

# 운동유발 기도과민성에서 호기산화질소 검사의 유용성

성균관 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

안 강 모

## The Usefulness of Exhaled Nitric Oxide Test in Exercise-Induced Bronchoconstriction

Kangmo Ahn, MD

Department of Pediatrics, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

천식은 가역적 기도 폐쇄로 인해 천명음, 호흡곤란, 기침 등의 호흡기 증상이 반복적으로 나타나는 만성 염증성 기도 질환이다. 이 환자들은 흔히 기도과민성을 가지고 있으며, 간혹 기도개형(airway remodeling)에 의해 비가역적인 변화를 일으키기도 한다. 천식의 발생과 진행에 있어서 가장 중요한 개념은 기도의 염증이므로 천식을 진단하는데 있어서 기도 염증 유무를 증명하는 것이 필요하다. 기도 염증을 증명하는 가장 중요한 방법은 생검을 통한 병리 소견을 확인하는 것이지만, 이러한 방법은 너무 침습적이므로, 이를 보완하기 위해 최근 호기산화질소(exhaled nitric oxide, eNO)의 농도를 측정하는 방법이 이용되고 있다.

NO는 nitric oxide synthase (NOS)에 의해 L-arginine으로부터 생성된다.<sup>1)</sup> 천식 환자에서는 천식이 없는 사람과 달리 inducible form의 NOS (iNOS)가 upregulation 되면서 높은 농도의 eNO를 배출하게 되며,<sup>2,3)</sup> eNO 농도가 천식 환자에서 기도염증을 반영한다고 알려져 있다.<sup>4,5)</sup>

eNO의 농도는 flow-dependent하여 호기 flow가 낮으면 NO의 농도가 높아지고 호기 flow가 높으면 NO의 농도가 낮아지게 된다. 따라서 eNO의 농도를 측정하기 위해서는 호기 flow를 50 mL/sec로 조정해야 한다.<sup>6)</sup> 또한 eNO 농도는 다른 요인에 의해 변동이 이루어지는데, 아토피 혹은 상기도 감염이 있는 경우 eNO의 농도가 증가하고<sup>7,8)</sup> 흡연하는 경우에는 반대로 eNO의 농도가 감소하게 된다.<sup>9)</sup> eNO의 농도는 나이, 키, 몸무게, 성별, 인종에 의해서도 영향을

받는다.<sup>10,11)</sup>

정상인의 eNO의 최대 농도는 대략 20-30 ppb 인 것으로 알려져 있다.<sup>12-14)</sup> eNO는 기도 염증을 반영하므로 천식의 진단에 이용될 수 있다. 폐기능 검사보다는 천식 진단에 더 유용하다고 할 수 있으며, 비록 민감도는 떨어지지만 기관지 유발시험과 비교해보아도 천식 진단에 있어서 특이도가 높다. 즉, eNO의 농도가 낮으면 천식 진단을 배제하는 데에 대단히 유용하다고 할 수 있다.<sup>15)</sup> 그러나 5세 이하의 소아의 경우에는 호기 노력이 일정하게 이루어지지 못하므로 eNO를 천식 진단에 사용하는 데에는 제한점이 있다.

eNO가 기도 염증을 반영한다는 사실을 이용하여 천식 치료하는 데에 eNO가 이용될 수 있다. 즉, 현재의 가이드라인과 같이 천식 증상의 조절을 기준으로 치료를 하는 경우 기도 염증이 충분히 조절되었다는 증거가 없으므로 치료가 충분히 이루어지지 않았을 위험성이 있다는 것이다. 따라서 eNO를 측정하여 기도 염증이 조절될 때까지 치료함으로써 보다 완벽한 천식 치료가 이루어질 수 있다. 천식 치료에 있어서 eNO 농도의 감소가 이용되고 있고,<sup>16)</sup> 과거의 증상을 기준으로 한 치료보다 eNO 농도를 기준으로 한 치료법이 좀 더 적은 양의 흡입 스테로이드를 투여하고도 증상 악화가 적었다는 연구들은 이미 보고되고 있다.<sup>17)</sup> 다만, eNO 농도를 어느 수준까지 낮추는 것이 충분히 기도 염증을 조절한 것인지에 대해서는 아직 논란이 많은 것 같다. 한 연구에 의하면 성인의 경우 25 ppb 미만인 경우 기도 염증이 없는 상태, 25-50 ppb는 경증의 호산구성 기도 염증 상태, 50 ppb가 넘는 경우는 중증의 기도 염증 상태라고 하였으며, 소아에서는 같은 정도의 기준을 각각 <20 ppb, 20-35 ppb, >35 ppb라고 제시하였으나,<sup>18)</sup> 이러한 기준조차도 아직 임

접수: 2011년 6월 21일, 승인: 2011년 6월 23일  
책임저자: 안강모, 서울시 강남구 일원동 50번지  
성균관대학교 의과대학 소아과학교실  
Tel: 02)3410-3539 Fax: 02)3410-0043  
E-mail: kmaped@skku.edu

상적으로 이용할 수 있는 기준인지에 대해서는 많은 연구가 필요하다. 이를 대체하기 위한 방법으로는 스테로이드제를 1회 근육 주사한 후 측정할 eNO 농도의 수준을 기준으로 하는 방법이 제시되기도 하였다.<sup>19)</sup> 따라서 eNO는 기도염증을 반영하여 천식 진단 및 치료에서 유용하다고 할 수 있겠다. 또한 흡입스테로이드의 감량 혹은 투여기간 결정 등에 효과적으로 이용될 수 있다.

천식의 증상은 다양한 자극에 의해 발생되며, 운동도 그 중 하나이다. 운동에 의해 천식 증상이 유발되는 경우에 운동 유발 천식(exercise-induced asthma) 혹은 운동유발 기관지수축(exercise-induced bronchoconstriction, EIB) 등의 용어가 혼용되고 있으나, 운동에 의해서만 천식 증상이 발생하는 경우는 매우 드물기 때문에 EIB가 보다 정확한 용어라고 할 수 있다. 즉, EIB는 기도과민성이 있는 환자에서 운동이라는 자극에 의해 기관지 수축이 일어나는 현상으로 이해하고 있다. 천식의 치료 원칙 중 하나가 기도 수축을 유발할 수 있는 자극에 대한 회피라는 점을 감안하면 각 환자에 대한 개별 맞춤 치료를 위해서는 증상 유발에 대한 개인별 악화인자를 미리 파악하는 것이 중요하다고 하겠다. 운동에 의해 EIB가 발생하는 환자를 미리 예측하기 위해서는 운동 유발 시험을 시행하거나 아니면 이를 대체할 수 있는 다른 진단방법이 필요할 것이다. 그런 의미에서 Baek 등<sup>20)</sup>의 연구 결과는 앞으로 외래에서 운동유발 기도과민성을 확인하는 데에 eNO가 이용될 수 있는 가능성을 제시하고 있다. 그러나 소아에서의 eNO의 정상치, 소아에서 표준화된 측정방법의 적용 등 아직 해결할 부분이 남아있고, 또한 운동유발 기도과민성이 기도 염증만으로 설명될 수 있는 현상인지에 대한 연구도 필요한 실정이므로 운동유발 기도과민성이 있는 천식 환자에서 eNO 측정 방법이 임상적으로 이용되기 위해서는 보다 많은 연구가 이루어져야 한다.

기도염증을 증명하기 위한 새로운 방법들로 만니톨 유발 시험, eNO, 유도객담 등, 비침습적이며 외래에서도 쉽게 사용할 수 있는 새로운 방법들이 개발되어 이제는 임상 소견 이외에도 천식의 진단에 이용할 수 있게 되었다. 또한 흡입성 스테로이드나 류코트리엔 길항제 등 천식 치료를 위한 조절제의 효과를 측정하는 데에도 이러한 새로운 방법들이 이용될 수 있으며, 그동안 증상의 조절을 중심으로 치료하던 형태로부터 기도염증의 조절을 기준으로 하는 새로운 치료 방법들이 도입되면 보다 객관적이고 효과적인 천식 치료가 이루어질 수 있으리라 기대된다.

## 참 고 문 헌

1. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 2004;84:731-65.
2. Hamid Q, Springall DR, Riveros-Moreno V, Chanez P, Howarth P, Redington A, et al. Induction of nitric oxide synthase in asthma. *Lancet* 1993; 342:1510-3.
3. Lane C, Knight D, Burgess S, Franklin P, Horak F, Legg J, et al. Epithelial inducible nitric oxide synthase activity is the major determinant of nitric oxide concentration in exhaled breath. *Thorax* 2004;59:757-60.
4. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stampler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
5. 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.
6. 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.
7. Franklin PJ, Taplin R, Stick SM. A community study of exhaled nitric oxide in healthy children. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:69-73.
8. Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295-7.
9. Kharitonov SA, Robbins RA, Yates D, Keatings V, Barnes PJ. Acute and chronic effects of cigarette smoking on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:609-12.
10. Dressel H, de la Motte D, Reichert J, Ochmann U, Petru R, Angerer P, et al. Exhaled nitric oxide: independent effects of atopy, smoking, respiratory tract infection, gender and height. *Respir Med* 2008;102:962-9.
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. Travers J, Marsh S, Aldington S, Williams M, Shirtcliffe P, Pritchard A, et al. Reference ranges for exhaled nitric oxide derived from a random community survey of adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:238-42.
  13. Olin AC, Rosengren A, Thelle DS, Lissner L, Bake B, Tor n K. Height, age, and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 2006;130:1319-25.
  14. Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, et al. Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res* 2006;7:94.
  15. Miedinger D, Chhajed PN, Tamm M, Stolz D, Surber C, Leuppi JD. Diagnostic tests for asthma in firefighters. *Chest* 2007;131:1760-7.
  16. 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.
  17. Shaw DE, Berry MA, Thomas M, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, et al. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:231-7.
  18. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-27.
  19. Panickar JR, Bhatnagar N, Grigg J. Exhaled nitric oxide after a single dose of intramuscular triamcinolone in children with difficult to control asthma. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:573-8.
  20. Baek HS, Park YR, Kim JH, Oh JW, Lee HB. Nitric Oxide Correlates with Exercise-Induced Bronchoconstriction in Asthmatic Children. *Pediatr Allergy Res Dis(Korea)* 2011;21: 99-107.