

소아 기관지 천식 환자의 비염 발병 예측에서 호기산화질소의 역할

경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실

고한석 · 최선희 · 나영호

=Abstract=

Role of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Predicting Development of Allergic Rhinitis in Children with Bronchial Asthma

Han Seok Ko, MD, Sun Hee Choi, MD, Yeong Ho Rha, MD

Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose : Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) has been widely reported as a marker for airway inflammation, and FeNO have shown increased levels in the non-asthmatic patients with other atopy related diseases, such as rhinitis. Bronchial hyperresponsiveness is a characteristic feature of asthma, which is often associated with airway inflammation in allergic rhinitis. It has been suggested that asthma is associated with rhinitis, which is a link between the upper and the lower airways, beyond allergy associated inflammation in the respiratory tract. To evaluate the usefulness of FeNO measurement, as a risk factor of allergic and nonallergic rhinitis in children with asthma.

Methods : Fifty-three children included in this study were diagnosed as asthma from April through August 2005 in the Department of Pediatrics, Kyung Hee University School of Medicine. They conducted FeNO monitoring, total eosinophil count and serum immunoglobulin E at that time. We put a question to the participants' parents about the doctor diagnosed participants' manifestations (sneezing, nasal congestion, nasal itching, rhinorrhea), via a telephone interview survey or at the outpatient department in July 2011. Statistical analyses were performed using IBM SPSS ver. 18.0.

Results : The overall prevalence of rhinitis, among the 53 children, was 67.9%. The means of FeNO differed significantly between the two groups, being higher in children who have rhinitis symptoms and lower in asymptomatic children. (mean \pm SD, 29.4 \pm 24.6 to 13.6 \pm 11.8 parts per billion; $P=0.003$; T-test)

Conclusion : To take the measurement of FeNO value in asthmatics may be a tool in the predictor of the causes of rhinitis. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2012;22:180-187]

Key Words : Asthma, Fractional exhaled nitric oxide, Allergic rhinitis, Child

서 론

하기도 질환인 기관지 천식과 상기도 질환인 알레르기비염은 소아에서 흔한 만성 알레르기성 호흡기 질환으로 환자 및 보호자의 경제적 부담과 삶의 질 저하의 중요한 원인이다.¹⁾ 알레르기비염은 13세에서 14세의 소아에서 1.4-39.7 % 정도 발병한다고 보고하였으며,²⁾ 천식이 있는 환자에서

접수: 2012년 2월 16일, 수정: 2012년 3월 8일
승인: 2012년 3월 29일
책임저자: 나영호, 서울시 동대문구 회기동 1
경희대학교병원 소아청소년과
Tel: 02)958-8306 Fax: 02)958-8306
E-mail: yhrha@khu.ac.kr

는 알레르기비염이 75-80%까지 발병한다고 보고하였다.³⁾

과거에는 비점막의 염증 반응을 특징으로 하는 알레르기 비염과 기관지 과민성을 특징으로 하는 천식은 별개의 질환으로 인식되었다. 그러나 최근에는 두 질환에 대한 임상적, 역학적, 면역학적 연구와 치료에 대한 반응 등을 통하여 공통적인 병리기전을 가지는 하나의 기도 질환(one airway disease)으로 여겨지는 경향이 있다.⁴⁾ 구체적으로 두 질환의 관련성에 대해서는 알레르기비염이 천식 발병의 위험 인자이며,⁵⁾ 천식 환자에서 알레르기비염이 호발하고 또한 상기도감염은 천식을 악화시키고, 불충분하게 치료를 받은 천식 환자에서 비염 증상이 악화된다는 보고가 있다.⁶⁾ 그리고 흡입항원에 감작된 알레르기비염 환자에서 특이항원 유발 검사에서 1초간 노력성 호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 유의한 감소와 유도 객담에서의 호산구의 증가가 관찰되었다.⁷⁾ 또한 아직 논란의 여지는 있으나 천식을 동반한 알레르기비염 환자에서 비강 내 흡입 스테로이드의 사용으로 천식 증상이 감소된다는 연구 결과도 있다.⁸⁾ 이러한 연구 결과들은 하나의 기도 질환의 개념에서 호흡기계의 한 부분에서의 알레르기성 염증 반응은 다른 부분에 영향을 줄 수 있다는 것을 시사한다.⁹⁾

하부기도 내 호기산화질소(fraction of nitric oxide in expired air, FeNO)의 농도의 측정은 검사 비용이 저렴하고 시행이 빠르고 간편하여 비침습적인 기도 염증의 임상적 지표로서 이용되고 있고 많은 연구가 진행 중이다. 여러 연구 결과에서 FeNO는 천식 환자에서 기관지 과민성과 관련이 있는 것으로 밝혀졌다. 1993년에 Alving 등¹⁰⁾은 천식 환자에서 하부기도 내 FeNO 농도가 증가되어 있다고 보고하였으며, 2002년에 Strunk 등¹¹⁾은 FeNO 농도가 유도객담이나 기관지폐포세척액(bronchoalveolar lavage) 내 호산구 수와 양의 상관관계가 있다고 보고하였다.

FeNO는 초기에는 호흡기 질환의 염증 지표로만 여겨졌다. 그러나 최근에는 비알레르기성 천식 환자에 비해 알레르기성 천식 환자에서 FeNO의 측정치가 높고,¹²⁾ 천식 없이 비염이나 아토피피부염 등 아토피 질환이 있는 환자에서도 하부기도 내 FeNO의 증가를 보이며,¹³⁾ FeNO가 혈청 총 면역글로불린 E (immunoglobulin E, IgE), 특이항원 감작 수와 양의 상관관계가 있다는 연구 결과¹⁴⁾ 등을 근거로 FeNO가 하부호흡기의 병리학적 상태를 반영할 뿐 아니라 알레르기비염 같은 다른 아토피 질환을 반영하는 지표라고 여겨지고 있다.

그러나 알레르기비염에서의 하부기도 내 FeNO 농도와 의 관계에 대한 연구는 많지 않으며 또한 국내에서는 소아

천식 환자에서 향후 비염 발병의 예측 인자로서 호기산화질소에 대한 연구는 없다. 이에 저자들은 천식으로 진단 받았던 환자에서 향후 비염 발병의 위험 인자로서 하부기도 내 호기산화질소 측정의 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2005년 4월부터 2005년 8월까지 경희대학교 의과대학 소아청소년과에서 흡입스테로이드 혹은 류코트리엔 길항제로 조절되고 증상이 거의 없는 경증 간헐성 천식으로 진단되고 알레르기비염의 증상이 없는 환자 중 하부기도 내 FeNO 농도, 말초혈액 총호산구 수(total eosinophil count, TEC)와 혈청 총 IgE를 측정하였던 80명의 환자 중 외래에서 정기적으로 추적 관찰 중이거나 전화 설문 조사가 가능하였던 5세부터 15세의 53명을 대상으로 하였다. 환자들은 후향적으로 진료 기록을 조사하였으며 2011년 7월에 전화 설문조사를 시행하였다.

2. 방 법

8세에서 20세까지의 53명의 환자를 대상으로 연구를 시행하였다. 환자는 과거에 천식으로 진단 받고 치료 받았으며, 외래에서 추적 관찰 중인 환자는 관련 진료 기록을 참고하였으며, 소수의 외래 추적 관찰에서 제외되었던 환자들은 전화 설문을 통하여 The International Study of Asthma and Allergies in Childhood 연구 조사의 설문 항목을 근거로 하여 지난 12개월 이내에 감기와 관련이 없는 비염의 증상(수양성 콧물, 재채기, 코막힘, 코가려움증)의 유무와 과거에 상기 증상들로 의사에 의한 진료를 받았는지의 여부를 조사하였다. 천식의 진단은 잦은 기침, 가슴 답답함, 천명, 호흡 곤란의 전형적인 증상이 반복적으로 나타나고 기관지 메타콜린 유발 시험이 가능한 소아의 경우에는 FEV₁이 20% 감소하는 유발농도(provocation dose causing a 20% decrease in FEV₁)가 16 mg/mL 이하인 경우로 하였다. 또한 유발 시험이 불가능한 환자의 경우에는 천명의 단일 증상만으로도 천식을 추정할 수 있는 지표가 되기 때문에 지난 1년간 의사가 진단한 천명이 3회 이상 있었던 경우로 하였다.¹⁵⁾

FeNO 측정은 광학발광 산화질소 측정기(Chemiluminescence NO-analyzer, ANALYZER CLD 88 sp, Eco

Medics, Duernten, Switzerland)를 이용하여 구강 내 압력 프로파일을 실시간 모니터링하면서 측정하는 온라인 단회 호기 측정법(online single breath test)을 사용하였다.¹⁶⁾ 환자의 호기 중 산화질소를 측정하기 위해 산화질소 농도가 5 parts per billion (ppb) 이하인 공기를 전폐용적(total lung capacity)으로 흡입하여 실내 공기 내의 산화질소에 의한 오차를 제거하였다. 또한 호기 과정 동안 마우스 피스를 통해 양압을 주어 비강 내의 높은 산화질소 농도에 의한 오차를 최소화하였다. 양압을 가하는 동안 안정 시 호흡상태 중 산화질소 농도의 심한 변동이 없는 구간(plateau) 3초간의 FeNO 농도를 측정하였고, 총 30초 간격으로 3회 반복 시행하여 최고치를 선택하였다.

피부단자 시험(skin prick test)은 흡입항원액(Allergopharma Co., Reinbek, Germany)을 이용하여 시행하였으며 팽진이 3 mm 이상이거나 히스타민에 대한 항원의 팽진의 비(allergen/histamine)가 1 이상인 경우 항원 감작에 대해 양성으로 판정하였고,¹⁷⁾ 특이 혈청 IgE 검사(ImmunoCAP, Phadia Inc., Uppsala, Sweden)에서 측정치가 0.35 kU/L 이상인 경우에도 감작 양성으로 판정하였다.¹⁸⁾ 그리고 상기 검사에서 하나의 항목이라도 양성 소견을 보이는 경우 감작을 보이는 알레르기 질환군으로 판단하였다. 또한 부모 중 1명이라도 알레르기 관련 질환을 나타냈던 군을 아토피 질환의 가족력이 있는 군으로 정하였다.

통계 분석은 IBM SPSS ver. 18.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 사용하였다. 모든 측정치는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였으며 비염이 발병된 군(연구군)과 발병되지 않은 군(대조군)에서의 FeNO, TEC 및 혈청 총 IgE 측정값의 평균의 비교는 T-test로 아토피 질환의 가족력, 아토피 피부염의 과거력과 비염 발병 여부의 비교에는 chi-square test로 분석하였다. 유의수준 P 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 임상적 특징

53명의 연구 대상 중 남자가 31명, 여자가 22명이었으며 2011년 추적 관찰 당시 평균 연령±표준편차(연령범위)는 12.2 ± 2.4 (8.8-20.0)세 이었다. 총 53명 중 36명의 환자(67.9%)에서 비염이 발병하였다. 비염이 발병한 군(연구군) 중 남자가 22명, 여자가 14명이었으며 평균 연령은 12.6 ± 2.5 세이었다. 비염이 발병하지 않은 군(대조군)에서는 남자가 9명, 여자가 8명이었으며 평균 연령은 11.5 ± 2.1 세로 연구군보다 낮았지만 남녀 간의 비($P=0.573$)나 연령($P=0.113$)은 두 군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.(Table 1)

2. 비염의 발병과 말초혈액 총 호산구 수(TEC) 및 혈청 총 IgE와의 관계

53명의 환자 중 28명(연구군 18명, 대조군 10명)에서 2005년에 총 호산구 수 및 혈청 총 IgE를 측정하였다. 비염이 발병한 연구군에서 TEC 및 혈청 총 IgE는 각각 $429.2 \pm 380.3/\text{mm}^3$, 602.5 ± 1155.3 IU/mL이었으며 대조군의 TEC 및 혈청 총 IgE는 각각 $214.1 \pm 229.5/\text{mm}^3$, 108.4 ± 134.5 IU/mL으로 대조군에 비해 연구군에서 TEC 및 혈청 총 IgE의 측정값은 높았지만 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.117$, $P=0.193$) (Fig. 1A, B)

3. 비염 발병과 FeNO 농도의 관계

연구군($n=36$)의 FeNO 농도는 29.4 ± 24.6 ppb이었으며 대조군($n=17$)에서의 FeNO의 농도는 13.6 ± 11.8 ppb로 대조군에 비해 연구군에서 통계적으로 유의하게 높았

Table 1. General Characteristics of the Study Populations

Characteristic	Study group*	Control group†	P -value
No. of subjects (%)	36 (67.9)	17 (32.1)	
Gender (M/F)	22/14	9/8	0.573
Age (yr, mean±SD)	12.6 ± 2.5	11.5 ± 2.1	0.113
TEC (/mm ³ , mean±SD)	429.2 ± 380.3	214.1 ± 229.5	0.117
Serum IgE (IU/mL, mean±SD)	602.5 ± 1155.3	108.4 ± 134.5	0.193

Significance of differences was tested using a T-test or a chi-square test.

TEC, total eosinophil count; IgE, immunoglobulin E.

*Group of patient with asthma who developing allergic rhinitis. †Group of patient with asthma who did not developing allergic rhinitis.

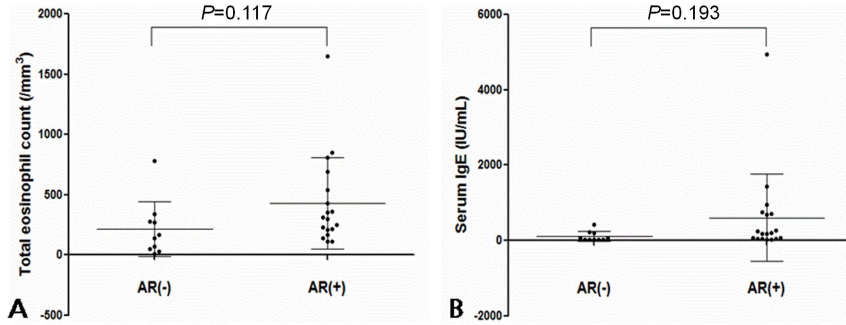


Fig. 1. (A) Total eosinophil count concentrations in allergic rhinitis patients group (n=18) and control groups (n=10). Geographic mean values are represented by the longer horizontal bars, and standard deviation (SD) ranges between the shorter horizontal bars. (B) Serum immunoglobulin E (IgE) concentrations in allergic rhinitis patients group (n=18) and control groups (n=10). Geographic mean values are represented by the longer horizontal bars, and SD ranges between the shorter horizontal bars. AR, allergic rhinitis.

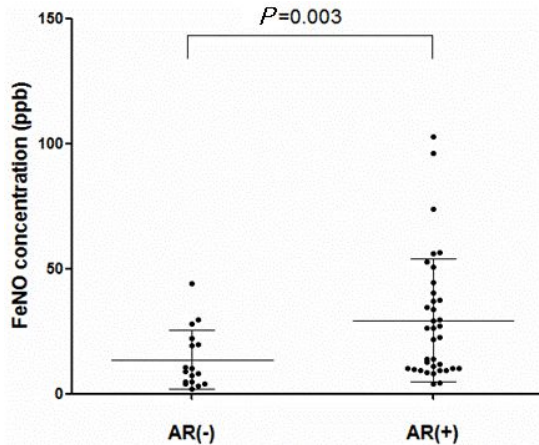


Fig. 2. Exhaled nitric oxide concentrations in allergic rhinitis patients group (n=36) and control groups (n=17). Geographic mean values are represented by the longer horizontal bar, and standard deviation standard deviation (SD) ranges between the shorter horizontal bars. AR, allergic rhinitis; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion.

다. ($P=0.003$) (Fig. 2)

4. 비염 발병과 아토피피부염 과거력의 관계

53명의 환자 중 48명에서 아토피피부염의 과거 병력이 확인되었다. 아토피피부염의 과거력은 연구군 34명 중 14명 (41.2%), 14명의 대조군 중 3명 (21.4%)에서 있었다. 아토피피부염의 과거력이 있던 환자에서 비염 증상의 유병률이 높았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. ($P=0.167$) (Fig. 3)

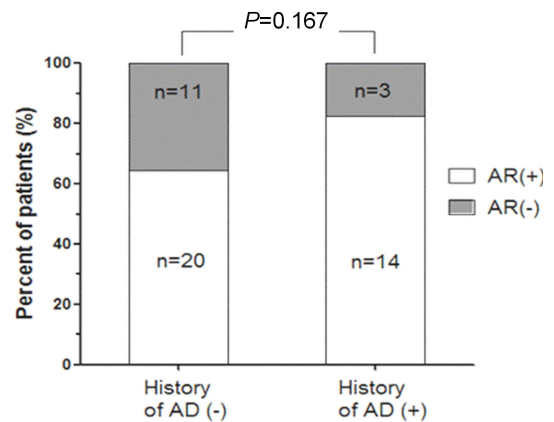


Fig. 3. Correlation of allergic rhinitis (AR) prevalence with atopic dermatitis (AD) history.

5. 비염 발병과 아토피질환 가족력의 관계

53명의 환자 중 49명의 환자에서 아토피 질환의 가족력이 확인되었다. 아토피 질환의 가족력은 연구군 35명 중 20명 (57.1%), 14명의 대조군에서는 5명 (35.7%)에서 나타났다. 부모 중 한사람에서라도 아토피 관련 질환이 있던 경우에 비염의 발병률이 높았으나 통계적으로 유의하지 않았다. ($P=0.175$) (Fig. 4)

고 찰

본 연구의 결과에서 저자들은 향후 비염이 발병된 천식 환자군(연구군)이 대조군에 비하여 통계적으로 유의하게

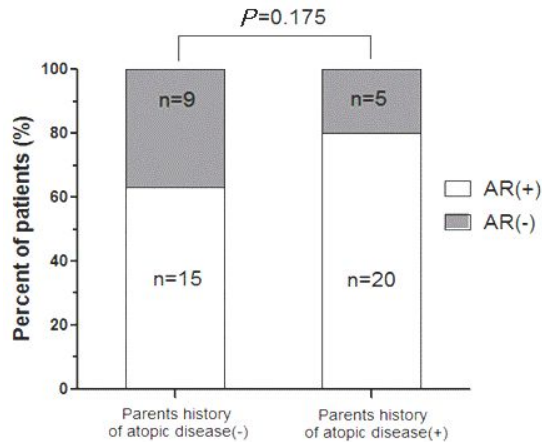


Fig. 4. Correlation of allergic rhinitis (AR) prevalence with family history of atopic disease.

하부기도 내 FeNO의 측정값이 높음을 증명하였다. 이번 연구에서는 소아 천식 환자에서의 하부기도의 FeNO 측정값이 향후 비염 발생과 상관관계가 있음을 시사한다고 할 수 있다.

알레르기비염에서 비강 내 NO 농도에 대한 여러 연구가 있다. Arnal 등¹⁹⁾은 36명의 알레르기비염 환자에서 비강 내 NO의 농도를 측정한 결과 알레르기비염 환자에서 비강 내 NO의 농도가 통계적으로 유의하게 높았으며, 국소적인 비강 내 혈관수축제의 사용으로 비강 내 NO의 농도가 감소되는 것을 보고하였다. 그러나 비강 내 NO의 측정은 검사 탐침(probe)이 비전정(nasal vestibulum)까지 도달하여 소아에게 있어서 거부감을 줄 수 있으며 검사 도중에 말을 하거나 침을 삼키는 행동은 비강 내 NO의 농도를 증가시키기 때문에 검사 시행 중에는 이를 제한하여야 한다는 점 등으로 소아에서는 시행하기 어렵다. 이에 비해 하부기도 내 FeNO의 측정은 inducible nitric oxide synthase에 의해 amino acid L-arginine으로부터 생성되는 NO를 측정하는 것으로 검사 결과에 대해 아직 완전한 표준화가 되어 있지는 않으나 소아에게 있어서 비침습적이고 반복적인 시행이 용이하다는 점에서 기도 염증의 측정에 임상적으로 실용적인 장점이 있다.²⁰⁾

알레르기비염과 천식의 연관성에 대해서는 많은 연구가 있었다. 알레르기비염은 주로 천식과 공존하는 경우가 많은데, Kocabas 등⁶⁾은 평균 10세의 천식 환자 396명을 대상으로 알레르기비염의 유병률을 조사한 연구에서 전체 천식 환자 중에서는 23.8%가 알레르기비염이 있었고 알레르기성 천식환자 중에서는 거의 90%에서 알레르기비염을 나타

냈다고 보고하였다. 또한 Zvezdin 등²¹⁾은 733명의 천식 환자를 대상으로 시행한 연구에서 천식 환자의 60%에서 비염 증상이 선행해서 발병하였으며, 알레르기성 천식 환자의 63.9%, 그리고 비알레르기성 천식 환자의 28%에서 알레르기비염이 동반한다고 보고하였다.

이전의 연구에서 FeNO, 혈청 총 IgE 그리고 아토피 관련 질환과 천식이나 알레르기비염 같은 알레르기 질환과의 관련성에 대한 몇몇 보고가 있다. Caudri 등²²⁾은 1,808명의 건강한 4세의 소아에서 천식이 의심되는 호흡기 증상을 보이는 848명의 환자를 대상으로 시행한 전향적 연구에서 4세 경에 FeNO, 특히 IgE 농도 그리고 부모의 알레르기 병력을 조사한 결과 FeNO와 특히 IgE의 농도는 8세경의 천식 발병과 유의한 상관관계를 보였으나 부모의 알레르기 병력은 향후 천식 발병의 위험 인자로서 통계적으로 유의하지 않다는 결과를 보고하여 FeNO의 천식 발병의 예측 인자로서 유용성을 시사하였다. 또한 Chiron 등²³⁾은 7세에서 14세의 117명의 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 흡입용 스테로이드 제로 천식이 조절된 군이 그렇지 않은 군보다 FeNO의 측정값이 통계적으로 유의하게 낮았으며 알레르기비염 증상의 유병률도 낮았다고 보고하였다. 이는 FeNO의 측정이 임상적으로 천식 환자에 있어서 증상의 조절 여부, 치료에 대한 반응을 평가할 수 있는 검사일 뿐만 아니라 예후를 예측할 수 있는 보완적인 검사로 사용할 수 있다는 하나의 근거자료가 될 수 있다.

그러나 Peroni 등²⁴⁾은 무작위로 3세에서 5세 사이의 1,121명의 소아를 선정하고 설문 조사를 시행한 연구에서 남자, 아토피 질환의 가족력이 있거나 알레르기 항원에 대한 감작 정도가 심한 소아와 아토피피부염의 과거력이 있었던 소아에서 독립적으로 알레르기비염의 유병률이 높다고 보고하였다. 그러나 이 연구는 천식 환자 뿐만 아니라 정상 소아도 연구 대상으로 포함하여 알레르기비염 발병군에서 아토피피부염 과거력이 유의하게 높지 않았던 본 연구와는 다른 결과를 보인 것으로 생각한다.

한편 Navarro 등²⁵⁾은 942명의 성인 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 환자의 나이가 어리고, 천식의 증상이 심하거나 유병 기간이 길수록 알레르기비염의 유병률이 높았다고 보고하였다. 또한 알레르기비염의 가족력이 있고 흡입항원 특히 화분에 감작이 되어 있는 천식 환자에서 알레르기비염의 유병률이 높다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 아토피 질환의 가족력에서 알레르기비염을 개별적인 항목으로 구분하지 못하였고 항원의 종류를 다양하게 하여 알레르기 감작 여부를 검사하지 못하였으며 식품항원 및 흡입항

원의 구분 없이 하나라도 검사상 양성을 보이는 경우 알레르기비염으로 정의하였던 점에서 다르다.

주로 하부기도 질환인 천식 환자에 대해서 연구되던 하부기도 내 FeNO의 측정은 최근 상기도 질환인 알레르기비염 환자에 대해서도 많은 연구가 진행 중이다. Cardinale 등¹⁴⁾은 평균 연령 10세의 109명의 경증 간헐성 천식 환자, 41명의 알레르기비염 환자 그리고 25명의 건강한 소아에서 FeNO, 혈청 IgE 그리고 피부 단자 시험 상 특이항원 양성감각 수를 비교 분석한 연구에서 천식 환자뿐만 아니라 알레르기비염 환자에서도 FeNO는 혈청 IgE 및 특이항원 양성감각 수와 통계적으로 유의하게 상관관계가 있다고 보고하였으며 천식과 알레르기비염은 비록 기도 내에서 침범하는 부위는 다르지만 공통된 염증 반응을 보인다고 제안하였다. 그리고 Prieto 등²⁶⁾은 성인 38명의 천식이 없는 알레르기비염 환자와 10명의 정상 대조군에서 adenosine 5-monophosphate (AMP)와 메타콜린(methacholine)으로 기관지의 수축을 유도한 후 FeNO를 측정하였다. 그 결과 대조군에 비해서 알레르기비염 환자군에서 유의하게 FeNO 측정치가 높았으며 알레르기비염 환자군 중 AMP와 메타콜린에 기도 과민성을 보이는 환자군이 그렇지 않은 환자군에 비해서 통계적으로 유의하게 FeNO의 농도가 높았다고 보고하였다. 이처럼 연구마다 다양한 결과를 보이는 이유는 호기산화질소의 측정에서 연령은 중요한 변수로서 같은 천식 환자군에서 보다 고연령군에서 높은 측정값을 보이고,²⁷⁾ 측정 방법이 표준화 되어 있지 않다는 점 그리고 연구 시행 방법에서 단면적 연구(cross sectional study) 및 후향성 연구(prospective study) 그리고 후향성 연구에서도 추적관찰 기간의 차이에 따른 것이라 생각한다.

천식 환자에서 비염이 발생할 가능성이 높은 위험군을 선별하고 알레르기비염의 동반 여부를 확인하여 적극적으로 치료하는 것은 천식의 관리 및 치료, 그리고 천식 발작의 예방에도 중요하다. Price 등²⁸⁾은 27,303명의 성인 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 4,611명이 알레르기비염을 동반하였으며 천식이 단독으로 있는 환자보다는 알레르기비염이 공존하는 천식 환자에서 천식으로 인한 외래진료 방문횟수 및 입원횟수 그리고 천식약제의 비용이 통계적으로 유의하게 증가한다고 보고하였다. Bousquet 등²⁹⁾은 1,490명의 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 893명이 알레르기비염을 동반하였고 이들 환자에서 천식 발작으로 인한 응급실 방문의 횟수가 통계적으로 유의하게 증가하였다고 보고하였다. 또한 Corren 등³⁰⁾은 알레르기비염이 동반된 천식 환자에서 알레르기비염의 증상을 조절하면 천식 발작으로 인한 응급실

방문의 횟수가 통계적으로 유의하게 감소하고 천식 증상의 조절도 용이하다는 연구 결과를 보고하였다. 따라서 본 연구 결과에서 나타난 소아 기관지 천식 환자에서 FeNO 측정과 같은 비침습적 검사로 향후 비염 발생의 예측하여 알레르기비염이 유병될 위험군을 미리 선정하고 관리하는 것은 천식 증상의 중증도와 유병상태를 감소시키는 방법으로 중요하다고 생각한다.

본 연구의 제한점으로는 대상 환자의 수가 많지 않고, 주로 5-7세 연령대에서 하부기도 내 FeNO의 측정이 용이하지 않았고 하부기도 내 FeNO의 일 중 측정시간이 일정하지 않았다는 점이다. 그리고 1개의 단일 기관에서 시행된 후향성 연구로 위험 인자 조사 항목 선정에 있어서 제한이 있었다. 마지막으로 향후 비염이 발병될 환자들은 본 연구의 연구군에서 제외될 수 있으며, 대상 환자 전체에서 피부 단자 검사나 특이혈청 IgE 검사를 시행하지 못하여 소수의 환자에 대해서는 알레르기비염의 유무를 확인하지 못하였으며, 그리고 일부 외래에서 추적 관찰되지 않은 환자의 경우 전화 인터뷰를 통하여 비염의 진단 및 연구군에 포함한 것 그리고 피부 단자 시험 및 FeNO의 추적 검사, 천식 증상의 지속 유무의 조사를 시행하지 못하여 비염 발병의 다른 위험인자를 파악하지 못한 점 등은 본 연구의 제한점으로 추후 전향성 연구가 필요할 것으로 생각된다.

하부기도 내 호기산화질소 농도의 측정은 천식 환자에서 호흡기의 병리학적 생리 및 아토피 질환의 병태생리와 관련이 있고, 알레르기비염 같은 상기도 질환의 염증 지표와도 상관관계가 있다. 따라서 호기산화질소 농도의 측정은 소아 천식환자에서 향후 비염 발생과 상관관계를 보이고 있으나 비염 발생의 예측인자로서 결론에 도달하기 위해서는 더 많은 숫자의 환자 모집과 위험 요인의 추적 검사를 포함하는 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목 적 : 호기산화질소(exhaled nitric oxide, FeNO)의 농도는 비침습적인 하기도 염증의 지표로 천식 환자에서 기관지 과민성과 관련이 있다고 알려져 있으며, 천식 없이 비염 등의 아토피 관련 질병이 있는 경우에도 증가한다. 기관지 과민성을 보이는 하기도 질환인 천식과 상기도 질환인 비염은 알레르기 관련 염증 반응 및 그 밖의 여러 가지 요인으로 서로 관련이 있다고 생각된다. 이에 저자들은 소아 천식 환자의 비염 발병의 예측에서 호기산화질소 측정의 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방 법: 2005년 4월부터 8월까지 경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실에서 천식으로 진단되어 호기산화질소의 농도, 총 호산구 수 그리고 혈청 총 면역글로불린 E를 측정했던 53명을 대상으로 하였다. 2011년 7월에 전화 설문 조사 및 진료 기록을 통하여 비염 증상(맑은 콧물, 코막힘, 코가려움증, 재채기)의 여부와 의사가 진단한 비염의 빈도를 조사하였다. 통계분석은 IBM SPSS ver 18.0을 이용하였다.

결 과: 총 53명 중 36명의 환자(67.9%)에서 비염이 발병하였다. 호기산화질소의 평균 측정치는 연구군에서 29.4 parts per billion (ppb)이었으며 대조군에서는 13.6 ppb으로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P=0.003$, T-test) 그 외 말초혈액 총 호산구 수, 혈청 총 IgE, 아토피피부염의 과거력, 아토피 관련 질환의 가족력은 연구군과 대조군에서 유의한 차이가 없었다.

결 론: 호기산화질소의 측정은 소아 천식 환자에서 향후 비염 발병을 예측하는데 유용하게 사용될 수 있는 검사로 생각한다.

참 고 문 헌

- Schoenwetter WF, Dupclay L Jr, Appajosyula S, Botteman MF, Pashos CL. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004;20:305-17.
- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- Bachert C, Vignola AM, Gevaert P, Leynaert B, Van Cauwenberge P, Bousquet J. Allergic rhinitis, rhinosinusitis, and asthma: one airway disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004;24:19-43.
- Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica GW. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:7-13.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-5.
- Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, Orhan F, Tuncer A, Adalioglu G, et al. Burden of rhinitis in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:235-40.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
- Reed CE, Marcoux JP, Welsh PW. Effects of topical nasal treatment on asthma symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81(5 Pt 2):1042-7.
- Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW, Frati F, Salvatori S, Di cara G, et al. Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. *Respir Med* 2007;101:1600-8.
- Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
- 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.
- Scott M, Raza A, Karmaus W, Mitchell F, Grundy J, Kurukulaaratchy RJ, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. *Thorax* 2010;65:258-62.
- Hervas D, Milan JM, Garde J. Differences in exhaled nitric oxide in atopic children. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:331-5.
- Cardinale F, de Benedictis FM, Muggeo V, Giordano P, Loffredo MS, Iacoviello G, et al. Exhaled nitric oxide, total serum IgE and allergic sensitization in childhood asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:236-42.
- Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjanen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of wheezing three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics* 2000;106:1406-12.
- 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.

17. 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.
18. Liu AH, Jaramillo R, Sicherer SH, Wood RA, Bock SA, Burks AW, et al. National prevalence and risk factors for food allergy and relationship to asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:798-806.e13.
19. Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27: 358-62.
20. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-722.
21. Zvezdin B, Milutinov S, Tanaskovic I, Kojicic M, Kolarov V, Hromis S, et al. The frequency of sensitization to inhalatory allergens and concomitant rhinitis in asthmatic patients. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:309-13.
22. Caudri D, Wijga AH, Hoekstra MO, Kerkhof M, Koppelman GH, Brunekreef B, et al. Prediction of asthma in symptomatic preschool children using exhaled nitric oxide, Rint and specific IgE. *Thorax* 2010;65:801-7.
23. Chiron R, Vachier I, Khanbabaee G, Molinari N, Varrin M, Godard P, et al. Impact of rhinitis on asthma control in children: association with FeNO. *J Asthma* 2010;47:604-8.
24. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona' G, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1349-54.
25. Navarro A, Valero A, Julia B, Quirce S. Coexistence of asthma and allergic rhinitis in adult patients attending allergy clinics: ONEAIR study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2008;18:233-8.
26. Prieto L, Gutierrez V, Uixera S. Exhaled nitric oxide and bronchial responsiveness to adenosine 5'-monophosphate in subjects with allergic rhinitis. *Chest* 2002;121:1853-9.
27. Avital A, Uwyied K, Berkman N, Bar-Yishay E, Godfrey S, Springer C. Exhaled nitric oxide is age-dependent in asthma. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:433-8.
28. Price D, Zhang Q, Kocevare VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
29. Bousquet J, Gaugris S, Kocevare VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, et al. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the investigation of montelukast as a partner agent for complementary therapy [corrected]. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
30. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.