

# 천식 의심 환자에서 기관지 확장제 반응 및 만니톨 기도과민성과 호기산화질소의 연관성

<sup>1</sup>동의의료원 내과, <sup>2</sup>고신대학교 의과대학 내과학교실

오상유<sup>1</sup> · 이민형<sup>2</sup> · 오다은<sup>2</sup> · 최길순<sup>2</sup> · 김석현<sup>2</sup> · 박영찬<sup>2</sup> · 김희규<sup>2</sup>

## Relationship between Bronchodilator Response, Airway Hyperresponsiveness, and Exhaled Nitric Oxide Levels in Patients with Suspected Bronchial Asthma

Sang-Yu Oh<sup>1</sup>, Min-Hyung Lee<sup>2</sup>, Da-Eun Oh<sup>2</sup>, Gil-Soon Choi<sup>2</sup>, Seok-Hyeon Kim<sup>2</sup>, Young-Chan Park<sup>2</sup>, and Hee-Kyoo Kim<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Dong-Eui Hospital, Busan;

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

**Background/Aims:** Exhaled nitric oxide (NO) has been extensively investigated as a marker of airway inflammation in asthma, and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is recognized as a useful tool for its evaluation. The aim of this study was to investigate the relationships between FeNO levels and bronchodilator response (BDR), and between FeNO and mannitol-induced airway hyperresponsiveness (AHR), in patients with suspected asthma.

**Methods:** Clinical variables were collected from patients aged  $\geq 13$  years with suspected bronchial asthma and measured levels of FeNO. These levels were compared with patient values for forced expiratory volume in the first second (FEV1) and forced expiratory flow at 25 and 75% of the pulmonary volume (FEF<sub>25-75%</sub>) in bronchodilator response tests under control conditions, and during bronchial provocation with mannitol. Correlations and receiver operating characteristic (ROC) curves between FeNO levels and each test were assessed.

**Results:** A total of 259 patients were included in the analysis. The mean ages of the two test groups were 41.1 and 47.8 years, respectively. FeNO levels were strongly correlated with bronchodilator response (%) and with the mannitol dose producing a 15% fall in FEV1 (PD15). On the other hand, FeNO levels were only weakly correlated with FEF<sub>25-75%</sub>. The optimal cut-off values for FeNO to predict a positive BDR and AHR were 38.5 and 29.5 parts per billion, respectively.

**Conclusions:** This study suggests that FEV1 and FEF<sub>25-75%</sub> airway responses correlate with FeNO levels in patients with suspected bronchial asthma. FeNO levels may help to predict positive responses to BDR and AHR. (Korean J Med 2017;92:458-466)

**Keywords:** Asthma; Bronchodilator response; Airway hyperresponsiveness; FeNO

Received: 2016. 7. 14

Revised: 2016. 12. 7

Accepted: 2017. 6. 24

Correspondence to Hee-Kyoo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Kosin University College of Medicine, 262 Gamcheon-ro, Seo-gu, Busan 49267, Korea  
Tel: +82-51-990-6249, Fax: +82-51-990-6249, E-mail: naum67@naver.com

\* This study was supported by Institute for Medical Science of Kosin University College of Medicine in 2013.

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

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/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

## 서 론

천식은 기도의 만성 염증성 질환으로서 가역적인 기관지 수축과 기도과민성이라는 병태생리적인 특징을 보인다[1]. 기관지확장제 반응(bronchodilator response, BDR)은 속효성 기관지확장제를 흡입시킨 후 forced expiratory volume in one second (FEV1)가 상승되는 정도를 관찰함으로써 확인할 수 있다[2]. 한편, 기도과민성(airway hyperresponsiveness, AHR)은 천식의 주된 특성으로 기관지가 수축제에 의해 쉽게 좁아지는 민감도의 증가를 가리킨다[3]. 이 검사에 사용되는 자극제는 메타콜린이나 히스타민과 같은 직접 자극제와 운동, 만니톨 등의 간접 자극제가 있다[4]. 현재 두 검사 모두에서 양성 판정의 기준 지표는 1초간 노력성 폐활량(FEV1)을 사용하고 있으며 주로 대기도의 폐쇄를 반영한다고 볼 수 있다[5]. 반면, 노력성 중간호기유량(forced expiratory flow 25-75% of the vital capacity, FEF<sub>25-75%</sub>)은 소기도 폐쇄를 시사하는 가장 예민한 지표로 알려져 있고, 특히 증상이 없는 천식 환자에서도 기도 폐쇄 유무를 판단할 수 있으나 천식의 진단적인 검사 지표로는 아직 적극적으로 활용되고 있지 못하고 있다[6].

호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)는 천식에서 호산구성 기도 염증을 반영하며 염증 정도를 판단하고 천식의 항염증 치료 상태를 확인하고 감시하기 좋은 비침습적인 지표로써 사용되어 왔다[7,8]. 하지만 천식에서 FeNO의 역할은 아직 많은 논란이 있고 표준화되어 있지 않으며 천식의 진단적인 방법으로는 제한이 있다[9]. 특히, 천식의 진단은 폐활량을 통한 BDR이나 AHR을 확인하여 이루어지는 측면에서 기도 염증을 반영하는 FeNO와의 어떤 연관성을 가지는지는 규명하기가 쉽지 않은 상태이다[10,11]. 이 중 AHR과 관련하여 메타콜린 등을 이용한 직접법 형태의 검사 결과와 FeNO와의 연관성에 대한 연구가 있으나 그 결과는 일관되지 않는 경향을 보이고 있다[3,11] 하지만 만니톨 기도유발 검사는 기도 내의 염증세포들로부터 기관수축 매개체들의 분비를 통한 간접적 기도유발 검사이며 직접적 기도유발 물질에 비해 호산구성 기도 염증의 정도를 더 잘 반영하는 것으로 알려져 있어[12] FeNO와 연관이 높을 가능성이 있으나 그 보고는 적은 실정이다. 실제 자세한 천식 검사를 시행하기 어려운 임상 환경도 있으므로 천식이 의심되는 환자에서 검사가 손쉬운 FeNO 검사를 시행하였을 때 BDR이나 AHR와의 연관성을 알 수 있다면 진단에 접근하기가 용이할 것으로 보인다.

한편, FEF<sub>25-75%</sub>는 소기도 폐쇄를 시사하는 예민한 지표로서 알려져 있어 기도 과민성이 적은 천식 환자에서 FEV1보다 더 예민하다는 보고가 있다. 따라서 BDR와 AHR에서 FEF<sub>25-75%</sub>의 변화량이 FEV1에 비해 더 높을 수가 있다[6]. 하지만 FEF<sub>25-75%</sub> 변화량이 FeNO를 통한 기도 염증 정도와의 연관성 정도에 대해서는 잘 알려져 있지 않다.

이에 저자들은 천식 의심 환자에서 BDR 또는 만니톨 AHR 검사에서의 지표 중 FEV1와 FEF<sub>25-75%</sub>를 설정하여 검사 양성 반응 여부에 따라 FeNO 값의 차이가 있는지를 알아보고, 지표의 변화 정도와 FeNO 사이의 상관관계, 그리고 검사 양성 유무를 추정할 수 있는 FeNO 값 receiver operating characteristic (ROC) 곡선을 통해 최적의 민감도와 특이도를 예측하는 결정치(cut off value)를 확인해보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 대상

2014년 8월부터 2016년 3월까지 고신대학교 복음병원에 내원한 환자 중에서 기관지천식이 의심되어 기도가역성 또는 만니톨 기관지 유발 검사 및 호기산화질소 검사를 시행한 13세 이상 환자들을 대상으로 후향적으로 조사하였다. 본 연구는 고신대학교 복음병원 IRB 심의를 통과하였다(IRB File No. 2017-04-035).

천식의 임상적인 의심은 반복적인 기침, 천명음, 호흡곤란 그리고 가슴 답답함 등이 3주 이상 지속된 경우로 정의하였다. 조사 대상자들의 의무기록 및 영상의학 검사를 통해 폐쇄성 세기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 기관지폐 이형성증 등의 만성 기도 질환자들은 배제하였다. 또한, 검사 당시 1개월 이내에 급성 호흡기 감염이 있거나, 1주 이내에 흡입용 스테로이드, 류코트리엔조절제, 항히스타민제, 지속성 기관지 확장제 등 검사에 영향을 줄 수 있는 약물을 사용하는 환자들은 제외하였다.

### 방법

전체 환자를 기도반응 검사 방법에 따라 BDR 검사군과 만니톨 AHR 검사군 두 집단으로 나누었으며, 각 군에서의 나이, 성별을 포함하여 기저 폐기능 검사 수치, 피부단자시험을 통한 아토피 유무, 호산구, 혈액내 총 IgE 수치, 호기산화질소(FeNO) 농도 등의 임상적인 지표를 조사하였다. 또한, 각 군에서 기도반응 검사 항목별로 호기산화질소 농도를 비

교하였으며 양 군 전체 환자에서 아토피 여부, 혈액 호산구 분율(정상 4% 미만), 총 IgE 수치(정상 300 IU/mL 미만)에 따른 호기산화질소 농도 차이를 분석하였다. 또한, 양 군에서 검사 양성 여부에 따른 호기산화질소의 ROC curve를 구하여 양성 유무를 예측할 수 있는 민감도와 특이도를 구하였다. 이번 연구에서 실시한 각 검사와 측정 항목은 아래와 같다.

#### 폐활량 검사

폐활량 검사는 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)의 지침에 따라 폐기능 측정기(Master Screen Pneumo PC spirometer, CareFusion, Germany)를 이용하여 측정하였다. 폐활량측정법으로 강제 폐활량(forced vital capacity, FVC), 1초간강제호기량(FEV1)과 25-75%의 강제 호기류량(FEF<sub>25-75%</sub>)을 구하였다.

#### BDR 검사

기관지 가역성 검사는 정량식 흡입기로 0.2 mg salbutamol sulfate (Ventolin, Glaxo Smith Kline, Middlesex, UK) 흡입 후 15분 후에 FEV1 및 FEF<sub>25-75%</sub>의 기저치에 대한 백분율 변화 및 절대값 변화를 구하였다. FEV1은 기저치에 비해 12% 및 200 mL 증가 여부, FEF<sub>25-75%</sub>는 기저치에 비해 12% 증가 여부에 따라 구분을 하였다.

#### 만니톨 AHR 검사

만니톨 분말(Aridol®, Pharmaxis Ltd., Frenchs Forest, Australia)을 검사 지침에 따라 사용하였다. 용량은 0 (empty capsule acting as a placebo), 5, 10, 20, 40, 80, 160, 160, 160 mg 만니톨을 사용하였다. 80 mg, 160 mg 용량은 40 mg capsule을 연이어 들이마시는 방법으로 흡입하였다. 각각의 용량 흡입 60초 후 3번의 폐활량을 측정하여 FEV1과 FEF<sub>25-75%</sub> 최대치를 기록하였고 0 mg capsule 흡입하였을 때 측정된 폐활량값을 기저치로 하여 각 용량의 만니톨을 흡입 후 측정된 값과의 차이를 백분율로 계산하였다. FEV1이 기저치에 비해 15% 감소하거나, 흡입 총 누적 용량이 635 mg에 도달하면 중단하였다. FEV1은 기저치에 비해 15% 감소하는 용량을 FEV1 provocative dose causing a 15% fall (PD15)로, FEF<sub>25-75%</sub>의 경우 FEF<sub>25-75%</sub> PD15로 하여 지침에서 제공하는 계산식에 맞춰 구하였다.

#### 호기산화질소

호기산화질소(FeNO) 측정에는 NIOX MINO® 호기산화질소 측정기(Aerocrine AB, Solna, Sweden)를 사용하였으며 각

피검자는 장비에 내장되어 있는 NO scrubber를 통해 산화질소(nitric oxide, NO)가 제거된 공기를 흡입하고, 장비의 스크린을 보거나 컴퓨터에 설치한 애니메이션을 통해 날숨의 유속을 조절하여 환자의 날숨에서 NO를 정량 측정하였다. 최소한 5-10초 이상 지속되는 안정적이고 농도의 심한 변동이 없는 고원(plateau) 상태의 호기산화질소 농도를 parts per billion (ppb) 용적으로 측정하였다.

#### 피부단자 시험

아토피 여부를 확인하기 위한 피부단자 시험은 대상자의 등 또는 전완부에 37종의 주요 흡입 항원액(목초, 초목, 잡초 꽃가루, 집먼지 진드기, 곰팡이, 개, 고양이 털 항원 포함)과 양성 대조액(히스타민) 및 음성 대조액(생리 식염수)을 한 방울씩 떨어뜨린 후 26게이지 바늘을 상피에 찔러 검사액이 도달하도록 하였다. 검사시약은 Skin prick tests solutions (Allergopharma, Reinbek, Germany) 제품을 사용하였다. 시행 15분 경과한 뒤 팽진을 관찰하였고 팽진의 크기는 최장축과 최장축의 수직이등분선의 길이를 측정하여 평균 직경을 구하여 기록하였다. 음성 대조는 팽진이 관찰되지 않으면서 항원의 평균 직경이 3 mm 이상이면서 양성 대조보다 큰 경우를 양성으로 판정하였고, 한 개 이상의 항원에 대해 양성 반응을 보이는 경우를 아토피로 정의하였다.

#### 통계 분석

통계 분석은 IBM SPSS statistics ver. 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)을 사용하여 분석하였다. 각 군의 연속형 변수는 평균 ± 표준편차로, 범주형 변수는 빈도 또는 백분율로 나타내었다. 각 검사 항목 양성 유무에 따른 연속 변수의 평균 비교는 *t*-test 이용하였고 결과값은 평균 ± 표준오차로 표시하였다. FeNO 값과 BDR 및 AHR 검사 수치와의 상관분석은 편상관관계를 이용하여 교란 변수(성별, 나이)를 통제하여 분석하였다. 기도반응 검사 양성 여부를 추정하기 위해 호기산화질소 농도에 대한 ROC 곡선 분석을 시행하였고 민감도와 특이도가 높게 유지되는 결정치(cut-off value) 값을 구하였다. *p* value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

## 결 과

#### 대상자들의 특성

총 259명의 환자가 분석되었으며 BDR 검사를 시행한 군

**Table 1. Initial demographic characteristics of patients**

Clinical parameters	Bronchodilator test group	Mannitol bronchial provocation test group
Total No.	124	145
Gender (male %/female %)	41.1/58.9	47.8/52.2
Atopy (%)	56.8	57.2
Age (years ± SD)	52.83 ± 17.9	35.27 ± 19.3
Positive response (%)	18.9	28.0
FEV1 pred %	70.4 ± 20.6	91.0 ± 11.5
FVC pred %	78.0 ± 16.6	94.1 ± 12.0
FEV1/FVC %	71.4 ± 13.6	97.2 ± 8.6
FEF <sub>25-75%</sub> pred %	53.1 ± 31.3	84.5 ± 26.4
FEV1 BDR%	8.1 ± 9.8	N/A
FEF <sub>25-75%</sub> BDR%	22.2 ± 28.0	N/A
PD15 <sup>a</sup> in FEF <sub>25-75%</sub> positive group	N/A	134 ± 163
PD15 in FEV1 positive group	N/A	272 ± 197
Eosinophil (%)	4.5 ± 5.2	3.7 ± 5.4
Absolute eosinophil (mean no./mL)	344 ± 425	352 ± 121
Total serum IgE (mean IU/mL)	535 ± 728	378 ± 548
FeNO ppb (mean, range)	42 (9-195)	36 (6-351)

Values are presented as mean ± SD unless otherwise indicated.

SD, standard deviation; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced expiratory volume; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow 25-75%; BDR, bronchodilator response; N/A, non-available; PD15, provocative dose causing a 15% fall; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; ppb, parts per billion.

<sup>a</sup>The group showed positive response result in mannitol bronchial provocation test.

은 124명으로 평균 나이가 52.8세, 여자가 58.9%였고, 만니톨 AHR 검사를 시행한 군은 145명으로 평균 나이는 35.3세, 여자가 52.2%였다. 두 군 모두 아토피 양성률이 높았고, BDR 및 AHR 검사에 대한 양성률은 각각 18.9%, 28.0%로 AHR 검사군에서 높았다. FEV1 및 FEF<sub>25-75%</sub>의 기저치도 AHR 검사군에서 높았다. AHR 검사에서는 FEV1 및 FEF<sub>25-75%</sub> 기저치에 비해 15% 감소로 양성 반응을 보인 대상의 누적 용량 (PD15)은 FEV1은 평균 272 mg이었고 FEF<sub>25-75%</sub>는 134 mg이었다. 각 검사군에서 평균 FeNO 값은 각각 42 ppb와 36 ppb였다(Table 1).

#### BDR 및 AHR 검사 각 군 임상적 특성에 따른 FeNO 비교

BDR 검사군에서 FEV1 기준으로 양성 반응을 보인 대상자들의 FeNO는 평균 66.8 ppb로 음성 반응을 보인 군에서의 평균 36.8 ppb보다 높았다( $p < 0.001$ ). 한편, FEF<sub>25-75%</sub>을 기준으로 하였을 때 기저치에 비해 12% 이상 증가한 대상자들의 평균 FeNO는 45.7 ppb로 12% 미만인 대상자들의 36.3 ppb와 비교하여 의미 있는 차이는 있었으나 그 강도는 FEV1에 비해 다소 낮았다( $p = 0.01$ ). 만니톨 AHR 검사에서 FEV1 기준으로 양성 반응을 보인 대상자들의 FeNO는 63.6 ppb로

**Table 2. Differences of FeNO levels according to AHR and BDR**

Parameters	FeNO (mean ± SEM)	<i>p</i> value
Bronchodilator response test		
BD response of FEV1		< 0.001
Negative	36.8 ± 3.1	
Positive	66.8 ± 10.0	
BD response of FEF <sub>25-75%</sub>		0.01
< 12%	36.3 ± 2.5	
≥ 12%	45.7 ± 4.5	
Mannitol bronchial provocation test		
Hyperresponsiveness of FEV1		< 0.001
Negative	25.8 ± 1.3	
Positive	63.6 ± 11.2	
Hyperresponsiveness of FEF <sub>25-75%</sub>		0.03
< 15%	32.9 ± 3.6	
≥ 15%	41.9 ± 5.4	

FeNO, fractional exhaled nitric oxide; AHR, airway hyperresponsiveness; BDR, bronchodilator response; SEM, standard error of mean, BD, Bronchodilator; FEV1, forced expiratory volume in one second; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow 25-75%.

음성 반응군에서의 25.8 ppb보다 높았다( $p < 0.001$ ). 한편, FEF<sub>25-75%</sub>을 기준으로 기저치에 비해 15% 이상 감소(FEF<sub>25-75%</sub> PD15)한 군의 FeNO 평균 농도는 41.9 ppb로 15% 미만인 군

에서의 32.9 ppb와 의미 있는 차이는 있었지만 그 강도는 FEV1에 비해 낮았다( $p = 0.03$ ) (Table 2). 두 집단 모두 아토피 상태에 따른 FeNO는 아토피 양성 반응군이 49.0 ppb로 음성 반응군의 30.4 ppb와 유의한 차이가 있었다( $p < 0.001$ ). 또한, 혈청 총 IgE 값이 300 IU/mL 이상인 군이 60.7 ppb로 300 IU/mL 미만인 군 38.6 ppb보다 높았고( $p = 0.02$ ), 혈액 호산구 분율이 4% 이상인 군이 66.3 ppb로 4% 미만인 군 29.4 ppb보다 높았다( $p < 0.001$ ).

### BDR 및 AHR과 FeNO 상관분석

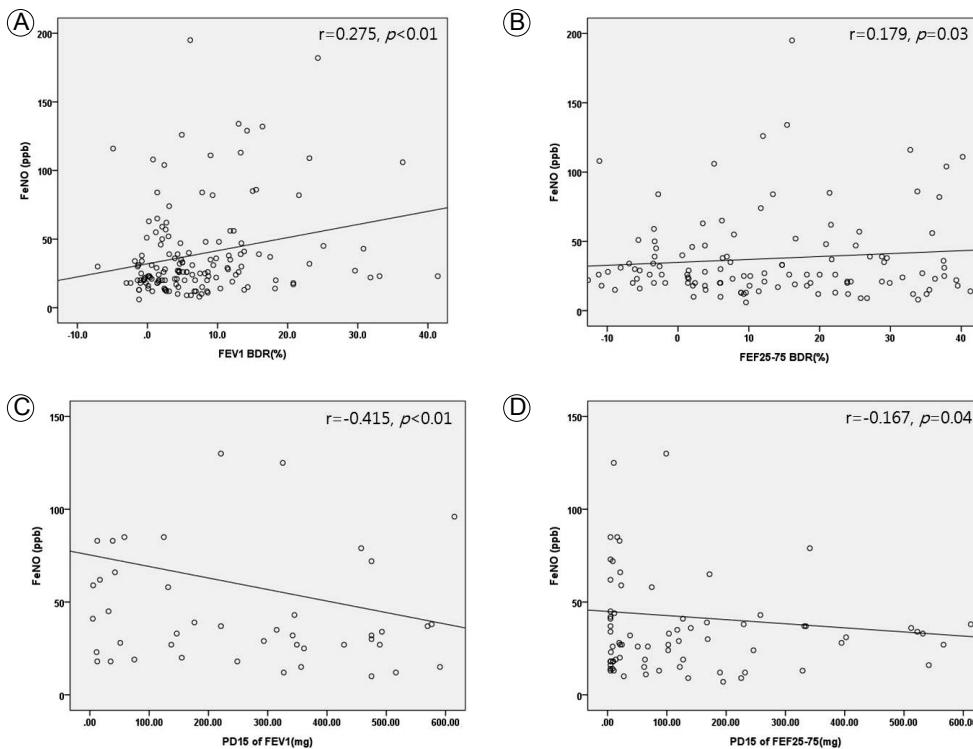
BDR과 FeNO의 상관분석에서 FEV1의 증가 정도(%)와 FeNO와의 관련성( $r = 0.275, p < 0.01$ ; Fig. 1A) 및 FEF<sub>25-75%</sub>의 증가 정도(%)와 FeNO와는 관련성( $r = 0.179, p = 0.03$ ; Fig. 1B)은 모두 있었으나 전자가 더 높았다. 한편, AHR에서도 FEV1의 PD15 값과 FeNO와의 관련성( $r = -0.415, p < 0.01$ ; Fig. 1C)이 FEF<sub>25-75%</sub>의 PD15 값과 FeNO와의 관련성( $r = -0.167, p = 0.04$ ; Fig. 1D)보다 높았다.

### FEV1 BDR 및 AHR 양성 유무 예측을 위한 FeNO의 ROC 곡선

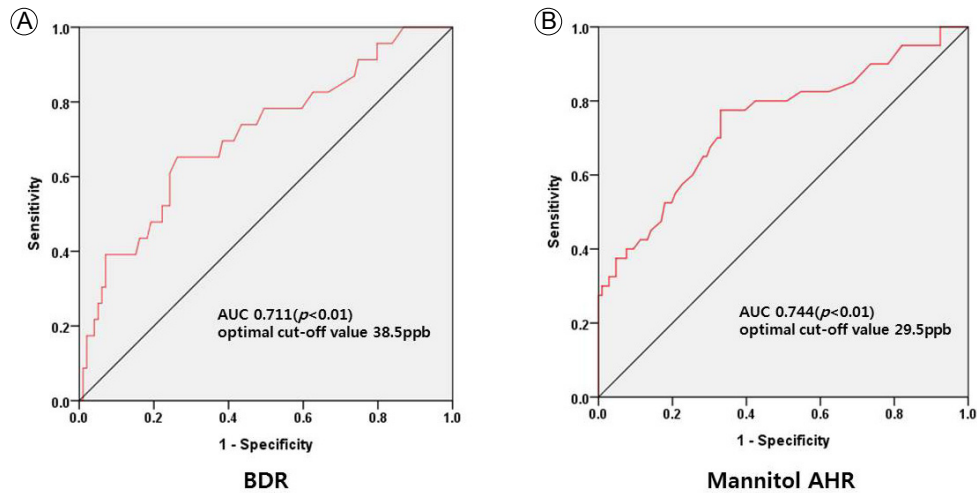
BDR 양성 예측을 위한 FeNO의 ROC 곡선 분석에서는 area under curve (AUC)는 0.711 ( $p < 0.01$ )이었고 결정치 38.5 ppb에서 민감도와 특이도는 각각 0.652와 0.737를 보였다 (Fig. 2A). 한편, AHR 양성 예측 ROC 곡선 분석에서는 AUC가 0.744 ( $p < 0.01$ )였고 결정치 29.5 ppb에서 민감도와 특이도는 각각 0.675와 0.698을 보였다(Fig. 2B).

### 고 찰

이번 연구에서는 천식 의심 환자의 FeNO 값이 BDR 및 AHR 검사 양성 여부를 비롯하여 아토피 상태, 혈액 호산구 및 혈청내 총 IgE에 따라 차이가 났다. 기류를 반영하는 폐활량 지표와 FeNO 간의 상관분석에서는 FEV1이 FEF<sub>25-75%</sub>에 비해 FeNO와의 관련성이 더 높았고, FeNO에 따른 BDR 및 AHR 검사 양성 여부 예측에 대해서는 AHR이 BDR보다 상



**Figure 1.** Correlations between FeNO levels and test parameters. FeNO is strongly correlated with bronchodilator response (%) in FEV1 (A), but only weakly correlated with bronchodilator response (%) measured as FEF<sub>25-75%</sub> (B). FeNO is strongly correlated with FEV1-PD15 (C) and weakly correlated with PD15 of FEF<sub>25-75%</sub> (D). FeNO, fractional exhaled nitric oxide; FEV1, forced expiratory volume in one second; PD15, provocative dose causing a 15% fall; FEF<sub>25-75%</sub>, forced expiratory flow 25-75%.



**Figure 2.** ROC curve of FeNO levels for predicting BDR and AHR. ROC curve analysis of FeNO for predicting (A) positive BDR and (B) AHR. AUC, area under curve; ppb, parts per billion; ROC, receiver operating characteristic; FeNO, fractional exhaled nitric oxide; BDR, bronchodilator response; AHR, airway hyperresponsiveness.

대적으로 높은 예측 정도를 보였다. 한편, 이번 연구에 포함된 연령은 13세 이상으로 하였는데 소아와 성인에서 그 값이 다소 차이가 있을 수 있으나 ATS 지침에서는 12세를 기준으로 그 이상은 FeNO 값을 동일하게 적용하였으며 다른 문헌에서도 비슷하게 적용하였다[13].

FeNO는 기존에 밝혀진 기도 염증의 지표들(호산구 수, 유도객담의 호산구 양이온 단백질, 기도과민성과 FEV1 예측치에 대한 %의 관계 등)과 상관관계가 있으며[14,15] 천식의 중증도를 잘 반영하고[16], 천식의 항염증 치료에 대한 반응 정도를 확인하는 유용한 지표로 생각되고 있다[8]. 그 외에도 천식 의심 환자에서 흡입용 스테로이드 반응 예측의 지표로서 활용 가치가 있는 것으로 알려져 있다[17]. 또한, 이번 연구 결과와 같이 천식 진단시 사용하는 검사지표가 FeNO와의 연관성이 있어 검사의 유무 예측에 활용이 가능하다는 측면에서 보조 진단적인 방법으로써 가치가 있을 것으로 보인다.

이번 연구에서 FeNO 값이 호산구 증가 여부에 따라 차이가 난 것은 기존 연구와 유사한 결과를 보였다[8]. 하지만 혈청 총 IgE 수치와 아토피 여부에 따른 FeNO 값의 차이는 현재까지 일관된 결과를 보이지 않고 있다[8]. 이번 연구에서는 혈청 총 IgE 수치의 정상 여부에 따른 FeNO 값의 유의한 차이는 있었지만 연속 변수를 이용한 상관분석에서의 통계적 유의성은 관찰되지 않아(자료는 생략) 분석 방법에 따라 서로 다른 결과를 보일 수 있다는 가능성이 있는 것으로 판단된다.

BDR과 FeNO와의 관계에 대해서는 지금까지 보고가 부족하다. 그 이유는 기도내 염증이 기관지 확장제 반응을 직접적으로 반영하기에는 무리가 있기 때문이었을 것으로 보인다. 한편, 흡입용 스테로이드에 대한 반응에 따른 기도 가역성 여부와 FeNO와의 연관이 높았던 보고들[18,19]은 FeNO가 기도 염증과 직접 관련이 높다는 것을 의미한다. 또한, 천식 의심 환자 중 BDR 양성을 보인 대상자는 기도 염증도 높을 것으로 추정해 볼 수 있다. 이번 연구에서도 BDR 양성 여부에 따른 FeNO이 유의한 차이가 있어 이러한 가정을 증명하고 있다고 볼 수 있다.

이번 연구에서는 메타콜린 등 직접적 AHR에 의한 검사는 배제하였고 기도 염증 정도를 더 잘 반영할 것으로 예상되는 만니톨 AHR 검사를 시행한 환자들에 대해서만 조사하였다. 기존 연구들은 주로 메타콜린을 이용한 검사를 시행하였으며 천식 환자에서 FeNO 농도와와의 연관성에 대한 보고들에서 유의한 상관관계를 보인 결과[11,20]도 있으며 그렇지 않은 결과도 있다[3,21]. 한편, 천식 의심 환자에서 만니톨 AHR 검사를 실시한 환자들을 대상으로 한 연구[22]에서 FeNO 값이 높은 대상자에서 AHR 양성 비율이 높았고, 만니톨과 메타콜린에 대한 AHR과 FeNO에 대한 한 무작위 집단 연구[23]에서는 만니톨이 메타콜린보다 FeNO 값에 대해 특이도가 높다 보고하였다. 또한, Adenosine 5 monophosphate (AMP)라는 간접 기도유발물질과 메타콜린을 비교한 AHR 연구[24]에서도 AMP가 FeNO와의 연관이 더 높았다는 보고가 있다. 이러한

보고들을 종합해 볼 때 FeNO는 만니톨과 같은 간접적 AHR 검사가 직접 AHR 검사보다 더 잘 반영할 것으로 보인다.

FEF<sub>25-75%</sub>는 소기도 폐쇄를 시사하는 예민한 지표로서 증상이 없는 천식 환자에서 기도 폐쇄 유무를 확인하는데 도움이 된다[5,6]. 따라서, 이번 연구에서는 FeNO 값이 FEF<sub>25-75%</sub>의 변화 정도를 어느 정도 잘 반영하는지를 조사해 보았다. FEF<sub>25-75%</sub> 지표를 기준으로 하였을 때 BDR 검사 및 AHR 검사 양성 유무에 따라 통계적인 차이는 보였지만 FEV1보다는 유의한 정도가 낮았다. 이는 소아를 대상으로 시행한 국내 보고와도 비슷한 결과를 보이고 있다[25]. 이와 같은 결과는 현재 시행 중인 FeNO 검사에서는 소기도보다는 대기도의 FeNO를 주로 반영하기 때문일 것으로 추정해 볼 수 있으며 이는 현재 검사 방법으로는 소기도 염증 상태를 확인하는데 한계가 있을 것으로도 추정을 할 수 있다.

최종적으로 기관지확장제 반응 검사 및 기도과민성 검사 양성 유무를 FeNO 값을 통해 어느 정도 예측할 수 있는지를 알아보기 위해 FeNO 값의 ROC 곡선을 통해 확인해 보았으며, BDR 검사에서는 AUC가 0.711이었으며 AHR 검사에서는 0.744였다. 이는 천식 의심 환자에서의 FeNO 값이 두 검사의 양성 여부를 예측하는 도구로 활용할 가치가 있음을 시사하고 있다. 최근 천식 의심 환자 소집단을 대상으로 시행한 한 연구에서는 두 검사를 모두 포함하여 분석한 FeNO 값에 대한 AUC가 0.62로 이번 결과보다는 다소 낮았는데[26] 이러한 결과를 미루어 전체 천식에 대해서는 진단적 효용이 아직은 높지 않다고 볼 수 있다. 하지만, 향후 천식의 표현형을 고려하여 분류하여 조사 분석한다면 더 효과적인 적용이 가능할 것으로 기대한다. 그 한 예로 FeNO 값이 천식 중에서도 아토피 여부에 따라 차이가 있음을 보여준 보고가 있다 [27]. 한편, 검사 양성 유무를 추정할 수 있는 최적 FeNO 결정값에 대해서는 BDR 검사에서의 값 38.5 ppb가 AHR 검사에서의 값 29.5 ppb보다 높았다. 이러한 접근은 다른 연구들 [28,29]에서도 시도되었으며 그 결과는 연구에 따라 상이하였다. 이 중 이번 연구와 가장 유사한 접근으로 조사한 한 연구[4]에서 두 가지 검사 양성 유무를 예측하는 최적 FeNO 결정값의 차이는 이번 결과에서 보인 최적 결정값 차이보다 더 컸다. 그 이유로 이번 연구는 최적 결정값에 따른 예민도와 특이도가 두 검사에서 비슷한데 비해 다른 연구는 BDR 검사에서의 결정값에 따른 특이도가 지나치게 높게 설정되었기 때문일 것으로 보인다. 한 가지 흥미로운 사실은 BDR 양성을 결정할 수 있는 최적 결정값이 AHR보다 높았다는

것이다. 이는 검사 당시에 BDR 검사를 시행한 환자군이 AHR 검사를 시행한 환자군에 비해 상대적으로 기도 염증 상태가 심하였다고 추정해 볼 수도 있지만 천식 환자에서 선행된 기도 폐쇄가 기도 염증에 영향을 줄 수 있다는 사실을 보여주는 증거일 수도 있다[30].

이번 연구의 한계점들로는 첫째, 후향적인 연구로서 연구 대상자들 중 호산구성 기관지염 환자들이 포함이 되어 있을 가능성이 있어 FeNO 결정값에 영향을 주었을 가능성을 배제할 수 없다. 또한 정상 대조군이 제시되지 않음으로 인해 FeNO 값을 천식 유무에 따라 구분하기는 힘들다는 문제점이 있다. 마지막으로 분석에 있어 질환의 중증도 및 조절 상태를 구분하지 않았으므로 기도 염증 상태를 검사 당시의 시점에 국한하여 반영해야 하는 한계가 있다. 향후 추가적인 임상 정보를 추가해서 취합 분석한다면 보다 의미 있는 결과를 얻을 수 있을 것으로 보인다.

요약하면 이번 연구에서 FeNO가 BDR 및 AHR 정도를 잘 반영하고 있으며 양성 유무를 어느 정도 추정할 수 있는 진단적인 가치가 있음을 확인할 수 있었다. 향후 더 많은 환자를 포함하여 천식의 표현형이나 클러스터에 따라 분석한다면 각 아형에 따른 FeNO 연관성을 구분할 수 있을 것으로 기대한다.

## 요 약

**목적:** 호기산화질소(FeNO)는 천식에서 기도 염증의 비침습적 지표로서 활용되어 왔다. 또한, 호기산화질소(FeNO) 측정은 천식 평가에 유용한 도구로 인식되고 되고 있다. 이 연구의 목적은 천식 의심 환자에서 기관지확장제 반응(BDR) 및 만니톨 기도 과민성(AHR) 여부에 따른 FeNO의 차이를 알아보고자 하였다.

**방법:** FeNO를 측정된 기관지 천식 의심 환자들(≥ 13세) 중 BDR 및 AHR 검사를 시행한 대상자들 두 군으로 구분하였고 각 군에서의 나이, 폐활량, 호산구, 혈청 총 IgE, 아토피 상태 등을 수집하였다. 또한, 각 FEV1 및 FEF<sub>25-75%</sub>을 기준으로 하여 각 검사 결과에 따라 FeNO 값을 비교 및 상관분석을 시행하였고 검사 양성을 예측하기 위한 ROC 곡선을 구하였다.

**결과:** BDR 검사군 124명, 만니톨 AHR 검사군 145명으로 총 259명의 환자들을 분석하였고 양 군의 평균 나이는 각각 52.8세와 35.3세였다. 환자의 BDR 여부, AHR 여부, 아토피 여부, 혈액 호산구 분율(4% 기준)과 총 IgE 값(300 IU/mL 기

준)에 따른 FeNO 값은 유의한 차이가 있었다. 또한, BDR 및 AHR 검사에서 FEV1의 기관지 확장제 사용 후 최종 증가 정도 및 PD15 값과 FeNO와의 상관관계가 FEF<sub>25-75%</sub>의 최종 증가 정도 및 PD15 값보다 더 높았다. BDR 및 AHR 양성을 예측하기 위한 위한 최적의 FeNO 결정값은 각각 38.5와 29.5 ppb였다.

**결론:** 천식 의심 환자에 있어 FeNO는 BDR 및 AHR과 연관이 있었으며 양성 여부를 예측할 수 있는 보조적인 진단 역할에 도움이 될 것으로 보인다.

**중심 단어:** 천식; 기관지확장제 반응; 기도과민성; 호기산화질소

## REFERENCES

1. Global Initiative for Asthma. 2017 GINA report, global strategy for asthma management and prevention [Internet]. Global Initiative for Asthma; 2017 [cited 2017 Mar 21]. Available from: <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>.
2. Loughheed, Lemièrre C, Dell SD, et al. Canadian thoracic society asthma management continuum - 2010 consensus summary for children six years of age and over, and adults. *Can Respir J* 2010;17:15-24.
3. del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naïve atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004;41:759-765.
4. Wang Y, Li L, Han R, et al. Diagnostic value and influencing factors of fractional exhaled nitric oxide in suspected asthma patients. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8:5570-5576.
5. Keen C, Olin AC, Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. *Respir Med* 2011;105:1476-1484.
6. Muñoz-López F, Ríos-Alcolea M. The interest of FEF(25-75) in evaluating bronchial hyperresponsiveness with the methacholine test. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012;40:352-356.
7. Smith RW, Downey K, Snow N, Dell S, Smith WG. Association among fraction of exhaled nitrous oxide, bronchodilator response and inhaled corticosteroid type. *Can Respir J* 2015;22:153-156.
8. Ko HS, Chung SH, Choi YS, Choi SH, Rha YH. Relationship between exhaled nitric oxide and pulmonary function test in children with asthma. *Korean J Pediatr* 2008;51:181-187.
9. Kim SH, Yoon HJ. Use of the exhaled nitric oxide for management of asthma and respiratory diseases. *Korean J Med* 2008;74:579-586.
10. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax* 2006;61:817-827.
11. Ramser M, Hammer J, Amacher A, Trachsel D. The value of exhaled nitric oxide in predicting bronchial hyperresponsiveness in children. *J Asthma* 2008;45:191-195.
12. Porsbjerg C, Sverrild A, Backer V. Combining the mannitol test and FeNO in the assessment of poorly controlled asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015;3:553-559.
13. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, 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;184:602-615.
14. 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;53:91-95.
15. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391-1395.
16. Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, et al. Increase in exhaled nitric oxide levels in patients with difficult asthma and correlation with symptoms and disease severity despite treatment with oral and inhaled corticosteroids. *Asthma and allergy group. Thorax* 1998;53:1030-1034.
17. Martin MJ, Wilson E, Gerrard-Tarpey W, et al. The utility of exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Thorax* 2016;71:562-564.
18. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, et al. Exhaled nitric oxide: a predictor of steroid response. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:453-459.
19. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-418.
20. Choi BS, Jee HM, Park YH, Kim KW, Sohn MH, Kim KE. Relationship between exhaled nitric oxide concentration and pulmonary function/airway hyperresponsiveness in asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2009;19:291-299.
21. Piacentini GL, Bodini A, Costella S, et al. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. *Eur Respir J* 2000;15:839-843.
22. Backer V, Sverrild A, Porsbjerg C. FENO and AHR mannitol in patients referred to an out-of-hospital asthma clinic: a real-life study. *J Asthma* 2014;51:411-416.
23. Sverrild A, Porsbjerg C, Thomsen SF, Backer V. Airway hyperresponsiveness to mannitol and methacholine and exhaled nitric oxide: a random-sample population study. *J*



- Allergy Clin Immunol 2010;126:952-958.
24. Perzanowski MS, Yoo Y. Exhaled Nitric Oxide and Airway hyperresponsiveness to adenosine 5'-monophosphate and methacholine in children with asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:107-113.
  25. Seo BS, Lee JM, Cho E, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and small-airway dysfunction in children with asthma using spirometry and the impulse oscillometry system. *Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:267-271.
  26. Martin MJ, Wilson E, Gerrard-Tarpey W, et al. The utility of exhaled nitric oxide in patients with suspected asthma. *Thorax* 2016;71:562-564.
  27. Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, Skiepko R, Szmitkowski M. Comparison of exhaled nitric oxide measurement with conventional tests in steroid-naive asthma patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:239-246.
  28. Sato S, Saito J, Sato Y, et al. Clinical usefulness of fractional exhaled nitric oxide for diagnosing prolonged cough. *Respir Med* 2008;102:1452-1459.
  29. Smith AD, Cowan JO, Filsell S, et al. Diagnosing asthma: comparisons between exhaled nitric oxide measurements and conventional tests. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:473-478.
  30. Seo HS, Chung BH, Park HN, et al. Relationships between fraction of nitric oxide, airway hyperresponsiveness, blood eosinophil counts and serum eosinophil cationic protein in asthmatic children. *Pediatr Allergy Respir Dis* 2012;22:282-291.