

호기산화질소 측정 검사 시행과 해석: 전문가 의견서

권재우,¹ 송우정,² 김민혜,³ 임경환,⁴ 양민석,^{2,5} 정재우,⁶ 이정민,⁷ 서동인,⁸ 신유섭,⁹ 김세훈,^{2,10} 김상헌,¹¹ 이병재,¹² 조상현,²
대한천식알레르기학회 표준화위원회

¹강원대학교 의과대학 내과학교실, ²서울대학교 의과대학 내과학교실, ³이화여자대학교 의과대학 내과학교실, ⁴국군수도병원 내과, ⁵서울특별시 보라매병원 알레르기내과, ⁶중앙대학교 의과대학 내과학교실, ⁷연세대학교 원주의과대학 소아과학교실, ⁸서울대학교 의과대학 소아과학교실, ⁹아주대학교 의과대학 알레르기내과학교실, ¹⁰분당서울대학교병원 알레르기내과, ¹¹한양대학교 의과대학 내과학교실, ¹²성균관대학교 의과대학 내과학교실

The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of fractional exhaled nitric oxide measurement

Jae-Woo Kwon,¹ Woo-Jung Song,² Min-Hye Kim,³ Kyung-Hwan Lim,⁴ Min-Suk Yang,^{2,5} Jae-Woo Jung,⁶ Jeongmin Lee,⁷ Dong In Suh,⁸ Yoo Seob Shin,⁹ Sae-Hoon Kim,^{2,10} Sang-Heon Kim,¹¹ Byung-Jae Lee,¹² Sang-Heon Cho,² The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Standardization Committee

¹Department of Internal Medicine, Kangwon National University School of Medicine, Chuncheon; ²Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ³Department of Internal Medicine, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul; ⁴Department of Internal Medicine, Armed Forces Capital Hospital, Seongnam; ⁵Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government - Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ⁷Department of Pediatrics, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; ⁸Department of Pediatrics, Seoul National University College of Medicine, Seoul; ⁹Department of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon; ¹⁰Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam; ¹¹Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ¹²Division of Allergy, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea


Fractional exhaled nitric oxide (FeNO) is a biomarker for type 2 inflammation in the airways, and its measurement has the distinct strengths of being simple, rapid, convenient, and reproducible. Since the discovery of FeNO in the 1990s, its measurement tools have been extensively developed and validated by several researchers. In particular, FeNO showed the potential to support the diagnosis of asthma and eosinophilic bronchitis. Since it has begun to be widely utilized in clinical research areas as well as daily practice, we summarized the standardized diagnostic procedures and suggested the clinical application of FeNO measurement in Korean population. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2017;5:185-192)

Keywords: Nitric oxide, Diagnostic techniques and procedures, Asthma, Reference standards

서 론

호기산화질소(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)는 기도 내 type 2 또는 알레르기 염증 정도를 반영하는 유용한 지표로 활용되고 있다. 1990년대 기도 내 산화질소의 생성 기전과 측정법에 대한 지식이 발달하면서 호기산화질소의 건강과 질병 관련성에 대해 연구가 시작되었으며, 특히 천식과 아토피 환자에서 크게 증가해 있음이 알려지면서 천식의 진단과 평가 표지자로 본격적으로 활용되기 시작하였다.²⁻⁴ 사실 천식은 만성적인 기도 염증 질환이지만 비교

적 최근까지도 염증평가도구로 쉽게 활용 가능한 것은 없었다. 천식의 중요한 두 가지 특징—기도 폐쇄와 기도 염증—가운데 오로지 기도 폐쇄 측면만을 주로 평가해왔다. 기도염증 평가를 위한 전통적인 검사법으로 유도객담검사가 개발되어 사용되고 있으나 객담 유도 및 처리과정이 까다롭고 전문 인력과 장비를 필요로 하기 때문에 아직까지 소수의 대학병원 또는 전문 클리닉에서만 활용되고 있다.⁵ 이러한 점에서 호기산화질소 측정법의 개발은 천식 환자 진단과 치료에 획기적인 진전을 마련한 것으로 볼 수 있다. 국내에도 수년 전부터 호기산화질소 측정 검사장비가 도입되어 의학연구

Correspondence to: Woo-Jung Song  <https://orcid.org/0000-0002-4630-9922>
Division of Allergy and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Korea
Tel: +82-2-2072-3241, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: svj0126@gmail.com
• This research was supported by a fund (A092076) by Research of Korea Centers for Disease Control and Prevention.

Received: April 5, 2017 Revised: June 8, 2017 Accepted: June 23, 2017

© 2017 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>)

에 활용되어 왔으며 최근에는 진료 일선 현장에서도 활용이 증가하고 있다. 따라서 이 전문가 의견서에서는 한국인에서 호기산화질소 측정 검사의 이론적 개요와 활용법에 대해 최근까지의 국내외 자료를 바탕으로 정리 요약하였다.

호기산화질소 개요

산화질소(nitric oxide, NO)는 대표적인 대기오염물질로 알려져 있으나 최근에는 인체에서 중요한 생물학적 매개체임이 밝혀졌다.^{6,7} 체내에서 생성되는 산화질소는 내인성 조절물질 중의 하나로 혈관확장, 기관지확장, 신경전달물질 등의 정상적인 생리과정을 담당할 뿐 아니라, 염증 과정에서 생성이 증가하여 급성 및 만성 염증에서도 중요한 역할을 한다.⁸⁻¹⁰ 산화질소는 실제 모든 포유류의 장기에 존재하고 사람의 폐에서도 생성되어 날숨에도 산화질소가 포함되어 있다.⁸ 산화질소는 폐의 거의 모든 생리과정에 관여하며 천식을 포함한 병태생리에서도 역할을 하는 것으로 알려져 있다.¹¹ 특히 천식 환자는 호기산화질소가 증가되어 있을 뿐 아니라 기관지 상피 세포의 inducible NO synthase의 발현이 증가되어 있다.¹² 일반적으로 산화질소는 염증 시에 매우 반응성이 높은 물질로 직접 혹은 더욱 강력한 peroxynitrite를 형성하는 산화제(oxidants)로 작용하여 세균을 죽이거나 세포독성을 나타내어 중양 세포를 죽이는 기능을 한다.¹¹ 기도에서 산화질소의 역할은 다양하여 그 역할을 단정하기는 어려우나, 염증반응을 통하여 기도과민성을 악화시키거나 평활근 이완작용을 통해 기도과민성을 낮출 수도 있는 것으로 알려져 있다.¹¹ 호기 시 측정되는 산화질소는 염증으로 인해 증가된 nitric oxide synthase 2 (NOS2)에 의해 기관지 상피 세포에서 만들어지는 것으로, 기도의 염증을 간접적으로 반영하는 것으로 생각한다.¹²

호기산화질소는 기도 내 호산구 염증과 관련이 있는데, 천식 환자의 유도객담과 기도점막 생검, 기관지폐포 세척액에서 측정된 호산구 수 또는 eosinophil cationic protein과 같은 호산구 활성화 지표와 유의한 상관관계를 보였다.^{9,13-15} 반면 중증 천식이나 천식 악화에서 보이는 중성구 증가와의 연관성은 뚜렷하지 않다.⁹ 호산구 염증과 스테로이드 반응성 간의 관련성은 오랜 기간 잘 알려져 있기 때문에 호기산화질소는 호산구 염증의 지표뿐만 아니라 스테로이드 반응성 지표로도 사용되고 있다. 그러나 호산구가 직접 NOS2 증가를 일으켜 호기산화질소 상승을 유도하는 것은 명확하지 않다.¹⁶ 아마도 호산구는 간접적으로 NOS2를 경유하거나 다른 경로를 통하여 호기산화질소 상승에 영향을 줄 것으로 생각한다. Warke 등¹⁴은 기관지세척액의 호산구가 호기산화질소와 높은 상관성(스피어만 상관계수 $r=0.78, P<0.001$)이 있음을, Payne 등¹³은 기관지 조직검사에서 호산구의 기도 내 침윤이 호기산화질소와 중등도의 상관성(스피어만 상관계수 $r=0.54, P=0.03$)이 있음을 보

고하였다. 또한 566명의 환자를 대상으로 한 유도객담 연구에서는 호기산화질소가 유도객담 호산구 염증과 중등도의 상관성(피어슨 상관관계수 $R^2=0.26, P<0.001$)이 있었다.¹⁵ 이렇게 호기산화질소와 호산구 염증이 중등도 이상의 상관성을 보이고 있으나 최근 mepolizumab (anti-interleukin-5 monoclonal antibody) 연구에서 호산구염증의 호전에도 호기산화질소 값이 낮아지지 않은 점¹⁷ 등은 산화질소의 생성이 호산구염증 조절과 중첩되어 있으나 한편으로는 독립된 기전을 가짐을 시사한다. 기도 내 산화질소의 조절에는 interleukin (IL)-4와 IL-13이 보다 중요한 것으로 이해되고 있다.

호기산화질소 측정법

호기산화질소 측정 검사는 쉽고 간편하다는 것이 가장 큰 장점이다. 또한 비침습적이어서 환자에게 불편함을 주지 않으며 반복 측정이 용이하고, 기류제한이 심한 환자에서도 활용 가능하다. 하지만 측정값이 검사 방법 및 여러 요인들의 영향을 받을 수 있어 측정 방법 표준화의 필요성이 제기되었다. 따라서 2005년에 미국흉부학회(American Thoracic Society, ATS)와 유럽호흡기학회(European Respiratory Society, ERS)에서 표준 검사지침을 개발하였고, 현재 국내외적으로 인용되고 있다.¹⁸

1. 측정장비

현재 여러 종류의 호기산화질소 측정장비가 개발되어 있으며, 지속적으로 업데이트되고 있어 여기에서는 측정방법 간 장단점과 장비 개요만을 소개하고자 한다. 최근에는 크기를 줄인 휴대용 측정기도 개발되어 환자 자가 평가도 가능해졌다.⁹

호기산화질소를 측정하는 방법은 크게 화학발광측정(chemiluminescent detection) 방식과 전기화학측정(electrochemical detection) 방식으로 나눌 수 있다. 화학발광측정 방식은 산화질소가 오존과 반응($\text{NO} + \text{O}_3 \rightarrow \text{NO}_2 + \text{O}_2 + \text{photons}$)하여 나타나는 빛을 이용하여 측정하는 방식으로, 민감도가 높고 작은 농도까지 측정할 수 있다(1.5 parts per billion [ppb] for NIOX, Aerocrine, Solna, Sweden; 0.5 ppb for Sievers NOA 280i, GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA). 그러나 기계가 무겁고(20-50 kg) 크며 보정이 주기적으로 필요하여 상대적으로 불편한 단점이 있다.

한편, 전기화학측정 방식 측정기는 NIOX MINO, NIOX VERO (Aerocrine, Solna, Sweden), NObreath (Bedfont Scientific Ltd., Maidstone, UK) 등 제품이 있으며, 측정하한치가 5 ppb 이지만 작고 가벼우며(<1 kg), 사용이 간편하다. 또한 사용 전 보정(pretest calibration)이 필요 없는 장점이 있다. 이 방식의 기기는 전기화학 센서(electrochemical sensor)를 사용하며 100-300회 검사당 교환해야 하므로 검사 가격이 상승하는 단점이 있다.

두 측정 방식 간의 상관성은 우수한 편이다. 일반적으로 화학발

Table 1. Factors affecting fractional exhaled nitric oxide levels

Factor
Increased
Bronchodilator
Respiratory tract infection
Nitrate-rich diet
Decreased
Bronchoconstriction
Spirometric maneuver
Corticosteroid, antileukotrienes
Water, coffee intake
Cigarette smoke
Exercise

광측정 방식에 비하여 전기화학측정 방식이 4–10 ppb 정도 낮게 측정되는 편이지만 이러한 차이는 임상에서 활용하기에 큰 무리는 없다. 동일한 측정 방식 내에서 측정기기별 결과값 편차도 대체로 미미한 편이나 상호대체 가능한 수준은 아니다.¹⁹ 따라서 같은 환자에서 변화를 추적 관찰 목적이라면 동일한 측정기기를 사용하는 것이 바람직하다. 측정기기 간 상관도는 30 ppb 이하의 낮은 값에서 높으나, 35 ppb 이상으로 높은 값에서는 상관도가 낮다.²⁰ 이러한 점에서, 검사 결과 보고 시 어떤 측정기를 사용하였는지 기술하는 것이 필요하다.

2. 검사 전 주의사항

여러 가지 요인이 호기산화질소 측정값에 영향을 줄 수 있다 (Table 1). 따라서 가능한 이들 요인을 적절히 제어한 상태에서 검사를 시행하도록 한다.

1) 기도내경(airway caliber)

호기산화질소 측정값은 하기도 직경에 영향을 받는다. 천식 환자에서 기관지확장제 흡입 직후에는 호기산화질소가 유의하게 증가하며, 기관지수축물질 흡입 직후 감소하는 것으로 알려져 있다.^{21,22} 따라서 호기산화질소 측정 검사 전 1시간 이내 기관지확장제 사용 여부를 환자에게 확인하도록 하며, 동일한 날짜에 여러 검사를 계획할 경우 호기산화질소 측정 전 1시간 이내 기도과역성 또는 기도과민성검사를 시행한 경우에는 그 사실을 결과지에 기록하도록 한다.

2) 폐기능검사 시행(spirometry maneuver)

노력탈숨 폐활량을 측정하는 폐기능검사 시행 직후에는 호기산화질소가 10% 정도 일시적으로 감소하며, 한 시간 정도 후에 회복된다.²² 따라서 여러 가지 검사를 연속으로 할 때 호기산화질소 측정 검사를 폐기능검사나 기관지유발시험보다 이전에 시행하도록 한다. 한편, 호기산화질소 측정 시에 행하게 되는 자연스러운 호흡 행동은 측정값에 영향을 주지 않는다.²²

3) 기도 감염

상하기도 기도 감염은 호기산화질소를 증가시키므로^{23,24} 감염 증상이 소실되기 이전에는 검사를 시행하지 않도록 한다.

4) 식품 섭취

질산염(nitrate) 함유 식품을 섭취하면 호기산화질소가 증가한다.²⁵ 질산염은 시금치, 당근, 배추, 상추, 셀러리 등 야채류에 많다. 그러므로 검사 당일 아침에는 이들 식품 섭취를 피하도록 미리 안내해야 한다. 한편, 검사 직전 물이나 커피를 마시면 호기산화질소가 감소할 수 있다.^{26,27} 따라서 검사 1시간 전에는 어떤 음식 섭취도 피하도록 한다.

5) 흡연

흡연 직후에는 호기산화질소가 일시적으로 감소한다.²⁸ 감소 기전은 명확히 알려져 있지 않으나 니코틴이 상피 세포의 arginase-1 형성을 증가시키므로써 L-arginine 생체이용률이 줄어들어 결과적으로 산화질소의 형성이 감소할 가능성이 제시되어 있다.²⁹ 만성 흡연자에서도 비흡연자에 비해 상대적으로 낮게 측정되며, 금연을 하면 다시 증가한다.^{28,30} 따라서 검사 1시간 전에는 흡연을 금하도록 미리 안내해야 하며, 평소 흡연 여부를 결과지에 기록하도록 한다.

6) 운동

검사 전 격렬한 운동은 호기산화질소를 감소시킬 수 있다. 운동 유발성 기관지 수축 환자에서는 운동 직후 호기산화질소 감소 정도가 20% 이상으로 크며, 운동 15분경에는 일정 정도 회복된다.³¹ 검사 1시간 전에는 격렬한 운동을 삼가하도록 한다.

7) 약제

알레르기 염증 치료 목적으로 사용되는 스테로이드제와 류코트리엔 길항제는 호기산화질소를 빠르게 감소시키며, 감소 효과는 투여 시작 2일째 명확하게 관찰되는 것으로 보고된다.^{3,4,32,33} 따라서 이들 약제의 최근 사용 여부를 결과지에 기록하도록 하며 해석에 참고해야 한다. 천식 등 질환 진단 목적으로 검사를 활용하는 경우에는 가능한 이들 약제를 중단한 상태에서 검사를 시행하는 것이 권장될 수 있으나, 검사를 위해 약제를 중단해야 하는 기간은 아직 정립되어 있지 않다. 류코트리엔 길항제의 경우 천식 환자에서 투약 중단 2주 후에는 호기산화질소가 투약 시작 전 수준으로 회복된다는 연구 결과가 있다.³⁴ 한편, 항히스타민제와 테오필린은 측정값에 영향을 주지 않는 것으로 보인다.^{33,35,36}

이상의 결과를 바탕으로, 다음 요인을 제어할 수 있도록 사전에 환자를 교육하고 부득이한 경우 검사 일정을 조정하도록 한다.

- ① 폐기능검사나 기관지유발시험을 같은 날에 할 경우, 호기산화질소 측정 검사를 먼저 시행한다.

- ② 검사 당일 스테로이드제, 류코트리엔 길항제, 기관지확장제 등을 중단해야 하며, 최근 사용력을 기록한다.
- ③ 감기 등 기도 감염증이 회복된 후에 시행해야 한다.
- ④ 검사 직전 식사는 가능한 거르도록 하며, 검사 1시간 전 물이나 커피 섭취는 피해야 한다.
- ⑤ 검사 당일 금연해야 한다.
- ⑥ 검사 직전 심한 운동을 피해야 한다.

3. 검사 시행

호기산화질소 측정법은 오프라인과 온라인법으로 구분된다. 오프라인 측정법은 저장용 봉투 등에 시료를 모은 다음 추후에 기기에 연결하여 측정하는 방법으로, 측정기기를 이동할 수 없는 경우나 여러 환자로부터 동시에 시료를 모을 때 유리하다. 하지만 오프라인 방법은 시료 수집 과정의 오류를 모니터링할 수 없고 시료가 오염되거나 변질될 가능성이 있다. 온라인 측정법은 검사 시행과 동시에 측정이 이루어지는 방법으로, 검사 시행자가 시료 수집 과정을 실시간으로 모니터링할 수 있어 오프라인법에 비해 유리하다. 현재 국내 진료 목적으로 도입되어 있는 대부분의 측정기기가 온라인 측정법에 속한다.

일반적으로 측정의 시작방법은 폐기능검사와 유사하다. 똑바로 앉은 자세에서 우선 최대한 숨을 내쉬 후 마우스피스를 통해 총 폐용적(total lung capacity)까지 공기를 들이마신다. 이후 주저 없이 숨을 내쉬기 시작하도록 하는데 이때 폐기능검사와의 차이는 호기 유속을 일정하게 유지하여야 한다는 점이다. 50 mL/sec 일정한 속도로 10초간 내뿜으면서 측정하는 것이 중요하며, 이때 기계의 안내 신호를 잘 따르도록 지시한다. 호기 유속이 일정하지 않으면 측정 결과가 일관성 없이 나오게 된다.

환자가 10초 이상 50 mL/sec 속도로 날숨을 유지하지 못하는 경우가 있다. 이 경우에는 12세 이상은 6초 이상, 12세 미만은 4초 이상을 50 mL/sec 호기 유속을 유지하도록 한다. 6초는 성인에서 50

mL/sec 속도로 내실 경우 0.3 L 이상 날숨량을 확보하는 기간인데, 기도 내 상태가 충분히 샘플링되도록 하기 위한 기준이다. 만약 환자가 일정한 호기 유속을 10초 이상 유지 못할 경우에는 이러한 사항을 결과지 내 기타 항목으로 기술하도록 한다.

4. 결과 기록

일반적으로 다음 항목을 결과지에 기록하도록 한다.

- ① 호기산화질소 측정값 (ppb), ② 검사 일시, ③ 나이, ④ 성별, ⑤ 키, ⑥ 체중, ⑦ 흡연력(never, former, current), ⑧ 기도 질환 병력: 천식, 알레르기비염 등, ⑨ 검사 목적, ⑩ 현재 스테로이드제, 류코트리엔 길항제 사용 여부, ⑪ 검사장비명, ⑫ 기타 특이사항.

결과 해석 및 활용

호기산화질소는 환자가 호소하는 호흡기 증상이 기도 내 알레르기성 염증(또는 호산구성 염증)과 관련된 것인지 평가하거나, 천식 등 알레르기 질환을 진단하기 위한 목적으로 사용된다. 또는 이미 천식으로 진단받은 환자에서 증상 원인이나 염증 특성과 정도를 평가하거나, 항염증 치료제를 조정하기 위한 지표로 활용된다.

1. 진단 목적의 활용

과거에는 호기산화질소의 정상표준치를 구하는 연구들이 많았다. 여러 연구에 따르면 알레르기 질환자에 비해 정상인에서의 측정값은 상대적으로 낮으며 5~25 ppb 정도로 넓게 분포한다.³⁷ 하지만 산화질소는 정상인에서도 생성되는 물질로, 인종, 연령, 성별, 흡연, 신체 상태, 질병 등 다양한 요인에 의해 영향을 받는다(Table 1). 또한, 정상군과 환자군 간 중첩(overlap)이 적지 않음을 알게 되었다(Fig. 1).^{38,39} 따라서 현재는 정상참고치를 사용하기보다는, 특정 증상 환자군에서 질환을 진단하기 위한 구체적인 목적(또는 특정 질환 환자군에서 예후를 예측하기 위한 목적)의 절단 값(cutoff

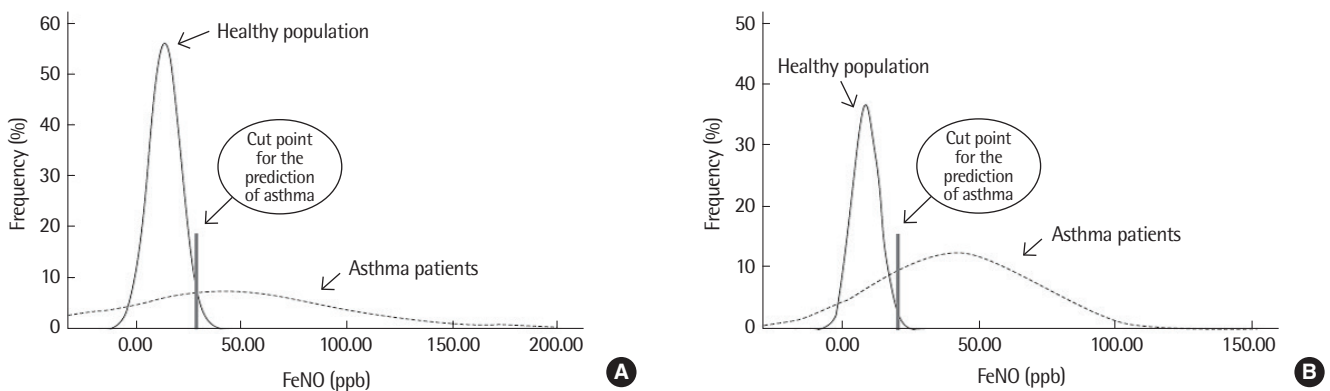


Fig. 1. Distribution of fractional exhaled nitric oxide (FeNO) levels in community based adult population and its comparison with asthma patients in Korea. Males (A) and females (B). ppb, parts per billion. Reprinted from Allergy Asthma Immunol Res 2014;6:504-10.³⁹

value)을 활용하는 것이 더욱 적절하다.³⁸

절단 값을 활용하는데 가장 중요한 고려사항은 임상 상황(clinical context)이다. 특히, 진단 목적으로는 환자가 호소하는 구체적인 증상 상태가 중요하다. 예를 들어, 2개월 이상 호흡곤란과 천명을 지속적으로 호소하는 환자, 또는 3개월 이상 기침을 호소하는 환자 등에서 호기산화질소 측정값을 활용하여 천식 진단에 비교적 구체적인 도움을 받을 수 있다. 이미 천식 등 특정 질환으로 진단된 환자에서는 환자가 호소하는 증상이 기도 내 알레르기성 염증에 기인한 것인지, 스테로이드제 치료 용량을 증가할 것인지 등 상태 평가와 치료 계획 수립 목적으로 절단 값을 활용할 수 있다. 다만 아직까지 국내외적으로 진단 목적의 절단 값에 대한 확증적 연구가 부족하다. 또한 호기산화질소는 인종, 연령 등 인구집단에 따라 편차가 있으므로 한국인에서 정확한 활용을 위해서는 한국인을 대상으로 한 연구가 지속적으로 이루어져야 한다.³⁷ 여기에서는 주로 2011년 ATS/ERS 표준 지침을 기반으로 하되³⁸ 최근 출판된 메타분석 결과와 한국인 연구 결과를 반영하여 해석에 대한 지침을 기술하였다.

1) 천식 진단 목적의 활용

호흡기 증상을 호소하는 성인 환자에서 50 ppb 이상(소아청소년 35 ppb 이상)인 경우, 천식 가능성이 상당히 높다. 성인에서 25-50 ppb (소아청소년 20-35 ppb)인 경우 검사 조건과 임상 상황을 고려하여 주의 깊게 해석하도록 한다.

2011년 ATS/ERS 표준 지침에서는 천식을 확진하기보다는 진단을 보완하는 목적으로 이 검사를 활용하도록 권고하고 있다.³⁸ 호기산화질소는 기도 호산구성 염증 정도를 반영하는 지표이기는 하지만, 모든 천식 환자에서 호산구성 염증이 있는 것은 아니기 때문이다.^{38,40} 최근 출판된 메타분석들에 따르면, 이 검사는 천식 진단 목적으로 민감도보다는 특이도가 상대적으로 높고 일관되므로,

호흡곤란이나 기침을 호소하는 환자에서 천식 진단을 배제하기(rule out)보다는 긍정적으로 고려하기(rule in) 위한 목적으로 더 적합해 보인다(Table 2).^{41,42} 즉, 호기산화질소가 높게 측정된 환자에서는 천식 가능성을 높게 추정해볼 수 있다. 반면, 호기산화질소가 낮게 측정된 환자에서 천식을 배제할 수는 없다. 천식 진단에 대한 양성 예측률은 70% 정도이며,^{41,42} 이는 기존 기관지유발시험 등과 유사한 수준이다.⁴³ 천식 진단 목적으로 흔히 활용되고 있는 메타콜린 기관지유발시험은 민감도가 상대적으로 높아 천식 진단을 배제하기 위한 목적으로 더 적합하다.⁴³ 따라서 호기산화질소와 메타콜린 기관지유발시험은 상호 보완적인 특성을 갖는다. 호기산화질소 측정 검사는 쉽고 간편하므로 기관지유발시험에 앞서 시행이 가능하며, 일정 절단 값 이상 양성을 보일 경우에는 기관지유발시험을 힘들게 시행할 필요가 줄어든다.

천식 진단을 위한 절단 값은 인구집단 특성에 따라 다르며 아직까지 한국인 대상 연구 자료가 많지 않으므로 확정적으로 기술하기 어렵다(Table 3). 하지만 특이도가 민감도에 비해 높은 검사 특성은 한국인에서도 관찰되었으며, 최적 절단 값은 20-30 ppb 정도였다. Woo 등⁴⁴이 8-16세 소아청소년을 대상으로 시행한 연구에 따르면 22 ppb 절단 값이 천식 진단에 가장 적합하였다(민감도 56.9%, 특이도 87.2%). Jo 등³⁹이 보고한 평균 연령 54세의 성인 대상 연구에서는, 남성에서는 30.5 ppb, 여성에서는 27 ppb를 적합한 절단 값으로 보고하였다(남성: 민감도 70.0%, 특이도 90.0%; 여성: 민감도 79.5%, 특이도 86.9%). Park 등⁴⁵의 성인 대상 연구에서는 25.5 ppb가 천식 진단에 적합하였다(민감도 57.1%, 특이도 75.7%).

천식 진단을 위한 최적의 절단 값을 결정하기 위한 한국인 연구 자료가 많지 않으므로 2011년 ATS/ERS 표준 지침을 활용하여 다음과 같이 권고사항을 정하였다.

- 호흡기 증상을 호소하는 성인 환자에서 50 ppb 이상(소아청소년 35 ppb 이상)인 경우, 천식 가능성이 상당히 높다. 성인에서

Table 2. Summary of diagnostic accuracy meta-analyses on fractional exhaled nitric oxide tests to predict asthma

Study	Population	Summary AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Karrasch et al. (2017) ⁴²	Patients with symptoms suggestive of asthma	0.80 (0.77-0.85)	65% (58-72)	82% (76-86)
Song et al. (2017) ⁴¹	Patients with chronic cough	0.87 (0.83-0.89)	72% (61-81)	85% (81-88)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Table 3. Summary of diagnostic accuracy studies on fractional exhaled nitric oxide tests to predict asthma in Korean populations

Study	Population	Demographic	Cutoff value	Sensitivity	Specificity
Park et al. (2012) ⁴⁵	Patients with recurrent cough, dyspnea or wheeze (n=161)	Adults (mean, 43 yr)	25.5 ppb	57.1%	75.7%
Jo et al. (2014) ³⁹	Community-based general adult population (n=570) vs. patients with asthma (n=74)	Adults (mean, 59 yr)	Male, 30.5 ppb; female, 20.5 ppb	Male, 70%; female, 79.5%	Male, 90%; female, 86.9%
Woo et al. (2014) ⁴⁴	Patients with recurrent cough, dyspnea, or wheeze (n=245)	Children (8-16 yr)	22 ppb	56.9%	87.2%

ppb, parts per billion.

Table 4. Summary of diagnostic accuracy meta-analyses on fractional exhaled nitric oxide to predict eosinophilic airway inflammation

Study	Population	Summary AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
Korevaar et al. (2015) ⁴⁹	Patients with asthma	Adults, 0.75 (0.72–0.78); Children, 0.81 (0.72–0.89)	Adults, 66% (57–75); Children, 72% (24–95)	Adults, 76% (65–85); Children, 77% (20–98)
Song et al. (2017) ⁴¹	Patients with nonasthmatic chronic cough	0.81 (0.77–0.84)	72% (62–80)	83% (73–90)

AUC, area under the curve; CI, confidence interval.

Table 5. Summary of diagnostic accuracy studies on fractional exhaled nitric oxide tests to predict eosinophilic airway inflammation in Korean populations

Study	Population	Demographics	Cutoff values	Sensitivity	Specificity
Oh et al. (2008) ⁵³	Patients with cough >3 wk (n=211)	Adults (mean, 46 yr)	31.7 ppb	86%	76%
Yune et al. (2015) ¹⁹	Patients with symptoms suggestive of asthma (n=40)	Adults (mean, 53 yr)	37.5 ppb	90%	81%

ppb, parts per billion.

Table 6. Clinical application of fractional exhaled nitric oxide tests in asthma patients with current respiratory symptoms

Fractional exhaled nitric oxide values	Allergic airway inflammation	Consideration
>50 ppb (in adults) >35 ppb (in children)	Likely	Increase inhaled corticosteroids Check inhaler errors Check adherence Control allergen exposure (if patients have allergic asthma) Consider corticosteroid-resistant eosinophilic asthma
25–50 ppb (in adults) 20–35 ppb (in children)	Possible; cautious interpretation is recommended.	Increase inhaled corticosteroids Check inhaler errors Check adherence Control allergen exposure (if patients have allergic asthma)
<25 ppb (in adults) <20 ppb (in children)	Less likely	Review asthma diagnosis Consider noneosinophilic asthma Consider comorbid diseases like rhinosinusitis, gastroesophageal reflux diseases, or cardiac diseases

ppb, parts per billion.

25–50 ppb (소아청소년 20–35 ppb)인 경우 검사 조건과 임상 상황을 고려하여 주의 깊게 해석하도록 한다.

2) 호산구성 염증 진단 목적의 활용

호흡기 증상을 호소하는 성인 환자에서 50 ppb 이상(소아청소년 35 ppb 이상)인 경우, 호산구성 기도 염증 가능성이 상당히 높다. 반면 성인에서 25 ppb 미만(소아청소년 20 ppb 미만)인 경우 호산구성 기도 염증 가능성이 상당히 낮다. 한편, 성인에서 25–50 ppb (소아청소년 20–35 ppb)인 경우 검사 조건과 임상 상황을 고려하여 주의 깊게 해석하도록 한다.

호산구성 기도 염증은 호흡기 증상 환자에서 스테로이드 치료 반응성을 시사한다. 일반적으로 진단을 위해서는 유도객담검사나 기관지폐포 세척액 검사를 통해 호산구 증가 여부를 평가하여야 하지만, 환자에게 불편함을 초래하며 검사를 위한 장비와 인력이 필요한 단점이 있다.⁵ 따라서 진료 일선에서 널리 활용되고 있지 못하다. 호기산화질소는 이론적으로 기도 내 알레르기성 염증과 관련되므로 기존 검사법들을 대체할 가능성이 있다. 메타분석과 국내 연구를 종합해보면, 호기산화질소 측정값은 유도 객담 호산구 값

과 상관계수 0.3–0.7 정도의 상관성을 보이지만^{5,19,46–48}, 서로 대체할 수 있는 정도의 예측력을 일관적으로 보이지는 않았다(Tables 4, 5).^{41,49} 국내 한 소아청소년 대상 연구에서 민감도와 특이도를 별도로 기술하지는 않았으나 객담호산구증 예측에 대한 호기산화질소의 곡선하면적(area under curve) 값은 0.66에 불과하였다.⁵⁰ 이러한 편차는 호기산화질소와 호산구성 염증을 조절하는 기전이 중첩되지만 동일하지는 않기 때문인 것으로 추정되며 유도객담검사 판독자 간 편차 가능성도 있다.

한편, 스테로이드 치료 반응성 예측 정도에 있어서는 호기산화질소가 객담 호산구보다 더 유용할 가능성이 있으며,⁵¹ 이는 호기산화질소 측정값의 분포 정도가 상대적으로 크고 검사 편차가 적기 때문일 것으로 추정된다. 하지만 스테로이드 치료 반응성을 객관적으로 정의하기 쉽지 않으며 다양한 임상 상황에서 연구된 바 없어 아직까지 결론 내리기 어렵다.⁵²

이상의 제한점을 고려할 때 한국인에서의 호산구성 염증 진단 목적의 호기산화질소 측정 검사의 구체적 활용 방안을 아직까지 단정하기 어렵다.³⁷ 하지만 호산구성 염증 진단 및 치료를 위한 검사의 임상적 필요성과 수요를 고려하여 2011년 ATS/ERS 표준 지침³⁸

을 활용하여 다음과 같이 권고사항을 정하였다.

- 호흡기 증상을 호소하는 성인 환자에서 50 ppb 이상(소아청소년 35 ppb 이상)인 경우, 호산구성 기도 염증 가능성이 상당히 높다. 반면 성인에서 25 ppb 미만(소아청소년 20 ppb 미만)인 경우 호산구성 기도 염증 가능성이 상당히 낮다. 한편, 성인에서 25-50 ppb (소아청소년 20-35 ppb)인 경우 검사 조건과 임상 상황을 고려하여 주의 깊게 해석하도록 한다.

3) 천식 환자에서 알레르기성 염증 평가 목적의 활용

이미 천식으로 진단되어 항염증 치료를 받고 있는 환자에서 호흡기 증상이 잘 조절되지 않을 경우 호기산화질소 측정 검사가 감별 진단과 치료계획 결정에 도움을 줄 수 있다. 호기산화질소 측정 검사를 통해 증상의 알레르기 염증 관련성을 판단하고 치료계획을 조절할 수 있다(Table 6). 성인 환자에서 50 ppb 이상일 경우(소아청소년 35 ppb 이상), 알레르기성 기도 염증이 활성화 상태일 가능성이 상당히 높으므로³⁸ 천식에 대한 항염증 치료제를 증량하거나 흡입기 사용법과 순응도를 점검해야 한다. 반면, 성인 환자에서 25 ppb 미만인 경우(소아청소년 20 ppb 미만), 항염증 치료제를 증량하는 것은 도움되지 않는다. 오히려 천식 진단이 맞는지 재검토하거나 비호산구성 천식 가능성과 관련 치료약제 조절을 고려하는 것이 적절하다. 또는, 현재의 호흡기 증상이 부비동염이나 위식도역류 질환 등과 관련될 가능성을 검토하도록 한다. 호기산화질소 측정값이 중간범위(성인에서 25-50 ppb; 소아청소년에서 20-35 ppb)인 경우, 알레르기성 기도 염증이 존재하여 현재 증상과 관련되었을 가능성이 있으나 임상 상황을 고려하여 판단하도록 한다.

결론

호기산화질소 측정검사는 쉽고 간편하게 기도 알레르기 염증 정도를 평가할 수 있는 방법으로 향후 폭넓게 활용될 것으로 기대된다. 기도 내 산화질소는 생리적으로 생성되는 물질로, 측정값에 영향을 주는 다양한 요인이 알려지면서 유용성에 한계가 있을 가능성이 제기되어 왔다. 하지만 인구집단 정상치를 기준으로 활용하는 방향 대신, 특정 증상 환자군에서 질환을 진단하기 위한 구체적인 목적의 절단 값을 활용하는 방향으로 임상 근거들이 개발되면서 활용법이 점차 정착되고 있다. 아직까지 한국인 대상 연구 자료가 많지 않으므로 한국인에서의 적절한 절단 값을 확립하기 위한 추가 연구가 장려되어야 하겠다.

REFERENCES

1. Alving K, Malinovschi A. Basic aspects of exhaled nitric oxide. *Eur Respir Monogr* 2010;49:1-31.
2. Persson MG, Zetterstrom O, Agrenius V, Ihre E, Gustafsson LE. Single-breath nitric oxide measurements in asthmatic patients and smokers. *Lancet* 1994;343:146-7.
3. Massaro AF, Gaston B, Kita D, Fanta C, Stamler JS, Drazen JM. Expired nitric oxide levels during treatment of acute asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:800-3.
4. Kharitonov SA, 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.
5. Kim MY, Jo EJ, Lee SE, Lee SY, Song WJ, Kim TW, et al. Reference ranges for induced sputum eosinophil counts in Korean adult population. *Asia Pac Allergy* 2014;4:149-55.
6. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987;84:9265-9.
7. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988;333:664-6.
8. Nathan C, Xie QW. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls. *Cell* 1994;78:915-8.
9. Kim SH, Yoon HJ. Use of the exhaled nitric oxide for management of asthma and respiratory diseases. *Korean J Med* 2008;74:579-86.
10. Morris SM Jr, Billiar TR. New insights into the regulation of inducible nitric oxide synthesis. *Am J Physiol* 1994;266(6 Pt 1):E829-39.
11. Dweik RA, Comhair SA, Gaston B, Thunnissen FB, Farver C, Thomassen MJ, et al. NO chemical events in the human airway during the immediate and late antigen-induced asthmatic response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:2622-7.
12. Guo FH, Comhair SA, Zheng S, Dweik RA, Eissa NT, Thomassen MJ, et al. Molecular mechanisms of increased nitric oxide (NO) in asthma: evidence for transcriptional and post-translational regulation of NO synthesis. *J Immunol* 2000;164:5970-80.
13. 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(8 Pt 1):1376-81.
14. Warke TJ, Fitch PS, Brown V, Taylor R, Lyons JD, Ennis M, et al. Exhaled nitric oxide correlates with airway eosinophils in childhood asthma. *Thorax* 2002;57:383-7.
15. Berry MA, Shaw DE, Green RH, Brightling CE, Wardlaw AJ, Pavord ID. The use of exhaled nitric oxide concentration to identify eosinophilic airway inflammation: an observational study in adults with asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1175-9.
16. Paoliello-Paschoalato AB, Oliveira SH, Cunha FQ. Interleukin 4 induces the expression of inducible nitric oxide synthase in eosinophils. *Cytokine* 2005;30:116-24.
17. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
18. 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.
19. Yune S, Lee JY, Choi DC, Lee BJ. Fractional exhaled nitric oxide: comparison between portable devices and correlation with sputum eosinophils. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:404-8.
20. Harnan SE, Tappenden P, Essat M, Gomersall T, Minton J, Wong R, et al. Measurement of exhaled nitric oxide concentration in asthma: a systematic review and economic evaluation of NIOX MINO, NIOX VERO and NObreath. *Health Technol Assess* 2015;19:1-330.
21. de Gouw HW, Hendriks J, Woltman AM, Twiss IM, Sterk PJ. Exhaled ni-

- tric oxide (NO) is reduced shortly after bronchoconstriction to direct and indirect stimuli in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:315-9.
22. Silkoff PE, Wakita S, Chatkin J, Ansarin K, Gutierrez C, Caramori M, et al. Exhaled nitric oxide after beta2-agonist inhalation and spirometry in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:940-4.
 23. de Gouw HW, Grunberg K, Schot R, Kroes AC, Dick EC, Sterk PJ. Relationship between exhaled nitric oxide and airway hyperresponsiveness following experimental rhinovirus infection in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 1998;11:126-32.
 24. 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.
 25. Olin AC, Aldenbratt A, Ekman A, Ljungkvist G, Jungersten L, Alving K, et al. Increased nitric oxide in exhaled air after intake of a nitrate-rich meal. *Respir Med* 2001;95:153-8.
 26. Bruce C, Yates DH, Thomas PS. Caffeine decreases exhaled nitric oxide. *Thorax* 2002;57:361-3.
 27. Byrnes CA, Dinarevic S, Busst CA, Shinebourne EA, Bush A. Effect of measurement conditions on measured levels of peak exhaled nitric oxide. *Thorax* 1997;52:697-701.
 28. 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.
 29. Bergeron C, Boulet LP, Page N, Laviolette M, Zimmermann N, Rothenberg ME, et al. Influence of cigarette smoke on the arginine pathway in asthmatic airways: increased expression of arginase I. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:391-7.
 30. Robbins RA, Millatmal T, Lassi K, Rennard S, Daughton D. Smoking cessation is associated with an increase in exhaled nitric oxide. *Chest* 1997;112:313-8.
 31. Terada A, Fujisawa T, Togashi K, Miyazaki T, Katsumata H, Atsuta J, et al. Exhaled nitric oxide decreases during exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(10 Pt 1):1879-84.
 32. Bisgaard H, Loland L, Oj JA. NO in exhaled air of asthmatic children is reduced by the leukotriene receptor antagonist montelukast. 1999;160:1227-31.
 33. Davis BE, Illamperuma C, Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM, Deschesnes F, et al. Single-dose desloratadine and montelukast and allergen-induced late airway responses. *Eur Respir J* 2009;33:1302-8.
 34. Montuschi P, Mondino C, Koch P, Ciabattini G, Barnes PJ, Baviera G. Effects of montelukast treatment and withdrawal on fractional exhaled nitric oxide and lung function in children with asthma. *Chest* 2007;132:1876-81.
 35. Fardon TC, Lee DK, Hodge MR, Lipworth BJ. Addition of fexofenadine to inhaled corticosteroid therapy to reduce inflammatory biomarkers in atopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:259-65.
 36. Lim S, Tomita K, Caramori G, Jatakanon A, Oliver B, Keller A, et al. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:273-6.
 37. Song WJ, Kwon JW, Kim EJ, Lee SM, Kim SH, Lee SY, et al. Clinical application of exhaled nitric oxide measurements in a Korean population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2015;7:3-13.
 38. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, 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;184:602-15.
 39. Jo EJ, Song WJ, Kim TW, Park HW, Chang YS, Kim TB, et al. Reference ranges and determinant factors for exhaled nitric oxide in a healthy Korean elderly population. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014;6:504-10.
 40. McGrath KW, Icitovic N, Boushey HA, Lazarus SC, Sutherland ER, Chinchilli VM, et al. A large subgroup of mild-to-moderate asthma is persistently noneosinophilic. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:612-9.
 41. Song WJ, Kim HJ, Shim JS, Won HK, Kang SY, Sohn KH, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2017 Jan 11 [Epub]. pii: S0091-6749(17)30006-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.11.037>.
 42. Karrasch S, Linde K, Rucker G, Sommer H, Karsch-Volk M, Kleijnen J, et al. Accuracy of FENO for diagnosing asthma: a systematic review. *Thorax* 2017;72:109-16.
 43. Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:309-29.
 44. Woo SI, Lee JH, Kim H, Kang JW, Sun YH, Hahn YS. Utility of fractional exhaled nitric oxide F_eNO measurements in diagnosing asthma. *Respir Med* 2012;106:1103-9.
 45. Park SH, Kim DH, Koh YI. Usefulness of fractional exhaled nitric oxide for the diagnosis of asthma and its assessment of asthma control. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2012;32:83-91.
 46. Mattes J, Storm van's Gravesande K, Reining U, Alving K, Ihorst G, Henschel 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.
 47. 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.
 48. Jones SL, Kittelson J, Cowan JO, Flannery EM, Hancox RJ, McLachlan CR, et al. The predictive value of exhaled nitric oxide measurements in assessing changes in asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:738-43.
 49. Korevaar DA, Westerhof GA, Wang J, Cohen JF, Spijker R, Sterk PJ, et al. Diagnostic accuracy of minimally invasive markers for detection of airway eosinophilia in asthma: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015;3:290-300.
 50. Kim YH, Kim KW, Baek J, Park HB, Kim H, Song KJ, et al. Usefulness of impulse oscillometry and fractional exhaled nitric oxide in children with Eosinophilic bronchitis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:221-8.
 51. Chaudhuri R, McMahon AD, Thomson LJ, MacLeod KJ, McSharry CP, Livingston E, et al. Effect of inhaled corticosteroids on symptom severity and sputum mediator levels in chronic persistent cough. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1063-70.
 52. Song WJ, Won HK, Moon SD, Chung SJ, Kang SY, Sohn KH, et al. Could fractional exhaled nitric oxide test be useful in predicting inhaled corticosteroid responsiveness in chronic cough? A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:135-43.e1.
 53. Oh MJ, Lee JY, Lee BJ, Choi DC. Exhaled nitric oxide measurement is useful for the exclusion of nonasthmatic eosinophilic bronchitis in patients with chronic cough. *Chest* 2008;134:990-5.