

소아 천식의 진단에서 호기산화질소와 메타콜린 및 adenosine-5'-monophosphate 기관지유발시험의 비교

윤지선,¹ 박준성,¹ 조현주,¹ 이 은,¹ 양송이,² 홍수중,¹ 유진호¹

¹울산대학교 의과대학 서울아산병원 소아청소년과 소아천식아토피센터, ²한림대학교 의과대학 한림대학교 성심병원 소아청소년과

Comparison between exhaled nitric oxide and bronchial challenge with methacholine or adenosine-5'-monophosphate in the diagnosis of childhood asthma

Jisun Yoon,¹ Jun-Sung Park,¹ Hyun-Ju Cho,¹ Eun Lee,¹ Song-I Yang,² Soo-Jong Hong,¹ Jinho Yu¹

¹Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul; ²Department of Pediatrics, Hallym University Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Anyang, Korea

Purpose: Asthma is a chronic airway inflammatory disease characterized by bronchial hyperresponsiveness and reversible airway obstruction. Bronchial challenge with methacholine or adenosine-5'-monophosphate (AMP) has been used to diagnose asthma. Recently, measurement of exhaled nitric oxide (eNO) can also be used for the diagnosis of asthma. The aim of this study was to compare the diagnostic value for asthma between challenge with methacholine or AMP and eNO in children with chronic nonspecific respiratory symptoms.

Methods: One hundred thirty-three children who have chronic nonspecific respiratory symptoms were enrolled. Bronchial challenge with methacholine and AMP were performed, and eNO was measured in all subjects. Subjects were defined as asthma based on the clinical symptoms and bronchodilator response during follow-up of at least 3 months after test.

Results: Thirty-three subjects (34%) were finally diagnosed as asthma among 97 patients after 3-month follow-up. The area under the receiver operating characteristic curves for the diagnosis of asthma were 0.903 (95% confidence interval [CI], 0.838–0.969; $P < 0.001$) for methacholine challenge, 0.867 (95% CI, 0.783–0.950; $P < 0.001$) for AMP challenge, and 0.588 (95% CI, 0.467–0.709, $P = 0.156$) for eNO measurement. The cutoff values of these tests were methacholine PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second) 12.0 mg/mL (sensitivity, 87.9%; specificity, 82.8%), AMP PC₂₀ 566.2 mg/mL (sensitivity, 84.8%; specificity, 85.9%), and eNO 18.5 ppb (sensitivity, 45.5%; specificity, 71.9%).

Conclusion: Measurement of eNO may be inferior to challenge with methacholine and AMP for the diagnosis of asthma in children. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:100-106)

Keywords: Asthma, Child, Nitric oxide, Bronchial challenge tests

서론

천식은 기관지과민성, 가역적 기도 폐쇄를 특징으로 하는 만성 염증성 기도 질환이다. 천식의 진단에 사용하는 기관지유발시험에는 메타콜린, 히스타민과 같은 기관지 평활근을 직접 자극하는 방법과 비만 세포를 경유하여 간접 자극하는 adenosine 5'-mono-

phosphate (AMP)를 이용하는 방법, 운동유발검사, 만니톨검사 등이 있다.^{1,2} AMP PC₂₀ (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in forced expiratory volume in one second [FEV₁] decrease)은 메타콜린 PC₂₀보다 기관지 염증과 더 관련이 있는 것으로 알려져 있다.³⁻⁵ 위와 같은 기관지유발시험은 천식의 특징인 기관지과민성을 객관적으로 보여줄 수 있는 장점이 있는 반면,

Correspondence to: Jinho Yu <http://orcid.org/0000-0002-1226-8077>
Department of Pediatrics, Childhood Asthma Atopy Center, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3922, Fax: +82-2-473-3725, E-mail: jyu3922@gmail.com
Received: July 16, 2015 Revised: September 9, 2015 Accepted: September 25, 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/>).

여러 단계의 농도를 흡입하는 과정이 반복되므로 30-40분의 시간이 소요되고, 검사 도중 기관지 수축에 의한 기도 폐쇄의 위험성이 존재한다.^{6,7}

호기산화질소 측정은 그 수치가 호산구성 기관지 염증을 반영하는 것으로 잘 알려져 있고,⁸⁻¹⁰ 기관지유발시험보다 방법이 쉽고, 간편하며 반복적으로 검사가 가능한 장점이 있어 천식의 중증도 및 항염증 치료의 정도를 평가하는 지표로 쓰인다.⁸⁻¹⁰ 그 뿐만 아니라, 폐활량계에 의한 기도 폐쇄 정도, 기관지확장제에 의한 기도 가역성, 기관지유발검사에 의한 기관지과민성을 평가하는 다른 진단 방법과 비교하여 호기산화질소 측정으로 천식을 진단하기 위한 cutoff 수치를 제시하려는 노력이 있었고, cutoff 수치는 연구 대상과 방법에 따라 다양하게 제시되고 있으나, 아직까지 그 값이 확정되지 못하고 있다.¹⁰⁻¹³ 기침, 천명, 호흡곤란 등의 천식의 가능성을 시사하는 비특이적 호흡기 증상이 3개월 이상 지속된 150명의 학동기 소아를 대상으로 한 연구에서 천식 진단의 기준으로 호기산화질소의 cutoff 수치를 19 ppb를 제시하였고, 이때 민감도, 특이도는 각각 80%, 92%로 보고하였다.¹¹

그러나 호기산화질소는 검사 중 호기 속도에 따라 그 결과가 유동적일 수 있고, 바이러스 감염, 천식 외 다른 아토피 질환, 비부비동염, 기관지확장증 및 만성 폐 질환에서도 비특이적으로 높게 측정될 수 있다.^{7,10} 본 연구의 목적은 만성 비특이적 호흡기 증상을 주소로 내원한 대상자들에서 소아 천식을 진단하는 데 있어 호기산화질소 검사의 진단적 가치를 메타콜린과 AMP를 이용한 기관지유발시험과 비교하는 것이다.

대상 및 방법

1. 연구 시기 및 대상

2010년 10월부터 2014년 11월까지 1개월 이상의 기침, 천명, 호흡곤란, 가슴 답답함 등의 만성 호흡기 증상을 주소로 서울아산병원 소아천식아토피센터를 방문한 133명의 소아를 대상으로 폐기능검사, 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험을 시행하였고, 호기산화질소를 측정하였다. 기존에 천식을 진단 받거나 치료 중인 대상자는 연구에 포함시키지 않았고, 대상 환자들은 과거력상 기관지 폐이형성증, 기관지확장증, 폐쇄성 세기관지염(bronchiolitis obliterans), 선천성 심 질환, 면역 결핍 질환, 악성 종양, 발달 장애가 없었다.

이후 맹검(blind) 연구는 아니었으나, 전향적으로 적어도 3개월 이상 추적 관찰하여, 임상적으로 반복적인 천명, 호흡곤란, 또는 기침을 호소하고, 폐기능검사 시 기관지확장제에 의해 FEV₁이 12% 이상 증가하거나 임상 증상이 호전되는 경우를 천식으로 진단하였다. 36명의 대상자는 3개월까지 추적되지 않고 중간에 탈락하였다. 최종적으로 천식으로 진단된 대상자는 33명, 비천식군은 64명이었따(Fig. 1). 이 중 천식으로 진단된 대상자는 추적 관찰하면서 Na-

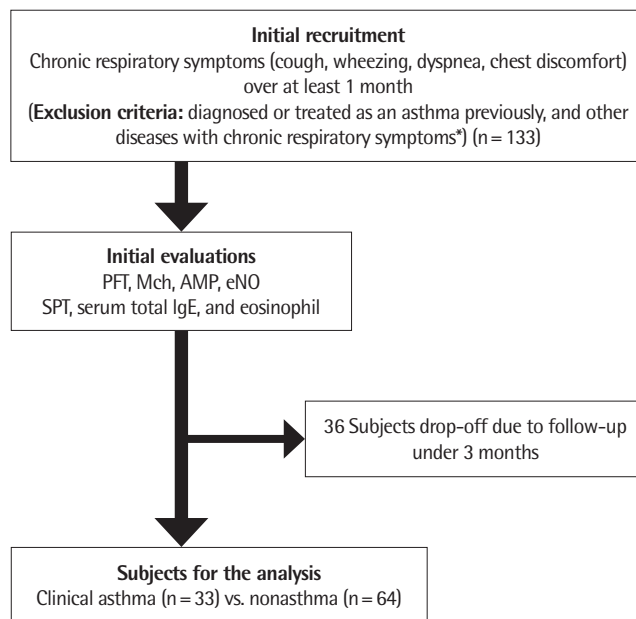


Fig. 1. Recruitment and follow-up of study subjects. PFT, pulmonary function test; Mch, methacholine; AMP, adenosine 5'-monophosphate; eNO, exhaled nitric oxide; SPT, skin prick test. *Bronchopulmonary dysplasia, bronchiolitis obliterans, congenital heart disease.

tional Asthma Education and Prevention Program의 Expert Panel Report 3 guideline에 따라 치료를 하였다.¹⁴

본 연구는 사전에 부모나 보호자에게 조사 내용에 대해 설명한 후 동의서를 받았으며 서울아산병원 임상연구심의위원회의 승인 아래 진행되었다(IRB No.: 2013-1119).

2. 연구 방법

1) 폐기능검사, 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험

연구에 참여한 133명 모두 기저 폐기능검사를 시행하였고, FEV₁, 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 노력성중간호기유량(forced expiratory flow at 25% to 75% of FVC)을 측정하였다. 각 폐기능 지표는 정상 예측치의 % (%pred)로 표현하였다.¹⁵

기저 폐기능검사에서 FEV₁이 정상 예측치의 70% 이상일 때 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였고, 이후 AMP 유발시험을 같은 날 시행하였다. AMP 유발시험은 메타콜린 유발시험 때의 기저 FEV₁의 95% 이상으로 회복될 때 수행하였다. 대상자 모두 검사 시행 전 최소 48시간 이내에 항히스타민제제 및 다른 약물 복용이나 기관지확장제를 사용하지 않았고, 14일 이내에 흡입용 스테로이드제를 사용하지 않았다. 연구에 포함된 대상자들은 검사 시행 3주 이내 상기도 감염 병력은 없었다.

메타콜린 및 AMP 기관지유발시험은 European Respiratory Society/American Thoracic Society에서 제시한 방법에 따라 측정하였다.¹⁶⁻¹⁸ 메타콜린 기관지유발시험은 메타콜린을 완충 생리 식염

수에 녹여 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25 mg/mL을 준비하였고, 각각의 농도를 5분 간격으로 순차적으로 흡입 후 60-90초 후 FEV₁ 값을 측정하였다. AMP 기관지유발시험은 AMP를 3.125, 6.25, 12.5, 50, 100, 200, 400 mg/mL 농도로 준비하여 각각의 농도를 5분 간격으로 순차적으로 흡입 후 1분 30초에 FEV₁ 값을 측정하였다. FEV₁이 생리식염수 흡입 후 수치에서 20% 이상 감소할 때까지 또는 감소하지 않은 경우는 마지막 농도에 도달할 때까지 농도를 증가시켰고, 용량반응 곡선에서 로그-선형 보간법을 이용하여 PC₂₀을 구하였다. 메타콜린 기관지과민성의 기준은 PC₂₀이 16 mg/mL 미만인 경우로 하였고, AMP 기관지유발시험에서 양성 기준은 200 mg/mL 미만으로 하였다. 메타콜린과 AMP 기관지유발검사에서 각각의 최종 농도인 25 mg/mL, 400 mg/mL에도 FEV₁이 기저치의 20% 이상 감소하지 않은 경우는 각각 두 배 값인 50 mg/mL, 800 mg/mL를 중도절단자료(censored data)로 처리하였다.

추적 관찰 시 기관지확장제 반응 측정은 1개월, 3개월 때 정기적으로, 그리고 천식 증상으로 비정기적인 외래 방문 시 측정하였다. 기관지확장제 반응을 평가하기 위해 기저 FEV₁을 측정한 후 400 µg (4 puff)의 살부타몰(Ventolin Evohaler, Glaxo-Smith-Kline, London, UK)을 스페이서(AeroChamber Plus, Trudell Medical International, St. London, ON, Canada)를 통해 흡입하고 15분 후 FEV₁을 재측정하였다. 기관지확장제 흡입 전후의 FEV₁ 변화를 기관지확장제 흡입 전 FEV₁ 값에 대한 비율로 나타낸 것을 기관지확장제 반응으로 정의하였다.

2) 호기산화질소 측정

호기산화질소 수치는 Niox Mino (Aerocrine, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다. 연구에 포함된 대상자들은 각각 산화질소가 없는 공기를 총폐용적(total lung capacity)까지 흡입한 후 50 mL/sec의 속도로 지속적인 호기를 시행하도록 하였다. 호기 시간은 적어도 6초 이상이 되었을 때 산화질소 농도를 측정하였다. 총 세 번 측정하여 그 평균값을 호기산화질소 수치로 이용하였다.

3) 혈액 내 호산구 분율, 혈청 총 IgE 및 피부단자시험

혈액 내 호산구 분율은 automated blood analyzer를 사용해 측정하였고, 혈청 총 IgE 수치는 UniCAP system (Phadia AB, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 피부단자시험은 집먼지 진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*), 진균(*Alternaria*, *Aspergillus*, *Cladosporium*, and *Penicillium*), 화분(grass, trees, weeds, ragweed, mugwort, oak, beech, nettle, willow, elm, pine, hop, elder, hazel, oats, lambs, quarter, ash, alder, birch, timothy, and rye grass), 바퀴벌레, 개 및 고양이 털을 포함하는 주요 흡입 항원을 사용하여 표준화된 방법에 따라 대상자 등에 점적하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염수를 각각 양성

대조, 음성 대조로 사용하였다.¹⁹ 팽진 장경과 단경을 측정하여 평균 팽진의 크기를 결과로 사용하였고, 각 항원에 대해 팽진이 3 mm 이상이면 양성 대조군보다 큰 경우를 양성으로 판정하였다.²⁰ 한 개 이상의 항원에 양성 반응을 보이는 경우를 아토피라 정의하였다.

3. 통계 분석

자료는 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 통계프로그램을 이용하여 분석하였다. 각 변수는 일반적으로 평균 ± 표준편차로 제시하였고, 혈액 내 호산구 분율, 혈청 총 IgE, 호기산화질소 농도, 메타콜린 및 AMP PC₂₀은 로그화하여 분석하였고, 결괏값은 기하평균(1표준편차 범위)으로 표현하였다. 천식 및 비천식군 간의 폐기능, 메타콜린 및 AMP PC₂₀, 호기산화질소, 혈액 내 호산구 분율, 혈청 total IgE 수치의 비교는 *t*-test를 이용하였고, 메타콜린 및 AMP 유발시험과 호기산화질소 측정의 천식 진단에 대한 진단적 가치 비교를 위해서 receiver operation characteristic curve (ROC) 곡선을 이용하여 cutoff 수치와 민감도 및 특이도를 구하였다. 유의수준은 *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 정하였다.

결 과

1. 연구 대상의 임상적 특성

총 133명의 대상자 중 3개월 미만의 추적 기간으로 탈락한 대상자를 제외하고 최종적으로 연구에 포함된 97명과 제외된 36명의 특징을 비교한 결과, 제외된 군의 나이는 10.0 ± 1.4세, 연구에 포함된 군의 나이는 7.8 ± 1.4세로 유의하게 높음으로써 키, 몸무게도 두 군 간 유의한 차이를 보였다. 그 외 혈청 총 IgE, 혈액 내 호산구 분율, 폐기능검사 및 호기산화질소는 두 군 간 차이가 없었으나, 메타콜린 및 AMP PC₂₀ 수치는 제외군에서 유의하게 높음을 보였다 (data not shown).

본 연구에서 분석에 포함된 대상자 97명의 특성은 Table 1과 같다. 대상자들이 호소하는 주요 만성 비특이적 호흡기 증상으로는 기침 단독(n=48, 49.5%), 가슴 답답함 단독(n=7, 0.07%), 천명 단독(n=6, 6.2%), 호흡 곤란 단독(n=4, 0.04%), 심호흡 단독(n=2, 0.02%), 흉통 단독(n=2, 0.02%), 기침 및 천명(n=18, 18.6%), 기침 및 호흡곤란(n=2, 0.02%), 기침 및 천명 및 호흡곤란(n=2, 0.02%) 등이었다.

천식군과 비천식군 모두 성별의 차이는 없었고, 천식군의 나이가 비천식군보다 유의하게 어렸고, 이에 따라 키, 몸무게 모두 유의하게 낮은 수치를 보였다. 체질량지수 또한 천식군에서 유의하게 낮은 수치를 보였다. 혈액 내 호산구 분율은 천식군에서 3.6% (범위, 1.5%–8.5%), 비천식군에서 2.6% (범위, 1.1%–6.2%)에 비해 높았으나 통계적으로 유의하지 않은 반면, 혈청 총 IgE는 천식군에서

Table 1. Baseline characteristics of study subjects

Characteristic	Asthma (n=33)	Nonasthma (n=64)
Sex		
Male:female	18:15	36:28
Age (yr)	6.7±2.3**	9.2±3.1
Height (cm)	119.7±15.9**	135.3±19.0
Weight (kg)	25.2±14.0**	35.2±15.3
Body mass index (kg/m ²)	16.4±1.2*	18.1±1.2
Total IgE (kU/L)	295.0 (93.5–930.2)**	71.3 (18.8–270.6)
Blood eosinophil (%)	3.6 (1.5–8.5)	2.6 (1.1–6.2)
Atopy	28 (84.8)**	28 (44.8)
Atopic dermatitis	24 (72.7)**	8 (12.5)
Allergic rhinitis	18 (54.5)	33 (51.6)
Family history of asthma	5 (15.2)	1 (1.6)

Values are presented as mean±standard deviation (SD), geometric mean (range of 1SD), or number (%).

* $P<0.05$, compared to nonasthma group. ** $P<0.001$, compared to nonasthma group.

Table 2. Lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide between asthmatic and nonasthmatic children

Variable	Asthma (n=33)	Nonasthma (n=64)
FEV ₁ %pred	104.5±12.0	108.1±13.1
FVC %pred	109.4±12.1	106.1±11.5
FEV ₁ /FVC	0.87±0.08	0.90±0.06
Mch PC ₂₀ (mg/mL)	3.8 (1.3–11.6)**	30.9 (12.2–78.5)
Mch PC ₂₀ ≤ 16 mg/mL	30 (90.9)**	13 (20.3)
AMP PC ₂₀ (mg/mL)	68.1 (15.0–309.3)**	566.3 (225.5–1,422.1)
AMP PC ₂₀ ≤ 200 mg/mL	27 (81.8)**	8 (12.5)
eNO (ppb)	17.0 (8.7–33.1)	13.8 (7.5–25.6)

Values are presented as mean±standard deviation (SD), geometric mean (range of 1SD), or number (%).

FEV₁, forced expiratory volume in one second; %pred, percentage predicted; FVC, forced vital capacity; Mch, methacholine; PC₂₀, provocative concentration causing a 20% fall in the FEV₁; AMP, adenosine 5'-monophosphate; eNO, exhaled nitric oxide.

** $P<0.001$, compared to nonasthma group.

295.0 kU/L (범위, 93.5–930.2 kU/L), 비천식군에서 71.3 kU/L (범위, 18.8–270.6 kU/L)으로, 천식군에서 유의하게 높았다($P<0.001$). 천식군에서는 아토피가 84.8%로 비천식군의 44.8%보다 유의하게 높았으며, 아토피피부염은 천식군에서 72.7%, 비천식군에서 12.5%의 유병률을 보여 두 군 간 유의한 차이를 보였다($P<0.001$) (Table 1).

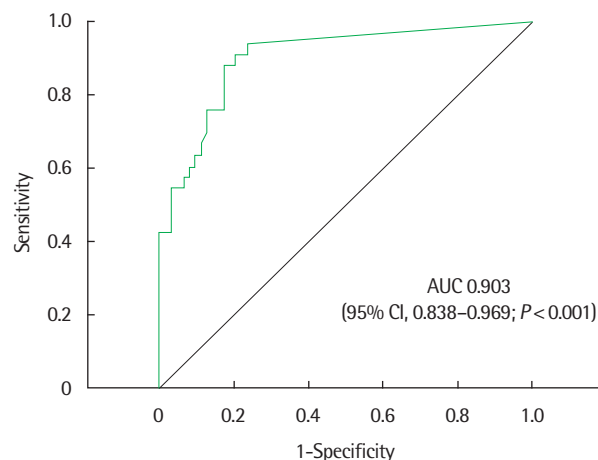
2. 천식군과 비천식군에서 폐기능, 메타콜린 및 AMP PC₂₀, 호기산화질소의 비교

폐기능검사 결과 FEV₁ %pred, FVC %pred 및 FEV₁/FVC 수치는 천식과 비천식군에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2). 천식군의 메타콜린 PC₂₀은 기하평균 3.8 mg/mL (1표준편차 범위, 1.3–11.6 mg/mL)로 비천식군의 30.9 mg/mL (범위, 12.2–78.5 mg/mL)보다 유의하게 낮았으며($P<0.001$), 마찬가지로 메타콜린 PC₂₀ 16

Table 3. Cutoff values of eNO measurement and bronchial challenge with methacholine and AMP for the diagnosis of asthma

Variable	Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Mch (mg/mL)	≤ 12.0	87.9	82.8
AMP (mg/mL)	≤ 566.2	84.8	85.9
eNO (ppb)	> 18.5	45.5	71.9

eNO, exhaled nitric oxide; Mch, methacholine; AMP, adenosine 5'-monophosphate.

**Fig. 2.** Receiver operation characteristic curve for methacholine PC₂₀. PC₂₀, provocative concentration causing a 20% fall in the forced expiratory volume in one second decrease; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

mg/mL 이하를 양성으로 할 때 천식군의 양성 분율은 90.9% ($n=30$)로 비천식군 20.3% ($n=13$)보다 유의하게 높았다($P<0.001$) (Table 2). 천식군의 AMP PC₂₀ 또한 68.1 mg/mL (범위, 15.0–309.3 mg/mL)로 대조군의 566.3 mg/mL (범위, 225.5–1,422.1 mg/mL)와 유의한 차이를 보였고($P<0.001$), AMP PC₂₀ 200 mg/dL 이하를 양성으로 할 때 천식군의 양성 분율은 81.8% ($n=27$), 비천식군은 12.5% ($n=8$)로 유의한 차이를 보였다($P<0.001$) (Table 2).

그러나 호기산화질소 측정값은 천식군에서 17.0 ppb (범위, 8.7–33.1 ppb), 비천식군에서 13.8 ppb (범위, 7.5–25.6)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 2).

3. 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험과 호기산화질소 측정의 천식 진단적 가치 비교

연구 대상에서 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험과 호기산화질소 측정의 천식 진단에 대한 ROC 곡선 분석을 시행하였을 때, 메타콜린 PC₂₀이 12.0 mg/mL 이하일 때 민감도 87.9%, 특이도 82.8%, ROC 곡선하면적 0.903 (95% confidence interval [CI], 0.838–0.969; $P<0.001$)이었다(Table 3, Fig. 2). AMP PC₂₀은 566.2 mg/mL 이하일 때 민감도 84.8%, 특이도 85.9%였으며, ROC 곡선하면적은 0.867 (95% CI, 0.783–0.950; $P<0.001$)이었다(Table 3, Fig. 3).

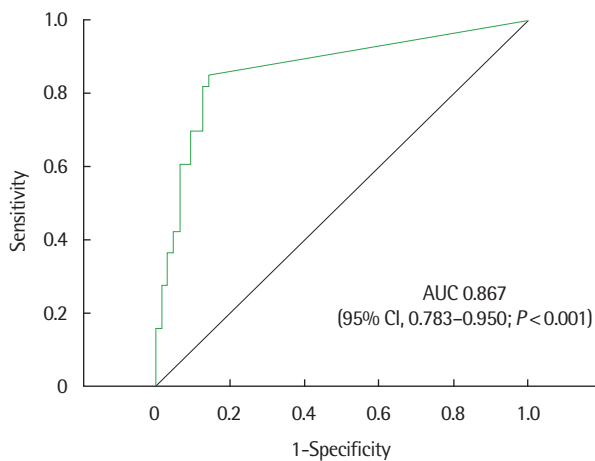


Fig. 3. Receiver operation characteristic curve for AMP PC₂₀. AMP, adenosine-5'-monophosphate; PC₂₀, provocative concentration causing a 20% fall in the forced expiratory volume in one second decrease; AUC, area under curve; CI, confidence interval.

반면에 호기산화질소 측정값은 18.5 ppb보다 높을 때 민감도 45.5%, 특이도 71.9%, ROC 곡선하면적은 0.588 (95% CI, 0.467–0.709)로, 메타콜린 및 AMP PC₂₀과 비교하여 천식을 예측하는데 진단적 정확도가 낮았다(Table 3, Fig. 4).

고 찰

만성 비특이적 호흡기 증상을 호소하는 소아를 대상으로 전향적으로 추적 관찰하여 천식을 진단하였을 때, 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험과 호기산화질소 측정의 민감도, 특이도를 비교해 보았을 때, 메타콜린, AMP PC₂₀에 비해 호기산화질소가 천식 진단을 예측하는 데 있어 상대적으로 진단적 정확도가 낮음을 보였다.

소아에서 천식 진단에 대해서 상기 세 가지 검사를 비교한 연구는 없는 가운데, Berkman 등⁹이 비특이적 호흡기 증상을 호소하는 성인을 대상으로 2년간 추적 관찰하여 천식 진단의 cutoff 수치로 제시한 호기산화질소 수치는 7 ppb 이상일 때, 민감도 82.5%, 특이도 88.9%였다. 함께 시행한 기관지유발시험 결과, 메타콜린과 AMP PC₂₀의 cutoff 수치 및 민감도, 특이도는 각각 메타콜린 PC₂₀ ≤ 3 mg/mL (sensitivity, 87.5%; specificity, 86.7%); AMP PC₂₀ ≤ 150 mg/mL (sensitivity, 89.5%; specificity, 95.6%)로, 호기산화질소가 천식 진단을 예측하는 데 다른 두 검사에 상응하는 유용한 비침습적 도구임을 제시하였다. 이 결과는 본 연구와는 상반되는 결과로, 이는 연구에 참여한 대상의 차이 때문일 수 있고, 호기산화질소가 아토피가 있는 경우 호흡기 증상이 없더라도 높게 나타날 수 있다는 점을 고려했을 때,¹³ 본 연구의 비천식군에서 아토피 양성 및 아토피 피부염과 알레르기비염 대상들이 포함되어 있는 것이 결과에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한 Shim 등⁶은 아토피 천식군에

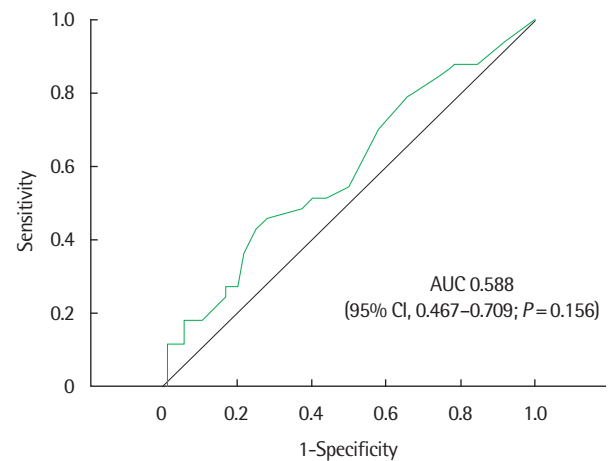


Fig. 4. Receiver operation characteristic curve for exhaled nitric oxide. AUC, area under curve; CI, confidence interval.

서 대조군과 비교하여 호기산화질소가 증가한 반면, 비아토피 천식군에서는 메타콜린에 대한 기관지과민성은 있으나, 호기산화질소는 정상 대조군과 유의한 차이가 없음을 보여주어 소아에서 비아토피 천식의 기전은 기도 염증과 관련이 없거나, 또는 호기산화질소에 반영되지 않는 염증에 의할 수 있음을 제시하였다. 이와 같은 맥락으로, 119명의 10–13세 경증 및 중등증 천식 대상자를 아토피 정도에 따라 대상군을 나누어 시행한 호기산화질소 수치는 흡입 항원 감작 정도에 따라 다름을 보고한 연구가 있었다. 흡입 항원 비감작군의 호기산화질소 수치는 18.6 ppb, 한 가지 흡입 항원에 감작된 군은 28.8 ppb, 두 가지 이상에서 감작된 군은 44.7 ppb로 아토피 정도가 강할수록 호기산화질소가 증가하는 양상을 보였다.²¹ 이번 연구에서도 비아토피 천식(15.2%)이 천식군에 포함되어 있으므로 호기산화질소의 천식에 대한 진단적 가치에 영향을 미쳤을 가능성이 있다. 또한 본 연구에서는 비천식군에서 나이, 키, 몸무게가 천식군보다 유의하게 높았으므로, 호기산화질소가 나이가 많을수록, 키가 클수록 수치가 유의하게 높아짐을 고려했을 때,^{10,22} 호기산화질소의 진단적 가치에 영향을 미쳤을 가능성이 있다.

소아를 대상으로 한 호기산화질소의 천식 진단에 관한 연구로 Sivan 등¹¹이 기침, 천명, 숨참 등의 비특이적 호흡기 증상을 적어도 3개월 이상 호소한 학동기 대상자를 1년간 추적 관찰한 결과, 천식에 대한 진단 cutoff 수치는 19 ppb로, 민감도 80%, 특이도 92%를 보여, 호기산화질소가 천식의 진단에 가치가 있음을 제시하였다. 그러나 호기산화질소가 천식 진단에 한계가 있음을 제시한 연구 또한 존재하는데, Henriksen 등²³은 8,571명의 노르웨이 소아에서 151명의 천식군과 213명의 대조군을 선정하여 호기산화질소를 측정하였고, 메타콜린 기관지유발시험을 시행하였다. 메타콜린 기관지유발시험 결과, 천식군에서 메타콜린 PD₂₀ cutoff 수치를 2 mg으로 했을 때, 천식군에서 134명(75%), 대조군에서는 46명(21.6%)이

기관지과민성 양성을 보였다. 이에 비해 호기산화질소 ≥ 8 ppm을 양성으로 간주했을 때, 천식군에서는 52%가, 대조군에서는 20%가 양성을 보여 메타콜린 기관지유발시험에 비해 천식 진단의 민감도가 낮음을 보였고, 메타콜린 기관지유발시험과 호기산화질소 측정을 함께 시행해 위의 기준을 만족시킬 때 천식을 진단하는 데 유용한 도구가 될 수 있음을 제시하였다. 그리고 천식군을 아토피와 비아토피로 나누어 호기산화질소 수치를 비교하였을 때, 각각의 호기산화질소 기하 평균값이 11.7 ppb, 5.6 ppb로 유의한 차이가 있어 호기산화질소가 아토피에 영향을 받음을 보여주었다. 본 연구의 천식군도 앞에서 언급한 것처럼 아토피뿐만 아니라 비아토피 천식군이 포함되어 있으며, 더 나아가서 소아 천식은 균일한 집단이라기 보다는 다양한 천식의 표현형이 혼재되어 있어, 호기산화질소가 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험보다 진단적 가치가 낮았을 가능성이 있다. 본 연구 결과에서 진단적 가치가 낮게 나왔지만 호기산화질소 측정은 천식에서 기관지 염증 상태 및 항염증 약물 치료 반응을 모니터 하는 데 있어서 여전히 유용하다.^{10,24}

소아에서 천식을 진단하기 위해 일반적으로 사용하는 메타콜린 기관지유발시험의 천식 진단에 대한 cutoff 수치를 제시한 연구들을 살펴보면, 각 연구에서 제시하는 cutoff 수치는 다양하다. Carlsten 등²⁵이 348명의 7세 소아를 대상으로 한 연구에서는 메타콜린 PC₂₀ cutoff 수치는 3 mg/mL, 민감도 80%, 특이도 49.1%로 보고하였다. Liem 등²⁶의 연구에서는 8세 소아를 대상으로 메타콜린 기관지유발시험을 시행한 결과, cutoff 수치 4 mg/mL, 민감도 66.1%, 특이도 64.0%로 보고하였다. 본 연구에서 제시한 메타콜린 cutoff 수치인 14.9 mg/mL는 위 두 연구에서보다 높지만, 민감도 87.9%, 특이도 82.8%로 두 수치 모두 높게 나타났다. 이러한 결과의 차이는 대상군과 진단 기준의 차이에 기인할 수 있다. 상기 두 연구 모두 코호트를 기반으로 하여 일반 인구 집단을 반영하는 반면에, 본 연구는 외래에서 흔하게 접할 수 있는 만성 호흡기 증상이 있는 대상으로 제한하였다. 또한 상기 두 연구는 천식 진단 기준이 의사 진단 또는 International Study of Asthma and Allergies in Childhood 설문지에 기반을 두고 있는 반면에, 본 연구는 적어도 3개월간 추적하여 기관지확장제 반응을 기반으로 두고 있다.

기관지유발시험 중 간접 자극제로 기관지과민성을 보여주는 AMP는 직접 유발시험인 메타콜린과는 다른 기전으로 기관지 수축을 유발하는데, AMP에 의한 기관지과민성은 메타콜린 기관지과민성과 비교하여 기도 염증과 더 관련이 있고, 비아토피 천식보다는 아토피 천식에서 기관지과민성이 더 높게 나타나는 것으로 알려져 있다.^{6,27} Avital 등¹은 133명의 6-25세 대상자에게 AMP 기관지유발시험을 시행하여 AMP PC₂₀ < 200 mg/mL일 때 민감도 95.5%임을 제시하였고, 동시에 시행한 메타콜린 유발시험 결과 PC₂₀ ≤ 8 mg/mL일 때, 민감도 98%에 상응하는 천식 진단에 유용한 도구임을 제시하였다. 본 연구에서는 AMP 기관지유발시험은

AMP PC₂₀ 566.2 mg/mL 이하일 때 민감도 84.8%, 특이도 85.9%로 메타콜린 PC₂₀의 민감도와 특이도에 상응하는 결과를 보였다. 그러나 cutoff 수치가 566.2 mg/mL로 마지막 농도를 넘어 실제 임상에 적용하기 어려운 점이 발견되었다. 이는 AMP에 반응하지 않는 비아토피 천식이 천식군에 포함되어 있어 cutoff 수치가 높아졌을 가능성이 있다. 본 결과에 제시하지는 않았지만, 비아토피군에서 AMP PC₂₀ < 200 mg/mL의 분율은 10%로 미만으로 낮기 때문이다. Suh 등²⁸이 122명의 천식 소아를 대상으로 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험을 시행한 결과, 아토피 천식에서 비아토피 천식에 비해 AMP PC₂₀가 유의하게 감소하였고, 메타콜린 PC₂₀은 유의한 차이를 보이지 않았다.

AMP 기관지유발시험은 동일한 날 메타콜린 기관지유발시험 후 시행하였다. 동일한 날 두 유발시험이 시행되었으므로 메타콜린 기관지유발시험이 AMP 기관지 유발시험의 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 완전히 배제할 수는 없다. 그러나 AMP 기관지유발시험은 메타콜린 기관지유발시험 후 기도 폐쇄의 증상이 없고 FEV₁의 수치가 메타콜린 유발시험 때의 기저 FEV₁의 5% 이내로 회복될 때 시행하였다. 또한 실제 두 유발시험의 기저 FEV₁ 수치는 유의한 차이가 없었다(data not shown).

본 연구의 한계점으로는 만성 비특이적 호흡기 증상을 가지고 3차 병원을 내원한 소아를 대상으로 하였고, 최종 분석에 사용된 대상 수가 97명으로 비교적 많지 않은 숫자이므로 연구의 결과를 일반 인구 집단에 적용하기는 어렵다. 그러나 만성 비특이적 호흡기 증상을 보이는 대상군이 실제 천식을 진단하기 위한 검사를 필요로 하는 집단이라는 점에서 연구의 임상적 의미가 있다. 다른 한계점으로 3개월간의 추적은 임상적으로 천식을 진단하기 충분하지 않은 기간일 수 있다. 또한 진단하는 과정이 맹검법으로 이루어지지 않았으므로 연구자가 이미 시행한 검사 결과에 영향을 받는 오류를 배제할 수 없다.

결론적으로 본 연구의 결과는 만성 비특이적 호흡기 증상을 가진 소아에서 호기산화질소 측정은 메타콜린 및 AMP 기관지유발시험과 비교하였을 때 천식에 대한 진단적 정확도가 낮을 수 있음을 제시한다.

REFERENCES

1. Avital A, Godfrey S, Springer C. Exercise, methacholine, and adenosine 5'-monophosphate challenges in children with asthma: relation to severity of the disease. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:207-14.
2. Beckert L, Jones K. Bronchial challenge testing. In: Sapey E, editor. *Bronchial asthma - emerging therapeutic strategies*. Rijeka (CRO): InTech, 2012:19-36.
3. De Meer G, Heederik D, Postma DS. Bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate (AMP) and methacholine differ in their relationship with airway allergy and baseline FEV₁(1). *Am J Respir Crit Care*

- Med 2002;165:327-31.
4. van den Berge M, Kerstjens HA, Meijer RJ, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. Corticosteroid-induced improvement in the PC20 of adenosine monophosphate is more closely associated with reduction in airway inflammation than improvement in the PC20 of methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1127-32.
5. Van Den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC(20) adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC(20) methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.
6. Shim E, Lee E, Yang SI, Jung YH, Park GM, Kim HY, et al. The association of lung function, bronchial hyperresponsiveness, and exhaled nitric oxide differs between atopic and non-atopic asthma in children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:339-45.
7. Pijnenburg MW, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide in childhood asthma: a review. *Clin Exp Allergy* 2008;38:246-59.
8. Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883-92.
9. Berkman N, Avital A, Breuer R, Bardach E, Springer C, Godfrey S. Exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma: comparison with bronchial provocation tests. *Thorax* 2005;60:383-8.
10. 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.
11. Sivan Y, Gadish T, Fireman E, Soferman R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. *J Pediatr* 2009;155:211-6.
12. Ferrante G, Malizia V, Antona R, Corsello G, La Grutta S. The value of FeNO measurement in childhood asthma: uncertainties and perspectives. *Multidiscip Respir Med* 2013;8:50.
13. Kim SH, Yoon HJ. Use of the exhaled nitric oxide for management of asthma and respiratory diseases. *Korean J Med* 2008;74:579-86.
14. National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Full report 2007. NIH publication no. 07-4051 [Internet]. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 2007 [cited 2015 Aug 9]. Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
15. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J* 2012;40:1324-43.
16. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
17. Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlén B, et al. Indirect airway challenges. *Eur Respir J* 2003;21:1050-68.
18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
19. Heinzerling L, Frew AJ, Bindeslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe: a survey from the GALEN network. *Allergy* 2005;60:1287-300.
20. 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.
21. Jang WN, Park IS, Choi CH, Bauer S, Harmin S, Seo SC, et al. Relationships between exhaled nitric oxide and atopy profiles in children with asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5:155-61.
22. Kovcsi T, Kulka R, Dales R. Exhaled nitric oxide concentration is affected by age, height, and race in healthy 9- to 12-year-old children. *Chest* 2008;133:169-75.
23. Henriksen AH, Lingsaas-Holmen T, Sue-Chu M, Bjermer L. Combined use of exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness in characterizing asthma in a large population survey. *Eur Respir J* 2000;15:849-55.
24. Hahn YS. Measurements of fractional exhaled nitric oxide in pediatric asthma. *Korean J Pediatr* 2013;56:424-30.
25. Carlsten C, Dimich-Ward H, Ferguson A, Becker A, Dybuncio A, Chan-Yeung M. Airway hyperresponsiveness to methacholine in 7-year-old children: sensitivity and specificity for pediatric allergist-diagnosed asthma. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:175-8.
26. Liem JJ, Kozyrskyj AL, Cockcroft DW, Becker AB. Diagnosing asthma in children: what is the role for methacholine bronchoprovocation testing? *Pediatr Pulmonol* 2008;43:481-9.
27. Arga M, Bakirtas A, Topal E, Turkas I. Can exhaled nitric oxide be a surrogate marker of bronchial hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate in steroid-naive asthmatic children? *Clin Exp Allergy* 2015;45:758-66.
28. Suh DI, Lee JK, Kim CK, Koh YY. Bronchial hyperresponsiveness to methacholine and adenosine 5'-monophosphate, and the presence and degree of atopy in young children with asthma. *Clin Exp Allergy* 2011;41:338-45.