

소아 천식 환자에서 호기산화질소 농도와 노력성중간호기유량과의 관계

임현욱,¹ 김은지,¹ 임창훈,¹ 박상희,¹ 정지태,^{1,2} 유 영^{1,2,3}

¹고려대학교 의과대학 소아과학교실, ²고려대학교 안암병원 천식환경보건센터, ³고려대학교 알레르기면역연구소

Relationships between fractional exhaled nitric oxide levels and FEF_{25%-75%} in children with asthma

Hyunwook Lim,¹ Eunji Kim,¹ Chang Hoon Lim,¹ Sang Hee Park,¹ Ji Tae Choung,^{1,2} Young Yoo^{1,2,3}

¹Department of Pediatrics, Korea University College of Medicine, Seoul; ²Environmental Health Center, Korea University Anam Hospital, Seoul; ³Allergy Immunology Center, Korea University, Seoul, Korea

Purpose: Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is considered an indirect marker of airway inflammation, and forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity (FEF_{25%-75%}) is widely used as a sensitive indicator of small airway obstruction in asthma. The aim of this study was to investigate relationships between FeNO and FEF_{25%-75%} in children with asthma.

Methods: A total of 118 children with asthma underwent spirometry and measurement of eosinophil markers. FeNO levels were measured, and skin prick tests to 13 common allergens were done. Study subjects were divided into 2 groups according to FEF_{25%-75%} values (group 1, normal FEF_{25%-75%} ≥ 65%pred, n = 90; group 2, impaired FEF_{25%-75%} < 65%pred, n = 28).

Results: The mean (± standard deviation, SD) age was not significantly different between groups 1 and 2 (10.3 ± 2.8 years vs. 11.1 ± 3.4 years), and the sex ratio was also not significantly different between 2 groups. The geometric mean (range of 1 SD) concentration of FeNO was significantly higher in group 2 than in group 1 (25.8 ppb [14.2–46.9 ppb] vs. 37.2 ppb [24.2–57.2 ppb], *P* = 0.008). A significant inverse correlation between FeNO and FEF_{25%-75%} was observed in group 2 (*r* = −0.493, *P* = 0.038), but not in group 1 (*r* = −0.037, *P* = 0.749) after adjustment for confounders, such as atopy, age, sex, weight, and height.

Conclusion: FeNO levels were higher in group of asthmatic children with impaired FEF_{25%-75%} level. FeNO levels were inversely correlated with FEF_{25%-75%} only in impaired small-airway obstruction group after adjustment for atopy. These results suggest that small-airway obstruction may relate more closely to airway inflammation in asthmatic children with impaired small-airway function. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:14-21)

Keywords: Asthma, Child, Spirometry, FeNO

서론

천식은 가역적인 기도 폐쇄, 기도 과민성 및 만성적인 기도 염증을 특징으로 하는 질환이다.¹ 만성적인 기도 염증은 크고 작은 기관지를 침범하여 광범위한 기도 폐쇄를 조장하고 천식의 특징적 현상인 반복되는 천명, 기침, 호흡곤란이나 가슴 답답함 등을 나타낸다.² 천식 환자에서 기도 폐쇄의 정도를 측정하기 위해 일반적으로

사용되는 폐활량검사는 1초간노력성호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁), 노력성폐활량(forced vital capacity)과 노력성중간호기유량(forced expiratory flow between 25% and 75%, FEF_{25%-75%}) 등이 있다. 1초간노력성호기량은 천식에서 기도 폐쇄가 있을 때 심한 정도를 나타낼 수 있으나, 주로 대기도의 폐쇄를 반영하고, 조절이 잘 되고 있는 천식 환자에서는 정상으로 나타나는 경우도 많아 소아 천식의 진단이나 중증도의 평가에는 제한적인 면

Correspondence to: Young Yoo <http://orcid.org/0000-0003-3354-6969>
Department of Pediatrics, Korea University Anam Hospital, 73 Incheon-ro, Seongbuk-gu, Seoul 02841, Korea
Tel: +82-2-920-5090, Fax: +82-2-922-7476, E-mail: yoolina@korea.ac.kr
• This study was supported in part by grants from the Environmental Health Center for Childhood Asthma (2014) and the Allergy Immunology Center, Korea University, Korea.
Received: June 22, 2015 Revised: August 24, 2015 Accepted: September 2, 2015

© 2016 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/>).

이 있다.³ 반면 노력성중간호기유량은 소기도 폐쇄를 시사하는 가장 예민한 지표라는 연구가 있고,⁴ 특히 증상이 없는 천식 환자에서도 기도 폐쇄 유무를 판단하는 정확한 지표로 알려져 있다.⁵

산화질소(nitric oxide)는 호흡기 상피세포에서 기원하는 내생적 전달자로 감염이나 염증이 있을 때 활성화된 산화질소 합성효소(inducible nitric oxide synthase)에 의해 만들어진다.⁶ 천식 환자에서 호기산화질소 농도(fractional exhaled nitric oxide)는 증가되어 있고⁷ 기도의 호산구성 염증을 잘 반영하여,^{8,9} 염증 정도를 판단하고 감지하는 좋은 방법으로 알려져 있다. 또한 호기산화질소 농도의 측정은 유도객담이나 기관지 폐포세척액 내의 염증 측정에 비해 비침습적이고 간단하여 소아 천식 환자의 기도 염증 측정을 위한 간접적인 방법으로 각광받고 있다.¹⁰

천식 환자에서 만성 염증과 기도 폐쇄와의 연관성을 연구하기 위해 소기도의 폐쇄를 좀 더 잘 반영하는 노력성중간호기유량과 호기산화질소 농도와의 관계를 알아보는 연구들이 있었으나 일부에서는 유의한 상관관계를 보이고 있고,¹¹⁻¹³ 다른 연구에서는 그렇지 않는 등¹⁴ 일관성 없는 결과를 보이고 있다.

이러한 이전 연구들은 기도 염증과 기도 폐쇄의 관계를 전체 천식 환자에서 알아보았으며 현재까지 대상자들을 소기도 폐쇄의 유무로 구분하여 비교한 연구는 아니었다. 이에 저자들은 소아 천식 환자에서 소기도 폐쇄의 간접 지표인 노력성중간호기유량과 기도 염증의 지표인 호기산화질소 농도와의 관계를 알아보고, 소기도 폐쇄의 유무에 따라 노력성중간호기유량과 기도 염증과의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 3월부터 2013년 11월까지 고려대학교 안암병원 소아알레르기 호흡기 클리닉에서 천식으로 진단받은 6-18세 환자 118명을 대상으로 하였다. National Asthma Education and Prevention Program 가이드라인에¹⁵ 따라 분류한 결과 경증 간헐성 천식 45명(38.1%), 경증 지속성 천식 37명(31.4%), 중등증 지속성 천식이 36명(30.5%)이었다. 피부단자시험을 시행한 105명의 대상자 중, 아토피는 85명(81.0%), 비아토피는 20명(19.0%)이었다. 천식의 진단은 반복적인 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함 등의 천식의 전형적인 증상을 보이면서 기관지확장제 투여 후 1초간노력성호기량이 12% 이상 증가하거나 메타콜린 유발시험에서 PC₂₀ (provocative concentration causing a 20% fall in FEV₁)가 16 mg/mL 미만인 경우로 정의하였다.¹⁶ 대상자들의 면밀한 의무기록 분석을 통해 폐쇄성 세기관지염이나 기관지폐 이행성증 등 기도 과민성을 보일 수 있는 만성 폐 질환자를 배제하였다. 대상자들은 증상이 없는 상태에서 검사를 진행하였고, 연구 한 달 이내에 급성 호흡기 감염이 있거나, 1주

일 이내에 흡입용 스테로이드, 류코트리엔 조절제 등을 사용한 경우 연구 대상에서 제외하였다.

2. 연구 방법

1) 대상군

본 연구에서는 노력성중간호기유량을 소기도 폐쇄 유무를 기준으로 각각 1군(normal FEF_{25%-75%} ≥ 65%pred)과 2군(impaired FEF_{25%-75%} < 65%pred)으로 나누어 두 군에서 호기산화질소 농도, 폐기능검사 수치와 호산구 지표 등을 비교하였다.¹⁷

2) 폐기능검사

폐기능검사는 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 지침¹⁸에 따라 폐기능 측정기(1022 digital spirometer, VIASYS, Palm Springs, CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 1초간노력성호기량, 노력성폐활량, 노력성중간호기유량을 측정하였고, 각각의 추정 정상치는 한 연구¹⁹를 참고하였다. 폐활량 측정의 정도 관리는 ATS/European Respiratory Society의 지침^{18,20}을 참고하여 시행하였다. 노력성폐활량과 1초간노력성호기량의 절대적 차이 값이 5% 미만인 경우 신뢰성 있는 값으로 인정하여 3회 측정치 중 최고치를 각각 선택하였다.

3) 호기산화질소 농도 측정

호기산화질소 농도의 측정은 미국흉부학회의 지침²¹에 따라 상용 측정기(NIOX Mino, Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다. 모든 대상자는 검사 2시간 전부터 양상추, 딸기, 라스베리, 당근, 시금치 및 콜라 등의 음식과 운동을 제한하였고 편안한 자세에서 검사를 진행하였다. 대상자들은 마우스피스를 물고 총 폐활량까지 들이쉬 후 50 mL/sec의 속도에 따라 불어 내었고, 호기중에 10-20 cmH₂O의 압력이 유지되게 하여 피검자의 구개법인두공이 닫히게 하여 비강 내 산화질소가 호기중에 섞이지 않게 하였으며 호기산화질소 농도의 측정값은 parts per billion (ppb)으로 표시하였다.

4) 혈액 호산구 지표 측정

대상자의 정맥혈을 채취하여 백혈구 수와 백혈구 감별 계산을 알아낸 후 호산구 수를 측정하였다. 호산구 양이온 단백 농도는 면역학적 검사 방법을 통해 대상자의 혈청을 항호산구 양이온 단백질 결합 브롬화시안 활성 스폰지 매트릭스(anti-eosinophil cationic protein [ECP]-binding cyanogen bromide-activated cellulose spongelike matrix)가 들어 있는 ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden)에 넣고 검체 내 호산구 양이온 단백질과 항원 항체 면역반응을 일으키게 한 후, 이를 항호산구 양이온 단백질 효소 결합체(anti-ECP enzyme conjugate)와 기질과의 반응을 이용해 농도를

정량화하였다.²²

5) 피부단자시험

피부단자시험은 대상자의 전완전부에 13종의 주요 흡입 항원 (*Dermatopagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria*, *Aspergillus*, cockroach, cat, dog, oak, alder, ragweed, mugwort, rye grass, hazel)과 양성 대조액(히스타민) 및 음성 대조액(생리 식염수)을 한방울씩 떨어뜨린 후 26게이지 바늘을 상피 깊이까지 찔러 검사액이 도달하도록 하였다. 이후 검사액을 서로 섞이지 않게 닦아 내고, 15분이 지난 뒤 팽진을 관찰하였다. 팽진의 최장축과 최장축의 수직이등분선의 길이를 측정하여 평균 직경을 기록하였다. 각 항원에 대해 팽진의 평균 직경이 3 mm 이상이면서 동시에 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 판정하였고, 한 개 이상의 항원에 대해 양성반응을 보이는 경우를 아토피로 정의하였다.

6) 통계 분석

두 군 간의 연속변수의 평균 비교는 *t*-test를 이용하였고, 결과값은 평균 ± 표준편차로 표시하였다. 호산구 분율, 호산구 양이온 단백, 호기산화질소 농도는 정규분포를 따르지 않아 자연 로그를 취한 다음 기하 평균(1표준편차의 범위)값으로 나타내었다. 두 군에서 성별, 아토피 유무 등 빈도 분석은 chi-square 검사를 시행하였다. 호기산화질소 농도와 폐기능검사 수치와의 상관관계는 편상관관계를 이용하여 교란변수(아토피 유무, 성별, 나이, 몸무게, 키)를 통제하여 분석하였다. 통계는 IBM SPSS Statistics ver. 22.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였고 *P*-value가 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상자의 특성 및 폐기능검사 결과

대상자 총 118명 중 남아가 77명(65.3%)이었고, 연령(평균 ± 표준편차)은 10.5 ± 2.9세였으며, 피부단자시험을 시행한 105명 중에서 아토피는 85명(80.9%)이었다. 폐기능검사 결과 1초간노력성호기량 예측치의 평균 ± 표준편차는 88.3% ± 15.3%, 노력성폐활량 예측치의 평균 ± 표준편차는 95.5% ± 14.5%, 1초간호기유량/노력성폐활량의 평균 ± 표준편차는 84.9% ± 14.5% 그리고 노력성중간호기유량 예측치의 평균 ± 표준편차는 85.7% ± 27.0%였다.

1군(normal FEF_{25%-75%} ≥ 65%pred)과 2군(impaired FEF_{25%-75%} < 65%pred)에서 나이(평균 ± 표준편차) (1군, 10.3 ± 2.8세; 2군, 11.1 ± 3.4세; *P* = 0.229), 남아의 비율(1군, 64.4%; 2군, 67.9%; *P* = 0.823) 및 아토피 빈도는(1군, 79.3%; 2군, 86.9%; *P* = 0.553) 차이가 없었다. 1군에서 천식 중증도는 경증 간헐성이 36명(41.1%), 경증 지속성이 28명(30%), 중등증 지속성은 26명(28.9%), 중증 지속성 천식은 0명

Table 1. Clinical characteristics in children with asthma

Characteristic	Group 1 (n=90)	Group 2 (n=28)	Total (n=118)	<i>P</i> -value
Age (yr)	10.3±2.8	11.1±3.4	10.5±2.9	0.229
Boys	58 (64.4)	19 (67.9)	77 (65.3)	0.823
Atopy	65 (79.3)	20 (86.9)	85 (80.9)	0.553
Body mass index (kg/m ²)	19.4±3.9	20.8±3.9	19.7±3.9	0.108
FEV ₁ %pred	93.6±10.6	71.2±15.9	88.3±15.3	<0.001
FVC %pred	97.7±12.1	88.2±18.9	95.5±14.5	0.017
FEV ₁ /FVC	88.2±4.9	74.5±8.2	84.9±14.5	<0.001
FEF _{25%-75%} %pred	97.5±17.7	47.8±13.4	85.7±27.0	<0.001
Eosinophil (%)	3.6 (1.3–9.8)	4.2 (2.5–7.3)	3.7 (1.5–9.3)	0.783
ECP (μg/L)	17.6 (5.9–52.0)	17.2 (7.6–39.4)	17.5 (6.3–48.8)	0.320
FeNO (ppb)	25.8 (14.2–46.9)	37.2 (24.2–57.2)	28.2 (15.7–50.4)	0.006

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

Group 1, normal FEF_{25%-75%} group (FEF_{25%-75%} ≥ 65%pred); group 2, impaired FEF_{25%-75%} group (FEF_{25%-75%} < 65%pred); FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity; ECP, eosinophil cationic protein; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

(0.0%)이었고, 2군에서는 각각 9명(35.7%), 9명(21.4%), 10명(42.9%), 0명(0.0%)으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다(*P* = 0.413).

두 군에서 1초간노력성호기량 예측치의 평균 ± 표준편차(1군, 93.6% ± 10.6%; 2군, 71.2% ± 15.9%; *P* < 0.001), 노력성폐활량 예측치의 평균 ± 표준편차(1군, 97.7% ± 12.1%; 2군, 88.2% ± 18.9%; *P* = 0.017), 1초간노력성호기유량/노력성폐활량의 평균 ± 표준편차(1군, 88.2% ± 4.9%; 2군, 74.5% ± 8.2%; *P* < 0.001), 노력성중간호기유량 예측치의 평균 ± 표준편차(1군, 97.5% ± 17.7%; 2군, 47.8% ± 13.4%; *P* < 0.001)는 모두 2군에서 유의하게 낮았다. 호기산화질소 농도의 기하평균(1표준편차의 범위)은 2군에서 37.2 ppb (24.2–57.2 ppb)으로 1군의 25.8 ppb (14.2–46.9 ppb)보다 유의하게 높았다(*P* = 0.006) (Table 1).

대상자를 정상 1초간노력성호기량군(FEV₁ %pred, ≥ 80%)과 비정상 1초간노력성호기량군(FEV₁ %pred, < 80%)으로 나누어 분석한 결과 1군에서 호기산화질소 농도(기하평균[1표준편차의 범위])는 각각 25.4 ppb (14.0–46.2 ppb)와 32.2 ppb (18.7–55.5 ppb)로 유의한 차이가 없었고(*P* = 0.277), 2군에서도 각각 37.9 ppb (27.2–52.8 ppb)와 37.0 ppb (23.2–59.0 ppb)로 유의한 차이가 없었다(*P* = 0.878).

2. 전체 대상자에서 호기산화질소 농도와 폐기능 및 호산구 지표와의 관계

전체 대상자에서 호기산화질소 농도는 노력성중간호기유량 예측치(*r* = -0.211, *P* = 0.035)와 유의한 음의 상관관계가 있으나, 1초간노력성호기량 예측치(*r* = -0.144, *P* = 0.154)와는 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 1). 호기산화질소 농도는 호산구 분율(*r* = 0.342,

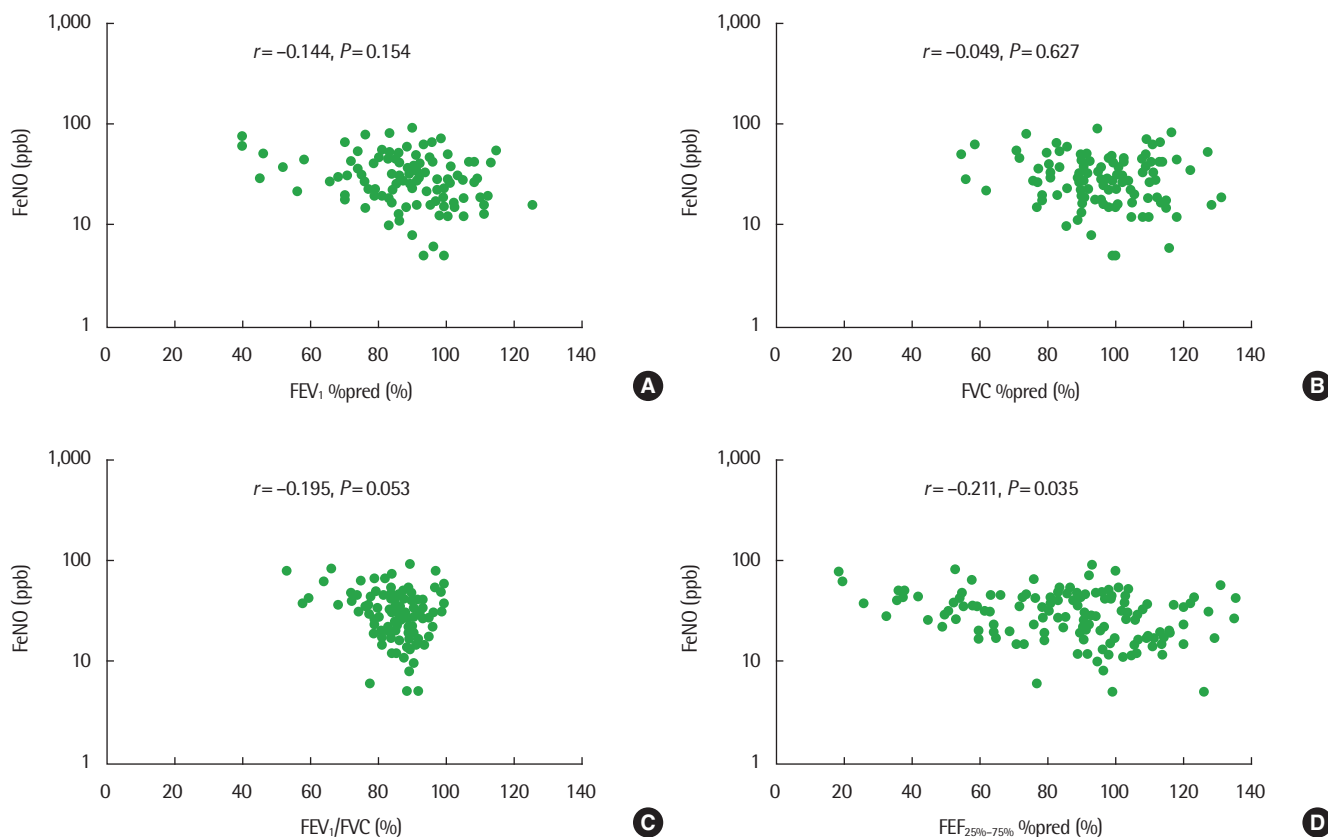


Fig. 1. FeNO values do not correlate with FEV₁ %pred ($r = -0.144$, $P = 0.154$; A), FVC %pred ($r = -0.049$, $P = 0.627$; B) and FEV₁/FVC ($r = -0.195$, $P = 0.053$; C), but show significantly inverse correlation with FEF_{25%-75%} %pred ($r = -0.211$, $P = 0.035$; D) in total asthmatic children. FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity.

$P < 0.001$) 및 호산구 양이온 단백 농도와($r = 0.200$, $P = 0.033$) 모두 유의한 양의 상관관계를 보였다.

3. 1군에서 호기산화질소 농도와 폐기능 및 호산구 지표와의 관계

1군에서 호기산화질소 농도는 1초간노력성호기량예측치($r = -0.018$, $P = 0.878$) 및 노력성중간호기유량 예측치($r = -0.037$, $P = 0.749$)와 유의한 상관관계가 없었다(Fig. 2). 호기산화질소 농도는 호산구 분율($r = 0.398$, $P < 0.001$) 및 호산구 양이온 단백 농도와($r = 0.240$, $P = 0.026$) 유의한 양의 상관관계를 보였다.

4. 2군에서 호기산화질소 농도와 폐기능 및 호산구 지표와의 관계

2군에서 호기산화질소 농도는 1초간노력성호기량/노력성폐활량($r = -0.566$, $P = 0.014$) 및 노력성중간호기유량 예측치와 유의한 음의 상관관계를 보였다($r = -0.493$, $P = 0.038$) (Fig. 3). 호기산화질소 농도는 호산구 분율($r = 0.207$, $P = 0.301$) 및 호산구 양이온 단백($r = 0.231$, $P = 0.236$)과 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

5. 아토피 유무에 따른 호기산화질소 농도와 폐기능 및 호산구 지표와의 관계

아토피군과 비아토피군에서 나이의 평균 \pm 표준편차는 1군과 2군에서 각각 10.7 ± 2.8 세와 10.0 ± 2.9 세($P = 0.338$), 남아의 비율은 67.0%와 50.0% ($P = 0.154$), 신체비만지수의 평균 \pm 표준편차는 19.8 ± 3.7 kg/m²와 19.6 ± 4.8 kg/m² ($P = 0.843$)으로 두 군 간에 유의한 차이는 없었다.

아토피군과 비아토피군에서의 호산구 분율의 기하평균(1표준편차의 범위)은 2.4% (2.3%–2.5%)와 1.5% (1.4%–1.6%) ($P = 0.001$), 호산구 양이온 단백 농도의 기하평균(1표준편차의 범위)은 20.6 μ g/L (8.3–51.1 μ g/L)와 7.9 μ g/L (2.7–23.5 μ g/L) ($P < 0.001$), 호기산화질소 농도의 기하평균(1표준편차의 범위)은 31.7 ppb (20.1–49.9 ppb)와 17.8 ppb (8.7–36.4 ppb) ($P = 0.003$)로 유의하게 아토피군에서 높았다(Table 2). 아토피군에서 호기산화질소 농도는 호산구 분율이나($r = 0.459$, $P < 0.001$) 호산구 양이온 단백 농도와($r = 0.382$, $P < 0.001$) 유의한 양의 상관관계를 보였고 비아토피군에서 호기산화질소 농도는 호산구 분율과 유의한 양의 상관관계를 보였다($r = 0.549$, $P = 0.015$).

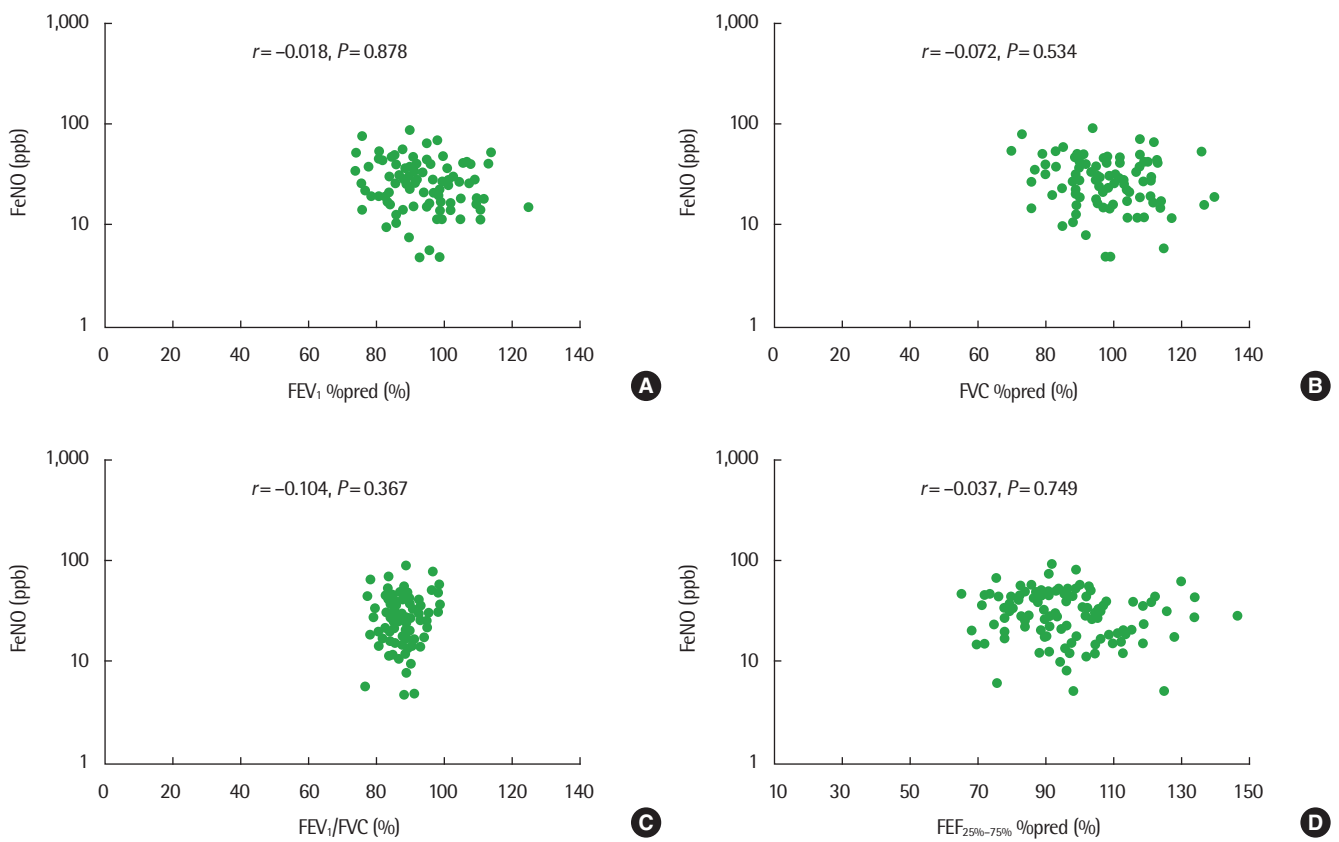


Fig. 2. FeNO values show significant correlation with neither FEV₁ %pred ($r = -0.018$, $P = 0.878$; A), FVC %pred ($r = -0.072$, $P = 0.534$; B), FEV₁/FVC ($r = -0.104$, $P = 0.367$; C) nor FEF_{25%-75%} %pred ($r = -0.037$, $P = 0.749$; D) in children with group 1 (normal FEF_{25%-75%}, $\geq 65\%$ pred). FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity.

1군과 2군을 각각 아토피 유무별로 나누어 호기산화질소 농도의 평균을 비교한 결과 1군에서는 아토피군이 30.3 ppb (19.0–47.4 ppb)으로, 비아토피군의 16.2 ppb (8.1–32.3 ppb)보다 유의하게 높았으나($P = 0.002$), 2군에서는 아토피군 36.4 ppb (24.5–54.2 ppb)와 비아토피군 35.8 ppb (24.5–52.4 ppb) 사이에 유의한 차이는 없었다($P = 0.942$).

고 찰

본 연구의 결과 호기산화질소 농도가 노력성중간호기유량 예측치가 낮은 2군에서 1군보다 유의하게 높게 나타났다. 아토피 유무, 성별, 나이, 몸무게, 키 등의 영향 인자 보정 후 전체 대상자의 호기산화질소 농도는 노력성중간호기유량 예측치와 유의한 음의 상관관계를 보였다. 호기산화질소 농도가 1군에서는 모든 폐활량검사 항목들과 유의한 상관관계가 없었던 반면, 2군에서는 1초간노력성호기량/노력성폐활량, 노력성중간호기유량 예측치와 유의한 음의 상관관계를 보였다.

전체 대상자에서 호기산화질소 농도와 노력성중간호기유량 예

측치는 유의하게 음의 상관관계를 보여, 과거 연구들과^{11,17} 비슷한 결과를 보였다. 한편 천식 환자 80명을 대상으로 시행한 과거 연구¹⁰에서는 호기산화질소 농도가 1초간노력성호기량, 1초간노력성호기량/노력성폐활량 예측치와 상관관계를 보이지 않았고, 아토피 천식 환자 450명을 대상으로 시행한 또 다른 연구¹³에서도 호기산화질소 농도는 1초간노력성호기량 예측치, 노력성폐활량 예측치, 1초간노력성호기량/노력성폐활량, 노력성중간호기유량 예측치 모두와 유의한 상관관계를 보이지 않았다. 이와 같이 호기산화질소 농도와 폐기능검사 항목과의 관계가 연구에 따라 차이를 보이는 이유는 폐기능검사 결과가 상대적으로 성인 천식 환자에 비해 소아 천식 환자에서 재현성이 떨어지고, 중증 지속성 소아 천식 환자에서도 1초간노력성호기량은 비교적 정상 범위를 보일 수 있어³ 기도 폐쇄를 덜 예민하게 반영하기 때문으로 볼 수 있다. 또한 각 연구별로 대상 환자들의 천식 중증도와 스테로이드 흡입 치료의 기간에 차이가 있으며, 폐기능검사는 오랜 기간 진행되었던 만성 염증에 의한 기도 폐쇄를 반영하는 생리적 지표인 반면²³ 호기산화질소 농도는 측정 당시의 호산구 염증 정도를 나타내는 지표이다.²⁴ 따라서 두 지표가 천식의 서로 다른 면을 반영한다는 점에서 한 시점에서

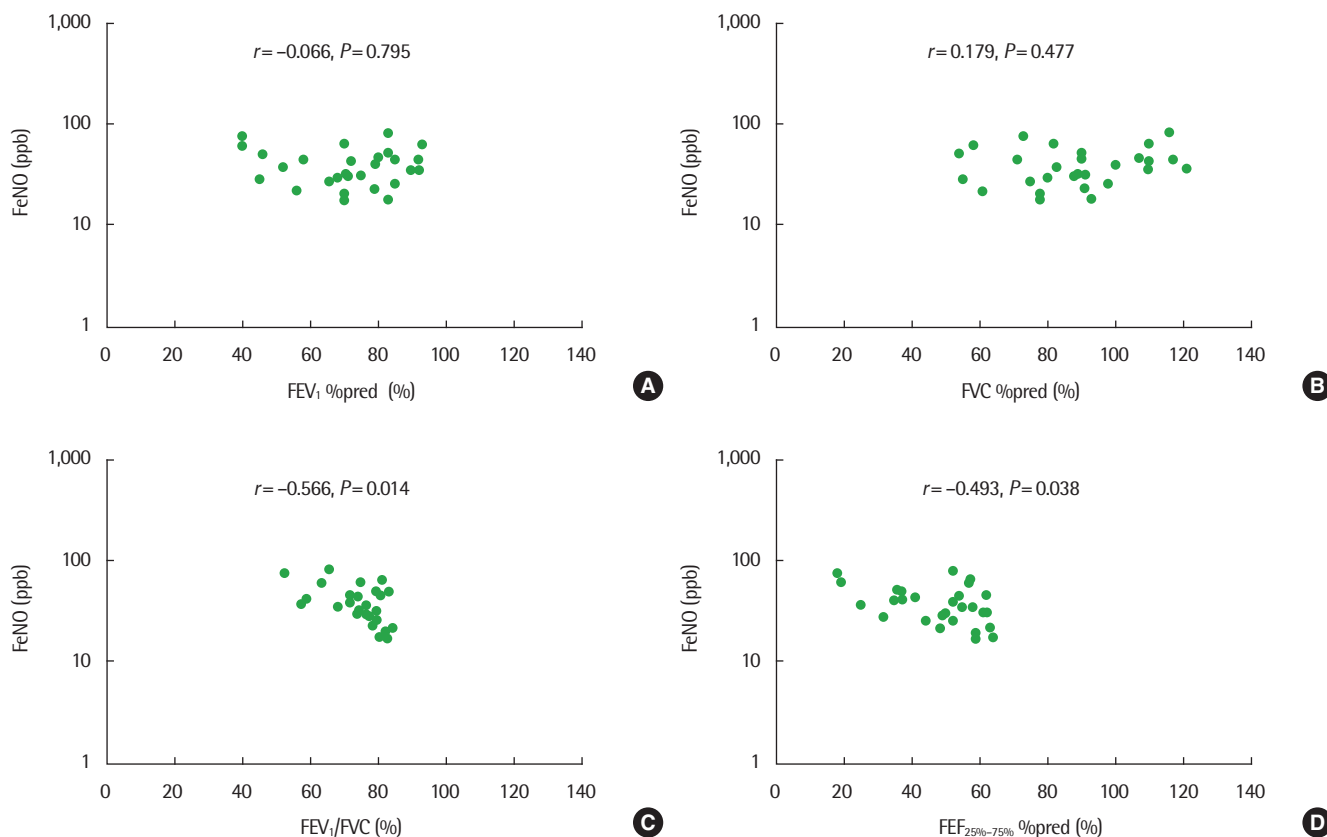


Fig. 3. FeNO values do not correlate with FEV₁ %pred ($r = -0.066$, $P = 0.795$; A) or FVC %pred ($r = 0.179$, $P = 0.477$; B), but show significant inverse correlation with FEV₁/FVC ($r = -0.566$, $P = 0.014$; C), and FEF_{25%-75%} %pred ($r = -0.493$, $P = 0.038$; D) in children with group 2 (impaired FEF_{25%-75%}, $< 65\%$ pred). FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity.

Table 2. Comparison of clinical characteristics between atopy and nonatopy group

Characteristic	Atopy group (n=85)	Nonatopy group (n=20)	P-value
Age (yr)	10.7±2.8	10.0±2.9	0.338
Boys	55 (67.0)	10 (50.0)	0.154
Body mass index (kg/m ²)	19.8±3.7	19.6±4.8	0.843
FEV ₁ %pred	88.0±14.8	90.9±12.8	0.432
FVC %pred	95.5±14.5	98.0±13.3	0.500
FEV ₁ /FVC	94.8±7.7	85.3±8.6	0.821
FEF _{25%-75%} %pred	85.1±27.1	88.8±22.3	0.575
Eosinophil (%)	2.4 (2.25–2.47)	1.5 (1.36–1.57)	0.001
ECP (μg/L)	20.6 (8.3–51.1)	7.9 (2.7–23.5)	<0.001
FeNO (ppb)	31.7 (20.1–49.9)	17.8 (8.7–36.4)	0.003

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

FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEF_{25%-75%}, forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity; ECP, eosinophil cationic protein; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

의 호기산화질소 농도 측정이 만성적인 폐기능의 생리적 변화를 직접적으로 설명하기에는 한계가 있다.

본 연구에서 소아 천식 환자의 폐기능 지표 중 노력성중간호기유

량 예측치를 65% 기준으로 이상을 1군, 미만을 2군으로 나누어 비교한 결과 2군에서 유의하게 더 높은 호기산화질소를 보였으나, 정상과 비정상 1초간노력성호기량으로 비교한 결과 두 군에서 호기산화질소 농도의 유의한 차이가 없어서 호기산화질소 농도가 대기도 폐쇄보다는 소기도 폐쇄와 더욱 밀접한 관련이 있는 것으로 생각된다.

1군에서 호기산화질소 농도는 1초간노력성호기량과 유의한 음의 상관관계를 보였던 반면, 다른 폐활량검사 항목들과는 유의한 상관관계를 보이지 않았고, 2군에서는 호기산화질소가 1초간노력성호기량/노력성폐활량, 노력성중간호기유량과 유의한 음의 상관관계를 보였다. 아토피 등의 교란 변수를 보정 후에도 2군에서 호기산화질소가 노력성중간호기유량과 유의한 음의 관계를 보였고, 2군을 아토피 유무별로 나눈 후 호기산화질소 농도를 비교한 결과 유의한 차이가 없었다. 따라서 나이, 몸무게, 키, 성별과 더불어 아토피 유무는 호기산화질소 농도와 노력성중간호기유량의 상관관계에 끼치는 영향은 유의하지 않았다.

아토피성 천식 환자에서 유의하게 비아토피성 천식 환자보다 호산구 분율, 호산구 양이온 단백이 높았고, 호기산화질소 농도도 마

찬가지로 아토피성 천식 환자에서 높은 결과는 이전 연구들^{25,26}과 비슷하다. 호기산화질소는 호산구 분율, 호산구 양이온 단백과 관련이 있어 호산구성 염증반응의 정도를 잘 반영하기 때문에²⁷ 아토피성 천식 환자에서 호기산화질소 농도가 더 높은 것이 설명된다.

이번 연구의 한계점은 노력성 중간호기유량이 소기도 폐쇄를 정량적으로 측정하는 직접적인 지표가 아닌 간접적인 지표라는 점과, 소기도의 호기산화질소 농도를 직접 측정하지 못하였기 때문에 대기도의 호기산화질소가 섞여있을 가능성을 배제할 수 없다는 점이다. 호기산화질소 농도는 측정 시 호기속도와 반비례하여 호기속도가 빠를수록 폐포의 호기산화질소 농도를 반영하고 호기속도가 느릴수록 대기도 내의 호기산화질소 농도를 반영하는 것으로 알려져 있다.²⁸ 본 연구에서 호기산화질소 농도 측정 시 소기도의 호기산화질소 반영을 위해 호기 속도를 증가시켜 볼 수 있었지만, 재현성이 가장 좋다고 알려진 속도²⁹로 검사를 진행하였다.

호기산화질소 농도와 폐기능검사 수치는 서로의 종속관계로 정의할 수 없는 천식의 독립적인 특징을 나타내는 지표이기 때문에 두 지표들의 직접적인 연관성을 정량적으로 분석하지 못하였다. 천식 조절 단계나 중증도에 따른 분석이 안된 점도 추가적인 한계점으로 생각된다. 따라서 두 지표 간의 직접적인 연관성은 추가적인 연구가 필요하다.

이번 연구의 대상자는 대부분 흡입용 스테로이드나 류코트리엔 조절제로 치료받다가 검사 1주일 전에 치료를 중단하였다. 이는 기도 내에 염증은 해소시킬 수 있으나 기도 폐쇄 등의 축적된 생리적인 변화를 완전히 정상화시키는 데는 제한적이다. 따라서 추후 연구에서는 천식 조절제 치료를 한번도 받지 않은 환자군을 대상으로 호기산화질소 농도와 폐기능검사 수치 간의 관계를 알아보고, 천식의 중증도 및 조절 정도에 따른 분석을 곁들인다면 보다 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것이다.

결론적으로 소아 천식 환자에서 소기도 폐쇄가 있는 군이 호기산화질소 농도가 더 높게 나타났고, 소기도 폐쇄가 있는 군에서 호기산화질소 농도와 노력성중간호기유량은 아토피 유무, 키, 몸무게와 성별 등의 영향 인자를 보정 후에도 유의한 음의 상관관계를 보였다. 이는 소기도 폐쇄가 있는 소아 천식 환자에서 소기도 폐쇄가 기도 염증의 간접 지표인 호기산화질소 농도와 더욱 밀접한 관계가 있음을 시사한다.

REFERENCES

1. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. Bethesda, Maryland 20892. Publication no. 92-3091, March 1992. *Eur Respir J* 1992;5:601-41.
2. Pyun BY. Guideline for the management of childhood asthma. *J Korean Pediatr Soc* 2001;44:727-31.
3. Bacharier LB, Strunk RC, Mauger D, White D, Lemanske RF Jr, Sorkness CA. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:426-32.
4. 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.
5. Gibb ER, Thyne SM, Kaplan DN, Ly NP. Asthma, FEF₂₅₋₇₅, and hospitalizations in children. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol* 2013;26:115-21.
6. Barnes PJ, Liew FY. Nitric oxide and asthmatic inflammation. *Immunol Today* 1995;16:128-30.
7. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
8. Jatakanon A, Lim S, Kharitonov SA, Chung KF, Barnes PJ. Correlation between exhaled nitric oxide, sputum eosinophils, and methacholine responsiveness in patients with mild asthma. *Thorax* 1998;53:91-5.
9. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391-5.
10. Ko HS, Chung SH, Choi YS, Choi SH, Rha YH. Relationship between exhaled nitric oxide and pulmonary function test in children with asthma. *Korean J Pediatr* 2008;51:181-7.
11. Choi BS, Jee HM, Park YH, Kim KW, Sohn MH, Kim KE. Relationship between exhaled nitric oxide concentration and pulmonary function/airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:291-9.
12. Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:385-92.
13. Steerenberg PA, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. Relationship between exhaled NO, respiratory symptoms, lung function, bronchial hyperresponsiveness, and blood eosinophilia in school children. *Thorax* 2003;58:242-5.
14. Kim JO, Woo SI, Hahn YS. Relevance of exhaled nitric oxide levels to asthma control test scores and spirometry values in children with atopic asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2011;21:24-31.
15. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120(5 Suppl):S94-138.
16. Cockcroft DW. Bronchoprovocation methods: direct challenges. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;24:19-26.
17. Ciprandi G, Tosca MA, Cirillo I, Lionetti E, Leonardi S, Miraglia Del Giudice M, et al. Impaired FEF₂₅₋₇₅ may predict high exhaled nitric oxide values in children with allergic rhinitis and/or asthma. *J Biol Regul Homeost Agents* 2012;26(1 Suppl):S27-33.
18. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
19. Park CH, Kim HB, Jung YH, Lee E, Yang SI, Seo JH, et al. Predicted normal values of pulmonary function tests in normal Korean children. *Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:187-93.
20. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
21. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:602-15.
22. Johansson SG, Yman L. In vitro assays for immunoglobulin E. Method-

- ology, indications, and interpretation. *Clin Rev Allergy* 1988;6:93-139.
23. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedulla M, Capristo C, Decimo F, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004;41:759-65.
24. Covar RA, Szefer SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469-75.
25. Sampson AP. The role of eosinophils and neutrophils in inflammation. *Clin Exp Allergy* 2000;30 Suppl 1:22-7.
26. Prasad A, Langford B, Stradling JR, Ho LP. Exhaled nitric oxide as a screening tool for asthma in school children. *Respir Med* 2006;100:167-73.
27. Joseph-Bowen J, de Klerk N, Holt PG, Sly PD. Relationship of asthma, atopy, and bronchial responsiveness to serum eosinophil cationic proteins in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1040-5.
28. Paredi P, Kharitonov SA, Meah S, Barnes PJ, Usmani OS. A novel approach to partition central and peripheral airway nitric oxide. *Chest* 2014;145:113-9.
29. Pedroletti C, Zetterquist W, Nordvall L, Alving K. Evaluation of exhaled nitric oxide in schoolchildren at different exhalation flow rates. *Pediatr Res* 2002;52:393-8.