

천식 및 알레르기성 비염 환아에서의 호기 일산화질소 농도 : 아토피 및 기도과민성과의 연관성

서울대학교 의과대학 소아과학교실, 원광대학교 의과대학 군포병원 소아과*, 서울대학교 보건대학원 보건환경연구소[†], 환경보건학과[‡]

나규민 · 박 양* · 강은경 · 강 희 · 고영률 · 이선화[†] · 백도명[‡]

Exhaled Nitric Oxide Concentration in Children with Asthma and Allergic Rhinitis : Association with Atopy and Bronchial Hyperresponsiveness

Kyu Min Nah, M.D., Yang Park, M.D.*, Eun Kyeong Kang, M.D., Hee Kang, M.D., Young Yull Koh, M.D., Sun Wha Lee, M.P.H.[†] and Domyung Paek, M.D., M.S., S.D.[‡]

Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Department of Pediatrics*, Kunpo Medical Center, Wonkwang University College of Medicine, Iksan, Institute of Health and Environment[†], Department of Environmental Health[‡], School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose : A new airway inflammatory marker, exhaled nitric oxide(ENO) has been reported to correlate with bronchial hyperresponsiveness(BHR) and atopy. The purpose of this study was to analyze the relationship of ENO with BHR or atopy in patients with asthma and with allergic rhinitis.

Methods : The subjects consisted of 55 children with asthma, 17 with allergic rhinitis, and 14 healthy controls. The asthma group was subdivided into the atopic asthma group(n=37) and the nonatopic asthma group(n=18) and the allergic rhinitis group into BHR group(n=7) and non-BHR group(n=10). All were investigated with spirometry and measurements of ENO concentration. The correlations between ENO concentration and both methacholine PC₂₀(provocative concentration causing a 20% decrease in forced expiratory volume in one second) and the number of allergen skin test positivity were analyzed.

Results : ENO concentrations of both asthma and allergic rhinitis groups were significantly greater than that of control(P<0.01). ENO concentration of atopic asthma was significantly greater than that of nonatopic asthma(P<0.01). In allergic rhinitis, ENO concentration did not differ according to the presence or absence of BHR(P=0.50). ENO concentrations correlated significantly with the number of skin test positivity(r=0.32, P=0.02) or methacholine PC₂₀(r=-0.38, P<0.01) in asthma group, but not in the allergic rhinitis group(r=0.42, P=0.09; r=-0.06, P=0.83).

Conclusion : In asthma patients, some pathogenetic mechanisms associated with atopy and BHR seem to influence ENO concentration. In allergic rhinitis patients, some factors other than BHR may be important in determining ENO concentration. (J Korean Pediatr Soc 2003;46:284-290)

Key Words : Exhaled nitric oxide, Asthma, Allergic rhinitis, Bronchial hyperresponsiveness, Atopy

서 론

천식과 알레르기성 비염은 각각 하기도와 상기도의 대표적인 만성 염증성 질환으로 과거에는 별개의 질환으로 생각되어 왔

나 최근에 두 질환간의 관련성이 주목받으면서 단일 질환으로 이해하려는 경향이 있다¹⁾. 이미 알레르기성 비염이 천식 발생의 위험인자이며²⁾, 천식의 주요 특징인 기도과민성과 하기도의 만성염증이 알레르기성 비염 환자에게도 존재하고³⁻⁵⁾ 기도과민성이 이후의 천식발생과 연관됨이 알려졌다⁶⁾. 또한 비강 내 스테로이드 제제의 투여가 알레르기성 비염 환자의 기도과민성을 호전시킬 수 있음이 보고되었다⁷⁾. 향후 두 질환간의 관련성에 대한 더 많은 연구가 필요한 상태이나 적어도 천식과 알레르기성 비염 모

접수 : 2002년 9월 30일, 승인 : 2002년 10월 28일
책임저자 : 고영률, 서울대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)760-3631 Fax : 02)747-5130
E-mail : kohyy@plaza.snu.ac.kr

대상 및 방법

두 병리기전에서 하기도 염증이라는 공통분모를 가지고 있다는 것은 확실하다. 따라서 하기도 염증에 대한 임상적 지표가 천식 뿐 아니라 알레르기성 비염 환자에서도 중요성을 갖게 되었다.

하기도 염증에 대한 임상적 지표로는 유도객담(induced sputum)⁸⁾ 및 기관지 폐포 세척액 내 염증세포 수 및 염증매체 농도 등이 있으나 전자는 저산소혈증이나 일시적 중성구혈증을 유발할 수 있으므로 반복적으로 사용하기 어렵고⁹⁾ 후자는 침습적이어서 소아나 폐기능 감소가 심한 경우에는 시행하기가 쉽지 않다. 더욱이 천식증상이 없거나 미약한 알레르기성 비염 환자에게는 환자의 동의를 구하기도 쉽지 않아 임상적으로 실용적이지 않다.

호기 중 일산화질소(nitric oxide, NO) 농도의 측정은 천식에서 비침습적인 하기도 염증의 임상적 지표로 각광받고 있고 실용화를 위한 많은 연구가 이루어지고 있다. 1991년 Gustafsson 등¹⁰⁾에 의해 사람의 호기 내에 NO가 존재함이 밝혀지고, 1993년에 Alving 등¹¹⁾에 의해 천식환자의 호기 NO 농도가 증가되어 있음이 알려진 이후 기도 내 NO의 생성기전, 측정방법, 임상적 의의 등에 관한 많은 연구 결과가 있었다. 기도 내 NO는 nitric oxide synthase(NOS)에 의해 L-arginine으로부터 생성된다. 현재까지 알려진 인체내 NOS는 모두 세가지로, constitutional NOS(cNOS)로 불리는 endothelial NOS 및 neuronal NOS는 혈관 긴장도, 혈소판 활성화, 신경전달 등에 관여하며, inducible NOS(iNOS)는 cytokine, endotoxin 등과 같은 염증성 자극에 의해 표현이 증가되는데 천식환자에서의 호기 NO 농도의 증가는 iNOS에 의한 것이다¹²⁾. 스테로이드 제제는 iNOS의 표현을 억제하여 천식환자에서 호기 NO 농도를 감소시키는 것으로 생각되고 있다. 현재까지의 연구들에서 비록 논란¹³⁾이 있기는 하지만 호기 NO 농도는 천식의 기도염증의 지표들과 상관관계가 있으며^{14, 15)}, 천식의 중증도를 잘 반영하고^{16, 17)} 기도확장제의 사용에 영향을 받지 않는 것으로 알려져¹⁸⁾ 천식의 항염증 치료의 정도를 나타내는 우수한 지표로 생각되고 있다.

또한 여러 연구들에서 아토피성 천식 환자가 비아토피성 천식 환자에 비해 호기 NO 농도가 높음을 보여줌에 NO의 생성과 알레르기성 염증과의 관련성을 뒷받침하고 있으며^{19, 20)}, 기도과민성과 호기 NO 농도와의 관련성에 대한 연구도 많이 이루어졌으나 아직 논란의 여지가 많다^{14, 21, 22)}.

그러나 국내에서는 아직 하기도 염증의 지표로서 호기 NO에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 천식 및 알레르기성 비염 환자에서 호기 NO 농도를 비교 분석하는 연구를 시행하였다. 본 연구의 목적은 안정적인 만성 천식과 알레르기성 비염 환자의 호기 NO 농도를 대조군과 비교하고 아토피와 기도과민성 여부에 따른 차이를 분석하고 기도과민성의 지표인 PC₂₀(provocative concentration causing a 20% decrease in forced expiratory volume in 1 second; FEV₁) 및 아토피의 지표인 피부 단자시험에서 양성 항원 수와 호기 NO 농도의 상관관계를 밝히는 것이다.

1. 대상

서울대학교 어린이병원 소아과에서 천식, 알레르기성 비염으로 진단받고 치료, 추적 관찰 중인 환아를 대상으로 하였다. 천식의 진단은 만성기침, 호흡곤란, 천명의 전형적인 증상을 보이고 진단시 메타콜린 유발시험상 PC₂₀이 18 mg/mL 이하인 경우로 하였다. 이중 집먼지진드기 항원을 포함한 16가지 항원에 대한 피부 단자시험에서 1가지 이상의 항원에 양성을 보인 경우는 아토피성 천식군, 양성을 보인 항원이 없는 경우는 비아토피성 천식군으로 분류하였다. 연구시행 4주 이내에 천식의 급성악화가 있었던 경우는 연구대상에서 제외하였다. 알레르기성 비염의 진단은 임상적으로 재채기, 콧물, 코막힘의 전형적인 증상을 보이거나 상기 천식증상이 없고 피부 단자시험에서 1가지 이상의 항원에 양성을 보이는 경우로 하였다. 이중 메타콜린 유발시험 상 PC₂₀이 18 mg/mL 이상인 경우를 기도과민성 음성군으로, 미반응인 경우를 기도과민성 양성군으로 분류하였다. 호기 NO 농도 측정 4주 이내에 호흡기 감염이 있었거나 스테로이드 제제를 사용한 경우는 연구대상에서 제외하였다. 급성 상기도 감염으로 내원하여 천식이나 알레르기성 비염이 아닌 것으로 밝혀진 환자 중 증상 호전 후 4주 이상 경과한 환아를 대조군으로 정하였다.

2. 방법

2001년 1월에서 4월까지의 기간 중 상기 환아들을 대상으로 호기 NO 농도 측정을 시행하고 같은 날 기저 폐기능을 측정하였다. 적어도 검사 6시간 이전에는 흡입용 β_2 항진제의 사용을 금하였다. 호기 NO 농도를 측정할 환아들을 먼저 천식군, 알레르기성 비염군, 대조군으로 나누어 비교하고 다시 천식군은 아토피성 천식군, 비아토피성 천식군으로 나누어 비교하였다. 알레르기성 비염군은 호기 NO 농도 측정일로부터 가장 가까운 시기에 측정할 PC₂₀을 기준으로 기도과민성 양성군과 음성군으로 나누어 호기 NO 농도를 비교하였다. 또한 천식군과 알레르기성 비염군 모두 PC₂₀ 및 피부 단자시험에서 양성항원의 수와 호기 NO 농도의 상관관계를 분석하였다.

1) 폐기능 검사

폐기능검사는 dry rolling seal spirometer(Sensormedics 2130, USA)을 사용하여 호기 NO 농도 측정 후 시행하였다. 각 시점에서 3회 이상 측정하여 가장 큰 FEV₁ 값을 사용하였다.

2) 메타콜린 유발시험

메타콜린 유발시험은 Chai 등²³⁾에 의해 기술된 방법을 수정하여 시행하였다. 메타콜린(Sigma Chemical, St Louis, Mo, USA)을 완충 생리 식염수에 녹여 각 농도(0.075, 0.15, 0.3, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 mg/mL)로 희석하였고 Rosenthal-French dosimeter(Laboratory for Applied Immunology, Baltimore, Md, USA)를 사용하여 0.6초 동안 DeVil-

biss 646 nebulizer(DeVilbiss Health Care, Somerset, PA, USA)로부터 aerosol을 발생시켰고 압력은 20 psi이었다. 각 환아는 완충 생리식염수를 5번 흡입하였고 5분 간격으로 농도를 증가시켰다. 1회 흡입당 0.008 ± 0.0014 mL(mean \pm SD)의 출력을 보였으며, FEV₁은 각 농도 흡입 후 60-90초 후에 microspirometer(Microspiro HI-298, Chest, Japan)로 측정하였다. FEV₁이 완충 생리식염수 흡입 후 수치보다 20% 이상 감소할 때까지 농도를 증가시켜 흡입하여, 용량-반응 곡선에서, 2개 전후 시점을 연결하여(interpolation) PC₂₀을 구하였다. 메타콜린 최대 농도인 100 mg/mL을 흡입해도 FEV₁이 20% 이상 감소하지 않은 경우는 PC₂₀을 100 mg/mL로 정하였다.

3) 피부 단자시험

피부 단자시험은 집먼지진드기 항원을 포함한 16종 주요 흡입항원(Allergo-Pharma, Reinbek, Germany)을 사용하여 시행하였고 히스타민과 생리 식염액을 각기 양성과 음성 대조치로 사용하였다. 환아의 전박부 내측에 항원 용액을 점적한 후 26번 주사침을 사용하여 단자를 시행하였다. 단자 시행 15분 후에 관독하였으며 팽진의 장경과 단경을 측정하여 그 합을 2로 나누어 결과로 사용하였고²⁴⁾ 각 항원에 대한 양성여부는 팽진이 3 mm 이상이면서 히스타민에 대한 팽진과 같거나 큰 경우를 양성으로 판정하였다²⁵⁾.

4) 호기 NO 농도 측정

호기 NO 농도의 측정은 광화학 측정법(chemiluminescence)²⁶⁾의 원리를 이용한 상용 측정기(CLD 77 AM sp, Eco Physics, USA)를 이용하였다. 본 기기의 반응시간은 10 ppb 범위에서 100 ms이었으며 최저 측정제한치는 0.1 ppb이었다. 본 기기는 매일 1 L syringe를 이용하여 유속보정을 시행하였고 정기적으로 certified NO gas(Medican 23 ppm, Micro Medical Ltd, UK)를 이용하여 NO 측정의 보정을 시행하였다. 일반적인 측정원칙은 American Thoracic Society의 기준²⁷⁾을 따랐다. 각 피검자는 의자에 앉아서 코마개를 하고 mouthpiece를 물고 oneway valve를 통해 NO free gas를 total lung capacity까지

흡입한 후 즉시 100 mL/s의 속도에 맞추어 천천히 불어 내었으며 목표 호기속도와 실제 호기속도를 측정기 화면에 도시하여 피검자가 정해진 속도를 유지하도록 하였다. 이때, 5-10 cmH₂O의 압력이 걸리게 하여 피검자의 구개법인두공(velopharyngeal aperture)이 닫히게 하여 비강 내 NO가 호기 중에 섞여 나오지 않게 하였다. 이와 같은 방법으로 2-3회 반복하여 호기 NO와 호기 속도가 동시에 평탄역(plateau)이 그려지는 부분의 NO값을 호기 NO 농도로 삼았다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program(version 10.0)을 사용하였다. 결과는 일반적으로 mean \pm 1 SD으로 제시하였으나 호기 NO 농도와 메타콜린 PC₂₀은 분포의 정규성을 확보하기 위해 상용로그화하여 분석하였고 결과는 geometric mean(range of 1 SD)으로 나타내었다. 3개의 환자군간의 연속변수의 비교는 환자수에 따라 일원배치 분산분석(one-way ANOVA: analysis of variance) 또는 Kruskal Wallis test를 사용하였고 사후분석(post hoc test)은 Tukey B 방법을 사용하였다. 호기 NO 농도와 메타콜린 PC₂₀의 상관관계는 Pearson correlation을 이용하였다. 유의수준 P는 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판단하였다.

결 과

1. 대상 환아의 특성

2001년 1월에서 4월 사이에 109명의 환아를 대상으로 호기 NO 농도를 측정하였다. 이중 23명이 측정 4주 이내에 스테로이드 제제를 사용하여 연구대상에서 제외되었으며 86명의 환아가 연구대상에 포함되었다. 천식군과 알레르기성 비염군이 대조군 환아들보다 연령, 체중, 신장이 유의하게 높았으나(P<0.01), 남녀비와 FEV₁은 세 군간에 유의한 차이가 없었다. PC₂₀은 천식군이 나머지 두 군에 비해 유의하게 낮았다(P<0.01)(Table 1).

Table 1. Comparison of Demographic Characteristics and Pulmonary Functions

Group	Asthma	Allergic rhinitis	Control
No. of subjects(n)	55	17	14
Sex(M/F)	37/18	12/5	8/6
Age(yr)(range)*	12.3 \pm 3.0(8.0-20.0)	12.7 \pm 2.3(9.0-17.0)	9.0 \pm 2.4(6.0-13.0)
Weight(kg)(range)*	48.0 \pm 13.2(25.0-85.0)	51.6 \pm 10.0(31.0-72.0)	36.2 \pm 13.2(22.0-70.0)
Height(cm)(range)*	153.5 \pm 15.2(122.3-182.0)	158.0 \pm 11.8(138.0-176.5)	136.3 \pm 13.4(119.5-158.0)
FEV ₁ (% predicted) [†]	90.7 \pm 14.3	99.9 \pm 14.4	92.3 \pm 12.6
PC ₂₀ (mg/mL) [‡]	7.2(1.5-35.5)	34.6(11.5-104.5)	41.6(11.0-157.5)

* The age, weight, and height of patients in control group are significantly lower than those of another two groups(P<0.001, one-way ANOVA)

[†] Pulmonary function test results are not available for four patients in asthma group and two patients in allergic rhinitis group; FEV₁: forced expiratory volume in 1 second

[‡] geometric mean(1 SD range). PC₂₀ of asthma group is significantly lower than that of another two groups(P<0.001, one-way ANOVA); PC₂₀: provocative concentration causing a 20% decrease in FEV₁

2. 호기 NO 농도

호기 NO 농도는 대조군[4.5(2.2-9.1) ppb]에 비해 천식군과 알레르기성 비염군이 각각 21.6(8.2-57.0) ppb, 20.4(7.8-53.7) ppb로 유의하게 높았으나($P < 0.01$) 두 군간에 차이는 없었다(Fig. 1). 한편, 천식군을 아토피성 천식군($n=37$)과 비아토피성 천식군($n=18$)으로 나누면 대조군[4.5(2.2-9.1) ppb]에 비해 비아토피성 천식군[14.1(4.3-46.5) ppb]이, 비아토피성 천식군보다 아토피성 천식군[26.5(12.1-58.0) ppb]이 유의하게 높았다(one-way ANOVA, $P < 0.01$)(Fig. 2). 또한 알레르기성 비염군을 기도과민성 음성군($n=10$)과 양성군($n=7$)으로 나누면 각각 대조군[4.5(2.2-9.1) ppb]에 비해서는 유의하게 높으나(Kruskal Wallis, $P < 0.01$) 기도과민성 유무에 따른 차이는 없었다[각각 18.4(5.5-61.6) ppb, 23.8(14.3-39.4) ppb](Mann-Whitney U test, $P = 0.50$)(Fig. 3). 양군간에 피부 단자시험에서 양성항원 수는 기도

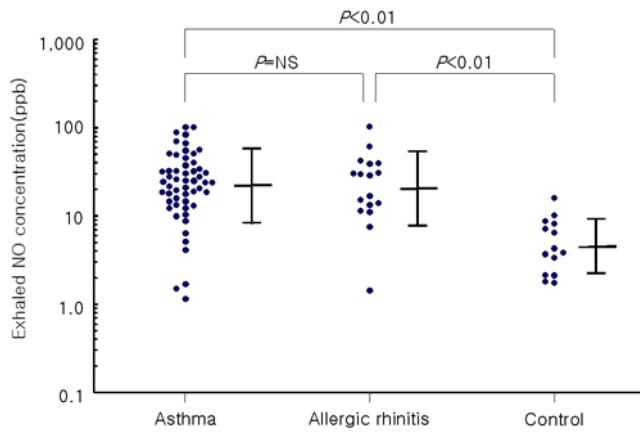


Fig. 1. Exhaled nitric oxide concentrations in asthma($n=55$), allergic rhinitis($n=17$), and control groups($n=14$). Geometric mean values are represented by the longer horizontal bars, and 1 SD ranges between the shorter horizontal bars.

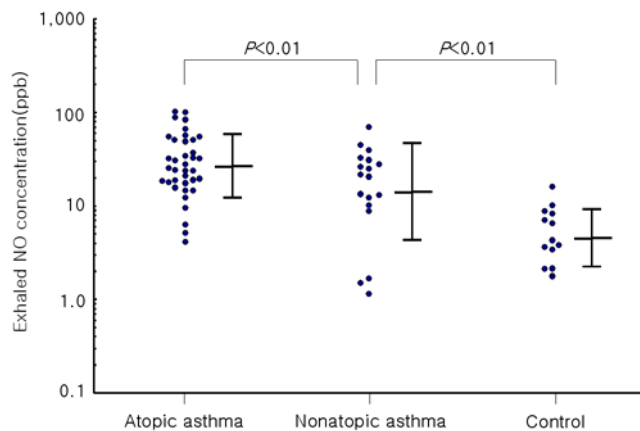


Fig. 2. Exhaled nitric oxide concentrations in atopic asthma ($n=37$), nonatopic asthma($n=18$), and control groups($n=14$). Geometric mean values are represented by the longer horizontal bars, and 1 SD ranges between the shorter horizontal bars.

과민성 음성군 4.8 ± 3.8 개, 기도과민성 양성군 3.5 ± 1.7 개로 유의한 차이가 없었다(Mann-Whitney U test, $P = 0.65$).

3. PC₂₀ 및 피부 단자시험에서 양성항원 수와 호기 NO 농도의 상관관계

천식군과 알레르기성 비염군에서 각각 메타콜린 PC₂₀과 호기 NO 농도간의 상관관계를 각각 분석한 결과 천식군($n=55$)에서는 유의한 음의 상관관계($r = -0.38$, $P < 0.01$; Fig. 4)를 보였으나 알레르기성 비염군($n=17$)에서는 유의한 상관관계가 없었다($r = -0.06$, $P = 0.83$; 자료는 게시하지 않음). 한편, 피부 단자시험에서 양성항원 수와 호기 NO 농도의 상관관계를 분석한 결과 천식군에서는 유의한 직상관관계($r = 0.32$, $P = 0.02$; Fig. 5)를 보였고 알레르기성 비염군에서도 직상관관계를 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다($r = 0.42$, $P = 0.09$; 자료는 게시하지 않음).

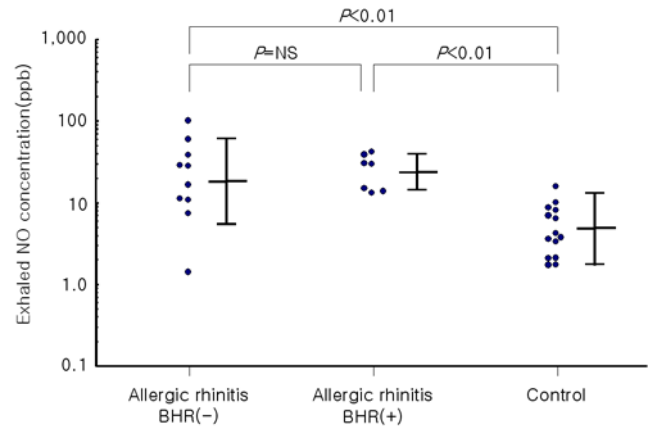


Fig. 3. Exhaled nitric oxide concentrations in allergic rhinitis without bronchial hyperreactivity($n=10$), with bronchial hyperreactivity($n=7$), and control groups($n=14$). Geometric mean value are represented by the longer horizontal bars, and 1 SD ranges between the shorter horizontal bars. BHR, bronchial hyperreactivity.

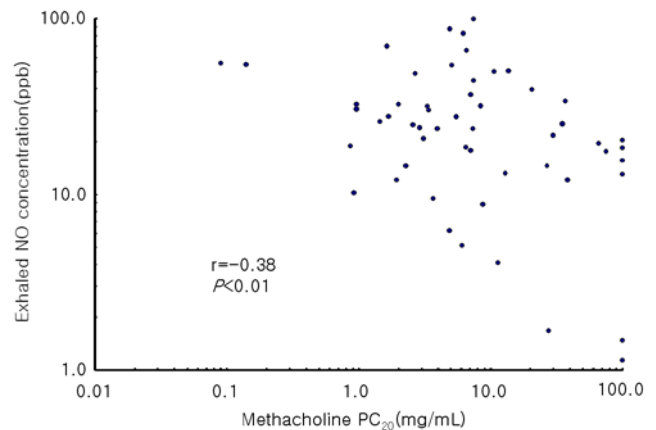


Fig. 4. Correlation between exhaled nitric oxide concentrations and methacholine PC₂₀ in asthma group($n=55$).

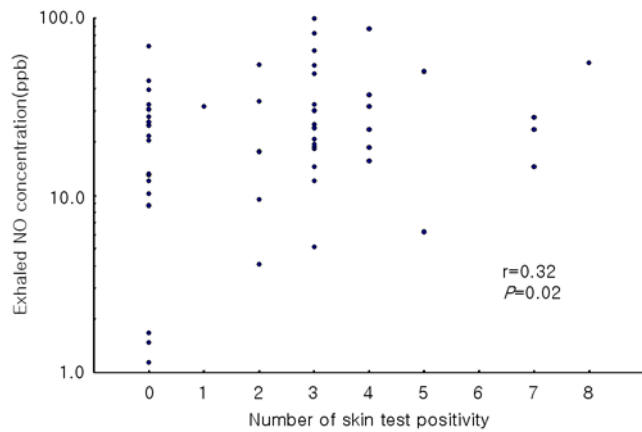


Fig. 5. Correlation between exhaled nitric oxide concentration and the number of skin test positivity in asthma group(n=55).

고 찰

본 연구의 결과는 천식과 알레르기성 비염 환아들이 대조군보다 호기 NO 농도가 유의하게 높으며 천식군에서는 아토피 여부에 따라 호기 NO 농도가 차이가 나고 알레르기성 비염군에서는 기도과민성 여부에 따른 차이는 없음을 보여준다. 또한 천식군에서는 기도과민성의 지표인 메타콜린 PC₂₀ 및 아토피의 지표(atopic index) 중 하나인 피부 단자시험에서 양성항원 수가 호기 NO 농도간에 유의한 상관관계가 있지만 알레르기성 비염군에서는 그렇지 않음을 알 수 있다.

이미 여러 연구자들이 천식과 알레르기성 비염 환자의 호기 NO 농도가 정상보다 증가되어 있음을 보고한 바 있다. Artlich 등²⁸⁾은 30명의 천식 환아와 17명의 대조군을 대상으로 한 연구에서 천식 환아군의 호기 NO 농도가 대조군에 비해 유의하게 증가되어 있음을 밝혔으며 Martin 등²⁹⁾은 계절성 알레르기성 비염 환자에서도 호기 NO 농도가 대조군에 비해 증가되어 있어 알레르기성 비염에 무증상 하기도 염증이 존재할 수 있음을 시사하였다. Gratziou 등³⁰⁾은 천식환자와 알레르기성 비염 환자군을 대조군과 동시에 비교하여 본 연구와 같은 결과를 도출하였다.

한편 천식 환자에서의 스테로이드 체계의 사용이 호기 NO 농도를 낮출 수 있음이 알려지면서^{31, 32)} 질병의 중증도 및 기도과민성, 하기도 염증의 지표, 그리고 아토피와 호기 NO 농도의 관련성에 대한 수많은 연구가 이루어졌다. 이중 아토피는 여러 연구에서 비교적 일관된 관련성을 보였다. 위에 언급한 Gratziou 등³⁰⁾의 연구에서 천식, 비염, 대조군을 모두 아토피 여부에 따라 나누어 비교한 결과, 대조군을 제외하고 모두 아토피가 있는 환자들이 호기 NO 농도가 유의하게 높았다. Ho 등²⁰⁾은 성인 만성 천식 환자 28명을 대상으로 아토피의 지표들과 호기 NO 농도와 의 관계를 분석한 결과 말초혈액 총 IgE 및 피부 단자시험에서 양성 항원의 수가 호기 NO 농도와 유의한 직상관계를 가짐을 보였다. Silvestri 등³³⁾은 112명의 경증 천식 환아를 대상으로

피부 단자시험 결과를 기준으로 알레르기군과 비알레르기군으로, 알레르기군을 다시 감작항원 수에 따라 단일감작군과 다감작군으로 나누어 호기 NO 농도를 비교하였다. 알레르기군 환아들이 비알레르기군보다 유의하게 높았으며 단일감작군과 다감작군의 차이는 없었다. 또한 말초혈액 호산구의 절대치 및 백분율과 호기 NO 농도의 상관관계는 알레르기군에서는 유의한 직상관계를 보였고 비알레르기군에서는 유의한 상관관계가 없었다. Frank 등¹⁹⁾도 병원이 아닌 지역사회를 기반으로 한 천식환자들을 대상으로 한 연구에서 아토피가 있는 환아에서 호기 NO 농도가 더 높음을 보였다. 이러한 결과들은 호기 NO 농도가 아토피와 연관된 기도염증을 더 잘 반영함을 보여주는 것으로서 아토피성 천식군이 비아토피성 천식군에 비해 호기 NO 농도가 더 높고 천식환자군에서 피부 단자시험에서 양성항원 수와 호기 NO 농도가 유의한 상관관계를 보인 본 연구의 결과와 일치한다.

반면에 기도과민성은 여러 연구들에서 호기 NO 농도와의 관계에 있어 서로 일치되지 않은 결과를 보이고 있다. Jatakanon 등¹⁴⁾은 35명의 안정적인 성인 경증 천식환자를 대상으로 객담 내 호산구 수와 메타콜린 PC₂₀, 그리고 호기 NO 농도의 상관관계를 각각 분석하여 세 지표간에 각각 유의한 상관관계가 있음을 보였다. 그러나 Piacentini 등²¹⁾은 안정적인 경증 및 중등도 천식 환아 57명을 대상으로 혈청 호산구 양이온 단백 농도, 메타콜린 PC₂₀ 및 호기 NO 농도간의 관련성을 스테로이드 치료군과 비치료군으로 나누어 분석하였는데, 전체 환자군, 스테로이드 치료군, 비치료군 모두 메타콜린 PC₂₀과 호기 NO 농도사이에는 유의한 상관관계가 없었다. Silvestri 등²²⁾도 32명의 경증 천식 환아들을 대상으로 메타콜린 PD₂₀(provocative dose causing a 20% decrease in FEV₁)와 호기 NO 농도간에 유의한 상관관계가 없음을 보였다. 앞에서 언급한 Ho 등²⁰⁾의 연구에서도 유의한 상관관계는 없었다. 이에 반해 본 연구는 천식환자군에서 메타콜린 PC₂₀과 호기 NO 농도간에 유의한 상관관계를 가짐을 보였다.

이와 같이 연구마다 상이한 결과를 보이는 것은 연구마다 기도과민성의 기준이 다르거나¹⁴⁾ 한정된 범위의 PC₂₀값을 가지는 환자만을 포함²¹⁾했기 때문일 수 있다. 즉, 좁은 범위의 PC₂₀값을 가지는 환자들이 분석대상인 경우 실제 상관관계가 있어도 없는 것처럼 보일 수 있기 때문이다. 그러나 본 연구는 비교적 넓은 범위의 PC₂₀값을 가지는 환자들이 포함되어 있어 실제 상관관계를 좀 더 잘 반영한다고 할 수 있다. 한편, 메타콜린 PC₂₀이 기도염증을 반영하지 못하기 때문에 호기 NO 농도와의 일관된 상관관계를 얻지 못하는 것일 수 있다. Van den Berge 등³⁴⁾은 adenosine 5'-monophosphate(AMP)에 비해 메타콜린에 대한 기도과민성은 알레르기성 염증을 잘 반영하지 못함을 보여준 바 있다. 그러나, 기도과민성과 호기 NO 농도의 관련성을 뒷받침하는 동물 연구 및 병리 연구들이 많이 있다. NO는 cytokine같은 염증성 자극에 의해 기도 상피세포와 대식세포, 호산구 같은 염증세포에 의해 생성됨이 알려져 있어^{35, 36)} 기도과민성과 함께 기도염증을 반영한다고 생각할 수 있다. 또한 NO 자체가 기도과

민성을 유발하는데 기여할 수 있다는 증거들도 있다. 쥐 모델에서 lipopolysaccharide에 의해 증가되는 기도 내 미세혈관 투과성이 iNOS의 증가와 동반됨³⁷⁾이 알려져 천식 같은 염증성 상태에서는 iNOS에 의한 NO의 생성이 기도부종을 유발할 것으로 추정되고 있으며, NO가 호산구를 기도내로 유인하는 주성인자로 작용함을 시사하는 연구도 있었다³⁸⁾. 따라서 주의깊게 계획된 전향적 임상 연구들이 향후 기도과민성과 호기 NO 농도의 관련성을 좀 더 명확히 밝혀줄 수 있을 것으로 생각된다.

천식과의 관련성으로 최근 주목받고 있는 알레르기성 비염에서의 기도과민성과 호기 NO 농도에 대한 연구는 아직 많지 않다. Henriksen 등³⁹⁾은 기도과민성이 있는 알레르기성 비염 환자가 그렇지 않은 알레르기성 비염 환자군에 비해 호기 NO 농도가 유의하게 높음을 보였다. 이에 반해 본 연구에서는 기도과민성의 유무에 따른 차이가 없었고 PC₂₀과 호기 NO 농도간에 유의한 상관관계도 없었다. 그러나 본 연구에서는 대조군을 같이 비교함으로써 기도과민성이 없는 알레르기성 비염 환자군도 대조군에 비해 호기 NO 농도가 유의하게 높음을 보여 주었다. 비록 본 연구에서 연구대상이 된 알레르기성 비염 환자군의 수가 충분하지 않아 단정짓기는 어렵지만 알레르기성 비염 환자의 기도과민성은 알레르기성 기도염증이 아닌 다른 기전에 의한 것일 가능성을 생각할 수 있다. 이미 기도과민성이 있는 알레르기성 비염 환자들의 가족에서 기도과민성의 비율이 유의하게 높아 유전적 인자가 작용할 수 있음을 시사하는 연구가 있었다⁴⁰⁾. 또, 앞에서 언급한 바와 같이 메타콜린 PC₂₀이 기도 염증을 잘 반영하지 못하기 때문일 수 있다. 한편, 양군간에 피부 단자시험에서 양성항원 수가 차이가 없고 호기 NO 농도와 양성항원 수간에 통계적으로 유의하지 않지만($P=0.09$) 상관경향이 있는 것으로 보여 아토피와의 관련성을 배제할 수는 없다. 따라서 향후 좀 더 충분한 수의 환자군을 대상으로 한 연구가 필요하며 AMP PC₂₀과 호기 NO 농도간의 관련성도 연구가 되어야 할 것이다.

결론적으로 호기 NO 농도는 천식환자에서 아토피에 의한 병태생리와 관련성이 있으며 기도과민성과 유의한 상관관계가 있다. 그러나 알레르기성 비염에서는 기도과민성 이외의 다른 인자가 호기 NO 농도와 관련성을 가질 것으로 추정되며 향후 이에 대한 연구가 필요하다.

요 약

목적 : 호기 NO 농도는 비침습적인 하기도 염증의 지표로 주목받고 있으며 기도과민성과 아토피와의 관련성이 보고되고 있다. 이에 저자들은 만성천식 및 알레르기성 비염 환아에서 호기 NO 농도를 측정하고 기도과민성과 아토피 여부에 따른 차이를 분석하였다.

방법 : 기관지 천식(n=55), 알레르기성 비염(n=17)으로 진단된 환아 및 대조군(n=14)을 대상으로 2001년 1월부터 4월까지 호기 NO 농도를 측정하여 비교하였으며 다시 천식환아군은 아

토피성(n=37) 및 비아토피성 천식군(n=18)으로 나누어 비교하였고 알레르기성 비염군은 기도과민성 유무에 따라 나누어 비교하였다(각각, n=7, n=10). 또한 천식군과 알레르기성 비염군을 대상으로 각각 피부 단자시험에서 양성항원 수 및 메타콜린 PC₂₀과 호기 NO 농도의 상관관계를 분석하였다.

결과 : 호기 NO 농도는 천식군과 알레르기성 비염군이 대조군보다 유의하게 높았으며($P<0.01$), 아토피성 천식군이 비아토피성 천식군보다, 비아토피성 천식군은 대조군보다 유의하게 높았다($P<0.01$). 알레르기성 비염군은 기도과민성 유무에 따른 차이는 없었다($P=0.50$). 천식군에서는 피부 단자시험에서 양성항원 수 및 메타콜린 PC₂₀과 호기 NO 농도간에 유의한 상관관계가 있었으나($r=0.32, P=0.02$; $r=-0.38, P<0.01$), 알레르기성 비염군에서는 유의한 상관관계가 없었다($r=0.42, P=0.09$; $r=-0.06, P=0.83$).

결론 : 호기 NO 농도는 천식환자에서 아토피에 의한 병태생리와 연관성이 있으며 기도과민성과 유의한 상관관계가 있다. 그러나 알레르기성 비염에서는 기도과민성 이외의 다른 인자가 호기 NO 농도와 관련성을 가질 것으로 추정되며 향후 이에 대한 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:573-7.
- 4) Bradley BL, Azzawi M, Jacobson M, Assoufi B, Collins JV, Irani AM, et al. Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:661-74.
- 5) Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, Prosperini G, Pistorio MP, Vancheri C, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 2000;15:30-5.
- 6) Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
- 7) Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
- 8) Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J* 2000;16:1008-15.

- 9) Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of repeated sputum induction on cell counts in normal volunteers. *Thorax* 1998;53:87-90.
- 10) Gustafsson LE, Leone AM, Persson MG, Wiklund NP, Moncada S. Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans. *Biochem Biophys Commun* 1991;181:852-7.
- 11) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
- 12) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-722.
- 13) Tsujino I, Nishimura M, Kamachi A, Makita H, Munakata M, Miyamoto K, et al. Exhaled nitric oxide - is it really a good marker of airway inflammation in bronchial asthma? *Respiration* 2000;67:645-51.
- 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;53:91-5.
- 15) Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschen M, et al. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. *Eur Respir J* 1999;13:1391-5.
- 16) Lanz MJ, Leung DY, White CW. Comparison of exhaled nitric oxide to spirometry during emergency treatment of asthma exacerbations with glucocorticoids in children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:161-4.
- 17) Stirling RG, Kharitonov SA, Campbell D, Robinson DS, Durham SR, Chung KF, 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;53:1030-4.
- 18) Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short- and long-acting inhaled beta2-agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483-8.
- 19) Frank TL, Adisesh A, Pickering AC, Morrison JF, Wright T, Francis H, et al. Relationship between exhaled nitric oxide and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1032-6.
- 20) Ho LP, Wood FT, Robson A, Innes JA, Greening AP. Atopy influences exhaled nitric oxide levels in adult asthmatics. *Chest* 2000;118:1327-31.
- 21) Piacentini GL, Bodini A, Costella S, Suzuki Y, Zerman L, Peterson CG, et al. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. *Eur Respir J* 2000;15:839-43.
- 22) Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, Brusasco V, Rossi GA. Dissociation between exhaled nitric oxide and hyperresponsiveness in children with mild intermittent asthma. *Thorax* 2000;55:484-8.
- 23) Chai H, Farr RS, Froehlich LA, Mathison DA, McLean JA, Rosenthal RR, et al. Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 1975;56:323-7.
- 24) Backman A. Skin tests for epidemiologic studies. *Allergy* 1994;49:493-4.
- 25) 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.
- 26) Kisson N, Duckworth L, Blake K, Murphy S, Silkoff PE. Exhaled nitric oxide measurements in childhood asthma: techniques and interpretation. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:282-96.
- 27) American Thoracic Society. Recommendations for standardized procedures for the on-line and off-line measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide in adults and children-1999. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:2104-17.
- 28) Artlich A, Hagenah JU, Jonas S, Ahrens P, Gortner L. Exhaled nitric oxide in childhood asthma. *Eur J Pediatr* 1996;155:698-701.
- 29) Martin U, Bryden K, Devoy M, Howarth P. Increased levels of exhaled nitric oxide during nasal and oral breathing in subjects with seasonal rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:768-72.
- 30) Gratziau C, Lignos M, Dassiou M, Roussos C. Influence of atopy on exhaled nitric oxide in patients with stable asthma and rhinitis. *Eur Respir J* 1999;14:897-901.
- 31) Baraldi E, Azzolin NM, Zanconato S, Dario C, Zacchello F. Corticosteroids decrease exhaled nitric oxide in children with acute asthma. *J Pediatr* 1997;131:381-5.
- 32) Yates DH, Kharitonov SA, Robbins RA, Thomas PS, Barnes PJ. Effect of a nitric oxide synthase inhibitor and a glucocorticoid on exhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:892-6.
- 33) Silvestri M, Sabatini F, Spallarossa D, Fregonese L, Battistini E, Biraghi MG, et al. Exhaled nitric oxide levels in non-allergic and allergic mono- or polysensitized children with asthma. *Thorax* 2001;56:857-62.
- 34) Van den Berge M, Meijer RJ, Kerstjens HA, de Reus DM, Koeter GH, Kauffman HF, et al. PC₂₀ adenosine 5'-monophosphate is more closely associated with airway inflammation in asthma than PC₂₀ methacholine. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1546-50.
- 35) 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.
- 36) Saleh D, Ernst P, Lim S, Barnes PJ, Giaid A. Increased formation of the potent oxidant peroxynitrite in the airways of asthmatic patients is associated with induction of nitric oxide synthase: effect of inhaled glucocorticoid. *FASEB J* 1998;12:929-37.
- 37) Bernareggi M, Mitchell JA, Barnes PJ, Belvisi MG. Dual action of nitric oxide on airway plasma leakage. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:869-74.
- 38) Kung TT, Chapman RW, Egan RW, Jones H, Minnicozzi M, Stelts D, et al. Nitric oxide synthase inhibitors reduce pulmonary eosinophilia in allergic mice. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A797.
- 39) Henriksen AH, Sue-Chu M, Lingaas Holmen T, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 1999;13:301-6.
- 40) Koh YY, Lee MH, Kim CK, Min YG, Kim YK, Min KU, et al. A familial predisposition in bronchial hyperresponsiveness among patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:921-6.