

소아 천식에서 측정 기기에 따른 호기 산화질소 농도의 비교

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

정 혜 리

Comparison of Exhaled Nitric Oxide Analysis in Childhood Asthma

Hai Lee Chung, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

NO는 인체 내에서 생성되는 내인성 조절 물질들 중 하나로 NO synthase (NOS)에 의해 합성되는데 neuronal NOS (nNOS, NOS1), endothelial NOS (eNOS, NOS3) 와 같은 constitutive NOS와 inducible NOS (iNOS, NOS2) 등의 isoform이 존재한다.¹⁾ 기도의 상피 세포, 혈관의 평활근, 대식 세포, 호중구, type II alveolar cell, 등에 광범위하게 분포하며 정상적인 상태에서는 주로 nNOS, eNOS 등에 의해 소량의 NO가 합성되어 다양한 생리학적 역할을 담당한다. 특히 기도 내에서 NO는 기도 평활근 이완, 바이러스나 세균에 대한 항균 작용, fibroblast의 증식 억제 외에도 섬모 운동의 조절, 상피 세포를 통한 이온 전달 등에 관여한다고 알려져 있다. 반면에 염증 반응이 있게 되면 TNF- α , IL-1 β , IFN- γ 등과 같은 염증 사이토카인에 의해 iNOS의 발현이 증가하게 되어 많은 양의 NO가 생성되게 되는데 이렇게 증가한 NO는 superoxide anion (O_2^-) 등과 결합하여 peroxinitrite anion (ONOO $^-$)를 형성하여 오히려 세포 독성 물질로 작용하게 되어 염증을 악화시키는 역할을 하게 된다.²⁾

천식 환자들에서 호기 내의 산화 질소 농도(FeNO, fractional exhaled NO)가 정상인에 비해 높다는 것이 보고된 이후³⁾ 기도의 염증을 반영하는 지표로서 FeNO의 역할에 대한 많은 연구들이 이루어졌으며 또한 천식의 진단과 치료에 있어 FeNO 측정의 유용성에 관한 많은 보고들이 있었다. 알레르기성 천식에서 FeNO의 상승은 기도 내의 상피 세포와 염증 세포들에서 iNOS의 활성화가 증가하였다는 것

을 반영하는 것으로 생각되고 있다. 지금까지 보고된 많은 연구들에서 FeNO는 천식 환자들에서 호산구성 기도 염증 반응의 임상적 표지자들, 즉 말초 혈액과 유도 객담 내 호산구 수와 좋은 상관 관계를 보이며,⁴⁾ 메타콜린 유발 검사로 측정된 기도 과민성의 정도를 잘 반영하는 것으로 되어 있다.⁵⁾ 또한 폐기능 검사 소견 중 FEV1과 기관지 확장제에 대한 반응도 및 임상 증상 등과 약한 상관 관계를 보이는 것으로 관찰되었고, 흡입 스테로이드 치료를 받은 천식 환자들에서 FeNO는 신속하게 감소하는 양상을 보였으며 치료를 중단하면 다시 상승하였다.⁶⁾ 이러한 결과들에서 보면 FeNO는 천식 기도의 염증 정도를 반영하는 지표로서 임상적 유용성이 큰 것으로 생각되고 있다. 그러나 FeNO의 상승이 반드시 천식에 국한된 것은 아니며 천식을 동반하지 않은 알레르기성 비염, 호산구성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 폐이식 후 거부 반응, 위식도 역류 등이 있을 때도 관찰된다는 사실과⁵⁾ 천식의 진료에서 FeNO의 임상적 유용성에 대한 지금까지의 연구들이 서로 일치하지 않는 결과들을 보여주고 있다는 점에서 보면 앞으로 연구가 더 필요할 것으로 생각된다.

천식의 진단은 주로 기도 폐색을 시사하는 임상 증상과 객관적인 검사를 이용하여 기도 과민성 및 가역적 기도 폐색을 찾아냄으로써 이루어지게 된다. 그러나 반복적인 천명 증상이 있고 만성적인 기침을 가지고 있으나 spirometry와 같은 표준화된 폐기능 검사를 시행하기 어려운 어린 소아들에서 FeNO 측정치가 어떤 정도의 cut-off 이상으로 상승해 있다면 천식의 진단을 위한 보조 수단으로서 매우 유용할 것이다. 최근에 천식을 의심하게 하는 호흡기 증상을 가지고 정확한 진단을 위해 전원되었던 5~18세 소아 150명을 대상으로 하여 FeNO가 천식의 진단에 얼마나 유용한지

접수: 2011년 2월 15일, 승인: 2011년 3월 15일

책임저자: 정혜리, 대구광역시 남구 대명 4동 3056-6번지

대구가톨릭대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 053) 650-4245 Fax : 053) 622-4240

E-mail : hlchung@cu.ac.kr

spirometry와 유도 객담 내 호산구 측정 등의 결과와 비교한 연구가 있었다.⁷⁾ 기준의 여러 가지 진단 방법을 시행하고 18 개월 이상의 관찰 결과 천식으로 확진받은 소아들에서 FeNO 치 >19 ppb는 천식의 진단에 있어 80%의 민감도, 92%의 특이도, 89%의 positive predictive value, 86%의 negative predictive value를 나타내었다. 유도 객담 내 호산구 분획 >2.7%도 이와 유사한 소견을 보였으나 검사 방법의 난이도 면에 있어서는 FeNO 측정이 훨씬 유리한 점이 있다. 또한 FeNO <15 ppb에서 위음성은 5% 미만이었으며 >23 ppb에서의 위양성을 역시 5% 미만이었다. 특히 위음성을 보인 소아들은 주로 아토피나 호산구성 기도 염증을 동반하지 않은 소수의 경우에 해당하였다.⁷⁾ 이러한 결과에서 보면 임상 증상으로 천식이 의심되나 폐기능 검사 등에서 확실하지 않은 경우 쉽고 신속하게 측정할 수 있는 FeNO는 천식의 진단에 보조적인 도움을 줄 수 있을 것으로 생각되며 반대로 만성 기침, 운동 불내성 등을 나타내고 있으나 천식 의심 증상이 뚜렷하지 않은 경우 낮은 FeNO 측정치는 진단에서 천식을 배제할 수 있게 하여 불필요한 천식 약제의 남용을 막을 수 있을 것으로 기대된다.

천식의 주된 치료제는 흡입 스테로이드제이지만 환자에 따라 기도 염증과 천식 증상의 호전 등 치료 반응에 차이를 보일 수 있다. 치료 전 FeNO 치가 높았던 환자들에서 치료에 대한 반응이 더 좋았다는 연구 결과들이 있으며 이는 흡입 스테로이드 치료에 대한 반응을 예측하는데 FeNO가 유용하게 이용될 수 있음을 보여 준다. 또한 흡입 스테로이드 제 사용 후 폐기능 검사에서 FEV1이 호전되는 것보다 먼저 FeNO가 감소하는 것으로 알려져 있어 치료에 대한 반응을 조기에 평가할 수 있는 민감한 지표로 사용할 수 있다는 내용들이 보고되어 있다. 반면에, 치료 중인 환자에서 FeNO의 변화가 천식 조절에 이르거나 조절이 악화되는 것을 반영하는 것으로 보고한 이전의 여러 연구들에서 근거하여 실제로 천식의 관리 방법으로 환자들의 FeNO를 측정하여 이를 기준으로 흡입 스테로이드 용량을 조절하는 시도가 유용한가에 대한 최근까지의 많은 연구들과 메타 분석이 있었으나 이들은 대체로 FeNO를 바탕으로 한 천식 관리가 소아와 성인 모두에서 기존의 방법과 비교하여 더 효과적이라는 근거를 찾을 수 없다고 보고하고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 이러한 다소 실망스러운 결과가 나온 이후에 이들 연구들에서 흡입 스테로이드제의 용량을 조절하는 기준이 된 cut-off 값이 적절하였는지 대상이 주로 경증-중등증 환자를 포함한 것이어서 중증 환자를 포함한 전체 천식 환자에 적용이 가능한지 등의 문제가 제기되었다. 또한 FeNO가 기도의 염증을 반영하

는 것은 분명하지만 iNOS와 관련된 기전의 일부분을 반영하는 것이어서 천식과 관련된 전체 염증 과정을 대변하는 것으로는 한계가 있을 수 밖에 없다는 의견도 제시되고 있다.

FeNO는 오존과 반응하여 발생하는 화학 빌광을 통해 측정하며 ppb (part per bilion)이라는 단위로 측정된다. 과거에 여러 가지 측정기가 개발되었으나 대부분 연구 목적에 그친 경우가 많았고 특히 폐기능 검사가 불가능한 어린 소아들에서 실시하기가 어려운 점이 있어 기도 염증을 진단하기 위한 가장 비침습적인 방법이라는 장점에도 불구하고 소아에서의 적용이 제한적이었다. 그러나 본지에 게재된 저자들의 논문에서 사용된 두 가지 측정 기구, CLD88® (Ecomedics; Durnten, Switzerland)과 Niox mino® (Aerocrine; Solna, Sweden)는 가장 최근에 개발된 종류들로서 시행이 간편하고 과거에 비해 비교적 비용이 저렴하여 임상 진료 현장에서의 사용이 기대되고 있다. 특히 CLD88®의 경우 신생아에서도 적용이 가능한 것으로 되어 있으며 실제로 한국 신생아에서의 측정치가 최근 보고된 바 있다.¹¹⁾ Niox mino®는 크기를 줄인 휴대용 측정기로서 소아들도 쉽게 사용할 수 있으며 환자가 자가로 평가하는 것도 가능하게 되었다. 앞서 언급한 바와 같이 이전의 여러 연구 결과들은 천식의 진단과 치료 및 관리에 있어 FeNO의 임상적 유용성에 대한 평가에 있어 서로 일치하지 않는 부분들을 보고하고 있으며 논란 중에 있다. 이러한 혼동된 결과들과 관련한 이유로서, 기도 내 NO 생성에 관여하는 iNOS가 사이토카인, 내독소, 바이러스 성 감염, 검사 당시 주위 환경 등 여러 가지 요인에 의해 영향을 받을 수 있으며 또한 FeNO의 측정치가 피검자의 상태나 검사자의 검사 방법에 따라 영향을 받게 된다는 것 등을 생각할 수 있다. 그 외에도 피검자의 나이, 아토피 상태 등도 FeNO 측정치에 많은 영향을 미칠 수 있는 것으로 알려져 있으므로 소아 천식의 진단과 치료에 FeNO를 적용시키기 위해서는 연령대 별로 표준화된 FeNO의 참고치가 정해져야 할 것이며 나이 어린 소아들에서도 일정한 호기 압력을 유지시킬 수 있는 검사자의 숙련된 술기가 필요하며 동시에 FeNO 측정 전 소아 환자의 약물 복용 및 전신 상태 등에 대한 정확한 파악이 이루어져야 할 것이다. 그러나 아직까지 이와 관련한 소아 천식에서의 연구 결과는 많이 부족한 상태이다. 어린 연령의 소아들에서 FeNO의 측정이 최근에야 비교적 용이하게 되었으므로 이와 관련된 더 많은 연구 결과들이 더 많이 나오기를 기대한다. 그런 의미에서 본 논문에서 저자들이 소아 천식 환자들에서 측정 기구에 따라 FeNO가 서로 어떤 차이를 보이는지

에 대해 조사하고 그 결과를 보고한 것은 FeNO 측정치를 소아 천식의 실제 임상 진료에 적용하기 위해서 반드시 필요한 연구라고 생각된다.¹²⁾

참 고 문 헌

- 1) Forstermann U, Schmidt HH, Pollock JS, Sheng H, Mitchell JA, Warner TD, et al. Isoforms of nitric oxide synthase. Characterization and purification from different cell types. *Biochem Pharmacol* 1991;42:1849-57.
- 2) Morris SM, Jr., Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266:E829-39.
- 3) alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;5:1368-70.
- 4) Lex C, Ferreira F, Zacharsiewicz A, Nicholson AG, Haslam PL, Wilson NM, Hansel TT, et al. Airway eosinophilia in children with severe asthma: predictive values of noninvasive tests. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1286-91.
- 5) Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:259-62.
- 6) Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG; National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1218-25.
- 7) 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.
- 8) Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of exhaled nitric oxide measurements to guide treatment in chronic asthma. *N Engl J Med*. 2005;352:2163-73.
- 9) Pijnenburg MW, Bakker EM, Hop WC, De Jongste JC. Titrating steroids on exhaled nitric oxide in children with asthma: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:831-6.
- 10) Petsky HL, Cates CJ, Li A, Kynaston JA, Turner C, Chang AB. Tailored interventions based on exhaled nitric oxide versus clinical symptoms for asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD006340.
- 11) Kim SK, Rha YH, Bae CW. Measurement of exhaled nitric oxide in newborns. *J Korean Soc Neonatol* 2007;14:39-45.
- 12) Lee JH, Choi BS, Baek JY, Lee YJ, Kim KW, Sohn MH, et al. Comparison of Exhaled Nitric Oxide Analysers in Childhood Asthma. *Pediatr Allergy Res Dis(Korea)* 2011;21:17-23.