며, 특히 전형적인 천식의 증상이 없고, 비특이적인 만성 호흡기증상을 호소하면서 통상적인 폐활량 검사에서 이상 소견이 없는 경우, 기관지천식을 우선 감별해야 하는 질환으로 생각하기는 쉽지 않다.

정상 폐활량 검사를 가지는 천식환자에서 확진을 위해 methacholine 등을 이용한 유발 검사를 사용할 수는 있지만, 기관지 유발 검사는 다소 침습적이며, 검사에 시간이 많이 걸리고, 일차 진료의가 시행하기 어렵다<sup>3,5</sup>. 반면 기관지확장제 반응 검사는 비교적 간편하고 검사에 따른 위험이 없다는 장점이 있으나 기도폐쇄가 없거나 심하지 않은 경우 천식진단에 있어 민감도가 떨어지는 단점이 있다.

폐활량 25~75% 사이의 강제호기유량(forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity, FEF<sub>25~75%</sub>)은 말초 기도의 비 연결성 부분의 협착을 주로 반영하는 지표로 알려져 있으며<sup>2,3</sup>, 소기도의 협착을 반영하는 데에 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>)보다 더 민감도가 높다는 보고도 있다<sup>6</sup>. FEF<sub>25~75%</sub>는 FEV<sub>1</sub>이나 노력성 폐활량(forced vital capacity, FVC) 등의 다른 폐기능 검사지표와는 달리 환자의 노력에 영향을 덜 받는다는 장점이 있으나 정상인에서도 검사결과의 변이가 많고, 재현성이 떨어진다는 단점이 있어 기도폐쇄나 소기도질환을 충실히 반영하는 지표라 하기엔 무리가 있다<sup>3</sup>.

그러나 최근에 발표되는 소아천식 연구에서는 FEF<sub>25~75%</sub>가 기도 가역성, 기도 과반응성과 상관관계가 있다고 보고하는 등<sup>7-10</sup> 기도질환에 있어 FEF<sub>25~75%</sub>의 의미나 임상적 유용성에 대해서는 여전히 결론을 내리지 못하고 있는 실정이다.

이에 저자들은 천식 의심 하에 폐기능 검사를 시행하였을 때, FEV<sub>1</sub>이나 FEV<sub>1</sub>/FVC와 같은 폐쇄성 폐질환 여부를 확인하는데 통상적으로 사용되는 폐활량 검사지표가 정상이었던 환자에서 기관지확장제 반응 양성빈도를 확인하고 FEF<sub>25~75%</sub>의 기관지확장제 반응과의 상관관계와 그 임상적 의미를 찾아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

본 연구는 후향적 연구로서 2004년 4월부터 2010년 8월까지 6년간 을지병원에서 천식 의심하에 폐기능 검사를 시행하였던 18세 이상의 환자 3,310명 중에서 폐활량 검사가 정상(FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 70%이면서 FEV<sub>1</sub>% ≥ 80%)이고, 동일 날짜에 속효성 기관지확장제 반응 검사를 시행한 440명을 대상으로 분석하였으며, 이들을 기관지확장제 반응 양성군(BDR 양성군)과 음성군(BDR 음성군)으로 나누어 상호 비교하였다.

### 2. 폐활량 검사

폐활량 검사는 최대한 ATS/ERS guideline (American-thoracic society/European-respiratory society)에 준하여 시행되었다<sup>11</sup>. 폐활량 검사는 Vmax series 229 (Sensor-Medics, Anaheim, CA, USA)를 사용하여 시행하였으며 nebulizer는 DeVilbiss model 646 (Sunrise medical HHG, Somerset, PA, USA)을 사용하였다. 검사는 등받이가 있는, 바퀴가 없는 의자에 앉은 자세로 시행하였으며 모든 검사자들은 검사 1시간 전부터 금연할 것과 검사 전 어떠한 약물도 복용하지 말 것을 교육받았다. 폐활량 검사는 외삽 용적이 FVC의 5% 미만(0.15 L 미만)일 때 검사를 시작하였으며 호기시간이 6초 이상, 유량-시간 곡선(volume-time curve)에서 1초 이상 용량의 변화가 없을 경우 검사를 종료하였다. 검사의 재현성은 FVC의 최대값과 그 다음 최대값의 차가 0.15 L 이하, FEV<sub>1</sub>의 최대값과 그 다음 최대값의 차가 0.15 L 이하일 때로 정의하였으며, 적합한 검사를 최소 3회 이상, 위에 언급된 재현성을 만족시킬 때까지 시행하였다.

기관지확장제는 salbutamol (ventolin; GlaxoSmith-Kline, Brentford, Middlesex, United Kingdom)을 이용하였으며 200 μg (2 puff) 흡입 후 10초간 숨을 멈춘 뒤에 숨을 내쉬게 하였다. 1분 후 다시 100 μg을 흡입하여 동일 과정을 시행하였으며 10분 후에 폐활량 검사를 다시 시행하였다. 기관지확장제 사용 후 FEV<sub>1</sub>의 증가를 FEV<sub>1</sub> 기저치에 대한 백분율로 표시한 값(ΔFEV<sub>1</sub>%)이 12% 이상이면, FEV<sub>1</sub>의 증가 절대값이 200 mL 이상인 경우를 기관지확장제 반응 양성으로 판정하였다.

이렇게 얻어진 폐활량 검사값 중에서 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25~75%</sub> 등을 ΔFEV<sub>1</sub>%과 비교하였으며, 기관지확장제 반응 양성 여부를 예측하는 데에 도움이 되는지를 확인하

기 위해 FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25~75%</sub>에 대한 receiver operating characteristic (ROC) curve를 그렸으며, 각 변수에 대한 area under curve (AUC)를 확인하였다. 각 변수에 대하여 임상적 의미가 가장 높은 결정값(cutoff value)을 선정하여 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등을 구하여 비교하였다.

### 3. 통계분석

통계분석은 SPSS version 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연령과 폐활량 검사 결과 수치들의 기술통계는 평균±표준편차(mean±standard deviation [SD])를 사용하여 기술하였다. BDR 양성군과 음성군의 연령, 성별, 폐기능 검사 결과에 대한 비교는 독립표본 t-검정법을 사용하였으며,  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%을 비롯하여 폐활량 검사 결과들과 타 변수들간의 상관관계는 피어슨 상관관계법을 사용하여 상호비교 하였다. 상관관계에서 연령 등의 혼란변수를 통제하기 위해, 편상관관계법을 사용하여 결과를 보정하였다. FEF<sub>25~75%</sub>, FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/FVC의 기관지확장제 반응의 예측에 있어 유용성을 판단하기 위해 ROC

곡선을 이용하였다. 모든 통계값은 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 생각하였다.

## 결 과

### 1. 환자군의 특징

440명 대상환자의 평균연령은 57.8±17.3세(범위, 18~92세)였으며 남성이 129명, 여성이 311명이었다. 이들 중 기관지확장제 반응이 양성이었던 환자는 43명(9.78%)이었다. BDR 양성군과 BDR 음성군을 비교하였을 때, 성별에서는 차이가 없었으나, 평균연령은 각각 50.2±20.2세와 58.5±16.8세로 차이가 있었다(p<0.01, Table 1).

### 2. 폐활량 검사 결과

전체환자에서 FEV<sub>1</sub>%, FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25~75%</sub>의 평균치는 각각 97.2±13.8%, 77.2±5.3%, 72.0±20.4%였으며,  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%의 평균치는 3.7±5.3%였다. BDR 양성군과 BDR 음성군에서 FEV<sub>1</sub>%의 평균치는 각각 93.4±12.7%와 97.6±13.8%로 양 군간에 차이가 없었으나, FEV<sub>1</sub>/FVC

Table 1. General characteristics and pulmonary function test of patients

Variable	Total (n=440)	BDR positive (n=43)	BDR negative (n=397)	p-value*
Age, yr	57.8±17.3	50.2±20.4	58.5±16.8	<0.001
Sex, M : F	129 : 311	15 : 28	114 : 283	1.0
Spirometric outcomes, %				
FVC% predicted	92.9±11.6	93.8±9.3	92.8±11.8	0.584
FEV <sub>1</sub> % predicted	97.2±13.8	93.4±12.7	97.6±13.8	0.057
FEV <sub>1</sub> /FVC	77.2±5.3	75.4±3.9	77.4±5.4	0.004
FEF <sub>25~75%</sub> % predicted	72.0±20.4	64.1±14.5	72.9±20.8	0.001
$\Delta$ FEV <sub>1</sub> % <sup>†</sup>	3.7±5.3	16.0±3.8	2.4±3.5	<0.001

\*p-value between BDR positive and BDR negative, <sup>†</sup>Percent changes of FEV<sub>1</sub> after bronchodilator inhalation. BDR: bronchodilator response; FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second.

Table 2. Correlations between  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>% and other spirometric values

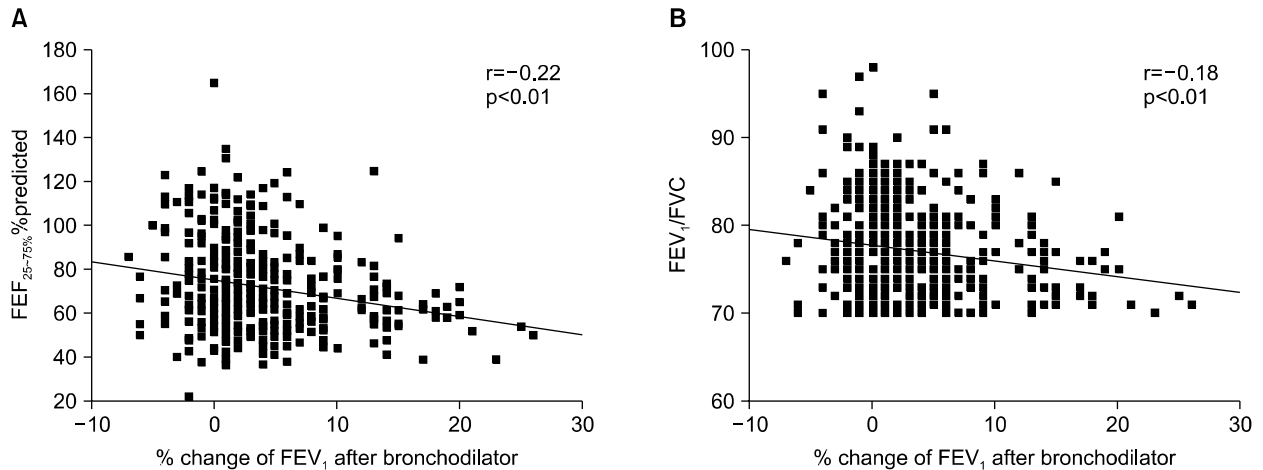
Variable	$\Delta$ FEV <sub>1</sub> %*		
	Total	BDR positive	BDR negative
FVC% predicted	r=0.01 (p=0.78)	r=0.05 (p=0.73)	r=-0.10 (p=0.84)
FEV <sub>1</sub> % predicted	r=-0.10 (p=0.03)	r=0.16 (p=0.32)	r=-0.08 (p=0.10)
FEV <sub>1</sub> /FVC	r=-0.18 (p<0.01)	r=-0.33 (p=0.03)	r=-0.14 (p<0.01)
FEF <sub>25~75%</sub> % predicted	r=-0.22 (p<0.01)	r=-0.38 (p=0.01)	r=-0.17 (p<0.01)
Age	r=-0.06 (p=0.20)	r=0.35 (p=0.02)	r=0.01 (p=0.88)

\*Percent changes of FEV<sub>1</sub> after bronchodilator inhalation. BDR: bronchodilator response; FVC: forced vital capacity; FEV<sub>1</sub>: forced expiratory volume in one second.

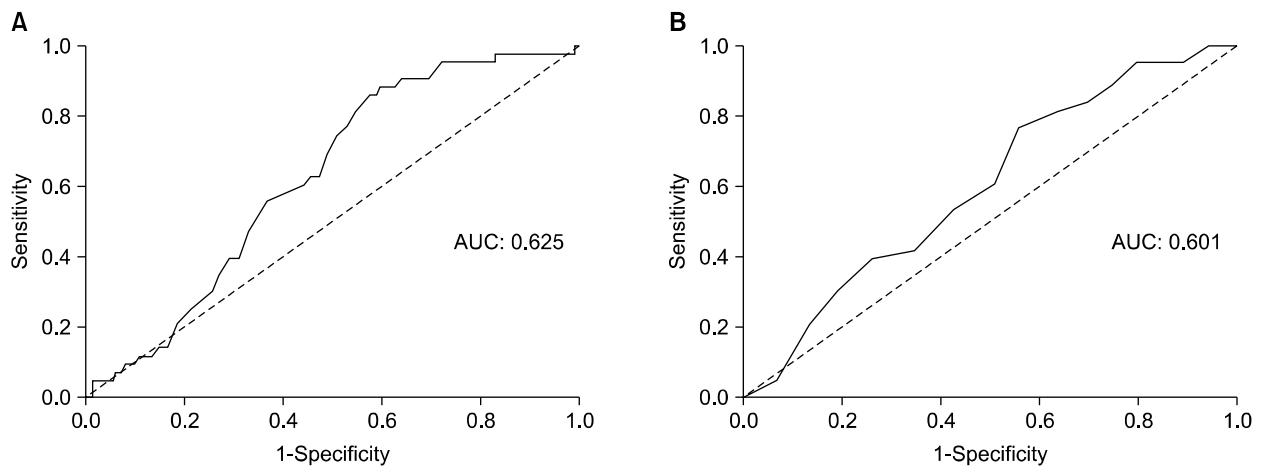
의 평균치는 각각  $75.4 \pm 3.9\%$ 와  $77.4 \pm 5.4\%$  ( $p < 0.01$ ), 그리고  $FEF_{25 \sim 75\%}$ 의 평균치는 각각  $64.0 \pm 14.5\%$ 와  $72.9 \pm 20.8\%$  ( $p < 0.01$ )로 BDR 양성군에서 유의하게 낮았다 (Table 1).

### 3. 검사 결과들의 상관관계

전체 환자에서  $\Delta FEV_1\%$ 는  $FEF_{25 \sim 75\%}$ 와 가장 강한 상관성을 나타내었고( $r = -0.22$ ,  $p < 0.01$ ),  $FEV_1/FVC$ ,  $FEV_1\%$ 와도 유의한 상관관계를 나타냈다( $r = -0.18$ ,  $p < 0.01$ ;  $r =$



**Figure 1.** (A) Correlation between % change of  $FEV_1$  after bronchodilator ( $\Delta FEV_1\%$ ) and  $FEF_{25 \sim 75\%}$  predicted value in total patients with suspicious asthma and normal spirometry ( $r = -0.22$ ,  $p < 0.01$ ) and (B) correlation between  $\Delta FEV_1\%$  and  $FEV_1/FVC$  in total patients with suspicious asthma and normal spirometry ( $r = -0.18$ ,  $p < 0.01$ ). Among 43 patients with positive bronchodilator response ( $\Delta FEV_1\% \geq 12\%$ ), the number of patients with  $FEF_{25 \sim 75\%}$  more than 80% predicted value is four and that of patients with  $FEV_1/FVC$  more than 80% is seven. FVC: forced vital capacity;  $FEV_1$ : forced expiratory volume in one second;  $FEF_{25 \sim 75\%}$ : forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity.



**Figure 2.** (A) ROC curve of  $FEF_{25 \sim 75\%}$  predicted for bronchodilator responsiveness as a change of more than 12% and 200 mL in  $FEV_1$  ( $p < 0.01$ ) and (B) ROC curve of  $FEV_1/FVC$  for bronchodilator responsiveness as a change of more than 12% and 200 mL in  $FEV_1$  ( $p = 0.03$ ). The inflection value for  $FEF_{25 \sim 75\%}$  is at 75% of predicted value and that for the  $FEV_1/FVC$  ratio is at 79% of predicted value. ROC: receiver operating characteristic; AUC: area under curve;  $FEF_{25 \sim 75\%}$ : forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity; FVC: forced vital capacity;  $FEV_1$ : forced expiratory volume in one second.

-0.10,  $p < 0.05$ ) (Table 2, Figure 1).

BDR 양성군에서는  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%와 유의한 상관관계를 나타냈던 지표는 FEF<sub>25~75%</sub>% ( $r = -0.38$ ,  $p = 0.01$ )과 FEV<sub>1</sub>/FVC ( $r = -0.33$ ,  $p = 0.03$ )였다. BDR 음성군에서도  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%는 FEF<sub>25~75%</sub>%와 강한 상관성을 보였고( $r = -0.17$ ,  $p < 0.01$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC와도 유의한 상관성을 보였다( $r = -0.14$ ,  $p < 0.01$ ).

연령은 BDR 양성군에서만  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%와 양의 상관관계를 나타냈다( $r = 0.35$ ,  $p = 0.02$ ) (Table 2). BDR 양성군에서 연령을 통제하였을 때 FEF<sub>25~75%</sub>%와  $\Delta$ FEV<sub>1</sub>%의 상관관계는 강화되었으며( $r = -0.407$ ,  $p = 0.007$ ), FEV<sub>1</sub>/FVC%와의 상관성은 약화되었다( $r = -0.247$ ,  $p = 0.115$ ).

#### 4. 각 검사지표의 기관지확장제 반응성 예측에 대한 타당성

각각의 폐활량 검사치의 기관지확장제 반응성에 대한 ROC 곡선을 그렸을 때 FEV<sub>1</sub>%, FVC/FEV<sub>1</sub>, FEF<sub>25~75%</sub>% 각각의 AUC는 각각 0.609 (CI, 0.52~0.70;  $p = 0.02$ ), 0.60 (CI, 0.52~0.68;  $p = 0.03$ ), 0.63 (CI, 0.55~0.70;  $p < 0.01$ )로 FEF<sub>25~75%</sub>%에서 가장 높았다(Figure 2).

FEF<sub>25~75%</sub> 예측치의 75% 미만을 검사양성으로 하였을 때 기관지확장제 반응을 예측하는 데에 민감도는 88.3%, 특이도는 40.3%였다.

## 고 찰

본 연구는 천식 의심하에 폐활량 검사를 하였을 때 FEV<sub>1</sub>%와 FEV<sub>1</sub>/FVC가 정상이어서 통상적으로 폐활량 검사상 기도폐쇄가 없는 것으로 판단되는 경우 기관지확장제 반응은 어떤 양상으로 나타나는지, 그리고 FEF<sub>25~75%</sub>은 기관지확장제 반응성과 어떤 관련이 있는지 알아보고자 시행되었다.

이번 연구를 통하여 확인 할 수 있었던 것은 첫째, 폐기능 검사가 정상인 경우에도 FEF<sub>25~75%</sub>는 기관지확장제 반응성과 강한 상관관계가 있었다는 점과 둘째, FEV<sub>1</sub>이 예측치의 80% 이상이었던 대상환자들 중에서 FEF<sub>25~75%</sub>는 많은 경우(304/440, 69.1%)에서 예측치의 80% 미만이었으며, 75% 미만을 기준으로 하였을 때 기관지확장제 반응 양성을 알아내는 데에 특이도는 40.3%로 낮았으나 민감도는 88.3%로 비교적 높게 나왔다는 점이다. 이 결과를 임상적으로 적용해 본다면 천식의 감별진단을 위해 폐활량 검사를 하였을 때 FEV<sub>1</sub>과 FEV<sub>1</sub>/FVC가 정상범위인 경

우 FEF<sub>25~75%</sub>가 상대적으로 낮았던 환자에서는 속효성 기관지확장제 반응 검사를 해 볼 수 있으며 특히 여러 가지 이유로 메타콜린 기관지 유발 검사를 시행하기 어려운 경우에 더욱 도움이 될 것으로 생각된다.

폐활량 검사를 이용한 천식의 진단은 전통적으로 FEV<sub>1</sub>과 FEV<sub>1</sub>/FVC를 사용하여 왔다<sup>1,4,5</sup>. ATS/ERS task force에서는 FEV<sub>1</sub>/VC가 예측치의 5분위수 미만일 경우 폐쇄성 장애가 있다고 하였으며<sup>12</sup>, GINA guideline에서는 75~80% 이상을 정상으로 정의하였다<sup>13</sup>. 그러나, 제시된 수치 이상이 되더라도 그것이 모든 환자군에서 정상임을 대변할 수는 없으며, 어느 정도 이상이 기관지확장제 반응 검사가 필요 없을 정도의 정상치인지도 공인되지 않았다<sup>14</sup>.

폐활량 검사상 정상이면서 속효성 기관지확장제 반응 양성인 환자는 비록 기관지확장제 흡입 전 검사지표가 예측치의 정상범위에 있다고 하더라도 기도폐쇄가 있다고 보는 것이 타당하며, 이와 같은 환자에서 합당한 임상 소견이 있는 경우 천식으로 진단하는 것은 무리가 없다. 따라서 본 연구에서 확인하였던 것과 같이 정상 폐활량 검사를 보였던 환자에서 기관지확장제 반응 양성이었다는 환자가 대략 10명 중 1명(9.78%)은 있게 되므로 이런 경우 검사 결과 해석에 있어 FEF<sub>25~75%</sub>를 확인하는 것은 의미가 있다고 하겠다.

경도-중등도의 천식환자에서 FEV<sub>1</sub>%의 기저치가 천식 증상의 중증도와 연관되지 않는 등 폐활량 검사치와 환자의 호흡기 증상과의 해리 역시 종종 발견된다. 또한 직경 2 mm 이하 소기도의 기능은 기존 폐활량 검사로 접근하기 힘들기 때문에 전통적인 FEV<sub>1</sub>을 사용하는 방법으로는 천식을 적절히 모니터 할 수 없다는 의견도 있다<sup>15</sup>. 때문에, 전통적인 FEV<sub>1</sub> 외에 어떤 폐기능 검사 수치가 기도협착을 잘 반영하는지에 대해 많은 연구가 있어 왔고, 특히 FEF<sub>25~75%</sub>가 천식의 중요 병리기전인 소기도 병변의 유무와 관련이 있기에 주목되어 왔다.

McFadden과 Linden<sup>6</sup>은 천식의 증상이 있으나 전통적인 폐활량 검사상 정상인 흡연자를 대상으로 한 연구에서 FEF<sub>25~75%</sub>가 감소하고 잔기량이 증가한다는 사실을 관찰하였고 FEF<sub>25~75%</sub>가 직경 2 mm 이하인 소기도의 폐쇄성 병변을 나타내는 가장 예민한 지표라고 주장하였으며 고위험군 환자의 선별검사로 사용할 수 있는 가능성을 제시하였다.

Mariotta 등<sup>16</sup>은 임상 증상으로는 천식이 의심되지만 기존의 폐기능 검사상 천식으로 여겨지지 않는 환자군(FEV<sub>1</sub>  $\geq$  80%, FEV<sub>1</sub>/FVC  $\geq$  80%)을 대상으로 하여 MEF<sub>50</sub> (중간

호기 유량)이 70% 이상인 군과 이하인 군으로 나누었고 각 군에 대해 기관지확장제 검사를 시행한 후 폐기능 검사의 변화량을 비교하였다. 이 연구에서  $MEF_{50}$ 이 낮은 군에서 유의한 기관지확장제 반응의 비율이 더 높았으며, 특히  $FEF_{25\sim75\%}$ 가 유의하게 상승하였다.  $FEV_1$ 의 변화량이 12% 이상인 천식으로 진단된 자들을 따로 모아 비교한 결과에서도  $FEF_{25\sim75\%}$ 가 유의하게 증가한 비율이 가장 높았으며,  $\Delta FEV_1\%$ 와  $\Delta FEF_{25\sim75\%}$ 는 유의한 양의 상관관계를 보였다( $r=0.472$ ,  $p<0.05$ ). 이 연구는 만성 호흡기 증상이 있으면서 정상 폐활량을 가진 사람에서 기관지확장제 반응 양성을 천식의 초기 상태라고 정의했다는 점에서 본 연구와 같은 맥락에 있으며,  $FEF_{25\sim75\%}$ 가 기도협착의 예민한 지표라는 이전의 주장을 뒷받침한다.

Ciprandi 등<sup>9</sup>은 천식의 위험인자인 알레르기성 비염환자들을 대상으로 한 연구에서, 환자의 2/3에서 기관지확장제 반응 양성( $\Delta FEV_1\% \geq 12\%$ )이었으며, 그 중 90% 이상이  $FEF_{25\sim75\%}$ 가 감소되어 있음을 발견하였다. 이 연구는 비염환자들을 대상으로 한 연구였지만, 대상환자가 기저 폐기능 검사가 정상이고 비특이적인 호흡기 증상만을 호소하는 환자일지라도 알레르기성 비염환자에서는 기관지확장제 반응 양성의 비율이 높다는 사실을 보여주었다.  $FEF_{25\sim75\%}$ 와 기관지 가역성의 연관성은 본 연구와 비슷한 결과를 나타내었으나 이 연구에서는 20대의 젊은 층만을 대상으로 하였다는 점에서 차이가 있었다.

이상의 연구들과 달리 Gelb 등<sup>17</sup>은  $FEV_1/FVC\%$ 가 75% 이상이면  $FEF_{25\sim75\%}$ 는 언제나 정상이라고 하였고, 이를 근거로  $FEF_{25\sim75\%}$ 는 기도이상의 예민한 지표가 아니며, 고령자에서 기도협착의 예측인자로서만 가능하다고 하였으며, Hansen 등<sup>18</sup>은 호기 시 기도협착 여부를 감별하는데 있어서  $FEF_{25\sim75\%}$ 가  $FEV_1/FVC$ 에 비해 변이성이 높으며 높은 위양성과 위음성을 가지고 있어 좋지 않은 지표라고 주장하였다. 그러나 이 연구들에서는 기관지확장제 반응 등의 기도 가역성에 대한 고려가 없었다는 점에서 다른 연구들과는 차이가 있었다. 이상과 같이  $FEF_{25\sim75\%}$ 에 대한 여러 연구에서는 일관된 결과를 보여주지 못하고 있는데 이는 알려진 바와 같이 재현성이 떨어지며 개인간의 차이가 크기 때문으로 생각되고 있어, 현재까지는  $FEF_{25\sim75\%}$ 를 모든 경우에 있어 기도협착을 반영하는 지표로 보기에 무리가 있다. 그렇다 하더라도, 기도협착을 반영하는 중요한 지표로 인정되고 있는  $FEV_1$ 의 기관지확장제 반응성에 감소된  $FEF_{25\sim75\%}$ 가 밀접하게 관련되어 있다는 점을 확인할 수 있었던 이번 연구는  $FEF_{25\sim75\%}$  자체로서 직접적

인 기도협착의 증거로 사용되기 보다는 기도가역성을 나타내는 지표로서 임상적 의미가 있음을 보여주었다고 할 수 있다.

본 연구에서는 BDR 양성군에서 연령이 많을수록 기관지확장제 반응성이 좋았던 것으로 확인되었는데 이는 노화가 진행함에 따라 기관지확장제에 대한 기도반응성이 감소한다는 일반적 사실과는 다른 결과이다. 노화에 따라 폐실질의 순응도와 말초 기도의 탄성반도는 감소하며 베타아드레날린 수용체에 대한 반응 또한 줄어든다. 천식 환자에서도 기도염증이 진행할수록 베타아드레날린 수용체의 발현이 줄어들게 되어 결국 기관지 확장제에 대한 기도 반응이 감소한다<sup>19,20</sup>. 따라서 이상과 같은 차이는 본 연구에서의 대상환자들이 비특이적인 호흡기 증상을 가진 경증환자들이었으며 전반적으로 유병기간이 짧았던 것 등과 관련되었을 가능성이 있으나 이에 대하여는 추가적인 연구가 필요하다.

이번 연구의 제한점은 첫째로 천식 의심 환자를 대상으로 하였으므로 여러 질환군의 환자가 포함되었을 가능성이 있다는 점이다. 또한 확인되지 않은 동반 질환이 연구 결과에 영향을 주었을 가능성도 배제할 수 없다. 둘째로 메타콜린 유발 검사 등의 기도 과반응성을 알아보는 다른 천식 진단방법과 병행하지 않았다는 점이다. 기도 과반응성을 확인할 수 있었다면 좀 더 정확한 진단이 될 수 있었을 것이고 또한 기관지확장제 반응검사와 기도 과반응성,  $FEF_{25\sim75\%}$  등의 상호간의 관계를 살펴볼 수 있었다면 좀 더 좋은 연구가 되었을 것이다. 이러한 본 연구의 제한점을 보완하고 천식환자 등으로 환자군을 좀 더 선별하여  $FEF_{25\sim75\%}$ 의 치료에 대한 반응 모니터링지표로서의 의의 등을 확인 해볼 수 있는 추가 연구가 이루어진다면 의미 있을 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Kaplan AG, Balter MS, Bell AD, Kim H, McIvor RA. Diagnosis of asthma in adults. CMAJ 2009;181:E210-20.
2. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, Minshall E, Bai TR, Hegele RG, et al. Inflammation of small airways in asthma. J Allergy Clin Immunol 1997;100:44-51.
3. Alberts WM, Ferris MC, Brooks SM, Goldman AL. The  $FEF_{25-75\%}$  and the clinical diagnosis of asthma. Ann Allergy 1994;73:221-5.
4. Loughheed MD, Lemièrre C, Dell SD, Ducharme FM, Fitzgerald JM, Leigh R, et al. Canadian Thoracic Society Asthma Management Continuum-2010 Consensus

- summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15-24.
5. Choi BW, Yoo KH, Jeong JW, Yoon HJ, Kim SH, Park YM, et al. Easy diagnosis of asthma: computer-assisted, symptom-based diagnosis. *J Korean Med Sci* 2007;22:832-8.
  6. McFadden ER Jr, Linden DA. A reduction in maximum mid-expiratory flow rate. A spirographic manifestation of small airway disease. *Am J Med* 1972;52:725-37.
  7. Jung SY, Lee ES, Lee YH, Moon HK. Evaluation of the severity in patients with bronchial asthma using FEF<sub>25-75%</sub>. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:916-21.
  8. Rhee KH, Kim JK, Kim JH, Lim DH, Son BK. Usefulness of FEF<sub>25-75%</sub> in methacholine bronchial provocation test in children with asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2005;15:408-14.
  9. Ciprandi G, Signori A, Tosca MA, Cirillo I. Bronchodilation test in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2011;66:694-8.
  10. Simon MR, Chinchilli VM, Phillips BR, Sorkness CA, Lemanske RF Jr, Szeffler SJ, et al. Forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity and FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity ratio in relation to clinical and physiological parameters in asthmatic children with normal FEV<sub>1</sub> values. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:527-34.e1-8.
  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.
  12. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948-68.
  13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2010. GINA; c2010 [cited 2011 Sep 14]. Available from: [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2010.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf).
  14. Sposato B, Mariotta S, Ricci A. When should a reversibility test be performed on patients with early stages of asthma and normal spirometry? *J Asthma* 2008;45:479-83.
  15. Scichilone N, Battaglia S, Olivieri D, Bellia V. The role of small airways in monitoring the response to asthma treatment: what is beyond FEV<sub>1</sub>? *Allergy* 2009;64:1563-9.
  16. Mariotta S, Sposato B, Ricci A, Bruno P, Aquilini M, Mannino F. Reversibility test in the early stages of bronchial asthma. *J Asthma* 2005;42:487-91.
  17. Gelb AF, Williams AJ, Zamel N. Spirometry. FEV<sub>1</sub> vs FEF<sub>25-75</sub> percent. *Chest* 1983;84:473-4.
  18. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Discriminating measures and normal values for expiratory obstruction. *Chest* 2006;129:369-77.
  19. Bellia V, Cibella F, Cuttitta G, Scichilone N, Mancuso G, Vignola AM, et al. Effect of age upon airway obstruction and reversibility in adult patients with asthma. *Chest* 1998;114:1336-42.
  20. Chotirmall SH, Watts M, Branagan P, Donegan CF, Moore A, McElvaney NG. Diagnosis and management of asthma in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:901-9.