

소아 천식에서 호기산화질소와 폐기능 검사의 관계

경희대학교 의과대학 소아과학교실, 경희대학교 동서신의학병원 소아청소년과*

고한석 · 정성훈 · 최용성 · 최선희* · 나영호

Relationship between exhaled nitric oxide and pulmonary function test in children with asthma

Han-Seok Ko, M.D., Sung-Hoon Chung, M.D., Yong-Sung Choi, M.D.
Sun-Hee Choi, M.D.* and Yeong-Ho Rha, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyung Hee University
Department of Pediatrics*, East-West Neo-medical Center, Kyung Hee University

Purpose : Asthma is characterized by reversible airway obstruction and bronchial hyperresponsiveness result from airway inflammation. Fraction of nitric oxide in expired air (FeNO) has recently been investigated as a noninvasive measure of airway inflammation. FeNO has been reported to correlate with induced sputum eosinophilia and methacholine challenge test that it is represent severity of asthma. The purpose of this study was to analyze the relationship of FeNO with pulmonary function tests in patients with intermittent asthma.

Methods : Eighty children included in this study were diagnosed as asthma from April through August, 2005 in Department of Pediatrics, College of Medicine, Kyunghee University. They aged from 4 to 15 years who were able to conduct spirometry and FeNO monitoring. They did not have upper respiratory tract infection and did not use an asthma controller which contain corticosteroids within 4 weeks. Pulmonary function test was done and FeNO was measured with online tidal breathing method using a chemiluminescence NO analyzer (CLD 88 sp, Eco Medics, Duernten, Switzerland). The correlations between pulmonary function test and FeNO were analyzed using Spearman correlation coefficient method.

Results : The mean of FeNO of subject was 16.88 parts per billion (ppb). The mean of forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) was 0.890±0.455 L and forced vital capacity (FVC) was 1.071±0.630 L. The mean of predicted FEV₁% (FEV₁%pred) was 98.39±34.27% and FEV₁/FVC was 88.53±19.49. FeNO was significantly correlate with FEV₁ (r=0.345, P<0.01) and FVC (r=0.244, P<0.05). FeNO did not correlate with FEV₁%pred or FEV₁/FVC.

Conclusion : The measurement of FeNO could be a useful marker in the management of childhood asthma and it is evolving to provide a complementary role alongside existing pulmonary function test. We propose that measuring technique and establishment of normal reference range are important area for future research. (Korean J Pediatr 2008;51:181-187)

Key Words : Nitric oxide, Asthma, Spirometry, Child

서 론

소아에서 사망률과 유병률의 증가에 중요한 원인이 되고 있는 천식은 하기도의 만성염증에 의한 기도 과민성, 부종, 과분비,

평활근의 수축 등이 관여하여 기도폐쇄 및 기도개형이 유발됨으로써 다양한 호흡부전을 동반하는 매우 복합적인 만성 알레르기 염증성 폐질환이다¹⁾. 환아들은 보통 반복적인 천명(wheezing), 가슴 답답함, 호흡곤란, 지속적인 기침 등의 증상을 동반하며 이의 원인으로는 기도의 염증이 관여한다²⁾.

경증 혹은 중등증 천식에 비하여 치료가 어려운 중증 천식의 경우에는 보다 고용량의 흡입 스테로이드 치료가 필요하며^{3, 4)} 이와 관련하여 지금까지 임상치료에 필요한 천식의 중등도와 천식의 조절여부를 나타내는 지표로서 폐기능 검사가 주로 시행되

접수 : 2007년 10월 10일, 승인 : 2007년 11월 22일
책임저자 : 나영호, 경희대학교 의과대학 소아과학교실
Correspondence : Yeong-Ho Rha, M.D.
Tel : 02)958-8306 Fax : 02)967-1382
E-mail : yhrha@khu.ac.kr

어 왔다. 특히 폐기능 검사중 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second; FEV₁) 및 최대호기유속(peak expirator flow rate; PEFR)은 천식 치료에 있어 중요한 지표이며⁵⁾ 적절한 치료를 받은 천식 환자에서는 증상 및 폐기능 검사상의 호전을 보인다. 이처럼 폐기능 검사는 천식환아에 있어서 임상적인 진단 및 치료, 관리에 중요한 검사이나 6세 미만의 어린 환자에서는 협조가 잘 되지 않아 실제적으로는 시행하기 어렵다. 폐기능 검사 이외에 천식환아에서 기도의 염증을 직접적으로 측정하는 방법으로 말초혈액 총호산구수(total eosinophil count; TEC), 메타콜린 유발시험(methacholine challenge test), 기관지경술을 이용한 기관지 폐포 세척액(bronchoalveolar lavage; BAL) 내의 염증세포 수^{6, 7)} 등과 같은 지표들에 대한 관심이 증가되고 있지만 일반적으로 이들은 소아에서 반복적으로 시행하기 힘들고 침습적이어서 임상적으로 실용적이지는 않다^{8, 9)}. 그 외에도 소아에서 기도 염증측정의 비침습적인 방법으로 유도객담 검사가 시행되고 있다^{8, 9)}.

호기중 산화질소(fraction of nitric oxide in expired air; FeNO) 농도의 측정은 천식에서 검사비용이 저렴하고 시행이 간편하며 빠르고 비침습적인 하기도 염증의 임상적 지표로서 최근 각광받고 있고 많은 연구가 진행 중이다. 산화질소(nitric oxide; NO)는 1987년에 처음으로 세동맥의 확장에 관여하는 내피세포 기원 확장인자(endothelium derived relaxaing factor; EDRF)로 알려졌다¹⁰⁾. 많은 진단 장비의 발달로 1991년에 Gustafsson 등¹¹⁾에 의해 사람이나 토끼의 호기가스 내에 NO의 존재가 알려졌다며 이를 정량적으로 측정하기에 이르렀다. 1993년에는 천식 환자에게서 FeNO 농도가 증가되어 있다는 보고가 있었으며¹²⁾, 2002년에 FeNO 농도와 유도객담이나 BAL액내 호산구 수와는 양의 상관관계가 있다는 보고도 있었다¹³⁾. 그 후로 기도 내 NO의 생성기전, 천식악화¹⁴⁾ 및 재발을 예측하는 임상적 도구로서의 측정 방법¹⁵⁾, 그리고 천식 조절을 위한 흡입 스테로이드제의 최소 용량을 결정하는데 적용 방법¹⁶⁾ 등에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다.

천식에서 FeNO의 역할은 아직 많은 논란이 있고 표준화 되어 있지 않으나 기존에 밝혀진 기도염증의 지표들과 상관관계가 있으며^{17, 18)}, 천식의 중증도를 잘 반영하고¹⁹⁾, 기관지확장제의 사용에 영향을 받지 않아서²⁰⁾ 천식의 항염증 치료의 정도를 반영하는 유용한 지표로 생각되고 있다.

이처럼 국외에서는 FeNO의 소아 천식에서의 염증지표와 관련된 많은 연구가 진행되고 있으나 국내에서는 아직 하기도 염증의 지표로서 호기중 산화질소에 대한 연구가 거의 없는 실정이다. 이에 저자들은 폐기능 검사를 시행하기 용이하지 않은 경증 간헐성 천식 환아들에게 있어서 FeNO의 유용성이 클 것으로 생각되어 폐기능 검사와 FeNO와의 관계를 알아보고 비침습적인 천식의 염증지표로서 임상적 유용성을 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2005년 4월부터 2005년 8월까지 경희대학교 의과대학 부속병원 소아과에서 천식으로 진단되어 치료, 추적 관찰 중인 환아를 대상으로 하였다. 천식의 진단은 기관지 유발시험이 가능한 경우는 잦은 기침, 가슴 답답함, 천명, 호흡곤란의 전형적인 증상이 반복적으로 나타나고 진단시 메타콜린 유발검사상 provocation dose causing a 20% decrease in FEV₁(PC₂₀)이 16 mg/mL 이하인 경우로 하였다. 유발시험이 불가능한 경우에는 천명의 단일 증상만으로도 천식을 추정할 수 있는 지표가 되기 때문에²¹⁾ 지난 1년간 의사가 진단한 천명이 3회 이상 있었던 경우로 하였다. FeNO 측정 4주 이내에 천식의 급성악화가 있었던 경우나 상기도 감염이 있었거나 부신피질스테로이드를 포함한 조절약물을 사용한 경우는 연구대상에서 제외하였다.

2. 방법

4세에서 15세까지의 80명의 환아를 대상으로 호기중 산화질소 농도 측정을 시행하고 같은 날 기저 폐기능 검사를 시행하였다. 호기중 산화질소의 농도는 광화학 측정법(chemiluminescence)의 원리를 이용한 CLD 88 sp(Eco Medics, Duernten, Switzerland)를 사용하였다. 이는 적외선 영역의 빛을 방출함에 따라 NO가 오존과 상호작용을 함으로서 NO가 NO₂로 변환되는 광화학의 원리를 이용하게 되는데 NO의 양이 많을수록 방출되는 빛의 양도 많아짐을 이용한 것이다. 일반적인 측정원칙은 American Thoracic Society의 기준²²⁾을 적용하였다. 각 피검자는 의자에 앉아서 코마개를 하고 마우스피스를 물고 편도 밸브(one way valve)를 통해 NO가 포함되어 있지 않은 가스를 전폐용량(total lung capacity)까지 흡입한 후 천천히 불어 내게 하였다. 안정시 호흡상태 중 일산화질소 농도의 심한 변동이 없는 고원(plateau)상태의 FeNO 농도를 측정하였으며, 30초 간격으로 총 3회 반복 시행하여 이중 최고치를 측정치로 하였다. 폐기능 검사는 MicroPlus spirometer(Micro Medical, Kent, United Kingdom)를 사용하여 FEV₁, 강제폐활량(forced vital capacity, FVC)을 FeNO 농도 측정 후 시행하였으며 총 3회 측정하여 그 중 최고치를 측정치로 하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS program(version 11.5)을 사용하였다. 모든 측정치는 평균±표준편차(mean±SD)로 표시하였으며, 폐기능 검사 결과와 FeNO의 상관관계는 Spearman correlation을 사용하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특징

FeNO의 측정 및 폐기능 검사를 시행한 총 80명의 환자 중 남아가 52명, 여아가 28명이었으며 연령(평균±표준편차)은 6.1±2.4세였다. 이 중 51명에서 총호산구수 및 혈청 IgE를 측정하였다. 말초혈액 총호산구수는 408.1±339.4/mm³였으며, 혈청 immunoglobulin E(IgE)의 평균±표준편차는 323.1±409.2 IU/mL이었다. 대상 환자에서 시행한 폐기능 검사상 FEV₁은 0.89±0.45 L, FVC는 1.07±0.63 L, FEV₁/FVC는 88.54±19.49이었다 (Table 1).

2. FeNO 농도 및 폐기능 검사와의 관계

1) FeNO 농도

천식으로 진단받은 80명의 환자에게서 FeNO 농도의 평균은 16.88±18.62 parts per billion(ppb)이었다.

2) FeNO 농도와 IgE 및 말초혈액 총호산구수(total eosinophil count: TEC)와의 관계

51명의 환자에서 IgE 및 TEC 를 측정하였다. IgE는 FeNO와 유의한 상관관계를 보이지 않았으나($r=-0.178, P=0.242$), TEC는 FeNO와 유의한 상관관계를 보이고 있었다($r=0.452, P=0.001$).

3) FeNO 농도와 FEV₁과의 관계

FEV₁의 평균은 0.89±0.45 L이었으며 호기 NO 농도와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.345, P=0.002$)(Fig. 1A).

4) FeNO 농도와 FVC(forced vital capacity)과의 관계

FVC의 평균은 1.07±0.63 L이었으며 호기 NO 농도와 유의한 상관관계를 보였다($r=0.244, P=0.029$)(Fig. 1B).

5) FeNO 농도와 FEV₁%pred 및 FEV₁/FVC과의 관계

FEV₁%pred의 평균은 98.39±34.27%이었으며 FEV₁/FVC의 평균은 88.53±19.49이었다. 그러나 FeNO 농도와는 모두 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Fig. 1C, D).

Table. 1. Demographic Characteristics and Pulmonary Functions (N=80)

| Characteristics | |
|----------------------------|-------------|
| Sex (M/F) | 52:28 |
| Age (yr) | 6.1±2.5 |
| TEC (/mm ³) | 408.1±339.4 |
| sIgE (IU/mL) | 323.1±409.2 |
| FEV ₁ (L) | 0.89±0.45 |
| FEV ₁ /FVC | 88.5±19.5 |
| FEV ₁ %pred (%) | 98.4±34.3 |
| FVC (L) | 1.07±0.63 |

Abbreviations : TEC, total eosinophil count; sIgE, serum immunoglobulin E; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; FVC, forced vital capacity; FEV₁%pred, predicted FEV₁%

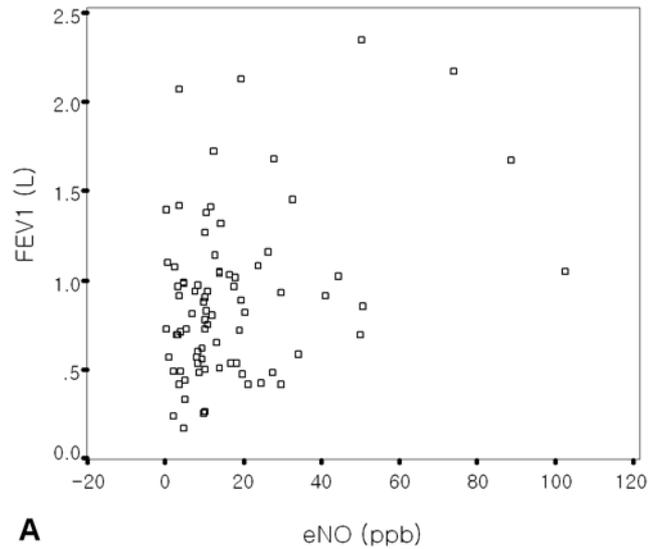


Fig. 1A. Correlation of FeNO Level with FEV₁ in Children Patient with Asthma ($r=0.345, P=0.002$).

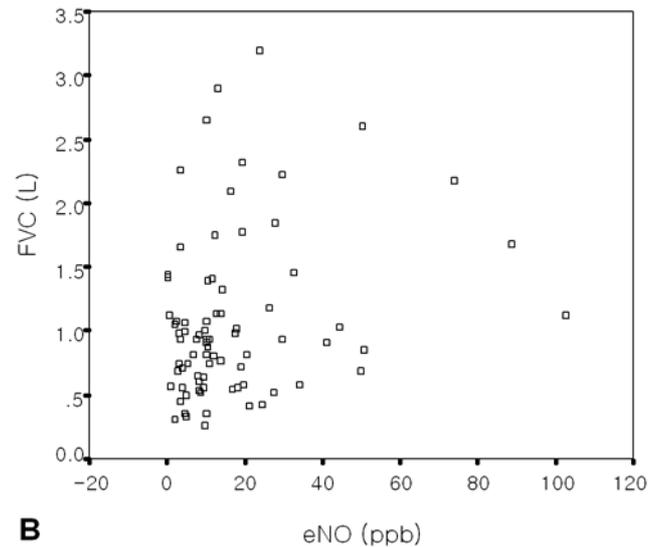


Fig. 1B. Correlation of FeNO Level with FVC in Children Patient with Asthma ($r=0.244, P=0.029$).

고 찰

본 연구의 결과에서 FeNO 농도는 FEV₁%pred와 FEV₁/FVC와는 유의한 상관관계가 없었으나 FEV₁ 및 FVC와는 유의한 상관관계를 보여서 FeNO와 폐기능과의 관련성을 알 수 있었다. 이 중 FEV₁은 나이에 따른 변화를 고려한 편상관계 분석에서도 유의한 상관관계를 보였지만($r=0.259, P=0.021$), FVC는 유의한 상관관계를 보이지는 않았다($r=0.124, P=0.278$). 그리고 천식으로 진단받고 치료받은 환자에서 FeNO 농도의 평균값은 16.88

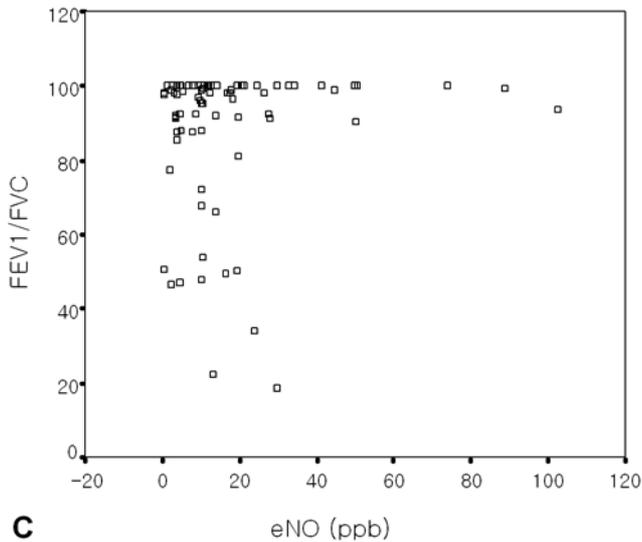


Fig. 1C. Correlation of FeNO Level with FEV₁/FVC in Children Patient with Asthma ($r=0.095$, $P=0.4$).

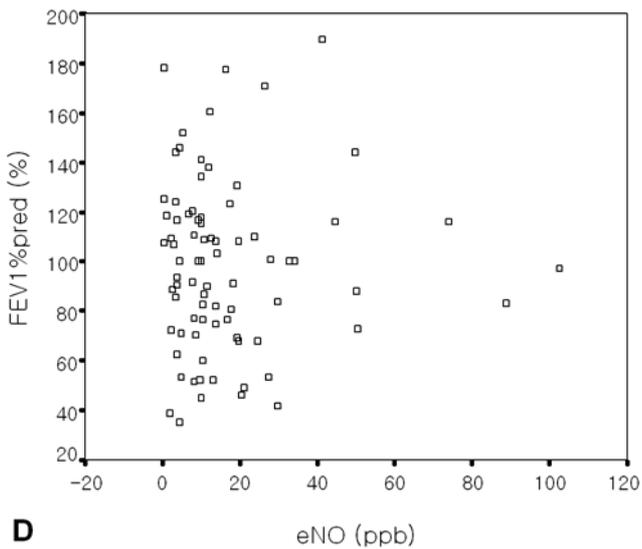


Fig. 1D. Correlation of FeNO Level with FEV₁%pred in Children Patient with Asthma ($r=0.017$, $P=0.883$).

ppb이었다. 이러한 결과는 Buchvald 등²³⁾이 405명의 소아에서 FeNO를 측정할 결과, 6세에서는 평균 8.2 ppb, 정상치상한을 19.3 ppb이라고 하였으며, 청소년은 평균 9.7 ppb, 정상치상한을 25.2 ppb 라고 보고한 평균보다는 높은 값이었으나 정상치상한을 넘지는 않았다.

이전의 연구에서 보면 반복적인 천명을 보이는 환아들에서 유도객담 내 호산구수는 증가되었으며²⁴⁾ 천식성 혹은 비천식성 아토피 환아에서 시행한 또 다른 연구에서도 기관지 폐포 세척액 내에서의 호산구수 및 비만세포(mast cell)의 수가 천식성 아토피 환아에서 보다 현저하게 증가되어 있어²⁵⁾ 반복적인 천명 증상

이 천식 환아에서 기도 염증의 정도를 나타내는 유용한 지표가 될 수 있다²¹⁾. 그리고 이들 환아에서 FeNO, 특이 IgE, 집먼지 진드기 IgE, 그리고 FEV₁%pred는 천명 증상을 보이지 않는 환아들보다 현저하게 증가되었기 때문에²⁶⁾ 결론적으로 FeNO가 알레르기성 기도 염증을 알아낼 수 있는 중요한 검사이며 폐기능 검사와도 어느 정도 상관관계를 보일 수 있다고 할 수 있다²⁶⁾.

이 외에도 FeNO와 기도 염증의 여러 지표들간의 상관관계에 대하여 많은 연구가 있었는데 FeNO는 메타콜린 유발시험에서의 PC₂₀, 유도객담 검사상 호산구수와 관계가 있으며¹⁷⁾, 또한 천식 환아에서 임상 상태의 중등도, 혈액 검사상의 호산구수와도 관계가 있었다²⁷⁾.

FeNO와 폐기능 검사와의 관계에 대해서는 이미 여러 연구자들에 의해 천식환아에서 어느 정도의 상관관계가 있다고 보고된 바 있다¹³⁾. FeNO는 144명의 환아를 대상으로 한 연구에서 FEV₁/FVC와 어느 정도 상관관계를 보였으나 FEV₁%pred와는 상관관계가 없는 것으로 보고되었으며¹³⁾, 392명의 소아를 대상으로 한 연구에서도 FeNO는 FEV₁%pred와 상관관계를 보이지 않았다²⁸⁾. 한편 30명의 천식 환아를 대상으로 한 연구에서는 FEV₁%pred가 낮을수록 FeNO가 높아지는 경향은 있지만 통계적으로 유의한 상관관계는 없었다²⁹⁾.

그러나 10-12세의 278명의 천식 환아를 대상으로 한 연구에서 FeNO는 FEV₁%pred, FEV₁/FVC와는 유의한 음의 상관관계를 보였으나 FVC%pred와는 상관관계가 없었다²⁶⁾. 또한 7-14세의 37명의 천식 환아를 대상으로 한 연구에서는 FeNO는 FEV₁ 및 FEF₂₅₋₇₅와 유의한 상관관계를 나타냈으며³⁰⁾ 5-16세의 49명의 천식 환아에 대해 한 연구에서도 FeNO는 기관지 확장제의 사용에 통계적으로 유의한 수준의 변화를 보이지 않으며 FEV₁%pred 및 FEF₂₅₋₇₅와 유의한 상관관계를 가진다고 하였다³¹⁾. 본 연구에서는 FeNO는 FEV₁, FVC와는 유의한 상관관계를 보였으나 FEV₁%pred와 FEV₁/FVC와는 상관관계를 보이지 않는 결과를 보였다. 이는 검사를 시행한 환아의 수가 많지 않고, 검사 대상의 환아도 경증 간헐성 천식환아만을 포함하였으며, 이전의 연구에서는 주로 폐기능 검사를 시행하기 용이한 학령기 후반 및 청소년기의 환아를 대상으로 했던 것과는 달리 본 연구에서는 주로 5-7세의 환아들이 주를 이루었으며 이런 연령대의 환아들에서는 FVC의 측정이 용이하지 않고 그 값도 정확하지 않아 이 같은 결과를 보인 것으로 생각한다.

이전의 여러 연구에서 FeNO와 유의한 상관관계를 가지는 폐기능 지표간에 각각 다른 결과를 보인 이유로는 낮은 호기속도에서는 높은 호기속도에서 보다 상대적으로 높은 FeNO 값을 보일 수 있으며³²⁾, 이에 따라 FeNO를 측정하는 방법에 따라 결과에 많은 차이를 나타낼 수 있기 때문으로 생각한다. 또한 폐기능 검사 자체는 기도의 염증을 직접적으로 반영한다기 보다는 기도의 직경을 반영하는 지표로서 기관지 폐쇄의 정도를 나타내며¹⁾ 기도 내에서 기도의 폐쇄가 염증반응보다 선행하여 일어나므로 질병의 중등도를 직접적으로 나타내지 못하기 때문인 것도

이유가 될 수 있다^{33, 34}.

본 연구결과는 FeNO의 측정이 폐기능 검사상에서 큰 변화가 없거나 증상의 변화가 뚜렷하지 않은 환아에게서 임상적으로 천식의 조절 여부, 치료 및 예후를 예측할 수 있는 보완적인 검사로 사용할 수 있는 하나의 근거자료가 될 수 있을 것이다. 실제로 92명의 성인 천식 환자를 대상으로 한 연구에서 기관지 확장제의 사용 전과 사용 후의 FEV₁의 변화율이 비가역적인 기도협착의 가능성을 예측할 수 있는 중요한 지표이며 이는 FeNO와 통계적으로 유의한 상관관계가 있다고 보고하였다³⁵.

천식환자에서 기도 내 NO는 inducible nitric oxide synthase (iNOS)에 의해 amino acid L-arginine으로부터 생성된다³⁶. 특히 iNOS는 사이토카인(cytokine), 내독소(endotoxin), 바이러스 감염 등과 같은 염증성 자극에 의해 발현이 증가되며, 스테로이드 제제는 iNOS의 표현을 억제하여 천식환자에서 FeNO를 감소시키는 것으로 알려져 있다³⁷. 이는 환아가 바이러스 질환에 감염되어 있을 경우에 FeNO는 증가되며³⁸, 흡입스테로이드제의 사용으로 FeNO의 기저값은 감소하므로 경구용 혹은 흡입용 스테로이드 치료를 최소 1개월간 시행받지 않은 경증, 중등증 천식 환아에 있어서 의미가 있는 민감한 검사라는 점을^{39, 40} 염두해 두어야 한다. 또한 FeNO의 농도는 피검자의 상태나 검사자의 검사방법에 따라 변화가 있을 수 있다. 피검자의 나이는 FeNO의 측정값에 영향을 미치는 것으로 알려져³² 있으며, 피검자의 호기 압력이 낮거나 환아의 피부 단자 검사상 양성 항원의 수가 많으면 FeNO의 값이 증가된다는 보고도 있다³². 그러므로 연령대별로 표준화된 FeNO의 참고치가 정해져야 하며, 나이 어린 환아에서도 일정한 호기 압력을 유지시킬 수 있는 검사자의 술기 및 FeNO의 측정 전 환아의 약물 복용 및 진신 상태를 파악하는 것도 필요하다는 점 등 향후 FeNO의 임상적 활용도에 있어서 더 많은 연구 및 보완이 필요하다.

본 연구에서는 비록 대상이 된 환아의 수가 많지는 않지만 FeNO는 소아 천식환아에서 폐기능과 유의한 상관관계를 보여 FeNO의 측정은 기도의 염증 정도 뿐만 아니라 천식 환아에서 기도협착의 정도 및 기능을 평가할 수 있는 지표가 될 수 있는 가능성을 시사한다. 이는 폐기능 검사를 시행하기 힘든 어린 환아에게서 천식의 진단, 치료방법의 결정 그리고 장기적으로 천식환아의 관리에 유용할 것으로 생각되며, 향후 FeNO의 측정방법이나 과정에 대해서 보다 표준화된 기준을 만드는 등 이에 대한 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 천식의 특징은 기도염증의 결과인 가역적인 기류제한과 기관지과반응성이다. 최근에 호기산화질소(exhaled nitric oxide; FeNO)이 비침습적으로 기도염증을 알 수 있는 지표로서 이에 대한 많은 연구가 있었다. 또한 FeNO는 천식의 중증도를 나타내는 데 이용되는 객담내 호산구수나 메타콜린 기도유발시

험과 관련이 있다고 보고되었다. 이에 저자들은 간헐성 천식환자에서 폐기능검사와 호기산화질소와의 관계를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 2005년 4월부터 8월까지 경희의대부속병원 소아과에서 천식으로 진단되어 폐기능검사와 호기산화질소 측정이 가능하였던 5세부터 15세의 80명의 환자를 대상으로 하였다. 최근 4주내에 상기도 감염이 없었고, 부신피질스테로이드를 포함한 조절약물을 사용하지 않은 경우에 연구 대상에 포함하였다. 폐기능검사는 Microspirometer를 사용하였다. Eco Medics사의 Chemiluminescence NO-analyzer(CLD 88 sp, Duernten, Switzerland)를 사용하여 FeNO를 측정하였으며 폐기능 검사와 FeNO와의 상관관계 분석은 Spearman correlation coefficient를 사용하였다.

결과 : 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV₁)의 평균은 0.890±0.455 L이었으며 강제폐활량(forced vital capacity; FVC)의 평균은 1.071±0.630 L이었다. FEV₁%pred의 평균은 98.39±34.27%였으며 FEV₁/FVC의 평균은 88.53±19.49이었다. FeNO의 평균치는 16.88 parts per billion(ppb)이었다. FeNO 측정치는 FEV₁(r=0.345, P<0.01), FVC(r=0.244, P<0.05)와 유의한 상관관계를 보였으나 FEV₁%pred와 FEV₁/FVC는 FeNO와 유의한 상관관계를 나타내지 않았다.

결론 : FeNO의 측정은 폐기능 검사와 함께 소아천식환자의 관리에 유용하게 사용될 수 있는 신빙성있는 검사로 생각되며 측정 방법이나 측정치의 참고치 설정에 앞으로 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Covar RA, Szeffler SJ, Martin RJ, Sundstrom DA, Silkoff PE, Murphy J, et al. Relations between exhaled nitric oxide and measures of disease activity among children with mild-to-moderate asthma. *J Pediatr* 2003;142:469-75.
- 2) Djukanovic R, Roche WR, Wilson JW, Beasley CR, Twyman OP, Howarth RH, et al. Mucosal inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:434-57.
- 3) Fitzpatrick AM, Gaston BM, Erzurum SC, Teague WG. Features of severe asthma in school-age children: Atopy and increased exhaled nitric oxide. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1218-25.
- 4) Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniak RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
- 5) Boskabady MH, Fasihfar M, Maemoori GA. Correlation between symptom score, wheeze, reversibility of pulmonary function tests and treatment response in asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2003;2:61-7.
- 6) de Blic J, Tillie-Leblond I, Tonnel A, Jaubert F, Scheinmann P, Gosset P. Difficult asthma in children: an analysis of airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:94-100.

- 7) Payne DN, Adcock IM, Wilson NM, Oates T, Scallan M, Bush A. Relationship between exhaled nitric oxide and mucosal eosinophilic inflammation in children with difficult asthma, after treatment with oral prednisolone. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1376-81.
- 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) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
- 11) 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 Res Commun* 1991;181:852-7.
- 12) Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993; 6:1368-70.
- 13) Strunk RC, Szeffler SJ, Phillips BR, Zeiger RS, Chinchilli VM, Larsen G, et al. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:883-92.
- 14) Harkins MS, Fiato KL, Iwamoto GK. Exhaled nitric oxide predicts asthma exacerbation. *J Asthma* 2004;41:471-6.
- 15) Pijnenburg MW, Hofhuis W, Hop WC, De Jongste JC. Exhaled nitric oxide predicts asthma relapse in children with clinical asthma remission. *Thorax* 2005;60:215-8.
- 16) Taylor DR. Nitric oxide as a clinical guide for asthma management. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:259-62.
- 17) 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.
- 18) Mattes J, Storm vans GK, 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.
- 19) 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.
- 20) Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. Effect of short and long acting inhaled beta 2 agonists on exhaled nitric oxide in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1997;10:1483-8.
- 21) Sistek D, Tschopp JM, Schindler C, Brutsche M, Ackermann-Liebrich U, Perruchoud AP, et al. Clinical diagnosis of current asthma: predictive value of respiratory symptoms in the SAPALDIA study. *Eur Respir J* 2001;17:214-9.
- 22) American Thoracic society. Recommendation for standardized procedure 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.
- 23) Buchvald F, Baraldi E, Carraro S, Gaston B, De Jongste J, Pijnenburg MW, et al. Measurements of exhaled nitric oxide in healthy subjects age 4 to 17 years. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1130-6.
- 24) Gibson PG, Simpson JL, Chalmers AC, Toneyguzzi RC, Wark PA, Wilson AJ, et al. Airway eosinophilia is associated with wheeze but is uncommon in children with persistent cough and frequent chest colds. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:977-81.
- 25) Stevenson EC, Turner G, Heaney LG, Schock BC, Taylor R, Gallagher T, et al. Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1997;27:1027-35.
- 26) Saito J, Inoue K, Sugawara A, Yoshikawa M, Watanabe K, Ishida T, et al. Exhaled nitric oxide as a marker of airway inflammation for an epidemiologic study in schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:512-6.
- 27) 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.
- 28) Langley SJ, Goldthorpe S, Custovic A, Woodcock A. Relationship among pulmonary function, bronchial reactivity, and exhaled nitric oxide in a large group of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:398-404.
- 29) Spergel JM, Fogg MI, Bokszczanin-Knosala A. Correlation of exhaled nitric oxide, spirometry and asthma symptoms. *J Asthma* 2005;42:879-83.
- 30) del Giudice MM, Brunese FP, Piacentini GL, Pedulla M, Capristo C, Decimo F, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. *J Asthma* 2004;41:759-65.
- 31) Colon-Semidey AJ, Marshik P, Crowley M, Katz R, Kelly HW. Correlation between reversibility of airway obstruction and exhaled nitric oxide levels in children with stable bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000;30:385-92.
- 32) 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.
- 33) Beasley R, Roche WR, Roberts JA, Holgate ST. Cellular events in the bronchi in mild asthma and after bronchial provocation. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:806-17.
- 34) Laitinen LA, Laitinen A, Haahtela T. Airway mucosal inflammation even in patients with newly diagnosed asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:697-704.
- 35) Ulrik CS, Backer V. Nonreversible airflow obstruction in life-long nonsmokers with moderate to severe asthma. *Eur Respir J* 1999;14:892-6.
- 36) Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1693-722.
- 37) Redington AE, Meng QH, Springall DR, Evans TJ, Creminon C, Maclouf J, et al. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclo-oxygenase-2 in the airway epithelium of asthmatic subjects and regulation by corticosteroid treatment. *Thorax* 2001;56:351-7
- 38) Kharitonov SA, Yates D, Barnes PJ. Increased nitric oxide in exhaled air of normal human subjects with upper respi-

- ratory tract infections. *Eur Respir J* 1995;8:295-7.
- 39) Kharitonov S, Yates DH, Chung KF, Barnes PJ. Changes in the dose of inhaled steroid affect exhaled nitric oxide levels in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1996;9:196-201.
- 40) van Rensen E, Straathof K, Veselic-Charvat M, Zwinderman A, Bel E, Sterk P. Effect of inhaled steroids on airway hyperresponsiveness, sputum eosinophils, and exhaled nitric oxide levels in patients with asthma. *Thorax* 2002;57:586-9.