

# 우리나라 소아 알레르기비염 환자에서 호기산화질소의 측정

문승현,<sup>1</sup> 장해지,<sup>2</sup> 박윤성,<sup>2</sup> 이우연,<sup>2</sup> 임대현,<sup>1,2</sup> 김정희<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>인하대학교 의과대학 소아청소년과학교실, <sup>2</sup>인하대학교병원 알레르기비염 환경보건센터

## Fractional exhaled nitric oxide in Korean children with allergic rhinitis

Seung Hyun Moon,<sup>1</sup> Hae Ji Jang,<sup>2</sup> Yoon Sung Park,<sup>2</sup> Woo Yeon Lee,<sup>2</sup> Dae Hyun Lim,<sup>1,2</sup> Jeong Hee Kim<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Inha University School of Medicine, Incheon; <sup>2</sup>Environmental Health Center for Allergic Rhinitis, Inha University Hospital, Incheon, Korea

**Purpose:** Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is useful for the diagnosis of allergic rhinitis (AR) as well as bronchial asthma (BA). However, FeNO may differ according to race, age, and other determinants. There have been few studies about FeNO in Korean children with AR. The aims of this study were to evaluate the value of FeNO in AR and to compare FeNO, and determinants of FeNO levels between AR, BA, and combined AR and BA.

**Methods:** This study included 647 children aged 5 to 17. The children were classified into 5 groups after performing the skin test, FeNO measurement, the pulmonary function test, and the methacholine challenge test: those with nonallergic rhinitis (NAR), those with AR, those with BA, and those with combined AR and BA, and healthy controls.

**Results:** The values of FEV<sub>1</sub> (forced expiratory volume in one second) %predicted were  $94.4\% \pm 12.6\%$ ,  $93.8\% \pm 20.7\%$ ,  $90.0\% \pm 17.4\%$  in AR, BA, and combined AR and BA, respectively. The values of FeNO in AR ( $32.3 \pm 25.0$  ppb), BA ( $31.1 \pm 20.5$  ppb), and combined AR and BA ( $34.5 \pm 30.4$  ppb) were significantly higher compared to those of NAR ( $16.8 \pm 13.5$  ppb) and controls ( $15.9 \pm 12.5$  ppb). There was no significant difference in FeNO among AR, BA, and combined AR and BA. FeNO was significantly higher in patients with  $\geq 4$  positive results ( $36.6 \pm 29.2$  ppb) than in those with  $< 4$  positive skin test results ( $27.6 \pm 20.7$  ppb). When the receiver operating characteristic curve analysis for prediction of AR showed 0.756 of area under the curve, the cutoff level of FeNO was 16 ppb.

**Conclusion:** In this study, children with AR had increased levels of FeNO. It is suggested that AR may have eosinophilic bronchial inflammation without BHR or clinical asthma. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:439-445)

**Keywords:** Allergic rhinitis, Nonallergic rhinitis, FeNO, Eosinophilic inflammation

## 서 론

최근 생활 환경의 변화에 따라 알레르기 질환의 유병률이 증가하고 있다.<sup>1</sup> 콧물, 코막힘, 재채기, 소양감 등의 증상을 특징으로 하는 알레르기비염은 증상에 따른 불편함뿐 아니라 학습 능력을 저하시키고 수면 장애를 가져오는 등 일상생활에 지장을 초래하며 소아청소년기 삶의 질에 중요한 문제로 대두되고 있다.<sup>2</sup>

과거에는 기도 과민성을 특징으로 하는 천식과 비점막 염증을 특징으로 하는 알레르기비염이 별개의 질환으로 인식되었으나, 현재는 두 질환이 공통적인 병리 기전을 가지는 하나의 기도 질환으

로 여겨지고 있다.<sup>3</sup> 이를 뒷받침하는 근거로 알레르기비염은 천식 발생의 위험 요소로 알려져 있다.<sup>4</sup> 또한 천식 환자에서 알레르기비염이 호발하고 불충분하게 치료받은 천식 환자에서 비염 증상이 악화된다.<sup>5</sup>

호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide; FeNO)는 호산구성 기도 염증반응 평가의 생물학적 지표로 잘 알려져 있다. FeNO는 호산구성 염증반응의 유무와 정도를 반영하는 비침습적인 평가방법으로서 반복적으로 측정이 가능하고 쉽게 시행할 수 있으며 질병 상태를 예측할 수 있는 지표라는 장점이 있다.<sup>6</sup> FeNO는 초기에는 호흡기 질환의 호산구성 염증 지표로 비아토피천식에 비해

Correspondence to: Jeong Hee Kim <http://orcid.org/0000-0002-7054-8552>

Department of Pediatrics, Inha University Hospital, Inha University School of Medicine, 27 Inhang-ro, Jung-gu, Incheon 22332, Korea

Tel: +82-32-890-2843, Fax: +82-32-890-2844, E-mail: kimjhmd@inha.ac.kr

Received: August 6, 2015 Revised: September 22, 2015 Accepted: October 6, 2015

© 2015 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/3.0/>).

아토피천식에서 높은 수치를 나타냈다.<sup>7</sup> 그러나 천식이 없는 알레르기비염이나 아토피피부염과 같은 아토피 환자에서도 FeNO 값이 증가하였다는 결과가 있다.<sup>8,9</sup>

알레르기비염에서 FeNO의 유용성에 관한 연구들이 있지만 FeNO 값은 인종 및 연령, 환경 등에 따라 차이가 있을 수 있다.<sup>10-13</sup> 또한 알레르기비염 소아에서 FeNO에 관한 연구는 성인에 비하여 부족하고, 특히 국내의 소아 알레르기비염과 FeNO의 연관성에 관한 연구는 매우 부족하다. 코 증상을 주소로 내원한 소아 환자에서 임상 증상만으로는 부비동염이나 비알레르기비염 등의 질환으로부터 알레르기비염을 구분하는 것이 쉽지 않고 이들에게서 천식 발생의 가능성을 예측하기가 어렵다. 또한 소아에서는 이를 평가하기 위한 적절한 검사를 시행하기 어려운 경우가 있다.

이에 이 연구에서는 국내 소아 알레르기비염과 FeNO의 관계를 분석하여 알레르기비염에서 FeNO 측정의 역할을 알아보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

2010년부터 2014년까지 인천 지역 초등학교 2개교, 중학교 1개교, 고등학교 3개교의 학생과 인하대병원 소아청소년과에 내원한 5세에서 17세 사이의 소아 총 647명을 대상으로 하였다. 이들에 대해 신장, 체중, body mass index를 측정하고 나이, 성별, 알레르기 질환의 증상과 병력을 조사하였으며 폐기능검사 및 알레르겐 27종에 대한 피부단자시험을 시행하였다. 이를 토대로 알레르기비염군, 비알레르기비염군, 천식군, 알레르기비염-천식 동반군과 건강대조군으로 분류하였다. 알레르기비염의 진단은 지난 12개월 이내 급성 감염의 증거 없이 수양성 콧물과 재채기, 코막힘, 소양감 등의 코 증상으로 인하대병원을 방문한 환자 중 항원 특이 IgE 검사(피부검사, UniCAP, multiple allergen simultaneous test)에서 한 개 이상의 알레르겐에 감작이 증명된 경우 혹은 설문조사에서 비염의 진단을 받았다고 응답한 학생 중 피부단자시험에서 한가지 이상의 알레르겐에 대해 양성인 경우로 정하였다. 천식의 진단은 Global Initiative for Asthma guideline에 따라 기침, 흉부압박감, 천명, 호흡곤란 등의 전형적인 증상이 반복되며 피부반응검사서 한 개 이상의 알레르겐에 감작이 증명되고, 기관지확장제 투여 후 forced expiratory volume in one second (FEV<sub>1</sub>)이 12% 이상 증가하거나 메타콜린 유발검사서 PC<sub>20</sub> (provocative concentration of methacholine causing a 20% fall in FEV<sub>1</sub>)이 16 mg/dL 이하인 경우로 하였다.<sup>14</sup> 건강대조군은 알레르기 질환의 과거력이 없으며 증상이 없고 폐기능검사 및 피부단자시험에서 양성 소견이 없는 소아를 대상으로 하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 폐기능검사

폐기능검사는 미국흉부학회/유럽호흡기학회(American Thoracic Society/European Respiratory Society, ATS/ERS)의 지침을 따라 측정하였다.<sup>15</sup> 1초간노력성호기량(FEV<sub>1</sub>), 노력성폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간노력성호기량과 노력성폐활량의 비(FEV<sub>1</sub>/FVC), 최대중간호기량(forced expiratory flow between 25% and 75% of functional vital capacity)을 측정하였고, 폐기능검사 항목의 상대치(%FEV<sub>1</sub>, %FVC, %FEV<sub>1</sub>/FVC)를 조사하였다.

#### 2) 메타콜린유발검사

메타콜린유발검사는 0.9% 생리식염수를 흡입하여 측정된 FEV<sub>1</sub>을 기저치로 정한 후, 메타콜린 농도를 0.025 mg/dL부터 25 mg/dL까지 두 배씩 증가시켜 흡입하여 1분 후 측정된 FEV<sub>1</sub>이 기저치보다 20% 이상 감소하는 시점의 농도를 PC<sub>20</sub>으로 정하였다.<sup>16</sup>

#### 3) 피부단자시험

대상 환자의 전박부에 양성대조액(히스타민 1 mg/mL), 음성대조액(0.9% 생리식염수) 및 알레르겐 (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, Dog fur, Cat fur, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cryptomeria japonica*, *Pinus densiflora*, *Salix koreensis*, *Acer palmatum*, *Betula platyphylla*, *Quercus*, *Alnus japonica*, *Ulmus davidiana*, *Ambrosia artemisiifolia*, *Artemisia princeps*, *Humulus japonicus*, *Chenopodia ceaealbum*, *Plantago asiatica*, *Cynodon dactylon*, *Phleum pratense*, *Lolium perenne*, *Dactylis glomerata*, *Festuca ovina*, *Anthoxanthum odoratum*) 총 27종을 한 방울씩 점적하였다. 알레르겐 시약은 2-3 cm의 일정한 간격을 두고 떨어뜨렸으며, 26게이지 바늘로 표피를 살짝 들어올려 알레르겐이 표피 내로 침투하게 하였다. 알레르겐에 의한 팽진이 히스타민에 의한 팽진의 크기와 같거나 큰 경우가 한 개 이상인 경우를 양성으로 판독하였다. 피부단자시험에서 팽진의 크기가 21 mm 미만이며 히스타민 대비 흡입 알레르겐 팽진비가 1 미만인 경우를 1+, 팽진의 크기가 21 mm 이상인 경우에 팽진 크기의 비가 1 미만인 경우를 2+, 팽진 크기의 비가 1 이상 2 미만인 경우를 3+, 팽진 크기의 비가 2 이상인 경우를 4+로 정의하였다.<sup>17</sup>

#### 4) 호기산화질소

호기산화질소의 측정은 미국흉부학회/유럽호흡기학회(ATS/ERS)의 지침<sup>18</sup>에 따르고, Niox-mino (Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 이용하여 측정하였다. 측정하기 1시간 이내에는 음식 섭취나 운동을 피하였고 편안한 상태의 앉은 자세로 마우스피스를 문 상태에서 검사를 시행하였다. 총폐용량까지 숨을 들이마신 후 목

표호기속도 50 mL/sec로, 측정기를 통해 실제호기속도를 확인하며 천천히 숨을 내쉬면서 측정하였다. 이때, 5–10 cmH<sub>2</sub>O의 압력이 걸리게 하여 피검자의 구개병인두공(velopharyngeal aperture)이 닫히게 하여 비강 내 산화질소가 호기 중에 섞여 나오지 않게 하였다.

## 5) 통계 분석

통계 분석은 SAS ver. 9.4 (SAS Institute Inc. Cornelius, NC, USA)를 이용하였고, 통계값은 평균±표준편차로 표기하였다. 아토피 질환 간 FeNO 결과, 연령과 성별에 따른 FeNO 결과, 흡입 알레르겐 종류 및 감작개수에 따른 FeNO 결과는 다중분석 후 사후검정을 위해 Scheffé test를 시행하였다. 기도 과민성 및 피부반응시험의 패진 크기에 따른 FeNO 결과는 *t*-test를 시행하였다. Receiver operating characteristic (ROC) 곡선 분석을 통해 비염 환자에서 알레르기비염 진단에 민감도와 특이도가 높은 FeNO 값을 구하였다. *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 연구 대상자 특성

전체 연구 대상은 647명으로 남자 197명(30.4%), 여자 450명(69.6%)이었다. 연령군별로는 초등학교(5–11세)는 237명(36.6%), 중학생(12–14세)은 225명(34.8%), 고등학생(15–17세)은 185명(28.6%)이었다. 전체 대상 중 건강대조군은 345명이었고 비알레르기비염

군은 83명이었다. 아토피군은 219명이었으며, 이 중 알레르기비염군은 139명(63.5%), 천식군은 18명(8.2%), 알레르기비염-천식 동반군은 62명(28.3%)이었다. 폐기능검사서 알레르기비염군, 천식군, 알레르기비염-천식 동반군의 FEV<sub>1</sub>의 정상예측치에 대한 비율은 각각 94.4%±12.6%, 93.8%±20.7%, 90.0%±17.4%로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며 천식 소아의 경우 천식 증상이 조절되고 있음을 확인할 수 있었다(Table 1).

### 2. 질병군과 건강대조군 간의 FeNO

알레르기비염군 139명의 평균 FeNO 값은 32.3±25.0 ppb (parts per billion), 천식군 18명의 평균 FeNO 값은 31.1±20.5 ppb, 알레르기비염-천식 동반군 62명의 평균 FeNO 값은 34.5±30.4 ppb로 건강대조군 345명의 평균 FeNO 값 15.9±12.5 ppb와 비알레르기비염군 83명의 평균 FeNO 값 16.8±13.5 ppb에 비하여 유의하게 높았다(*P*<0.001). 알레르기비염군과 천식군(*P*=0.821), 알레르기비염군과 알레르기비염-천식 동반군(*P*=0.607), 천식군과 알레르기비염-천식 동반군(*P*=0.577) 사이에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

### 3. 연령에 따른 각 군 간의 FeNO

건강대조군을 연령군별로 분류했을 때, 초등학교, 중학생, 고등학생은 각각 90명(26.1%), 135명(39.1%), 120명(34.8%)이었으며, 알레르기비염군에서는 각각 65명(46.8%), 42명(30.2%), 32명(23.0%),

**Table 1.** Subject characteristics

Characteristic	Control (n=345)	NAR (n=83)	AR (n=139)	Asthma (n=18)	AR+asthma (n=62)	<i>P</i> -value
Sex						
Male:female	66:279	31:52	58:81	7:11	35:27	
Age (yr)	12.8±2.7	11.3±2.9	11.4±3.1	12.6±3.1	11.2±3.2	
Height (cm)	151.4±14.5	145.1±13.8	146.5±14.8	152.3±15.8	146.2±20.0	
Weight (kg)	46.7±13.1	41.7±13.7	42.4±13.3	49.1±16.8	43.6±17.6	
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	20.0±3.3	19.4±3.8	19.1±3.9	20.6±3.5	19.7±3.6	0.211
Past history of AD						0.963
Yes	-	24	36	5	16	
No	-	59	103	13	46	
Past history of sinusitis						0.461
Yes		15	35	3	17	
No		68	104	15	45	
Pulmonary function test						
FEV <sub>1</sub> %predicted	94.4±12.5	93.0±17.3	94.4±12.6	93.8±20.7	90.0±17.4	0.418
FVC %predicted	94.3±15.0	92.9±15.7	92.6±12.5	93.3±18.8	88.6±16.4	0.333
FEV <sub>1</sub> /FVC (%)	101.6±10.9	100.0±11.3	102.6±12.3	100.7±10.2	101.4±9.3	0.585
FEF <sub>25%-75%</sub> (%)	82.0±22.8	83.5±25.3	88.3±24.7	82.3±27.2	79.4±23.1	0.198
FeNO (ppb)	15.9±12.5	16.8±13.5	32.3±25.0*†	31.1±20.5*†	34.5±30.4*†	

Values are presented as mean±standard deviation.

AR, allergic rhinitis; NAR, nonallergic rhinitis; AD, atopic dermatitis; FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

\**P*<0.05 vs. control. †*P*<0.05 vs. nonallergic rhinitis.

**Table 2.** FeNO values according to age and sex

Variable	Control (n=345)		NAR (n=83)		AR (n=139)		Asthma (n=18)		AR+asthma (n=62)	
	No.	FeNO (ppb)	No.	FeNO (ppb)	No.	FeNO (ppb)	No.	FeNO (ppb)	No.	FeNO (ppb)
Age (yr)										
5–11	90	14.7±9.6	46	16.7±14.9	65	28.8±24.2	5	22.4±13.3	31	30.4±25.1
12–14	135	16.0±12.3	22	18.3±12.4	42	36.8±26.4	7	32.1±23.2	19	36.3±17.0
15–17	120	16.7±14.6	15	14.9±10.7	32	33.3±24.6	6	37.0±22.8	12	42.5±52.9
P-value	0.544		0.756		0.269		0.520		0.488	
Sex										
Male	66	16.4±9.9	31	17.0±16.3	58	33.4±26.8	7	39.1±21.6	35	34.5±22.9
Female	279	15.8±13.1	52	16.7±11.7	81	31.5±23.8	11	25.9±18.9	27	34.6±38.4
P-value	0.709		0.903		0.662		0.189		0.989	

Values are presented as mean±standard deviation. There was no significant difference in FeNO values according to age and sex. FeNO, fractional exhaled nitric oxide; NAR, nonallergic rhinitis; AR, allergic rhinitis.

천식군에서는 각각 5명(27.8%), 7명(38.9%), 6명(33.3%)이었고, 두 질환이 동반된 군에서는 각각 31명(50.0%), 19명(30.6%), 12명(19.4%)이었다. 건강대조군의 연령에 따른 평균 FeNO는 각각 14.7±9.6 ppb, 16.0±12.3 ppb, 16.7±14.6 ppb였다( $P=0.544$ ). 비알레르기비염군은 각각 16.7±14.9 ppb, 18.3±12.4 ppb, 14.9±10.7 ppb였다( $P=0.756$ ). 알레르기비염군의 연령에 따른 평균 FeNO 값은 각각 28.8±24.2 ppb, 36.8±26.4 ppb, 33.3±24.6 ppb였고( $P=0.269$ ) 천식군은 각각 22.4±13.3 ppb, 32.1±23.2 ppb, 37.0±22.8 ppb였다( $P=0.520$ ). 알레르기비염-천식 동반군의 연령에 따른 평균 FeNO 값은 각각 30.4±25.1 ppb, 36.3±17.0 ppb, 42.5±52.9 ppb였으며( $P=0.488$ ) 각 군의 연령에 따른 평균 FeNO 값은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

#### 4. 성별에 따른 각 군 간의 FeNO

건강대조군을 성별로 분류했을 때 남학생은 66명(19.1%), 여학생은 279명(80.9%)였으며, 아토피군은 각각 100명(45.7%), 119명(54.3%)이었고, 이 중 알레르기비염군은 각각 58명(41.7%), 81명(58.3%), 천식군은 각각 7명(38.9%), 11명(61.1%), 알레르기비염-천식 동반군은 35명(56.5%), 27명(43.5%)이었다. 건강대조군의 성별에 따른 평균 FeNO는 각각 16.4±9.9 ppb, 15.8±13.1 ppb였다( $P=0.709$ ). 비알레르기비염군은 각각 17.0±16.3 ppb, 16.7±11.7 ppb였다( $P=0.903$ ). 알레르기비염군의 성별에 따른 평균 FeNO 값은 남녀 각각 33.4±26.8 ppb, 31.5±23.8 ppb였고( $P=0.662$ ) 천식군은 각각 39.1±21.6 ppb, 25.9±18.9 ppb였다( $P=0.189$ ). 알레르기비염-천식 동반군의 성별에 따른 평균 FeNO 값은 각각 34.5±22.9 ppb, 34.6±38.4 ppb였으며( $P=0.989$ ) 각 군에서의 성별에 따른 평균 FeNO 값은 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다(Table 2).

**Table 3.** FeNO values according to BHR in AR

	AR with BHR (n=40)	AR without BHR (n=99)	P-value
FeNO (ppb)	35.0±30.9	31.2±22.3	0.414

Values are presented as mean±standard deviation.

FeNO, fractional exhaled nitric oxide; BHR, bronchial hyperreactivity; AR, allergic rhinitis.

#### 5. 기도 과민성 유무에 따른 FeNO

알레르기비염군은 메타콜린 유발검사서 PC<sub>20</sub> 값 16 mg/mL를 기준으로 미만인 경우를 기도 과민성(bronchial hyperreactivity, BHR) 양성, 이상인 경우를 기도 과민성 음성으로 정의하였다. BHR 양성인 알레르기비염군과 BHR 음성인 알레르기비염군의 FeNO 값을 비교했을 때 BHR 양성인 알레르기비염군 40명의 FeNO 값은 35.0±30.9 ppb였으며, BHR 음성인 알레르기비염군 99명의 FeNO 값은 31.2±22.3 ppb로 BHR 양성군에서 음성군보다 높은 FeNO 값을 보였으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.414$ ) (Table 3).

#### 6. 아토피군의 알레르겐 종류에 따른 FeNO

알레르겐 양성 결과에 따라 집먼지진드기, 진균류, 화분류, 동물 털의 양성군으로 분류하여 각각의 FeNO 값을 비교했을 때 집먼지진드기 양성군(n=204)은 33.4±26.9 ppb, 진균류 양성군(n=42)은 35.8±27.5 ppb, 화분류 양성군(n=60)은 32.7±19.5 ppb, 동물 털 양성군(n=52)은 34.5±31.2 ppb였으며 각 군 간의 FeNO 값은 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다( $P=0.932$ ) (Table 4).

#### 7. 알레르겐 감작 개수에 따른 FeNO

피부단자시험에 대한 양성 항원 개수를 기준으로 비감작군, 단일감작군, 다중감작군 간 평균 FeNO 값은 각각 16.1±12.7 ppb, 31.0±24.2 ppb, 그리고 35.3±28.6 ppb였다. 비감작군과 감작군 간 FeNO 값은 통계적으로 유의한 차이가 있었으나( $P<0.001$ ) 단일감



**Table 4.** FeNO values according to inhaled allergen in patient with atopy

	House dust mite* (n=204)	Mold (n=42)	Pollen (n=60)	Animal hair† (n=52)	P-value
FeNO (ppb)	33.4±26.9	35.8±27.5	32.7±19.5	34.5±31.2	0.932

Values are presented as mean±standard deviation. There was no significant difference in FeNO values according to inhaled allergen.

FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

\**Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farina*. †Dog hair, cat fur.

**Table 5.** FeNO values according to number of sensitization and FeNO value

	Nonsensitized (n=428)	Mono-sensitized (n=115)	Poly-sensitized (n=104)
FeNO (ppb)	16.1±12.7	31.0±24.2	35.3±28.6

Values are presented as mean±standard deviation. FeNO in nonsensitized group showed significant difference than that in mono- and poly-sensitized group ( $P<0.001$ ).

FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

**Table 6.** FeNO values according to wheal size and FeNO value

	Wheal size		P-value
	3+ (n=93)	≥ 4+ (n=129)	
FeNO (ppb)	27.6±20.7	36.6±29.2	<0.001

Values are presented as mean±standard deviation.

FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

**Table 7.** Diagnosis validity of FeNO for prediction of AR among rhinitis patient

Cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
10	89.93	31.33	68.68	65.00
15	75.54	62.65	77.21	60.47
20	58.27	78.31	81.82	52.85
25	51.08	85.54	85.54	51.08

FeNO, fractional exhaled nitric oxide; AR, allergic rhinitis; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

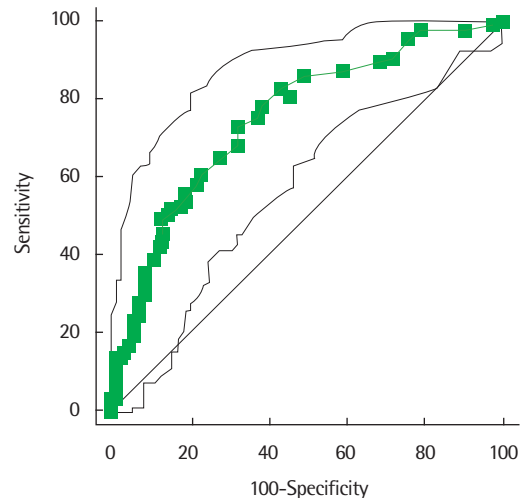
작군과 다중감작군 간에는 유의한 차이를 나타내지 않았다( $P=0.735$ ) (Table 5).

## 8. 알레르겐 최대 팽진 크기에 따른 FeNO

피부단자시험에서 3+인 군(n=93)의 평균 FeNO 값은  $27.6 \pm 20.7$  ppb였고, 4+ 이상인 군(n=129)의 평균 FeNO 값은  $36.6 \pm 29.2$  ppb로 두 군 간의 평균 FeNO 값은 통계적으로 유의한 차이를 나타냈다( $P<0.001$ ) (Table 6).

## 9. 알레르기비염의 예측 인자로서의 FeNO 값

알레르기비염 예측을 위해 ROC 곡선 분석을 했을 때 FeNO 값이 16 ppb보다 높을 때 ROC 곡선하면적은 0.756 (95% confidence interval, 0.694–0.811,  $P<0.001$ )로 이때 민감도 73.4%, 특이도 67.5%, 양성예측도 79.1%, 음성예측도 60.2%를 나타냈다. Cutoff value가 25 ppb일 때 양성예측도는 85.5%를 나타냈다(Table 7, Fig. 1).

**Fig. 1.** Receiver operating characteristic curve analysis for prediction of allergic rhinitis among rhinitis patient. FeNO, fractional exhaled nitric oxide.

## 고 찰

이 연구에서는 주로 호산구성 염증반응으로 표현되는 천식의 진단에 유용한 FeNO를 알레르기비염에 적용하여 알레르기비염과 FeNO의 관계를 분석함으로써 국내 소아 알레르기비염에서 FeNO 측정의 역할을 확인해보고자 하였다.

FeNO는 호산구성 염증반응의 비침습적인 생물학적 지표로서 호산구성 염증반응의 존재 유무 및 정도와 잘 연관되어 있다.<sup>19</sup> 천식은 기도 염증과 가역적인 기도 폐쇄 및 기도 과민성을 특징으로 하는 하부 기도 질환이다.<sup>13</sup> 반면에 알레르기비염은 점막 염증과 전형적인 코 증상을 특징으로 하는 상부 기도 질환이다.<sup>2</sup> 그러나 알레르기는 특정한 기관에 국한된 질환이 아닌 호흡기계에 걸친 전신 질환이다.<sup>3</sup> 이러한 근거로 알레르기비염은 천식의 위험 요소로 알려져 있다.<sup>4</sup> 또한 천식 환자의 약 80%가 알레르기비염을 동반한다.<sup>20</sup> 이에 이 연구에서는 알레르기비염, 천식 등의 아토피질환과 비알레르기비염 및 건강대조군 간의 FeNO 값을 비교 분석하여 아토피 질환들과 FeNO의 연관성을 알아보았다. 이번 연구에서 알레르기비염, 천식, 또는 알레르기비염과 천식을 동반한 환자들의 FeNO 값은 건강대조군 및 비알레르기비염군과 유의한 차이를 보였으나 아토피 질환군 간에는 유의한 차이를 보이지 않았다. 이에 대해 다른 연구에서는 천식군에서 비염군보다 높은 FeNO 값과 낮은 PC<sub>20</sub>

값을 보인 연구 결과가 있으며 FeNO 값이 호산구성 염증반응 및 기도 과민성과 연관성을 보이며 비염과 천식이 동반된 경우는 기도 과민성이 증가한다고 하였다.<sup>21</sup> 이러한 연구 결과의 차이는, 이번 연구에서 알레르기비염군과 천식군에서 폐기능검사 결과가 차이가 나지 않았다는 특성을 고려했을 때, 기도 과민성이 심하지 않은 경증 천식과 증상이 잘 조절중인 천식 환자들이 많았기 때문이라고 생각한다. 만약 천식의 중등도가 높은 환자들을 대상으로 했을 경우 결과가 달라졌을 가능성이 있다. 일반적으로 알레르기비염과 비알레르기비염 환자 모두에서 천식의 유병률이 증가한다는 점에서 상기도와 하기도 사이에는 연관성이 있으며 비알레르기비염에서도 FeNO 측정이 동반된 천식의 조기 진단에 도움을 줄 수 있다는 보고가 있다.<sup>22</sup> 그러나 알레르기비염에서 비알레르기비염보다 높은 FeNO 값을 보이는 것은 두 질환이 다른 기전을 가진다는 것을 시사한다.<sup>23</sup> 또한 알레르기비염과 천식은 같은 병리 기전을 갖는 하나의 기도 질환으로 인식되고 있으며,<sup>3</sup> 건강한 소아들과 비교하여 증상이 있는 알레르기비염 소아에서 기관지 벽에서의 nitric oxide의 확산능이 높다는 점이 보고 되었다.<sup>24</sup> 이는 알레르기비염에서 하부 기도 염증반응에 의한 기도 점막의 생리학적 특성의 변화가 존재함을 반영한다. 따라서 알레르기비염에서 FeNO의 증가는 기도 과민성으로 표현되지는 않는다 하더라도 알레르기비염에서도 천식에서와 마찬가지로 기도의 호산구성 염증반응이 관여함을 시사한다.

기도 과민성은 천식의 대표적인 특징 중의 하나로 PC<sub>20</sub> 값이 낮을수록 높은 FeNO 값을 보인다. 이번 연구에서는 알레르기비염에서도 기도 과민성의 유무에 따른 FeNO 값의 차이가 존재하는지를 알아보려고 하였다. 기도 과민성을 동반한 경우의 FeNO 값은  $35.0 \pm 30.9$  ppb로 그렇지 않은 경우의 FeNO 값  $31.2 \pm 22.3$  ppb에 비해 높은 FeNO 값을 보였으나 통계적인 유의한 차이는 아니었다. 또한 다른 국내 연구에서도 알레르기비염에서 기도 과민성을 동반한 경우에 그렇지 않은 경우보다 높은 FeNO 값을 나타내는 경향을 보였으나 통계적인 유의성은 보이지 않았다.<sup>25</sup> 성인을 대상으로 한 연구들에서는 알레르기비염과 기도 과민성 사이의 연관성에 대해 상반된 견해를 제시하고 있다.<sup>26,27</sup>

ATS/ERS 지침에 따르면 12세 이하의 소아에서 FeNO가 연령과 상관관계가 있는 것으로 알려져 있으며 여러 연구들에서 소아에서의 FeNO 값은 연령이 증가할수록 약 5%씩 증가한다고 제시하고 있다.<sup>7,11,18,28</sup> 그러나 국내 연구에서는 연령과 FeNO 값의 연관성에 관해 명확히 알려진 바는 없다. 국내 소아에서 FeNO의 기준값에 관한 연구에 따르면 FeNO 값은 연령과 성별에 따른 차이를 보이지 않았다.<sup>29</sup> 이번 연구에서도 아토피 질환이 있는 소아청소년에서 연령에 따라 5-11세, 12-14세, 15-17세 그룹으로 나누어 FeNO 값을 비교했을 때 각 질환별로 연령군 및 성별에 따른 FeNO 값의 차이는 나타나지 않았다.

알레르기비염에서는 재채기, 소양감, 콧물, 코막힘 등의 전형적인

증상을 동반하지만 증상만으로 알레르기 여부를 판단하기는 어렵다. 이에 증상과 함께 IgE의 증가, 항원 특이 IgE의 존재, 피부단자 시험의 양성 소견 등이 동반된 경우에 알레르기비염을 진단한다.<sup>2</sup> 국외 연구에서 실내 알레르겐에 감작된 소아에서 실외 알레르겐에 감작된 소아보다 FeNO가 높게 측정되었으며, 감작 알레르겐이 많을수록 FeNO가 상대적으로 증가한다는 보고가 있다.<sup>30</sup> 그러나 이번 연구에서는 시행한 피부단자시험에서 알레르겐의 종류나 감작 알레르겐의 개수에 따른 FeNO 값의 차이는 보이지 않았다. 그러나 이 연구에서는 감작 알레르겐에 대한 팽진의 크기가 클수록 높은 FeNO 값을 나타냈다. 일반적으로 피부단자시험에서 팽진의 크기를 통해 증상의 중증도를 예측하지는 못하나 팽진의 크기가 클수록 임상적으로 알레르겐 양성 반응이 나타날 가능성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>31</sup> 이는 높은 FeNO 값을 보이는 소아에서 알레르기 질환을 동반할 가능성이 높음을 시사한다. 그러나 호흡기 증상이 없는 경우에 피부단자시험의 양성 유무에 따른 FeNO 값의 차이가 없다는 연구 결과들이 있다.<sup>32</sup> 따라서 코 증상을 주소로 내원한 환자에서 FeNO 값의 측정과 함께 임상 증상과의 연관성을 확인하는 것이 비알레르기비염이나 부비동염 등의 질환과 알레르기비염을 구분하는데 유용할 수 있음을 시사한다.

이 연구에서는 코 증상을 호소하는 환자들에서 알레르기비염을 진단하기 위한 방법으로 FeNO 측정의 역할을 알아보기 위해 ROC 곡선 분석을 시행하였다. FeNO 값이 16 ppb일 때 가장 넓은 곡선 하면적을 보였다. 따라서 코 증상으로 내원한 환자에서 위 수치 이상의 FeNO 값이 측정된 경우 알레르기비염의 가능성이 높음을 시사한다. 또한 알레르기비염 발생 예측에 대한 후향적인 연구들에서도 증상이 거의 없는 경증 간헐성 천식 환자나 알레르기 증상이 없는 소아를 대상으로 FeNO 값을 측정했을 때 향후 알레르기비염이 발생한 집단에서 상대적으로 높은 FeNO 값을 나타낸다는 점은 알레르기비염 발생 예측 지표로서 FeNO가 유용하게 사용될 수 있음을 시사한다.<sup>33,34</sup> 그러나 이번 연구에서 비알레르기비염군의 평균 FeNO 값이 17 ppb임을 고려했을 때 FeNO cutoff level만으로 알레르기비염을 진단하는 것에 제한이 있다. 따라서 FeNO cutoff level에 따른 양성예측도 등과 상호 보완이 필요할 것으로 보인다. 이 연구에서는 FeNO cutoff level이 15 ppb 일 때 77.2%, 25 ppb 일 때 85.5%의 양성예측도를 나타냈다. 또한 알레르기비염의 진단을 위해서는 FeNO 측정과 함께 혈청 IgE, 피부단자시험 등의 평가가 필요할 것으로 보인다.

결론적으로, FeNO는 소아에서 천식뿐만 아니라 알레르기비염에서도 유의한 연관성이 있어 알레르기비염의 진단에 유용하게 사용될 수 있다고 생각한다. 또한 기도 과민성 혹은 전신적인 호산구성 염증반응으로 표현되지 않았더라도 알레르기비염에서도 천식처럼 기도의 호산구성 염증반응이 관여함을 시사한다.

## REFERENCES

1. Jee HM, Kim KW, Kim CS, Sohn MH, Shin DC, Kim KE. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Korean Children using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) questionnaires. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:165-72.
2. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
3. 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.
4. van den Nieuwenhof L, Schermer T, Bosch Y, Bousquet J, Heijdra Y, Bor H, et al. Is physician-diagnosed allergic rhinitis a risk factor for the development of asthma? *Allergy* 2010;65:1049-55.
5. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
6. Stewart L, Katial RK. Exhaled nitric oxide. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32:347-62.
7. 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.
8. Hanson JR, De Lurgio SA, Williams DD, Dinakar C. Office-based exhaled nitric oxide measurement in children 4 years of age and older. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;111:358-63.
9. Linhares D, Jacinto T, Pereira AM, Fonseca JA. Effects of atopy and rhinitis on exhaled nitric oxide values: a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2011;1:8.
10. Sonnappa S, Bastardo CM, Stafler P, Bush A, Aurora P, Stocks J. Ethnic differences in fraction of exhaled nitric oxide and lung function in healthy young children. *Chest* 2011;140:1325-31.
11. 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.
12. Yao TC, Lee WI, Ou LS, Chen LC, Yeh KW, Huang JL, et al. Reference values of exhaled nitric oxide in healthy Asian children aged 5 to 18 years. *Eur Respir J* 2012;39:378-84.
13. La Grutta S, Ferrante G, Malizia V, Cibella F, Viegi G. Environmental effects on fractional exhaled nitric oxide in allergic children. *J Allergy (Cairo)* 2012;2012:916926.
14. van Weel C, Bateman ED, Bousquet J, Reid J, Grouse L, Schermer T, et al. Asthma management pocket reference 2008. *Allergy* 2008;63:997-1004.
15. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005;26:319-38.
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. Son BK, Lim DH. Allergic skin test. *Korean J Pediatr* 2007;50:409-15.
18. 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.
19. Cobos Barroso N, Perez-Yarza EG, Sardon Prado O, Reverte Bover C, Gartner S, Korta Murua J. Exhaled nitric oxide in children: a noninvasive marker of airway inflammation. *Arch Bronconeumol* 2008;44:41-51.
20. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
21. Ciprandi G, Tosca MA, Capasso M. Exhaled nitric oxide in children with allergic rhinitis and/or asthma: a relationship with bronchial hyperreactivity. *J Asthma* 2010;47:1142-7.
22. Kalpaklioglu AF, Kalkan IK. Comparison of orally exhaled nitric oxide in allergic versus nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:e50-4.
23. Chawes BL, Bonnelykke K, Kreiner-Moller E, Bisgaard H. Children with allergic and nonallergic rhinitis have a similar risk of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:567-73.e1-8.
24. Makinen T, Lehtimäki L, Kinnunen H, Nieminen R, Kankaanranta H, Moilanen E. Bronchial diffusing capacity of nitric oxide is increased in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;148:154-60.
25. Kim YH, Park HB, Kim MJ, Kim HS, Lee HS, Han YK, et al. Fractional exhaled nitric oxide and impulse oscillometry in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:27-32.
26. Cirillo I, Ricciardolo FL, Medusei G, Signori A, Ciprandi G. Exhaled nitric oxide may predict bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160:322-8.
27. Aronsson D, Tufvesson E, Björner L. Allergic rhinitis with or without concomitant asthma: difference in perception of dyspnoea and levels of fractional exhaled nitric oxide. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1457-61.
28. Linn WS, Rappaport EB, Berhane KT, Bastain TM, Avol EL, Gilliland FD. Exhaled nitric oxide in a population-based study of southern California schoolchildren. *Respir Res* 2009;10:28.
29. Cho HJ, Jung YH, Yang SI, Lee E, Kim HY, Seo JH, et al. Reference values and determinants of fractional concentration of exhaled nitric oxide in healthy children. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:169-74.
30. van Amsterdam JG, Janssen NA, de Meer G, Fischer PH, Nierkens S, van Loveren H, et al. The relationship between exhaled nitric oxide and allergic sensitization in a random sample of school children. *Clin Exp Allergy* 2003;33:187-91.
31. Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1041-5.
32. Rouhos A, Kainu A, Karjalainen J, Lindqvist A, Piirila P, Sarna S, et al. Atopic sensitization to common allergens without symptoms or signs of airway disorders does not increase exhaled nitric oxide. *Clin Respir J* 2008;2:141-8.
33. Ko HS, Choi SH, Rha YH. Role of fractional exhaled nitric oxide in predicting development of allergic rhinitis in children with bronchial asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:180-7.
34. Malinovschi A, Alving K, Kalm-Stephens P, Janson C, Nordvall L. Increased exhaled nitric oxide predicts new-onset rhinitis and persistent rhinitis in adolescents without allergic symptoms. *Clin Exp Allergy* 2012;42:433-40.