

## 운동유발 기도과민성과 호기산화질소와의 상관성

한림대학교 의과대학 강동성심병원 소아과학교실<sup>1</sup>,  
한양대학교 의과대학 한양대학교병원 소아과학교실<sup>2</sup>

백혜성<sup>1</sup> · 박유라<sup>2</sup> · 김주화<sup>2</sup> · 오재원<sup>2</sup> · 이하백<sup>2</sup>

### =Abstract=

#### Nitric Oxide Correlates with Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children

Hey-Sung Baek, MD<sup>1</sup>, Yoo-Ra Park, MD<sup>2</sup>, Joo-Hwa Kim, MD<sup>2</sup>,  
Jae-Won Oh, MD<sup>2</sup>, Ha-Baik Lee, MD<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Hallym University Gangdong Sacred Heart Hospital,  
Hallym University College of Medicine,

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hanyang University Seoul Hospital,  
Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose :** Exercise-induced bronchoconstriction (EIB) affects daily activities as well as school performance in children. Exhaled nitric oxide (eNO) is a noninvasive test that measures airway inflammation in asthmatics. The aim of this study was to address the relationship between eNO and childhood EIB.

**Methods :** Our study consisted of 101 children aged 6 to 18 years belonging to one of three groups, asthmatic children with EIB (n=31), asthmatic children without EIB (n=28), or healthy controls (n=42). After children were taken off drugs that treated their asthma, baseline (pre-exercise) eNO and biomarkers of inflammation were measured. All subjects underwent spirometry and the bronchial challenge by methacholine inhalation and outdoor free running.

**Results :** eNO levels in asthmatic children with EIB were significantly greater than those in both asthmatic children without EIB ( $P=0.012$ ) and controls ( $P<0.001$ ). The median eNO (interquartile range) levels were 26.0 (15.0 to 46.0) parts per billion (ppb) in asthmatic children with EIB, 16.0 (12.5 to 28.0) ppb in asthmatic children without EIB, and 12.0 (10.0 to 15.3) ppb in controls. Post-exercise decrease of forced expiratory volume in 1 second correlated positively with eNO ( $r=0.637$ ,  $P<0.001$ ;  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for age and height). The cutoff value for prediction of significant EIB was 20 ppb, and the overall sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive values were 61.3%, 80.0%, 57.6%, and 82.4%, respectively. The area under the receiver operating characteristic curve was 0.767 (95% confidence interval, 0.661 to 0.874).

**Conclusion :** Baseline eNO levels correlate with the post-exercise decrease of forced expiratory volume in 1 second, suggesting that eNO may be a tool in the prediction of EIB. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2011;21:99-107]

**Key Words :** Exercise-induced bronchoconstriction, Exhaled nitric oxide, Asthma, Child

접수 : 2011년 1월 5일, 수정 : 2011년 5월 23일

승인 : 2011년 5월 27일

책임저자 : 이하백, 서울시 성동구 행당동 17

한양대학교 의과대학 한양대학교병원 소아과학교실

Tel : 02) 2290-8385 Fax : 02) 2297-2380

E-mail : hablee@hanyang.ac.kr

## 서 론

최근 증가되고 있는 천식은 전 세계적으로 사회 경제적 인 부담이 되고 있다. 국내에서도 생활환경의 변화와 더불어 천식의 유병률이 증가하고 있어서 소아청소년기 매우 중요한 보건사회적인 문제로 대두되고 있으며 운동유발 기관지 수축으로 학교 일상생활을 제한 받게 됨으로써 신체 발달과 사회성의 발달에 큰 지장을 주고 있다.

운동유발 기도과민성에서 기관지 염증과 기도과민성에 관여하는 생물학적 지표에 대한 연구가 그동안 부분적으로 이루어져 왔지만, 명확한 기전은 밝혀지지 않았다. 운동유발 기관지수축으로 추정되는 기전은 운동 시 흡입한 공기로 인한 기도의 삼투농도(osmolarity)의 변화와 온도 변화에 의한 기관지 자극으로 알려져 있다.<sup>1)</sup> 운동 후 기관지 평활근의 수축은 기도의 비만세포등에서 분비된 다양한 염증 매개 물질에 의해 일어남이 밝혀졌다.<sup>2,3)</sup>

운동유발 기도과민성은 운동유발시험을 실시하여 진단할 수 있다.<sup>4)</sup> 운동유발시험은 심박동수가 최대심박동수의 85% 이상 도달하도록 격렬한 운동을 요구하기 때문에 모든 천식 환자에서 수행하기가 어렵고 운동유발시험 시 단 한번의 유발로도 심한 반응을 일으키기도 한다.<sup>5)</sup>

호기산화질소의 농도(exhaled NO, eNO)는 천식 환자에서 기관지 염증을 평가하기 위한 비침습적인 생물학적 지표로 사용되고 있으며<sup>6,7)</sup> 건강 대조군에 비하여 천식군에서 증가되어 있다.<sup>8)</sup> 또한, eNO 측정은 운동유발시험에 비하여 쉽고 간편하며 안전한 장점이 있다.

본 연구는 소아에서 운동유발 기도과민성과 eNO의 관계를 밝혀냄으로써 운동유발 기도과민성을 예측하고 진단하는데 있어 eNO의 임상적 유용성을 밝히고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

2009년 1월부터 2010년 1월까지 12개월간 한양대학교 서울병원에 내원한 6세에서 18세 사이의 소아 101명을 대상으로 하였다. 운동에 의한 기도과민성과 천식을 기초로 하여 전체 대상자 101명을 3군으로 나누었다. 1) 운동유발 기도과민성을 동반한 천식 환자 31명, 2) 운동유발 기도과민성을 동반하지 않은 안정된 천식 환자 28명, 3) 건강한 대조군 42명으로 각각 분류하였다.

대상 환자의 성별, 나이, 체중, 신체질량지수(body mass index)를 측정하고, 아토피 병력과 가족력, 부모에 의한 간접흡연, 흡입용 스테로이드 약제 사용경력 등을 조사하였다. 천식의 진단은 The Global Initiative for Asthma (GINA) Guidelin에 따라 만성 기침, 호흡 곤란, 천명 등의 전형적인 천식 증상과 병력을 토대로 하여, 폐 기능 검사와 기관지 유발시험의 결과를 추가하여 확정하였다.<sup>9)</sup> 즉, 임상적으로는 기침, 천명과 숨찬 증상이 기관지 확장제 투여 후 소실되고, 최대호기속도와 기관지 확장 반응(bronchodilator responsiveness, BDR)에 의한 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) 치가 기저치의 12% 이상 상승한 경우를 천식으로 진단하였고, 메타콜린 흡입 기관지 유발시험 결과 유의한 기도과민성이 있는 경우를 포함하였다.<sup>9,10)</sup> 천식의 중등도 평가는 증상과 약제용량, 약제 반응, 폐 기능 검사치를 기초로 GINA 가이드라인에 따라 간헐성 천식, 경증 지속성 천식, 중등도 지속성 천식, 중증 지속성 천식으로 분류하였다. 천식 조절의 정도는 주간 증상과 일상 생활에서의 활동의 제한, 야간 증상과 그로 인한 수면 장애, 속효성 증상완화제의 사용 횟수, 폐기능, 발작 횟수 등을 근거로 조절됨(controlled), 부분적으로 조절됨(partially controlled), 조절 안됨(uncontrolled)로 분류하였고 부분적으로 조절된 천식, 조절 안된 천식 소아는 연구대상에서 제외하였다.<sup>9)</sup> 전체 대상자에게 운동유발 기도과민성을 진단하기 위해 운동유발시험을 실시하였고 운동 후 FEV<sub>1</sub>값이 기저치의 15% 이상 감소한 경우를 운동유발 기도과민성으로 진단하였다.<sup>4)</sup> 건강한 대조군은 건강 검진이나 예방접종을 위해 내원한, 천명이나 알레르기비염, 아토피 피부염, 두드러기, 식품알레르기 및 다른 만성질환의 과거력이 없으면서 최근 2주간 호흡기 감염의 병력이 없는 건강한 6-18세 소아청소년을 대상으로 하였다. 천식 환자군에서 최근 6개월 동안 급성 천식 악화를 경험하였거나 입원 치료를 받은 소아, 14일 이내에 감염성 질환이 있었던 소아는 제외하였고 모든 천식환자는 운동유발시험을 시행하기 4주 전부터 흡입용 스테로이드, 류코트리엔 조절제, 지속성 기관지 확장제 사용을 중지하였다. 건강한 대조군에서 피부시험에서 1개 이상의 알레르겐에 양성 반응을 보이거나 메타콜린 기관지에서 양성인 소아는 대상군에서 제외하였다.

### 2. 폐기능 검사와 기관지유발시험

폐기능 검사와 메타콜린 유발시험: 대상자 모두에서 메타콜린 흡입에 의한 기관지유발시험을 시행하였다. 즉, 기본 폐기능 검사는 미국 흉부학회(American Thoracic Soci-

ety)의 기준에 따라 Masterlab spirometer (Jaeger Co., Freiburg, Germany)로 시행하고,<sup>4)</sup> 최대호기속도와 FEV<sub>1</sub> 수치는 3회 이상 측정된 값 중 가장 높은 수치를 택하였다. 메타콜린 흡입에 의한 기관지유발시험은 Chai 등<sup>11)</sup>의 방법을 변형하여 등장성 식염수로 초기 흡입 후 측정치를 기저치로 정하고, 메타콜린 농도 0.025 mg/mL부터 시작하여 25 mg/mL 까지 2배씩 증가시키면서 dosimeter (Masterlab, Jaeger Co.)로 흡입한 1분 후 기저치의 FEV<sub>1</sub>보다 20% 이상 감소할 때의 메타콜린 농도를 정하였다. 이때 PC<sub>20</sub> 16.0 mg/mL 이하인 경우를 유의한 기도과민성을 가진 천식으로 분류하여 포함하였다.<sup>9)</sup> 또한, 0.2 mg Masterlab spirometer 흡입 후 15분에 회복되는 FEV<sub>1</sub>치 백분율로 BDR치를 산출하였다.<sup>12)</sup>

운동유발시험: 운동유발시험은 22-26℃, 상대습도 50% 공기를 흡입하면서 6분 동안 외부에서 자유 달리기 운동을 하여, 예측 최대 심박 수의 85% 이상[(220-나이) × 0.9] 도달하도록 증가시켰다. 운동 전 기저치, 운동 후 1분, 3분, 5분, 10분과 15분에 각각 FEV<sub>1</sub>을 측정하여 8분 내에 기저치의 15% 이상 감소한 경우를 운동유발 기도과민성으로 판정하였다.<sup>4)</sup>

### 3. 알레르기 검사

기본 알레르기 검사로서 혈청 총 Immunoglobulin E (IgE)치 및 알레르겐 특이 IgE치, 말초혈액 호산구 수와 혈청 호산구 음이온단백(eosinophil cationic protein, ECP)을 측정하였다. 모든 대상자들은 흔한 흡입성 알레르겐 집먼지 진드기 2종(*Dermatophagodes pteronyssinus*과 *Dermatophagodes farinae*), 바퀴(cockroach), 개 상피와 고양이 상피, 곰팡이 1종(*Alternaria*)와 식품 알레르겐 중 우유, 땅콩, 계란흰자, 콩, 밀가루 등(Allergopharma, Reinbek, Germany; Hollister-Stier Laboratories LLC, Spokane, WA, USA)에 대한 피부시험을 하였다. 피부시험 결과는 알레르겐에 의한 팽진(wheel)이 히스타민에 의한 팽진의 크기와 같거나 이상인 경우를 양성으로 판정하였다.<sup>13)</sup>

### 4. 호기산화질소 측정

호기산화질소(eNO)의 측정은 미국호흡기학회와 유럽호흡기학회에서 소아를 위해 추천한 방법인 on-line single breath technique을 이용한 호기 NO analyzer (NIOX MINO Airway Inflammation Monitor, Aerocrine Niox, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다.<sup>14)</sup> 대상은 1시간 이내에 음식을 섭취하거나 운동하는 것을 삼가고 편안한 상

태의 앉은 자세에서 측정하였다. 총폐용량(total lung capacity)에서부터 시작하여 one-way non-rebreathing valve를 통해 숨을 서서히 내쉬면서 50 mL/sec을 유지하여 측정하였고 eNO 측정값은 parts per billion (ppb)으로 표시하였다.<sup>15)</sup>

## 5. 통계 분석

통계적 분석은 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다. 세 군간의 비교에서 연속형 변수는 정규분포를 따르지 않아 Kruskal-Wallis 검사로 분석하였다. 측정치는 정규분포를 따르는 경우 평균±표준편차, 정규 분포를 따르지 않는 경우 중앙값(사분위범위)로 표현하였다. 사후 분석으로는 Tamhane test를 수행하였다. 범주형 변수는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 수행하였고 N (%)로 표현하였다. 호기산화 질소와 폐기능, PC<sub>20</sub>, 운동유발 기도과민성과의 연관성은 키, 몸무게, 나이를 보정하여 partial correlation coefficient를 구하였다. 통계학적으로 유의한 차이를 보이는 측정값에 대하여 receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석을 통해 민감도와 특이도가 높게 유지되는 결정치를 구하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상자의 특징, 폐기능과 기도과민성

전체 연구 대상은 101명으로 남자 63명(62.4%), 여자 38명(37.6%)이었으며, 평균 연령은 9.93±2.48세였다. 천식의 중등도는 GINA Guideline에 따라 59명의 천식환자 중 경증 간헐성 천식 9명(5 asthmatics with EIB and 4 asthmatics without EIB), 경증 지속성 천식 15명(7 asthmatics with EIB and 8 asthmatics without EIB), 중등도 지속성 천식 35명(19 asthmatics with EIB and 16 asthmatics without EIB)이었고 두 천식 군 간에 유의한 차이가 없었다. 각 군대상자의 성별, 연령, 신장과 체중, 부모의 흡연력은 유의한 차이가 없었다. 최근 3개월간 흡입용 스테로이드 사용, 알레르기비염, 아토피 빈도는 두 천식 군 간에 유의한 차이가 없었다.(Table 1) 폐 기능검사 중 FEV<sub>1</sub>, FEV<sub>1</sub>/forced vital capacity (FVC), forced expiratory flow, midexpiratory phase (FEF<sub>25-75</sub>)는 천식군에서 운동유발 기도과민성동반 유무에 무관하게 정상 대조

군에 비해 유의하게 낮았다. BDR치와 PC<sub>20</sub>은 천식군에서 두 천식 군 간에 유의한 차이가 없었다. 운동유발시험 후 FEV<sub>1</sub>의 감소 수치는 운동유발 기도과민성이 있는 천식군에서 평균치가 27.7% (19.6-32.9)이었고 운동유발 기도과민성이 없는 천식군에서 평균치가 9.0% (4.7-10.6)이었다. (Table 1)

## 2. 혈청 총 IgE 및 알레르겐 특이 IgE와 혈청 ECP

알레르기 지표로서 혈청 총 IgE, 말초혈액 호산구 수와 ECP, 혈청 알레르겐 특이 IgE치는 정상 대조군에 비해 천식군에서 의미있게 높았으며 천식군에서 운동유발 기도과민성 동반 유무에 따른 차이는 없었다. (Table 1) eNO 측정값은 말초혈액 호산구 수, 총 IgE 수치와 각각 양의 상관 관계를 보였다. ( $r=0.508$ ,  $P<0.001$ ;  $r=0.475$ ,  $P<0.001$ ; Table 2)

**Table 2. Partial Correlation Coefficients in Asthma Subject**

|   | Exhaled nitric oxide (ppb) |         |
|---|----------------------------|---------|
|   | $r^*$                      | P-value |
| FEV <sub>1</sub> , pred %                             | 0.160                      | 0.227   |
| FVC, pred %   | -0.111                     | 0.537   |
| FEV <sub>1</sub> /FVC ratio                           | -0.307                     | 0.018   |
| FEF <sub>25-75</sub> , pred %                         | -0.369                     | 0.002   |
| Postbronchodilator $\Delta$ FEV <sub>1</sub> , pred % | 0.322                      | 0.029   |
| Methacholine PC <sub>20</sub> , mg/mL                 | -0.223                     | 0.132   |
| PB eosinophil, /mL                                    | 0.508                      | <0.001  |
| ECP, ng/mL  | 0.202                      | 0.138   |
| Total IgE, IU/mL                                      | 0.475                      | <0.001  |

ppb, parts per billion; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; pred %, predicted %; FVC, forced vital capacity; FEF<sub>25-75</sub>, forced expiratory flow, midexpiratory phase; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; PB, Peripheral blood; ECP, eosinophil cationic protein.

\*Spearman's correlation coefficients. Analysis is adjusted for age, and height.

**Table 1. Characteristics of Children Studied, Baseline Values and Biomarkers**

|   | Asthmatics                    |                             | Healthy controls (n=42) | P-value*            |
|---|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------|
|   | With EIB (n=31)               | Without EIB (n=28)          |                         |                     |
| Age (yr)  | 10.3 $\pm$ 2.0                | 9.6 $\pm$ 2.6               | 9.9 $\pm$ 2.2           | 0.970               |
| Sex, male (%)   | 68.4                          | 69.6                        | 56.4                    | 0.312 <sup>†</sup>  |
| Parental smoking (%)                                  | 19.3                          | 16.7                        | 14.3                    | 0.124 <sup>†</sup>  |
| Clinical features (%)                                 |                               |                             |                         |                     |
| Prior ICS use   | 54.8                          | 46.4                        | NA                      | 0.078 <sup>†</sup>  |
| Allergic rhinitis                                     | 61.3                          | 50.0                        | NA                      | 0.097 <sup>†</sup>  |
| Atopy   | 84.2                          | 82.6                        | NA                      | 0.707 <sup>†</sup>  |
| Baseline  |                               |                             |                         |                     |
| FEV <sub>1</sub> , pred %                             | 86.2 $\pm$ 14.9               | 84.3 $\pm$ 21.1             | 99.3 $\pm$ 11.8         | 0.548               |
| FVC, pred %   | 98.7 $\pm$ 9.5                | 95.5 $\pm$ 11.3             | 97.5 $\pm$ 12.4         | 0.029               |
| FEV <sub>1</sub> /FVC ratio                           | 80.0 $\pm$ 9.2                | 83.8 $\pm$ 16.5             | 92.0 $\pm$ 5.3          | 0.019               |
| FEF <sub>25-75</sub> , pred %                         | 68.3 $\pm$ 23.2               | 72.0 $\pm$ 27.2             | 92.5 $\pm$ 15.0         | <0.001              |
| Postbronchodilator $\Delta$ FEV <sub>1</sub> , pred % | 11.2 $\pm$ 5.3                | 11.7 $\pm$ 5.9              | NA                      | 0.964 <sup>§</sup>  |
| PC <sub>20</sub> , mg/mL                              | 4.8 $\pm$ 4.9                 | 11.7 $\pm$ 5.9 <sup>‡</sup> | NA                      | <0.001 <sup>§</sup> |
| Post-exercise decrease in FEV <sub>1</sub>            | 27.7 (19.6-32.9) <sup>‡</sup> | 9.0 (4.7-10.6)              | 7.7 (5.1-10.0)          | <0.001              |
| PB eosinophil, /mL                                    | 480 (245-780)                 | 300 (140-467)               | 125 (95-175)            | 0.002               |
| ECP, ng/mL  | 33.2 (23.5-63.4)              | 23.7 (14.1-51.2)            | 11.1 (5.6-23.1)         | <0.001              |
| Total IgE, IU/mL                                      | 446.9 (205.3-995.0)           | 225.0 (80.0-394.3)          | 55.9 (28.2-141.5)       | 0.002               |

Data are presented as absolute numbers, mean $\pm$ SD, or median (interquartile range).

EIB, exercise-induced bronchoconstriction; ICS, inhaled corticosteroid; FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume in 1 second; pred %, predicted %; FVC, forced vital capacity; FEF, forced expiratory flow, midexpiratory phase; PC<sub>20</sub>, provocative concentration of methacholine inducing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>; PB, peripheral blood; ECP, eosinophil cationic protein; NA, not applicable.

Kruskal-Wallis test. <sup>†</sup>Chi-square test. <sup>‡</sup>Fisher's exact test. <sup>§</sup>Mann-Whitney U test. <sup>‡</sup>P<0.05 vs. asthmatics without EIB.

### 3. 호기산화질소와 폐기능, PC<sub>20</sub>, 운동유발 기도과민성과의 연관성

천식군의 eNO 측정값은 중앙값이 19.0 ppb (14.0-34.0)로 정상 대조군의 중앙값 12.0 ppb (10.0-15.3)에 비해 유의하게 높았으며 ( $P < 0.001$ , Fig. 1A) 운동유발 기도과민성을 동반한 천식군의 중앙값은 26.0 ppb (15.0-46.0)로 운동유발 기도과민성을 동반하지 않은 천식군의 중앙값 16.0 ppb (12.5-28.0)보다 유의하게 높았다. ( $P = 0.033$ , Fig. 1A) eNO 측정값은 FEV<sub>1</sub>/FVC, FEF<sub>25-75</sub> (predicted [pred] %)와 각각 음의 상관 관계를 보였으나 ( $r = -0.307$ ,  $P = 0.018$ ;  $r = -0.369$ ,  $P = 0.002$ ;  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for age and height), FEV<sub>1</sub> (pred %) FVC (pred %) 사이에서는 상관관계를 보이지 않았다. (Table 2) eNO 측정값은 PC<sub>20</sub>과 유의한 상관 관계를 보이지 않았지만 운동 후 FEV<sub>1</sub> 감소와는 유의한 상관관계를 보였다. ( $r = 0.637$ ,  $P < 0.001$ , Fig. 1B)

### 4. 운동유발 기도과민성 예측을 위한 호기산화질소의 유용성

eNO 측정값이 운동유발 기도과민성을 동반한 천식군에서 운동유발 기도과민성을 동반하지 않은 천식군과 비교하여 통계적으로 유의하게 증가되어 있어서, 이들 측정값에 대한 ROC 곡선 분석을 하였다. eNO 측정값이 20 ppb 보다 높을 때, 특이도 80.0%, 민감도 61.3%, 양성예측치 (positive predictive value) 57.6%, 음성예측치 (nega-

tive predictive value) 82.4%, eNO 측정값이 15 ppb 보다 높을 때, 특이도 60.6%, 민감도 80.6%, 양성예측치 46.3%, 음성예측치 87.2%로 eNO 측정값은 운동유발 기도과민성 예측에 도움이 될 수 있는 것으로 관찰 되었다. (ROC 곡선 하 면적 = 0.767,  $P < 0.0001$ , Table 3, Fig. 2)

## 고 찰

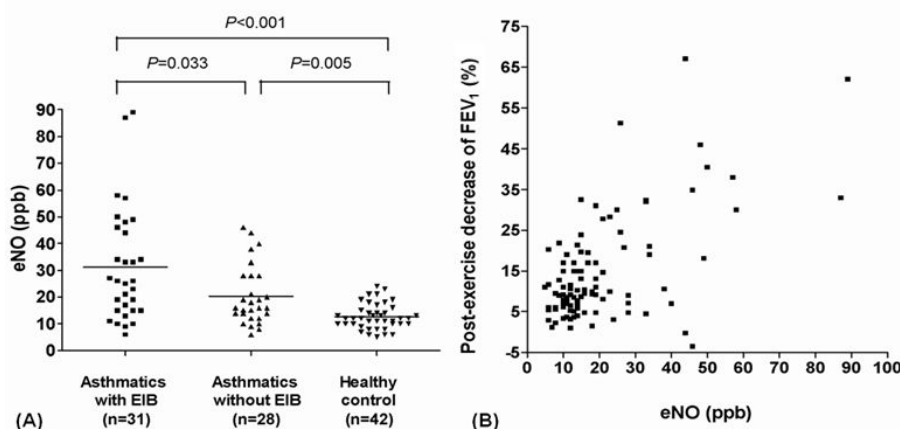
본 연구에서 호기산화질소 (eNO) 측정값은 운동유발 기도과민성을 동반한 천식군에서 운동유발 기도과민성이 없는 군보다 유의하게 높았으며 운동 후 FEV<sub>1</sub>의 감소와 호기산화질소는 양의 상관관계를 보였다.

운동유발 기도과민성 (exercise-induced bronchoconstriction)은 천식환자가 심한 운동을 하고 난 뒤 수분이 지난 후 일시적으로 기도 저항이 증가 되어 천식의 전형적인

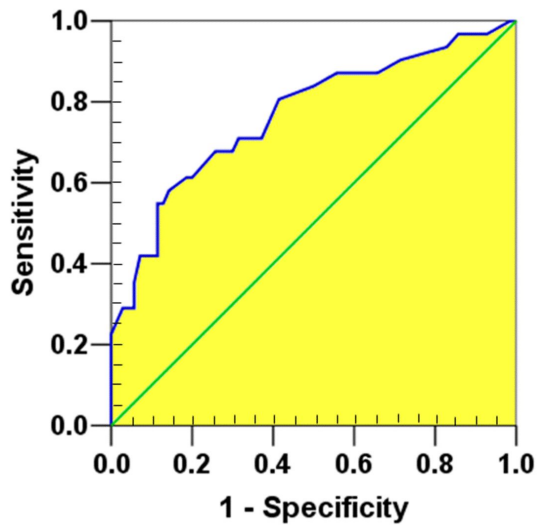
**Table 3. Diagnostic Properties of eNO Predicting Exercise-Induced Bronchoconstriction at Cutoff Point in Study Subjects**

|     | Cut-off value (ppb) | 95% CI, % (range) |              | PPV (%) | NPV (%) |
|-----|---------------------|-------------------|--------------|---------|---------|
|     |                     | Sensitivity       | Specificity  |         |         |
| eNO | 20                  | 61.3 (43-74)      | 80.0 (62-93) | 57.6    | 82.4    |

ppb, parts per billion; CI, confidence interval; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; eNO, exhaled nitric oxide.



**Fig. 1.** (A) Exhaled nitric oxide (eNO) levels of study subjects. (B) Association between post-exercise decrease of forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) and eNO levels ( $r = 0.637$ ,  $r$ =partial correlation coefficient adjusted for age and height,  $P < 0.001$ ). ppb, parts per billion; EIB, exercise-induced bronchoconstriction.



**Fig. 2.** Receiver operating characteristic curve for exhaled nitric oxide (eNO) predicting exercise-induced bronchoconstriction with representative values. AUC, area under curve; SE, standard error; CI, confidence interval.

증상이 발현하는 현상을 말한다. GINA 가이드라인에서는 운동유발성 천식이 천식의 특별한 형태가 아니라 기도과민성의 한 형태라고 하였다. 즉, 천식의 기존적 특징인 기도과민성에 의해 운동이 비특이적인 유발요인으로 작용한다는 것이다. 운동유발 기도과민성의 유병률은 연구들마다 45-94% 정도로<sup>1)</sup> 상이하게 보고하고 있으나 이는 환자의 선정, 검사방법, 평가기준 및 투약기간 등이 연구마다 서로 다르기 때문이다. 운동유발 기도과민성을 설명하기 위한 가설로 삼투압 가설(osmotic theory)과 열 가설(thermal theory)이 있다. 삼투압 가설은 운동중에 기도에서 증발이 일어나 삼투압 차이가 생기고 삼투압의 변화에 쉽게 반응하는 기도의 상피세포나 비만세포에 의해 염증매개체를 분비하여 기도 근육의 수축을 초래한다는 이론이다.<sup>2,3,16,17)</sup> 열 가설은 운동 시에 기도가 재가온(rewarming)되는 과정에서, 이 과정이 급격히 진행되면 기관지 혈관의 반동 충혈이 과도하게 일어나 기도 폐쇄가 된다는 것이다.<sup>1)</sup>

최근 산화질소가 포유동물의 기관지 상피세포, 폐포 내 대식세포 등 다양한 세포에서 생성되어 혈류의 조절, 면역반응, 신경전달 등 다양한 생체 반응에 관여한다는 사실이 알려지면서<sup>18)</sup> 천식환자에서 호기산화질소의 농도가 증가됨이

발표되었고 그 이후 임상적 활용을 하기 위해 많은 연구가 발표되어 왔다.<sup>6-8)</sup> 천식 환자의 eNO는 기도의 호산구성 염증 반응과 비례하기 때문에 eNO의 측정으로 기도의 염증 상태를 반복적으로 평가, 감시할 수 있다. 본 연구에서도 천식 환자의 eNO 측정값은 말초혈액 호산구 수, 총 IgE 수치와 유의한 연관성을 보였다. 또한 기존 여러 연구들에서 eNO가 기도과민성 및 기도가역성과 관련이 있다는 것을 보고하였다.<sup>19,20)</sup> 본 연구에서 천식환자군의 eNO 측정값은 PC<sub>20</sub> 값과는 유의한 연관성을 보이지 않았으므로 메타콜린에 의한 기도과민성과는 유의한 연관성이 없는 것으로 나타났다. 운동 후 FEV<sub>1</sub>의 감소와는 유의한 양의 상관관계를 보여 운동에 의한 기도과민성과는 연관성이 있는 것으로 나타났다. 기도과민성은 기관지유발검사를 통해 평가할 수 있는데 메타콜린 유발검사와 운동유발검사가 가장 널리 사용되고 있다. 기관지수축을 유발할 수 있는 자극원(stimulants)에 따라 기관지유발시험을 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 메타콜린처럼 평활근에 직접적으로 작용하여 기관지수축을 유발하는 직접유발시험(direct challenge)과 운동이나 삼투성 자극과 같은 물리적인 자극, 아데노신과 같은 약물 자극 등과 같이 주로 염증세포와 신경세포에서 매개물질과 사이토카인 등을 분비하게 하여 이차적인 기관지수축을 유발하는 간접유발시험(indirect challenge)이 있다.<sup>21)</sup> 두 가지 유발시험의 기전이 서로 다르므로 흡입용 스테로이드 사용에 의한 기도의 항염증 효과에 대한 평가에 대해서도 이 두 종류의 시험간에 차이가 있다.<sup>5)</sup> 직접유발시험을 추적 검사하였을 때 기도반응성은 서서히 그리고 제한된 범위 내에서의 변화를 보이지만, 간접유발시험의 경우는 기관지염증에 대한 급성 변화를 보다 근접하게 반영한다. 본 연구에서 eNO는 메타콜린에 의한 기도과민성과는 유의한 연관성을 보이지 않았다. 반면, eNO는 운동에 의한 기도과민성과는 유의한 연관성을 보였는데, 이는 eNO가 기관지염증과 비례하고 또한 운동유발 기도과민성이 기관지염증에 대한 변화를 반영하므로 연관성을 보인 것으로 사료된다.

운동유발 기도과민성은 천명의 과거력, 천식의 과거력이나 가족력, 알레르기비염이 있는 환자에서 운동으로 인한 활동 제한 등을 포함한 적절한 병력청취를 통해 의심할 수 있으며 일정량의 운동을 시킨 뒤 FEV<sub>1</sub> 값이 기저치의 15% 이상 감소하면 운동유발 기도과민성 진단을 내릴 수 있다. 진단이 힘든 경우는 증상 없이 FEV<sub>1</sub>의 유의한 감소가 있는 운동유발 기도과민성이 있는 천식 환자들인데 이러한 소아들은 운동을 싫어하고 운동을 하지 않아 진단이 어렵다.<sup>1)</sup>

본 연구에서 eNO 측정값이 운동유발 기도과민성을 동반

한 천식군에서 운동유발 기도과민성을 동반하지 않는 천식 군보다 통계적으로 유의한 증가를 보였다( $P=0.033$ ). ROC 곡선 분석을 시행하였고 eNO 측정값이 20 ppb 이상 일 때 특이도 80.0%, 민감도 61.3%, 이때의 ROC 곡선 하 면적이 0.767 ( $P<0.001$ )로 eNO 측정이 운동유발 기도과민성을 예측할 수 있는 것으로 관찰 되었다. 운동유발 기도과민성 검사 양성을 예측하는 eNO 기준값(cut off value)으로 12 ppb를 제시한 연구가 있는데 eNO 12 ppb에서 운동유발 검사 민감도 100%, 특이도 31%, 양성예측치 19%, 음성예측치 100%로 보고하였다. 이 연구는 천식 진단을 받지 않고 운동시 비정상적인 호흡곤란을 호소하는 소아를 대상으로 하였고 eNO의 측정은 스크리닝 도구로서 사용되었다<sup>22)</sup>. 또 다른 연구로 6세에서 15세의 임상적으로 안정되고 조절된 경증 및 중등도 천식 환자들을 대상으로 운동유발 기도과민성 검사를 예측하는 eNO 기준값을 제시한 연구가 있는데 천식치료에 따라 eNO 기준값을 다르게 제시하였다.<sup>23)</sup>

증상이 있을 때만 속효성 기관지 확장제로 치료한 천식 군에서 eNO 기준값을 본 연구와 같은 기준값인 20 ppb 미만일 때 운동유발 기도과민성 90%의 음성예측치를 보고하였다. 4주 이상 규칙적인 흡입 코티코스테로이드를 사용한 환자군에서는 eNO가 12 ppb 미만일 때 운동유발 기도과민성의 90% 음성예측치를 보고하였다.<sup>23)</sup>

eNO는 소아의 경우 나이가 많을수록, 키가 클수록 상대적으로 증가한다는 보고가 있다.<sup>24)</sup> 본 연구의 eNO는 나이와 키와 연관성을 보여 eNO와 운동유발 기도과민성의 연관성을 판단할 때 나이와 키를 보정하여 편상관계수를 구하였다( $r=0.637$ ,  $P<0.001$ ). 여러 연구들에서 흡입용 스테로이드 사용 시 eNO의 감소를 보고하였으며 본 연구에서는 최근 4주 이내에 흡입용 스테로이드를 사용한 경우를 제외하였다. 흡입용 스테로이드 사용자에서 운동유발검사를 시행할 경우 스테로이드 사용과 기간에 따른 eNO치의 변환에 대한 분석의 추가 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 소아에서 운동유발 기도과민성이 많으며 천식 치료의 모델리티로서 운동유발 기도과민성과 연관된 적절한 치료와 관리가 필요하다. eNO측정은 다른 생물학적 지표들의 측정보다 신속하며, 측정이 쉽고 운동유발 기도과민성과 좋은 상관관계를 보이므로 운동유발 기관지 과민성의 예측지표로서 그 유용성이 있을 것으로 판단된다.

## 요 약

**목 적:** 운동유발 기도과민성은 운동에 의해 유발된 기관지수축으로 학교일상생활을 제한받게 됨으로써 신체 발달과 사회성의 발달에 지장을 주고 있다. 호기산화질소(exhaled NO, eNO)는 천식 환자에서 기관지 염증을 평가하기 위한 비침습적인 생물학적 지표로 사용되고 있다. 본 연구는 소아에서 운동유발 기도과민성과 eNO의 관계를 밝혀냄으로써 운동유발 기도과민성을 예측하고 진단하는데 있어 eNO의 임상적 유용성을 밝히고자 한다.

**방 법:** 대상자는 6-18세 소아 총 101명이었고 운동유발 기도과민성을 동반한 천식 환자( $n=31$ ), 운동유발 기도과민성을 동반하지 않은 천식 환자( $n=28$ ), 건강한 대조군( $n=42$ )으로 각각 분류하였다. 혈액에서 혈청 총 IgE와 알레르겐 특이 IgE치, 말초혈액 호산구 수와 혈청 호산구 음이온단백을 각각 측정하였고 eNO를 측정하였다. 모든 환자에서 메타콜린 흡입과 자유 운동에 의한 기관지유발시험을 각각 시행하였다.

**결 과:** 천식군의 eNO 측정값은 정상 대조군에 비해 유의하게 높았으며( $P<0.001$ ) 운동유발 기도과민성을 동반한 천식군에서 운동유발 기도과민성을 동반하지 않은 천식군보다 유의하게 높았다( $P=0.033$ ). eNO값은 PC<sub>20</sub>과 유의한 상관관계를 보이지 않았고 운동 후 FEV<sub>1</sub> 감소와는 유의한 상관관계를 보였다( $r=0.637$ ,  $P<0.001$ ;  $r$ , partial correlation coefficient adjusted for age and height). eNO 측정값에 대해 운동유발 기도과민성에 대한 receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석 결과 eNO 측정값이 20 ppb 보다 높을 때, 특이도 80.0%, 민감도 61.3%, 양성예측치(positive predictive value) 57.6%, 음성예측치(negative predictive value) 82.4%로 eNO 측정치는 운동유발 기도과민성 예측에 도움이 될 수 있는 것으로 관찰 되었다(ROC 곡선 하 면적=0.767,  $P<0.0001$ ).

**결 론:** 본 연구에서 eNO는 운동유발 기도과민성과 좋은 상관관계를 보이므로 운동유발 기도과민성의 예측지표로서 그 유용성이 있을 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. McFadden ER. Approach to the patient with exercise induced airway narrowing. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST,

- Simons FE, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2009:1385-93.
2. O'Sullivan S, Roquet A, Dahlén B, Larsen F, Eklund A, Kumlin M, et al. Evidence for mast cell activation during exercise-induced bronchoconstriction. *Eur Respir J* 1998;12:345-50.
3. Gauvreau GM, Ronnen GM, Watson RM, O'Byrne PM. Exercise-induced bronchoconstriction does not cause eosinophilic airway inflammation or airway hyperresponsiveness in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(4 Pt 1):1302-7.
4. 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.
5. Anderson SD. Provocative challenges to help diagnose and monitor asthma: exercise, methacholine, adenosine, and mannitol. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:39-45.
6. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
7. Kharitonov SA, Yates D, Robbins RA, Logan-Sinclair R, Shinebourne EA, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of asthmatic patients. *Lancet* 1994;343:133-5.
8. Baraldi E, de Jongste JC; European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) Task Force. Measurement of exhaled nitric oxide in children, 2001. *Eur Respir J* 2002;20:223-37.
9. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, et al. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008;31:143-78.
10. Appleton SL, Adams RJ, Wilson DH, Taylor AW, Ruffin RE; North West Adelaide Cohort Health Study Team. Spirometric criteria for asthma: adding further evidence to the debate. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:976-82.
11. Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
12. 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 pre-school children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304-45.
13. Demoly P, Bousquet J, Romano A. In vivo methods for study of allergy. In: Adkinson NF, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FE, editors. Middleton's allergy: principles and practice. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences, 2009:1267-79.
14. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:912-30.
15. Menzies D, Nair A, Lipworth BJ. Portable exhaled nitric oxide measurement: comparison with the "gold standard" technique. *Chest* 2007;131:410-4.
16. Carroll NG, Mutavdzic S, James AL. Distribution and degranulation of airway mast cells in normal and asthmatic subjects. *Eur Respir J* 2002;19:879-85.
17. Karjalainen EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Björmer L, Laitinen LA. Evidence of airway inflammation and remodeling in ski athletes with and without bronchial hyperresponsiveness to methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2086-91.
18. Kobzik L, Bredt DS, Lowenstein CJ, Drazen J, Gaston B, Sugarbaker D, et al. Nitric oxide synthase in human and rat lung: immunocytochemical and histochemical localization. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993;9:371-7.
19. 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.
20. 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.
21. Brannan JD, Koskela H, Anderson SD, Chew N. Responsiveness to mannitol in asthmatic subjects with exercise- and hyperventilation-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1120-6.
  22. ElHalawani SM, Ly NT, Mahon RT, Amundson DE. Exhaled nitric oxide as a predictor of exercise-induced bronchoconstriction. *Chest* 2003; 124:639-43.
  23. Buchvald F, Hermansen MN, Nielsen KG, Bisgaard H. Exhaled nitric oxide predicts exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic school children. *Chest* 2005;128:1964-7.
  24. Kovesi 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.