

NECA-의료기술재평가사업

NECA-R-24-001-30 (2025. 1.)



의료기술재평가보고서 2025

# 호기산화질소 측정

## 의료기술재평가사업 총괄

---

김민정 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 본부장

정진희 한국보건의료연구원 보건의료평가연구본부 재평가사업팀 팀장

## 연구진

---

### 담당연구원

정청훈 한국보건의료연구원 재평가사업팀 주임연구원

### 부담당연구원

김유림 한국보건의료연구원 재평가기획팀 주임연구원

## 주 의

---

1. 이 보고서는 한국보건의료연구원에서 수행한 의료기술재평가사업 (NECA-R-24-001)의 결과보고서입니다.
2. 이 보고서 내용을 신문, 방송, 참고문헌, 세미나 등에 인용할 때에는 반드시 한국보건의료연구원에서 수행한 평가사업의 결과임을 밝혀야 하며, 평가내용 중 문의사항이 있을 경우에는 주관부서에 문의하여 주시기 바랍니다.

요약문 (국문) .....	i
알기 쉬운 의료기술재평가 .....	1
<b>I. 서론 .....</b>	<b>1</b>
1. 평가배경 .....	1
1.1 평가대상 의료기술 개요 .....	1
1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황 .....	4
1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술 .....	5
1.4 교과서 및 국내외 임상진료지침 .....	11
1.5 체계적 문헌고찰 현황 .....	11
1.6 기존 의료기술평가 .....	14
2. 평가목적 .....	15
<b>II. 평가방법 .....</b>	<b>16</b>
1. 체계적 문헌고찰 .....	16
1.1 개요 .....	16
1.2 핵심질문 .....	16
1.3 연구검색 .....	17
1.4 연구선정 .....	18
1.5 비뚤림위험 평가 .....	18
1.6 자료추출 .....	19
1.7 자료합성 .....	19
2. 권고등급 결정 .....	19
<b>III. 평가결과 .....</b>	<b>21</b>
1. 연구선정 결과 .....	21
1.1 연구선정 개요 .....	21
1.2 선택연구특성 .....	22
1.3 비뚤림위험 평가 .....	28
2. 분석결과 .....	31
2.1 소아천식에서의 진단 보조 .....	31
2.2 천식에서의 약제 및 치료반응 모니터링 .....	38

<b>IV. 결과요약 및 결론</b>	<b>48</b>
1. 평가결과 요약	48
1.1 안전성	48
1.2 효과성	48
2. 결론	49
<b>V. 참고문헌</b>	<b>51</b>
<b>VI. 부록</b>	<b>53</b>
1. 의료기술재평가위원회	53
2. 소위원회	54
3. 연구검색 현황	55
4. 비돌림위험 평가 및 자료추출 양식	59
5. 최종선택연구	64

## 표 차례

표 1.1 관련 소요장비 허가사항	3
표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황	4
표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세	4
표 1.4 국외 보험 및 행위 등재 현황	5
표 1.5 연도별 국내 천식 환자 현황	5
표 1.6 비교 의료기술의 고시 및 비용 정보	10
표 1.7 체계적 문헌고찰 1	12
표 1.8 체계적 문헌고찰 2	12
표 1.9 체계적 문헌고찰 3	13
표 1.10 신의료기술평가 결과 요약	14
표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용	17
표 2.2 국외 전자 데이터베이스	17
표 2.3 국내 전자 데이터베이스	18
표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준	18
표 2.5 권고등급 체계 및 정의	20
표 3.1 [소아천식] 결과지표별 선택연구의 특성(출판연도순)	23
표 3.2 [천식-치료반응 모니터링] 선택연구의 특성(출판연도순)	26
표 3.3 [천식-약제 반응성] 선택문헌의 특성(출판연도순)	27
표 3.4 [소아천식] 진단정확도	32
표 3.5 [소아천식] 진단정확도 결과 요약	35
표 3.6 [소아천식] 비교검사와의 상관성	36
표 3.7 [소아천식] 비교검사와의 상관성 결과 요약	37
표 3.8 [소아천식] 치료반응 모니터링 - 증상악화 관련	39
표 3.9 [소아천식] 치료반응 모니터링-의료이용 관련	40
표 3.10 [소아천식] 치료반응 모니터링-삶의 질	42
표 3.11 [성인 천식] 치료반응 모니터링-증상악화 관련	43
표 3.12 [성인 천식] 치료반응 모니터링-의료이용 관련	45
표 3.13 [성인 천식] 치료반응 모니터링-삶의 질	46
표 3.14 [천식] 약제(생물학적 제제) 반응성 확인	47

## 그림 차례

---

그림 1.1 호기산화질소 측정기기(Kim et al., 2017) .....	2
그림 1.2 천식의 면역학적 기전(Lee et al., 2006) .....	6
그림 1.3 증상조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근 .....	8
그림 1.4 중증천식의 평가 및 관리 알고리즘 .....	9
그림 3.1 연구선정 흐름도 .....	21
그림 3.2 비뿔림위험 그래프(진단법 평가연구) .....	28
그림 3.3 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약(진단법 평가연구) .....	29
그림 3.4 비뿔림위험 그래프(RCT 연구) .....	29
그림 3.5 비뿔림위험에 대한 평가결과 요약(RCT 연구) .....	30

# 요약문 (국문)

## 평가배경

호기산화질소 측정(Exhaled Nitric Oxide Measurement)은 천식 환자에서 비침습인 방법을 이용하여 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위해 사용하는 기술이다. 천식은 가장 흔한 만성 기도질환 중 하나로, 호흡곤란, 천명, 가슴답답함, 기침, 호기 기류제한과 같은 특징을 보인다. 호기산화질소 측정은 2013년 신의료기술평가를 거쳐 비급여 등재된 기술이다(보건복지부 고시 제2015-59호, 2015.4.15.).

동 기술은 내부 모니터링을 통해 재평가 안전으로 발굴되었고, 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현 시점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 재평가 계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 재평가를 수행하였다.

## 평가목적

본 평가의 목적은 호기산화질소 측정검사가 천식 환자에서 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하는데 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고 등급을 결정하기 위함이다.

## 평가방법

호기산화질소 측정에 대한 안전성 및 효과성 평가를 위해 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 모든 평가 방법은 평가목적에 고려하여 “호기산화질소 측정 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)”의 논의를 거쳐 확정하였다. 소위원회 구성은 호흡기내과 2인, 소아청소년과 2인, 근거기반의학 1인의 전문가 5인으로 구성하였다. 소위원회 논의를 통해 진단정확도가 확립되지 않은 소아천식에서의 호기산화질소 측정의 진단정확도를 확인하는 것과 천식 환자에서의 치료반응 모니터링 및 약제 반응성을 확인하는 것에 대한 안전성과 효과성을 확인하고자 하였다.

연구문헌은 핵심질문을 토대로 국외 3개(Ovid-MEDLINE, Ovid-EMBASE, EBM Reviews-Cochrane Central Register of Controlled Trials), 국내 3개(KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS) 데이터베이스에서 검색하였다(최종검색일 2024.7.1.).

최종 선택된 연구의 비뚤림위험 평가는 평가 가능한 연구를 대상으로 수행하였다. 소아천식에서의 진단정확도를 보고한 13편의 진단법 평가연구는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)를, 천식에서의 치료반응 모니터링 결과를 보고한 14편의 무작위배정 임상 시험 연구는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 이용하였다. 사전에 정한 자료추출 서식을 활용해 자료를 추출하여 진단정확도를 2 x 2표로 제시하고, 양적 분석이 불가능하다고 판단하여 메타분석은 수행하지 않고 결과값의 범위와 산포도로 제시하였다. 모든 과정은 2명의 평가자가 독립적으로 수행하였으며, 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

본 평가는 소위원회회의 검토 결과를 바탕으로 의료기술재평가위원회에서 최종심의 후 권고등급을 결정하였다.

## 평가결과

체계적 문헌고찰 결과, 최종 선택된 연구는 총 48편이었고 연구대상자는 천식(의심) 진단을 받은 소아 또는 성인이었다. 비뚤림위험 평가결과, 소아천식의 진단정확도 보고 연구에서는 대체로 비뚤림위험이 ‘낮음’이긴 하나 환자선택, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 각 21.4%, 28.6%이고 참고표준검사 영역에서 임상기준에 따른 진단 또는 언급이 명확하지 않아 ‘불확실’이 50.0%, 연구진행과 시점 영역에서 비뚤림위험을 높일 가능성이 있는 경우에 ‘높음’으로 평가하였다(14.3%). 천식에서의 치료반응 모니터링 및 약제 반응 연구에서는 환자선택 영역에서는 ‘불확실’이 50%, 연구참여자, 연구자 및 결과평가에 대한 눈가림 언급이 불확실하거나 눈가림되지 않아 ‘불확실’과 ‘높음’(각 50%, 14%)으로, 민간 연구비 지원을 받은 경우 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다(42.9%).

## 안전성

호기산화질소 측정의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 해당 지표를 보고한 연구는 없었다.

## 효과성

호기산화질소 측정의 효과성은 소아천식 환자에서의 진단정확도, 천식(소아, 성인) 환자에서의 치료반응 모니터링과 약제(생물학적 제제) 반응성을 지표로 평가하였다.

소아천식 환자에서 천식 진단 보조 목적으로 호기산화질소 측정 검사가 효과적인지 확인하기 위해 일차 지표를 진단정확도, 이차 지표를 비교검사와의 상관성으로 설정하였고, 이를 보고한 연구 총 32편(진단정확도 14편, 비교검사와의 상관성 19; 1편 중복)을 확인하였다.

진단정확도를 보고한 연구 14편이었다. 임계치 25ppb(7편)를 기준으로 했을 때의 진단정확도는 민감도 0.27~0.85, 특이도 0.88~0.97, AUC 0.63~0.93이었으며, 임계치 35ppb(4편)를 기준으로 했을 때의

진단정확도는 민감도 0.23~0.40, 특이도 0.94~0.99, ACU 0.54~0.69이었다. 비교검사가 메타콜린 기관지유발검사인 경우(2편)의 진단정확도는 민감도 0.83~0.88, 특이도 0.69~0.83, AUC 0.72~0.90이었으며, 혈액 호산구수와 비교한 경우(2편)의 진단정확도는 민감도 0.76~0.85, 특이도 0.72~0.89, AUC 0.78~0.92, 객담 호산구수(1편)의 민감도 0.99, 특이도 0.917, AUC 0.96이었다.

비교검사와의 상관성을 보고한 연구 19편 중 유의한 상관성을 보고한 경우의 결과값만 포함하여 범위를 확인한 결과, 메타콜린 기관지유발검사와의 상관성(7편)은  $-0.411 \sim 0.338$ 이었고, 혈액 호산구수와의 상관성(7편)은  $0.112 \sim 0.522$ , 객담 내 호산구수와의 상관성(3편)은  $0.297 \sim 0.438$ 이었다.

천식 환자에서 호기산화질소 측정을 활용한 치료반응 모니터링 관련 연구는 총 14편(소아 8편, 성인 6편)이 확인되었다. 호기산화질소 측정을 기반으로 한 조절법과 기존의 증상 또는 임상진료지침에 기반한 조절법을 비교한 결과, 소아와 성인 모두에서 증상 악화 관련 지표(증상 악화 발생 횟수, 무증상 기간)에 대해 중재검사가 기존 조절법보다 효과적이거나 유사한 수준이었다. 삶의 질에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 의료 이용 관련 지표에서도 대부분의 연구에서 중재검사가 효과적이거나 두 군 간 차이가 없었다. 다만, 일부 연구(2편)에서는 호기산화질소 측정을 단독으로 적용한 경우, 약물 용량 모니터링 측면에서 기존 조절법이 더 효과적이었다.

천식 환자에서 호기산화질소 측정을 이용한 약제(생물학적 제제) 반응성 확인 관련 연구 3편을 확인하였으나, 비교검사 대비 동 검사의 효과성의 확인하기에는 문헌이 충분하지 않았다.

## 결론 및 권고결정

의료기술재평가 소위원회에서는 호기산화질소 측정의 안전성과 효과성 결과를 현재 확인된 근거를 바탕으로 다음과 같이 제시하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 천식 환자에서 진단보조 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정검사의 관련 부작용 및 이상반응 결과를 보고한 연구는 없었으나, 동 검사는 비침습적인 방법으로 시행되는 검사이므로 안전하다고 평가하였다.

동검사의 효과성은 소아천식 환자와 천식 환자로 나누어 확인하였다. 소아천식 환자에서 호기산화질소 측정은 천식 진단을 보조하는 검사로서 비교검사인 기관지유발검사(메타콜린), 혈액 호산구수 측정검사와 유사한 수준의 효과성이 확인되고, 특히 검사에 대한 협조가 용이하다는 장점이 있어 진단적 가치가 있는 것으로 판단하였다.

천식에서의 약제 및 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정검사의 관련 부작용 및 이상반응 결과를 보고한 연구는 없었으며 천식 환자에서 동 검사가 비침습적인 방법으로 시행되므로 안전하다고 평가하였다. 효과성의 경우 천식 환자에서 치료반응을 모니터링하기 위한 목적으로 호기산화질소 측정과 증상 또는 가이드라인 기반으로 한 기존 조절법을 비교 시, 증상악화 관련 결과에서는 소아·성인 모두 중재검사가 비교검사 대비 효과가 있거나 효과성에 차이가 없었고, 삶의 질에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 의료이용 관련 결과에서는 대부분의 연구에서 중재검사에서 효과

가 있거나 두 군 간 차이가 없었으나, 일부 연구(2편)에서 호기산화질소 측정을 단독으로 검사 시 약 물이용량을 모니터링 하는데 비교검사가 더 효과적인 것을 확인하였다.

천식에서 호기산화질소 측정을 이용한 약제(생물학적 제제) 반응성 예측 관련 연구 총 3편을 확인하였으나, 비교검사 대비 동 검사의 효과성을 확인하기에는 문헌이 충분하지 않았다. 다만, 호기산화질소 측정은 혈액 호산구 수보다 결과를 즉시 확인할 수 있으며, 특히 혈중 호산구 수가 높지 않은 제2형 염증 환자에서도 생물학적 제제에 대한 반응이 양호한 것으로 보고되고 있어, 이러한 환자군을 선별하는 데 있어 호기산화질소가 혈중 호산구 수를 보완하는 지표로 활용될 수 있다는 의견이 제시되었다. 이에 따라 호기산화질소 측정은 생물학적 제제 사용 결정의 근거로 활용 가능성이 있으나, 이를 입증하기 위한 추가 연구가 필요하다고 제언하였다.

이에 소위원회에서는 동 검사가 소아천식 환자에서 천식 진단을 보조하는데 임상적으로 안전하고 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 천식 환자에서 치료반응을 모니터링하고 생물학적 제제 사용 결정에 도움을 줄 수 있는 안전하고 효과적인 기술로서 소아와 성인 모두에서 검사 대안 중 하나가 될 수 있는 기술이라고 판단하였다. 실제 임상에서 동 검사는 비침습적이고 검사시간이 짧아 소아천식 환자의 천식 진단을 목적으로 사용 시 더 유용할 뿐 아니라 중증천식 환자의 생물학적 제제 사용이 점차 증가하는 현시점에서 동 검사가 치료방향을 결정하는데 도움이 될 수 있어 임상적으로 중요성이 점차 증가하고 있다는 의견이었다.

2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)는 ‘호기산화질소 측정’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 소아천식 환자에서 호기산화질소 측정 검사를 진단보조 목적으로 사용하는 것을 ‘권고함’으로 결정하였다(단, 검사의 협조가 어려운 5세 미만의 소아에서는 검사 결과의 판단에 유의가 필요함).

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 천식 환자에서 약제 및 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사를 ‘권고함’으로 결정하였다.

## 주요어

호기산화질소 측정, 호기산화질소, 천식, 안전성, 효과성

Exhaled Nitric Oxide Measurement, Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO), Asthma, Safety, Effectiveness

# 알기 쉬운 의료기술재평가

## 천식 환자에서 호기산화질소 측정검사는 안전하고 효과적인가요?

### 질환 및 의료기술

천식은 가장 흔한 만성 기도질환 중 하나로, 호흡곤란, 천명, 가슴답답함, 기침, 호기 기류제한과 같은 특징을 보인다. 호기산화질소 측정(Exhaled Nitric Oxide Measurement)은 천식 환자에서 비침습적으로 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위해 사용하는 기술로, 현재 건강보험에서 비급여로 사용되고 있다.

### 의료기술의 안전성 · 효과성

천식 환자에서 호기산화질소 측정 검사의 안전성과 효과성을 확인하기 위해 총 48편의 연구를 검토하였다. 호기산화질소 측정검사의 안전성과 관련된 근거는 없었지만, 비침습적 검사로서 안전성에 문제가 없다고 평가하였다.

소아천식 환자에서의 진단정확도는 비교검사인 메타콜린 기관지유발검사, 혈액 호산구수 검사와 유사한 수준이고, 특히 검사에 대한 협조가 용이하다는 장점이 있어 소아천식 환자에서 천식 진단을 보조하는데 도움이 되는 검사라고 판단하였다. 또한 소아 및 성인 천식 환자에서 천식 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 검사 중 하나로서 효과적인 기술로 판단하였으며 약제(생물학적 제제)의 반응성 확인을 위한 목적으로 사용하는 것에 대해서는 추가적인 연구가 필요하다는 의견이었다.

### 결론 및 권고문

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 소아천식 환자에서 호기산화질소 측정 검사를 진단보조 목적으로 사용하는 것을 '권고함'으로 결정하였다(단, 검사의 협조가 어려운 5세 미만의 소아에서는 검사 결과의 판단에 유의가 필요함).

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상 상황에서 천식 환자에서 약제 및 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사를 '권고함'으로 결정하였다.

## 1. 평가배경

호기산화질소 측정(Exhaled Nitric Oxide Measurement)은 천식 환자를 대상으로 비침습적으로 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위해 사용하는 기술이다. 2013년 신의료기술평가를 거쳐 비급여로 등재되었다(보건복지부 고시 제2015-59호, 2015.4.15.).

동 기술은 내부 모니터링을 통해 재평가 안전으로 발굴되었고, 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현실점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 의료기술재평가를 수행하였다.

### 1.1 평가대상 의료기술 개요

#### 1.1.1 호기산화질소 측정

호기산화질소 측정(Exhaled Nitric Oxide Measurement)은 천식 환자를 대상으로 비침습적 방법을 이용하여 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위해 사용하는 기술이다. 산화질소(Nitric Oxide, NO)가 제거된 공기를 장비에 내장된 NO scrubber를 통해 흡입한 뒤, 장비의 스크린을 보거나 컴퓨터에 설치한 애니메이션을 통해 날숨(호기)의 유속을 조절하여 환자의 날숨에서 산화질소를 정량 측정한다.

산화질소는 인체에서 생성되는 내인성 조절물질 중 하나로 정상적인 생리과정을 담당할 뿐 아니라, 급성 및 만성 염증의 중요한 매개체이다. 특히 천식과 같은 기도 염증에서는 호산구, 대식세포, 비만세포, T 세포 등의 기도유입과 염증매체 및 사이토카인이 증가하게 되는데, 이 과정에서 산화질소의 합성이 증가하여 호기산화질소(fractional exhaled NO, FeNO) 수치도 함께 증가한다. 이러한 특성을 활용하여 호기내 산화질소는 천식 환자의 기도 염증 정도를 반영하는 지표로, 천식의 치료 효과를 추적 관찰하는데 유용하게 사용된다. 여러 호흡기 질환과 전신질환에서 FeNO 값의 증가나 감소가 확인되고 있으나 아직까지 증감이 명확하지 않은 경우도 있다. 여러 질환 중에서도 FeNO 측정은 천식의 진단과 관리에서 가장 연구가 활발하였고, 현재 임상진료에서 도입되어 사용되고 있다. 만성적인 알레르기성 기도 염증 질환인 천식에서 FeNO는 환자 스크리닝, 정확한 진단, 치료반응의 예측과 평가, 약물용량 결정 등에 실제 적용이 가능하고, FeNO의 정상범위는 일반적으로 소아에서는 5~20ppb, 성인에서는 5~25ppb가 제시되고 있다(대한천식알레르기학회, 2012).

천식의 주요 특징인 천식의 주요 특징인 기도 폐쇄와 기도 염증 중, 그동안은 주로 기도 폐쇄 측면에 초점을

맞춰 평가가 이루어져 왔다. 기도 염증을 평가하기 위한 전통적인 방법으로는 유도 객담 검사가 개발되어 사용되고 있으나, 객담 유도 및 처리 과정이 복잡하고 까다로워 일부 대학병원이나 전문 클리닉에서만 제한적으로 활용되어 왔다. 이처럼 천식은 만성적인 기도 염증 질환임에도 불구하고, 비교적 최근까지 임상 현장에서 쉽게 활용할 수 있는 염증 평가 도구가 부족했던 상황이다.

호기 산화질소는 이러한 한계를 보완할 수 있는 지표로, 기도 내 2형 염증 또는 알레르기성 염증의 정도를 반영하는 유용한 마커로 주목받고 있다. 실제 환자에서 FeNO 수치가 현저히 증가하는 것으로 나타나면서, 최근에는 천식의 진단 및 치료 반응 평가에 본격적으로 활용되기 시작하였다(Kwon et al., 2017).

### 1.1.2 측정방법

산화질소측정기는 검사자가 마우스피스를 물고 일정한 속도로 숨을 내쉬면 측정기가 호기 중의 FeNO 값을 측정하여 parts per billion (ppb) 단위로 실시간으로 모니터에 보여준다(그림 1.1). 즉, 폐기능 검사에 서와 달리 강제호기를 하지 않아 검사자의 불편이 덜하며 측정에 많은 시간이 걸리지 않고 수 분 이내에 결과를 바로 확인할 수 있는 장점이 있다. 또한 객담에서 호산구를 측정하는 것과 비교하여 훨씬 측정이 쉽고, 빠르며, 비침습적이며, 재현성이 높다는 점에서 임상적 활용 가치가 더 높을 것으로 기대한다(Kim et al., 2017).



그림 1.1 호기산화질소 측정기기(Kim et al., 2017)

측정 방법에 따라 측정값에 미치는 영향이 크고 특히 호기 유속에 따라 값이 달라지는데, 2005년 ATS/ERS(American Thoracic Society/European Respiratory Society)에서는 호기 유속을 0.05L/sec으로 하여 호기가스 내의 NO를 측정할 것을 권고하고 있다. 최근에는 크기를 줄인 휴대형 측정기가 개발되어 임상진료 현장에서뿐만 아니라 환자가 스스로 평가하는 것도 가능해졌다(Kim et al., 2017; 대한천식알레르기학회, 2012). 또한 측정 방법에 따라 화학발광 또는 전자화학 센서를 이용한 방법이 많이 사용되고 있으며, 최근에는 레이저를 이용한 기기도 개발되었다. 화학발광기법을 이용한 측정기는 부피가 크고 비용이 비싸지만 좀 더 빠른 시간 내에 농도 확인이 가능하다는 장점이 있으며, 대표적으로

NOA 280i (Sievers: GE Analytical Instruments, Boulder, CO, USA), NIOX (Aerocrine, Solna, Sweden), CLD 88 (Eco Medics, Dürnten, Switzerland) 등이 있다. 반면 전자화학기법을 사용한 측정기는 비교적 크기가 작고 휴대 가능하며, 기기 비용이 상대적으로 저렴하여 보다 널리 사용되고 있으며 NIOX MINO와 NIOX VERO (Aerocrine), NObreath (Bedfont Scientific Ltd, Maidstone, UK) 등이 있다. 한국에는 2000년대 후반부터 NIOX MINO, NOA280i, CLD 88, NObreath 등의 제품이 도입되어 주로 대학병원과 3차 의료기관에서 사용되고 있다(Kim et al., 2017).

### 1.1.3 식품의약품안전처 허가현황

해당 기술에 사용되는 소요장비로 품목명이 ‘일산화질소가스분석장치’로 등록된 장비는 총 6건 확인할 수 있었으며, 이 중 최근 허가 제품의 상세 내용은 <표 1.1>과 같다.

표 1.1 관련 소요장비 허가사항

품목명		일산화질소가스분석장치	
분류번호(등급)	A27110.05(2)	품목허가번호	수인10-1246호 등
모델명	NObreath	제품명	NObreath
업체명	동남메디칼		
사용목적	혼합가스 중의 일산화질소 농도를 측정하는 장치		

출처: 식품의약품안전처 의료기기정보포털(2024.3월 기준)

## 1.2 국내외 보험 및 행위등재 현황

### 1.2.1 국내 보험등재 현황

호기산화질소 측정은 2013년 신의료기술평가를 거쳐 2015년 비급여에 등재된 기술로 비급여목록에서 확인할 수 있으며 현재 등록된 건강보험 현황은 <표 1.2>, <표 1.3>과 같다.

표 1.2 건강보험 요양 급여·비급여 비용 목록 등재 현황

분류번호	코드	분류	점수
		제3부 행위 비급여 목록 제2장 검사료 제3절 기능 검사료 【호흡기능검사】	
노-672	FZ672	<b>호기산화질소 측정</b> Exhaled Nitric Oxide Measurement	-

출처: 건강보험요양급여비용(2024년 1월판)

표 1.3 건강보험심사평가원 고시항목 상세

보험분류번호	노-672	보험EDI코드	FZ672	급여여부	비급여
관련근거	보건복지부 고시 제2015-59호(2015.4.15)			적용일자	2015-04-20
행위명(한글)	<b>호기산화질소 측정</b>			선별급여구분	해당없음
행위명(영문)	Exhaled Nitric Oxide Measurement			예비분류코드 구분	아니오
정의 및 적응증	<사용목적> 천식 환자에서 비침습적으로 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위한 <사용대상> 천식 환자				
실시방법	① 숨을 모두 내쉬어 폐를 비운다. ② NO scrubber를 통하여 NO가 제거된 공기를 깊게 들이마신다. ③ NO scrubber를 통해 약 10초간 숨을 내쉰다. 장비의 스크린을 보거나 컴퓨터에 설치한 애니메이션을 보면서 검사하므로 호기의 세기(0.05L/sec)가 일정하게 유지된다. ④ 1분 40초(1-3회 실시) 후 측정 결과가 ppb단위로 장비의 스크린에 표시된다.				

출처: 건강보험심사평가원 요양기관업무포털>의료기준관리>행위평가신청>고시항목조회

### 1.2.2 국외 보험등재 현황

미국의 행위분류코드와 일본의 진료보수점수표에서 해당 의료기술의 등재 현황을 다음과 같이 확인하였다.

표 1.4 국외 보험 및 행위 등재 현황

국가	분류	내용
미국	CPT	95012 Nitric oxide expired gas determination
일본	진료보수 점수표	확인불가

출처: CPT code 2022, 일본 진료보수점수표

### 1.3 질병 특성 및 현존하는 의료기술

#### 1.3.1 천식의 정의

천식은 가장 흔한 만성 기도질환 중 하나로, 1995년 Global Initiative for Asthma (GINA)의 보고서에서는 천식을 ‘기도의 만성적인 염증질환’이라 정의하였다. 이후 천식의 다양한 표현형과 그에 따른 치료 반응 차이를 확인하게 되면서 천식의 다양성이 인정되게 되면서 2014년 GINA 보고서부터 천식을 ‘다양한 병태생리를 보이는 질환군’으로 정의하고 특징으로 ‘가변적인 증상’, ‘가역적인 호기 기류제한’을 제시하였다. 많은 연구자가 다양한 병태생리에 따른 분류를 시도하고 있지만 아직 공통적으로 인정되는 천식 분류체계는 없으며, 알레르기 천식이나 호산구 천식 등의 특징적인 표현형을 제외하고는 천식의 표현형을 임상적으로 활용하기엔 제한이 많다. 따라서 천식은 가변적인 증상(호흡곤란, 천명, 가슴답답함, 기침 등)과 가역적인 호기 기류제한을 특징으로 하며, 이러한 두 가지 특징은 시간과 외부 환경에 따라 다양한 정도로 변화할 수 있는데 특히 천식의 증상과 징후를 악화시키는 요인을 악화인자라 한다. 잘 알려진 천식의 악화인자로는 운동, 알레르겐 또는 자극성 물질, 날씨 변화, 호흡기 바이러스 감염 등이 있다(대한천식알레르기학회, 2021).

#### 1.3.2 천식의 유병률

2015년 세계질병부담연구(Global Burden of Disease Study)에서는 전세계적으로 천식 환자를 3억 5,820만 명 정도로 추산하였고, 이는 1990년에 비해 약 12.6% 증가한 수치이다. 국가별로 천식의 유병률을 상당한 차이를 보이며, WHO가 조사한 세계보건조사(World Health Survey)에서 보고한 국가별 천식의 유병률은 1~22%로 다양하였다(대한천식알레르기학회, 2021).

보건의료빅데이터개방시스템을 통해 확인한 국내 천식 환자의 현황은 <표 1.5>와 같다.

표 1.5 연도별 국내 천식 환자 현황

구분	2018년	2019년	2020년	2021년	2022년
환자수(명)	1,443,246	1,373,925	926,464	678,150	850,855
청구건수(건)	4,312,083	4,100,308	2,813,838	2,119,244	2,435,236
요양급여비용(천원)	158,918,738	159,734,825	118,481,549	101,118,901	113,593,442

출처: 보건의료빅데이터개방시스템>의료통계정보>질병/행위별 의료통계>국민관심질병통계

### 1.3.3 천식의 기전

대기의 항원이 항원전달세포(antigen-presenting cell)인 수지상 세포(dendritic cell)에 들어오면 림프관 내의 Th0 세포가 Th2 세포로 분화되어 IL-3, IL-4, IL-5, IL-13 등이 분비된다. 이들은 각종 세포들을 자극하여 면역글로불린(Immunoglobulin E, IgE) 및 염증매개 물질들을 분비시켜 기관지과민성과 기도폐쇄를 일으켜 천식 증상을 발생시킨다(그림 1.2).

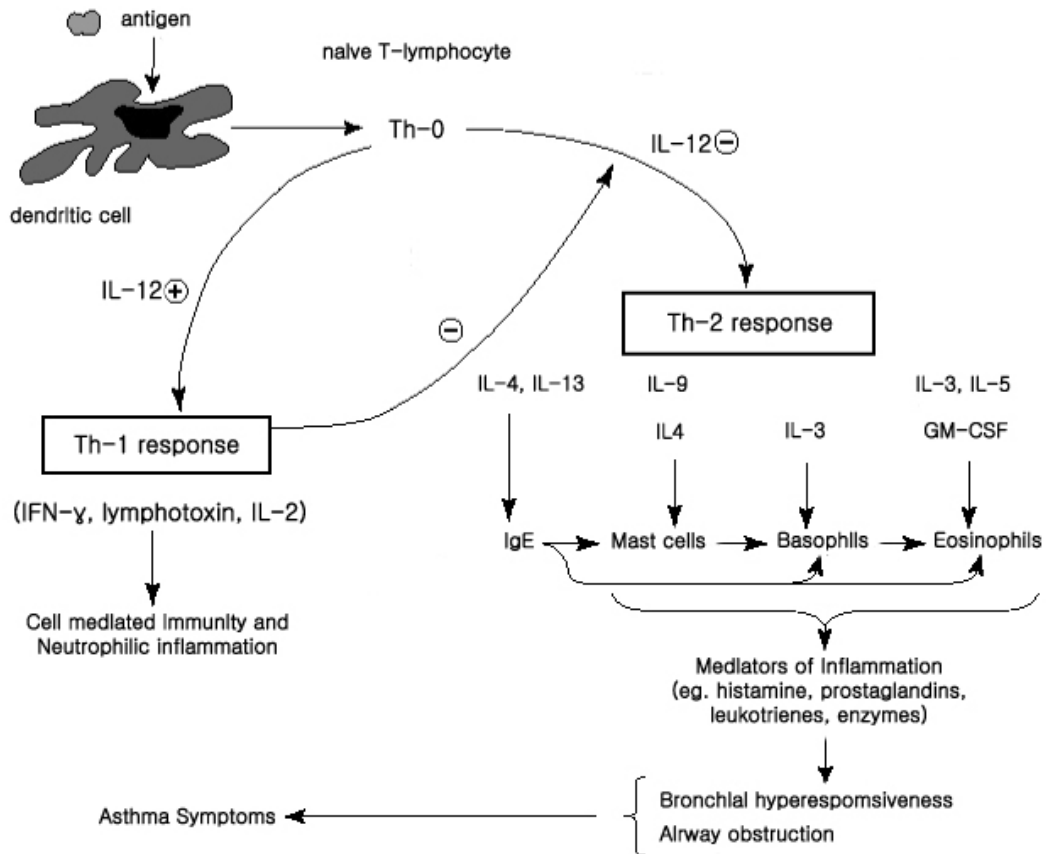


그림 1.2 천식의 면역학적 기전(Lee et al., 2006)

천식은 임상증상이 매우 다양하고 염증세포의 양상은 다를 수 있지만 기도 염증은 항상 관찰되는 특징이다. 천식의 증상이 간헐적으로 발생하더라도 기도 염증은 지속적으로 존재하지만 중증도와 염증 정도와의 관계는 명확하지 않다. 염증은 대부분의 환자에서 상기도와 비강을 포함한 기도 전체에 영향을 주지만 생리적 효과는 주로 중간 크기의 기관지에서 두드러진다. 기도 염증의 양상은 아토피, 비아토피, 아스피린 유발 천식 등의 임상 형태로 나타나고 이는 모든 연령에서 유사하게 관찰된다.

비만세포, 호산구, T림프구, 수지상 세포, 대식세포, 중성구와 같은 기도 내 염증세포의 활성화에 의해 알레르기 염증반응이 일어나 증상이 유발되며, 이 염증세포들 또는 기도를 구성하는 세포에서 염증매개체를 생성하고 다양한 기전에 의해 염증이 지속된다. 천식의 주요 염증매개체로 케모카인, 류코트리엔, 사이토카인, 히스타민, 산화질소, 프로스타글란딘 D2가 있다(대한천식알레르기학회, 2021).

중증천식에서의 염증 반응은 2형 염증과 비2형 염증으로 분류할 수 있다. 2형 염증은 천식 환자의 50~70%에서 나타나고, 2형 염증과 관련된 생물학적 지표로 객담과 말초혈액 호산구, FeNO 수치, IgE가 있다. IgE 의존성 반응에 의한 알레르기성 천식과 비알레르기 호산구성 천식 모두 2형 염증성 천식에 포함되고 알레르기 비염, 아토피 피부염, 만성 비부비동염, 호산구성 식도염이 동반되기도 한다. 비2형 염증성 천식은 Th1, Th17 세포의 활성화와 호중구성, 무과립성, 또는 중복형을 보인다. 일반적으로 흡입스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는다. 비만, 흡연, 늦게 발병된 천식(late onset asthma), 또는 직업성 천식이 이에 속하는 경우가 많다.

### 1.3.4 천식의 진단 및 현존하는 의료기술(대한천식알레르기학회, 2021)

천식의 전형적인 증상인 호흡곤란, 천명, 가슴답답함, 기침 등이 두 가지 이상 동시에 존재하거나 증상이 주로 밤이나 이른 아침에 악화되며, 증상의 강도가 시간에 따라 변화하고, 감기 등의 바이러스 감염, 운동, 알레르겐 노출, 날씨 변화, 웃음, 대기 오염이나 강한 냄새와 같은 자극적인 물질 등의 인자에 노출될 때 증상이 발현되는 경우에 천식을 의심할 수 있다.

천식 환자는 정상보다 심한 기류제한을 보이거나 폐기능이 완전히 정상이었다가도 어느 순간 매우 심한 기류제한을 보일 수 있어서, 천식 진단의 핵심은 짧은 시간 안에 정상보다 심하게 변화하는 기류제한, 즉 호기시 가변적인 기류제한을 증명하는 것이다. 가변적인 호기 기류제한을 증명하기 위해 가장 흔히 사용하는 방법은 폐활량측정법(Spirometry)이고, 천식 진단을 위해서는 1초간 강제호기량(forced expiratory volume in 1 second, FEV1), 강제폐활량(forced vital capacity, FVC), 최고호기유속(peak expiratory flow, PEF) 등의 수치를 참고한다.

기관지유발검사(Bronchial provocation test)는 메타콜린, 히스타민, 운동, 과호흡 또는 만니톨을 이용하여 시행할 수 있다. 기관지유발검사는 중등도 정도의 민감도를 보이지만 천식 이외에도 알레르기비염, 만성염증, 기관지폐형성이상 또는 COPD 환자 같은 질환에서도 양성으로 나타날 수 있기 때문에 특이도는 낮다. 즉, 흡입 스테로이드를 사용하지 않는 환자에서 나온 음성 결과는 천식을 배제하는 데 도움이 되지만 기관지과민성 검사에서 양성으로 나온 환자가 항상 천식이라는 것을 의미하지는 않으며 천식 진단을 위해서 항상 특징적 증상의 패턴과 다른 임상적 특징도 고려하여야 한다.

혈청 특이 IgE 항체의 측정은 피부단자시험보다 우월하지 않고 검사 비용도 비싸지만 피부단자시험에 협조가 잘 안되는 환자, 전신에 피부질환이 있는 환자, 아나필락시스 위험이 있는 환자에서 도움이 된다. 그러나 피부단자시험 또는 혈청 특이 IgE 항체에 양성이라고 해서 알레르겐이 그 환자에서 반드시 천식증상을 유발한다는 의미는 아니고 환자의 병력 확인을 통해 알레르겐 노출과 증상과의 관계를 확인하여야 한다.

호기산화질소(fractional concentration of exhaled nitric oxide, FeNO)의 농도는 객담과 혈액의 호산구와 관련이 있다. 호기산화질소는 호산구 염증을 특징으로 하는 천식에서 더 높게 나타나며 호중구 염증을 특징으로 하는 천식에서는 상승하지 않는 것으로 알려졌다. 호산구 천식 이외에도 호산구 기관지염(eosinophilic bronchitis), 아토피피부염, 알레르기비염에서도 높게 나타날 수 있다. 호기산화질소는 50 mL/초의 속도로 숨을 내쉴 때 25 ppb 이상인 경우 양성으로 판독하지만 흡연자, 기관지수축 상태

또는 알레르기 반응의 초기 단계에서는 낮게 나타날 수 있고 바이러스 호흡기 감염에 의해서는 그 값이 증가하거나 감소할 수도 있다.

불응성 2형 중증천식에 대한 진단은 고용량의 흡입스테로이드 또는 최소 용량의 경구스테로이드 치료 중에 측정된 말초혈액호산구  $\geq 150/\mu\text{l}$ , FeNO  $\geq 20$  ppb, 객담호산구  $\geq 2\%$ , 혹은 천식이 알레르기항원에 의해 유발되었을 경우 중 하나 이상을 만족할 경우에 고려해야 한다.

소아에서의 천식 진단은 연령별로 상이하다. 특히 5세 이하 소아에서는 천식 이외에도 천명과 기침을 유발하는 질환이 흔하여 진단이 쉽지 않은 경우가 많다. 일반적으로 폐기능검사를 시행하기 어렵다는 점도 이 연령대 환자에게 천식 진단을 어렵게 한다. 그러므로 다음과 같은 임상증상을 기반으로 진단하여야 한다. 천명이 반복적이면서 (1) 부모 중 최소한 1명이 천식의 진단을 받은 경우, (2) 알레르겐 특이 IgE 양성, (3) 본인의 아토피피부염 과거력이나 동반력, (4) 높은 혈청 총 IgE 수치, (5) 호흡기 감염을 동반하지 않은 천명, (6) 기관지확장제나 전신 스테로이드에 의하여 천명이나 호흡곤란이 호전된 경우에는 천식일 가능성이 높다. 6세 이상 소아 또는 청소년에서의 천식 진단 방법은 성인에서와 동일하다. 병력과 진찰에서 천식이 의심된다면 폐기능검사를 시행하여 가역적인 기류제한의 존재를 확인하는 것이 좋다. 가능한 천식 치료를 시작하기 전에 폐기능검사를 시행하는 것이 좋으나 환자 증상 중증도에 따라 치료를 먼저 시작한 후 폐기능검사를 시행할 수도 있다.

### 1.3.5 천식의 치료 및 모니터링

천식은 지속적인 모니터링이 필요한 질환으로서 모니터링의 빈도는 임상적으로 판단하고 있는데 대개 치료 초기에는 1~3개월 마다 방문하고, 급성 악화 후에는 1주 이내에 외래방문하도록 권장된다. 증상조절 상태를 평가하는 기본 검사로서 천식조절검사(Asthma Control Test, ACT)가 있다. 또한 주기적으로 폐활량과 최대호기유량 측정을 통해 폐기능을 평가하는 것도 중요하다.

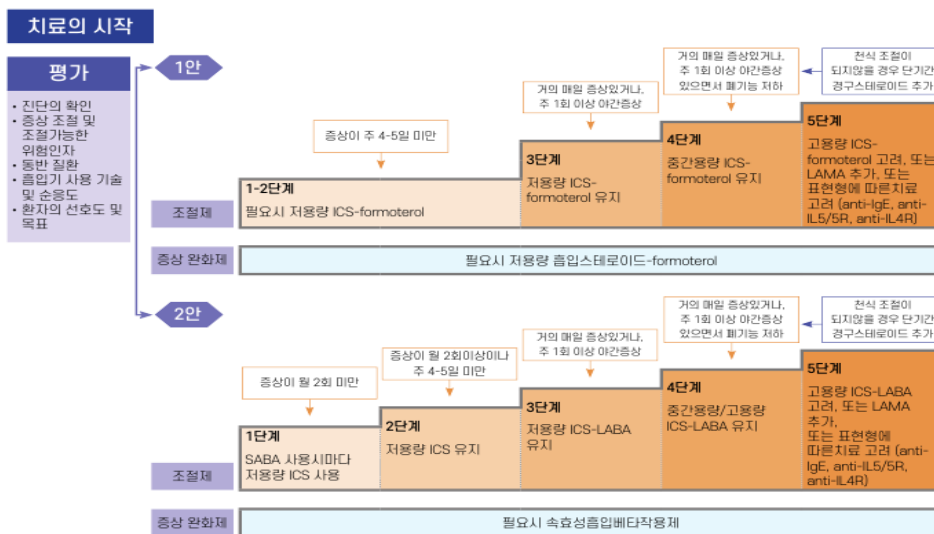


그림 1.3 증상조절과 위험 요인 최소화를 위한 단계별 접근

(출처: 대한결핵 및 천식학회, 2022)

천식 치료의 목표는 적절한 증상조절과 정상적인 활동수준의 유지와 천식에 의한 사망, 급성악화, 지속적인 기류제한, 치료 부작용 발생 위험성의 최소화이다. 장기간의 천식 치료를 위한 약물은 조절제, 증상완화제 등이 고려되며 천식 치료가 시작되면 주기적으로 평가, 치료의 조정, 치료 반응의 검토가 필요하다. 각 환자에게 교정 가능한 위험인자를 치료하고, 조절제는 증상 조절과 급성악화, 기류제한, 약제의 부작용을 최소화하기 위해 단계별로 약물을 조정한다(그림 1.3). 4단계 치료에도 불구하고 천식이 조절되지 않으면, 중증천식 치료를 위해 전문가에게 의뢰할 것을 권고하게 된다. 동반질환을 치료하고 흡입스테로이드 사용법에 문제가 없음에도 불구하고 증상 악화가 지속되는 중증천식 환자의 경우, 전문가를 통해 표현형을 평가한 뒤 IgE치료, 항 IL-5/5R치료, 항 IL-4Ra와 같은 생물학적 제제 치료도 고려해 볼 수 있다(그림 1.4). 비용-효과성을 고려하여 생물학적 제제 이외에 사용할 수 있는 약물을 우선 추가적으로 투여하고, 2형 염증반응을 동반한 중증천식의 경우 혈중호산구수, FeNO 수치, 2형 염증반응과 관련된 동반질환 등을 고려하여 추가치료를 결정한다(대한결핵 및 천식학회, 2022).



그림 1.4 중증천식의 평가 및 관리 알고리즘  
(출처: 대한결핵 및 천식학회, 2022)

### 1.3.6 국내 이용 현황

호기산화질소 측정은 비급여로 사용되고 있어 국내 이용현황을 확인하기는 어렵다. 진료비의 경우, 건강보험심사평가원에서 제공하는 비급여 진료비 정보 현황을 살펴본 결과, 전국단위로 의원급의 평균금액은 55,141원이고, 병원급의 평균금액은 57,048원이다. 전국 전체 평균금액은 56,751원, 중간금액은 56,000원으로 확인되었다(표 1.6).

표 1.6 비교 의료기술의 고시 및 비용 정보

기술명	보험분류번호	보험 EDI코드	급여 여부	상대가치 점수	진료비용원가(원)	
					의원급	병원급
호기산화질소 측정	노672	FZ672	비급여	-	55,141	57,048
호흡기능검사-가.기본폐기능검사 [기류용적폐검사를 하지 않는 경우]	나601가	F6001	급여	171.60	16,060	13,930
나.기류용적폐곡선 [기본폐기능검사 포함]	나601나	F6002	급여	282.75	26,470	22,960
기관지경검사-가.기본기관지경검사	나759가	E7590	급여	1,941.55	181,730	157,650
나.기관지폐포세척술	나759나	E7591	급여	685.06	64,120	55,630
라.경기관지폐생검	나759라	E7593	급여	1,421.45	133,050	115,420
체액-마.호산구수(혈액 외)	누032	D0325	급여	26.34	2,470	2,140
기관지유발시험- (1)비특이적						
(가)만니톨 이용	나7127(1)(가)	E7128	급여	1,070.78	100,230	86,950
(나)메타콜린이용	나7127(1)(나)	E7119	급여	2,530.54	236,860	205,480
(다)기타	나7127(1)(다)	E7129	급여	1,067.50	99,920	86,680
(2)특이적[항원별]	나7127(2)	E7122	급여	2,255.22	211,090	183,120
객담유도채취	나710	E7100	급여	338.08	31,640	27,450
총면역글로불린E						
가.일반면역검사(정량)-간이검사	누743가	D7429	급여	73.93	6,920	6,000
나.정밀면역검사(정량)	누743나	D7430	급여	178.99	16,750	14,530
세포병리검사-가.일반세포검사 -(2)체액 세포병리검사(객담)	나562	C5622	급여	152.93	14,310	12,420
호산구양이온단백농도측정검사	노114	CZ114	비급여	-	119,415	121,771

\*건강보험심사평가원 비급여진료비정보)지역별규모별 금액 비교(2024.12.23. 검색; 전국 평균금액기준)

## 1.4 교과서 및 국내외 임상진료지침

국제천식학회(Global Initiative for Asthma, 2024)에서 발표한 천식관리지침에서는 5세 이하 소아 대상으로 천식 진단 시, 호기산화질소 측정을 널리 사용하지 않고 있으며 현재 주로 연구도구로 남아있다고 소개하였다. 청소년 및 성인 환자에서 호기산화질소 측정의 주요 역할은 치료가 어려운 중증 천식 환자에 적합한 치료 결정을 내리는데 도움을 주는 것이고, 임신부에서 수행한 호기산화질소 측정을 기반으로 한 천식관리법 비교연구에서는 기존 관리법과 비교해 천식 악화증상지표가 감소하지 않았다고 보고하였다.

대한 천식알레르기학회(2017)에서 발간한 호기산화질소 측정 검사 관련 전문가의견서에서는 호기산화질소는 환자가 호소하는 호흡기 증상이 기도 내 알레르기성 염증(또는 호산구성 염증)과 관련된 것인지 평가하거나, 천식 등 알레르기 질환을 진단 또는 이미 천식으로 진단받은 환자에서 증상 원인이나 알레르기성 염증 관련성과 정도를 평가하고, 항염증 치료제를 조정하기 위한 지표로 활용될 수 있다고 하였다.

미국흉부학회(American Thoracic Society, 2021)에서 발표한 호기산화질소(FeNO)를 이용한 천식 치료 가이드라인에서는 치료를 고려 중인 천식 환자의 경우, 일반 치료 단독보다는 일반 치료와 함께 호기산화질소 측정 검사를 함께 시행하는 것이 좋다고 제안하였다(조건부 권고, 낮은 신뢰도).

NICE guideline (2017)에서 호기산화질소 측정 검사는 초기 임상검사 후 천식에 걸릴 확률이 중간 정도로 간주되는 성인과 소아에게 천식 진단을 돕는 옵션으로서 추천한 바 있다. 또한 흡입 코르티코스테로이드를 사용함에도 불구하고 증상이 있는 사람들의 천식 관리를 지원하기 위한 방법 중 하나로 호기산화질소 측정을 권장하였다. 호기산화질소 측정 검사 시, 양성 결과를 위한 cutoff값은 성인에서는 40 ppb 이상, 소아에서는 35 ppb 이상임을 명시하였다.

미국흉부학회 및 유럽 호흡기학회(ATS/ERS, 2011)에서 발표한 천식관련 표준 지침에서는 천식을 확진하기보다는 진단을 보완하는 목적으로 호기산화질소 측정검사를 활용하도록 권고하였다. 호기산화질소가 기도 호산구성 염증 정도를 반영하는 지표이긴 하지만 모든 천식 환자에서 호산구성 염증이 있는 것은 아니기 때문이다.

## 1.5 체계적 문헌고찰 현황

현재까지 출판된 체계적 문헌고찰 문헌을 확인하기 위하여 PubMed 및 구글에서 관련된 문헌을 수기 검색하였으며(검색일 2024. 3. 29.), 관련 체계적 문헌고찰 3편을 확인하였다.

Korevaar 등(2023)의 연구에서는 성인 천식 환자 대상으로 호기산화질소 측정 기반 관리법과 기존 증상 기반 관리법을 비교한 무작위임상시험연구(Randomized controlled trial, RCT) 12편으로 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 호기산화질소 측정을 기반으로 한 천식관리법이 기존 관리법에 비해 천식증상 악화 횟수와 증상 악화율이 낮은 경향을 보이고 천식 조절지표가 약간 향상 되긴 했으나, 이는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 보인다고 하였다(표 1.7).

표 1.7 체계적 문헌고찰 1

저자	연도	국가	제목	선택문헌
Korevaar	2023	네덜란드	Effectiveness of FeNO-guided treatment in adult asthma patients: A systematic review and meta-analysis	RCT 12편
<b>대상환자</b>	성인 천식 환자(2,116명)			
<b>중재기술</b>	FeNO-guided treatment			
<b>비교기술</b>	Usual(Symptom-guided) treatment			
<b>결과지표</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 천식 악화(발작)(연구기간 중 1회 이상, 또는 악화율)</li> <li>- 천식 조절(Asthma Control Questionnaire(ACQ) or Asthma Control Test (ACT))</li> <li>- 삶의 질(Asthma Quality of Life Questionnaire (AQLQ))</li> <li>- 폐기능(Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1) % predicted)</li> <li>- 약물 사용량</li> </ul>			
<b>결과</b>	호기산화질소 측정 기반으로 결정한 관리법은 기존 관리법에 비해 천식증상 악화 횟수(OR=0.61; 95%CI 0.44~0.83; GRADE moderate certainty)와 증상 악화율(RR=0.67; 95%CI 0.54~0.82; moderate certainty)이 낮은 경향을 보이고 천식 조절지표가 약간 향상되었음(MD = -0.10; 95%CI -0.18~-0.02; low certainty). 그러나 이 변화는 임상적으로 중요하지 않은 것으로 보임. 자료의 한계로 심각한 증상 악화, 삶의 질, 약물 사용 등에 대해서는 확인할 수 없었음			
<b>결론</b>	호기산화질소 측정을 기반으로 한 천식 관리는 증상 악화를 줄일 수 있는 가능성이 있긴 하나 임상적으로 천식 결과지표에 중요한 영향을 미치지 않음			

CI, Confidence Interval; OR, Odds Ratio; RR, Relative Risk; MD, Mean Difference

Wang 등(2020)은 18세 미만 소아천식 환자 대상으로 호기산화질소 측정 기반 천식관리법의 효과성을 확인하기 위해 메타분석 및 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 메타분석에는 총 23편의 RCT 연구(2,723명, 중재군 1,360명, 비교군 1,363명)이 포함되었고 비교군에는 임상증상, 폐기능검사, 천식 가이드라인에서 사용한 그룹이 포함되었다. 호기산화질소 측정 기반 천식관리법은 기존 관리법에 비해 천식 악화증상을 감소시키는데 부분적으로 도움이 되는 것으로 보고하였다(표 1.8)

표 1.8 체계적 문헌고찰 2

저자	연도	국가	제목	선택문헌
Wang	2020	중국	Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis	RCT 23편
<b>대상환자</b>	소아천식 환자(2,723명)			
<b>중재기술</b>	FENO-guided asthma management			
<b>비교기술</b>	non FENO-guided asthma management(clinical symptoms, spirometry, and asthma guidelines)			
<b>결과지표</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-일차지표: 천식 악화 발생 지표(경구스테로이드 필요한 환자, 천식 관련 입원, 천식 관련 응급 내원, 천식 증상 악화 횟수), 흡입 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS) 사용량</li> <li>-이차지표: 천식 증상(Asthma Control Test [ACT], Children ACT, or Asthma Severity Score [ASS]), 삶의 질(the Pediatric Asthma-Related Quality of Life Questionnaire), SABA(short-acting beta2-agonists) 사용 시기</li> </ul>			
<b>결과</b>	호기산화질소 기반 천식관리법은 천식 악화증상이 있는 소아환자 수(RR 0.73; 95% CI 0.63-0.84; P <			

	.0001)와 악화 횟수(SMD -1.57; 95%CI -2.25~-0.88; P< .0001)를 감소시키는데 도움이 됨. 게다가 예상 강제 호기량을 향상시켰으며(WMD 3.67, 95% CI: 0.91-6.43, P = .009) 일일 흡입 코르티코스테로이드(ICS) 용량 증가와도 관련이 있는 것으로 나타남(WMD 64.17 $\mu$ g; 95% CI: 53.59-74.75; P < .00001)
<b>결론</b>	호기산화질소를 기반으로 한 천식관리법은 흡기 코르티코스테로이드 사용과 함께 소아천식의 증상을 부분적으로 개선할 수 있음

CI, Confidence Interval; RR, Risk ratio; SMD, Standardized Mean Difference; WMD, Weighted Mean Difference

Sano 등(2018)은 성인 천식 환자 진단을 위한 호기산화질소 측정검사를 포함한 여러 정량검사들의 진단정확도를 확인하였다. 참고표준검사가 불완전하여 다양한 참고표준을 보정하기 위해 베이지안 계층적 모델(Bayesian hierarchical model)로 분석을 수행하였다. 총 16편의 연구를 통해 폐기능검사, 기도 과민성 검사와 비교하였다. 폐기능 검사의 민감도와 특이도는 0.39 (95% CI 0.18-0.66), 0.95 (95% CI 0.86-1.00)이고, 기도 과민성 검사의 민감도와 특이도는 0.86 (95% CI 0.61-1.00), 0.95 (95% CI 0.77-1.00), 호기산화질소 측정검사의 민감도와 특이도는 0.65 (95% CI 0.53-0.77), 0.83 (95% CI 0.75-0.90)이었다. 성인 천식 진단에 대한 표준검사가 없는 현재, 폐기능 검사와 기도 과민성 검사는 천식 양성진단에 적합하고, 기도 과민성 검사는 진단 배제에 우수하고 검사마다 특성이 다르기 때문에 의료기관의 역량, 환자의 상태 등 상황에 따라 선택해야 한다고 언급하였다.

표 1.9 체계적 문헌고찰 3

저자	연도	국가	제목	선택문헌
Sano	2018	일본	Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis	RCT 16편
<b>대상환자</b>	성인 천식 환자			
<b>중재기술</b>	호기산화질소 측정			
<b>비교기술</b>	폐기능 검사(AR), 기도 과민성 검사(AHR)			
<b>결과지표</b>	진단정확도(민감도, 특이도 등)			
<b>결과</b>	-폐기능 검사의 민감도와 특이도는 0.39 (95% CI 0.18-0.66), 0.95 (95% CI 0.86-1.00) -기도 과민성 검사의 민감도와 특이도는 0.86 (95% CI 0.61-1.00), 0.95 (95% CI 0.77-1.00) -호기산화질소 측정검사의 민감도와 특이도는 0.65 (95% CI 0.53-0.77), 0.83 (95% CI 0.75-0.90)			
<b>결론</b>	AR과 AHR은 양성진단에 적합하고, AHR은 진단 배제에 우수함. 검사마다 특성이 다르기 때문에 의료기관의 역량, 환자의 상태 등 상황에 따라 선택해야 함			

CI, Confidence Interval; AR, Airway Reversibility; AHR, Airway Hyperresponsiveness

## 1.6 기존 의료기술평가

호기산화질소 측정 관련 국외 의료기술평가 보고서 2건을 확인하였다.

2017년 AHRQ에서는 천식의 진단, 치료 및 모니터링에서 호기산화질소 측정의 역할을 평가하였다. 호기산화질소는 스테로이드 사용 경험이 없는 천식 환자, 5세~18세 사이의 아동, 비흡연자에서 다른 환자보다 더 정확하게 천식을 진단하며, 호기산화질소 측정 결과로 어떤 환자가 흡입 코르티코스테로이드 치료에 반응할지 예측할 수 있다고 보고하였다. 또한 천식 증상 관리를 위해 약물 적정 용량, 치료 모니터링 등 장기적인 관리에 호기산화질소 결과를 사용하는 것은 천식 증상의 악화 빈도를 줄일 수 있으며 0~4세 사이의 소아에서 천식 진단 판단 및 예측하기 위한 근거는 아직 불충분하다고 언급하였다.

2015년 NHS에서는 천식의 진단과 관리를 위한 호기산화질소 측정검사의 진단정확도, 임상적 효과성, 비용효과성에 대해 평가하여 의료기술평가 보고서를 발간하였다. 27편을 신속검토한 결과, 진단정확도는 대상자의 특성(연령, 흡연여부 등)별로 다양하게 보고되었고, 다른 검사와 호기산화질소 측정검사를 함께 사용하였을 때, 약간 변화하는 수준이었다.

천식 진단 시 기존 검사 대비 진단검사 옵션으로서의 비용효과성을 평가한 결과, 여러 천식 진단 방법과 비교해 QALY 차이는 매우 작을 것으로 예상하였다. 그 중 메타폴린 기관지반응검사가 가장 높은 QALY 향상을 보이긴 했으나 비용대비 효과성은 매우 낮은 것으로 평가되었다.

천식 관리 시 모니터링 용도로서 호기산화질소 측정 검사의 비용효과성의 경우, 소아천식 환자에서는 기존 조절법에 NObreath 기기를 이용한 FeNO 기반 모니터링을 추가하면 질보정생존년수(quality-adjusted life year, QALY) 당 약 £45,200의 비용이 발생할 것으로 예상하였고, 성인 천식 환자에서는 같은 조건에서 QALY 당 약 £2,100로 예상하였다.

국내에서 실시한 신의료기술평가는 2013년에 수행되어 안전성 및 유효성의 근거가 있는 기술로 평가받았다(권고등급C). 해당 평가의 요약내용은 <표 1.10>과 같다.

표 1.10 신의료기술평가 결과 요약

제목		호기산화질소 측정
발행연도	한국(2013)	
평가목적	호기산화질소 측정 검사의 안전성 및 유효성 평가	
평가방법 (PICO설정)	1) 대상환자: 천식 환자 2) 중재검사: 호기산화질소 측정(FeNO) 3) 비교검사 - 호산구성 기도 염증을 반영하는 검사 • 총 호산구수 검사 ((유도)객담검사, 기관지폐포세척술, 기관지생검, 혈액검사로 얻은 샘플 검체 이용) • 면역글로불린(Ig)E 검사 • 호산구양이온단백(Eosinophil Cationic Protein, ECP) 검사 4) 의료결과 - 안전성 - 효과성 • 비교검사와의 상관관계	

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 항염증제 치료 전 반응성 예측</li> <li>• 항염증제 치료 중 염증 정도의 변화 관찰</li> <li>• 검사의 편의성</li> </ul>
<b>선택문헌</b>	총 21편(무작위 임상시험연구 7편, 진단법 평가연구 14편)
<b>평가 결과</b>	<p>- 안전성 결과: 호기산화질소 측정은 천식 환자를 대상으로 호기 시 기관지 상피 세포에서 생성되는 산화질소의 농도를 측정해 비침습적으로 기도의 염증 정도를 파악하기 위한 검사 방법으로 검사 시 환자에게 직접적인 위해를 가하지 않아 동 검사의 안전성은 문제가 없는 것으로 평가함</p> <p>- 효과성 결과:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 호기산화질소 측정과 호산구성 기도 염증을 반영하는 기존검사(말초혈액 총 호산구수 측정, 유도객담 내 호산구수 측정, 혈청 내 IgE 측정, 호산구양이온단백검사, 기관지세척액 내 호산구수 측정, 기관지생검 후 점막세포수 측정)와의 상관관계는 r값 0.15~0.78로 통계적으로 유의한 것으로 보고됨</li> <li>• 호기산화질소 측정의 항염증제 치료 중 염증 정도의 변화 관찰은 약물조절방법에 따른 치료실패율, Hazard ratio, (무)증상기간, 천식 악화 횟수, 약물사용량을 모니터링 방법(호기산화질소 측정과 다른 모니터링 방법(symptom based, guideline based))에 따라 비교한 결과 통계적 유의성은 없으나 호기산화질소 측정을 실시한 군에서 약물조절이 보다 효과적으로 이루어진 경향성을 보이는 것으로 보고됨</li> </ul> <p>- 소위원회에서는 호기산화질소 측정의 항염증제 치료 전 반응성 예측은 보고한 문헌이 없었으나 ATS 가이드라인에 따르면 동 검사는 천식 환자의 코르티코스테로이드 감수성 예측에 활용하도록 권고하고 있으며 검사 결과값에 따른 약물 감수성 지표가 제시되어 있으므로 항염증제 치료 전 반응성 예측을 위해 호기산화질소 측정을 시행하는 것은 임상적으로 유용성이 있다는 의견이었음 또한 호기산화질소 측정 검사의 편의성에 대하여 보고하고 있는 문헌은 없었으나 기존에 기도 염증 정도를 파악하기 위해 사용하였던 유도객담검사보다 검사방법이 쉽고 환자의 부담이 덜하여 특히 소아환자에서 유용하게 활용될 수 있으며, 비침습적으로 시행 가능하기 때문에 기존의 검사들보다 편의성이 있다는 의견이었음</p>
<b>심의 결과</b>	호기산화질소 측정은 천식 환자에서 비침습적인 방법으로 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위한 검사로서 안전성 및 유효성의 근거가 있는 검사라고 평가하였음(권고등급 C)

## 2. 평가목적

본 평가의 목적은 천식 환자에서 호기산화질소 측정이 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하는 데 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

## 1. 체계적 문헌고찰

### 1.1 개요

호기산화질소 측정의 안전성 및 효과성을 평가하기 위하여 체계적 문헌고찰을 수행하였다. 자세한 평가방법은 아래와 같으며, 모든 평가방법은 평가목적에 고려하여 ‘호기산화질소 측정 소위원회(이하 ‘소위원회’라 한다)’의 논의를 거쳐 확정하였다.

소위원회에서는 성인 천식 환자에서 호기산화질소 측정은 진단 보조검사로서의 유용성이 이미 확립되어 있으나, 소아천식 환자에서는 진단정확도의 확인이 필요하다는 의견에 따라 소아천식 환자에 한해서만 진단정확도를 확인하기로 결정하였다. 약제 및 치료반응 모니터링에 대해서는 소아와 성인을 모두 포함하되 결과는 구분하여 확인하기로 하였다. 따라서 소아와 성인 천식 환자에서 호기산화질소 측정의 중요성과 활용도가 서로 다르므로, 대상자별 핵심질문과 PICOTS-SD를 구분하여 평가하기로 하였다.

### 1.2 핵심질문

체계적 문헌고찰은 다음의 핵심질문을 기반으로 PICOTS-SD, 문헌검색 및 선정 등의 과정을 수행하였다.

- 소아천식 환자에서 ‘호기산화질소 측정’은 천식 진단을 보조하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?
- 천식 환자(소아, 성인)에서 ‘호기산화질소 측정’은 약제 및 치료반응을 모니터링하는데 임상적으로 안전하고 효과적인가?

문헌 검색에 사용된 검색어는 PICOTS-SD 초안을 작성한 후, 소위원회 검토를 통해 확정하였다(표 2.1).

표 2.1 PICOTS-SD 세부 내용

구분		세부내용
Patients (대상 환자)	소아천식 환자	천식 환자(소아, 성인 모두 포함)
Intervention(중재기술)	호기산화질소 측정(기반 조절법)	
Comparators(비교기술)	-호산구수(혈액, 객담) -기관지유발검사	-[치료반응 모니터링] 증상 및 가이드라인 기반 조절법 -[약제 반응] 호산구수(혈액, 객담), 기관지유발검사(소아만 해당)
Reference standard (참고표준)	-메타콜린 기관지유발검사, 기관지 생검, 임상진단 등	-
Outcomes (결과변수)	안전성	-검사 관련 부작용 및 이상반응
	효과성	-진단정확도 -비교검사와의 상관관계
Time (추적관찰기간)	제한없음	-증상악화 관련 -의료이용 관련 -삶의 질
Setting (임상 세팅)	제한없음	
Study designs (연구유형)	진단법평가연구, 비교연구	무작위배정 임상시험 연구(RCT)

## 1.3 연구검색

### 1.3.1 국외

국외 연구검색은 3개의 핵심 전자 데이터베이스인 Ovid-Medline, Ovid-EMBASE, EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials를 이용하였다(표 2.2). 검색어는 Ovid-Medline에서 사용된 검색어를 기본으로 각 자료원의 특성에 맞게 수정하였으며 MeSH term, 논리연산자, 절단검색 등의 검색기능을 적절히 활용하였다. 구체적인 검색전략 및 검색결과는 [부록 3]에 제시하였다.

표 2.2 국외 전자 데이터베이스

국외 연구 검색원	URL 주소
Ovid MEDLINE (R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE (R)	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
Ovid EMBASE	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>
EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials	<a href="http://ovidsp.tx.ovid.com">http://ovidsp.tx.ovid.com</a>

### 1.3.2 국내

국내 연구검색은 3개의 핵심 전자 데이터베이스인 KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스(KMbase), 한국교육학술정보원(RISS)을 이용하였다. 검색전략은 국외 검색 시 사용한 검색전략을 기본으로 하되 논리연산자, 절단검색 등이 지원되지 않는 데이터베이스의 경우 이를 적절히 수정, 간소화하여 사용하였으

며 각 데이터베이스의 특성에 맞추어 아래의 3개 검색엔진을 이용하여 수행하였다(표 2.3).

표 2.3 국내 전자 데이터베이스

국내 연구 검색원	URL 주소
KoreaMed	http://www.koreamed.org/
한국의학논문데이터베이스(KMBASE)	http://kmbase.medic.or.kr/
한국교육학술정보원(RISS)	http://www.riss.kr/

### 1.3.3 검색 기간 및 출판 언어

연도를 제한하지 않고 검색을 수행하였으며, 한국어 및 영어로 출판된 연구로 제한하여 확인하였다.

## 1.4 연구선정

연구선택은 검색된 모든 문헌들에 대해 두 명의 평가자가 독립적으로 수행하였다. 1차 선택·배제 과정에서는 제목과 초록을 검토하여 본 평가의 주제와 관련성이 없다고 판단되는 연구는 배제하고, 2차 선택·배제 과정에서는 초록에서 명확하지 않은 연구의 전문을 검토하여 사전에 정한 연구 선정기준에 맞는 연구를 선택하였다. 의견이 불일치한 경우 평가자 간 합의 및 소위원회 회의를 통해 일치된 결과를 도출하였다. 구체적인 연구의 선택 및 배제 기준은 <표 2.4>와 같다.

표 2.4 연구의 선택 및 배제 기준

선택기준(inclusion criteria)	배제기준(exclusion criteria)
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 천식(의심) 환자를 대상으로 한 연구</li> <li>- 호기산화질소 측정을 시행한 연구</li> <li>- 적절한 의료결과가 하나 이상 보고된 연구</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 인간 대상 연구가 아닌 경우(동물연구 또는 전임상연구)</li> <li>- 원저가 아닌 연구(총설, letter, comment 등)</li> <li>- 한국어 또는 영어로 출판되지 않은 문헌</li> <li>- 회색문헌(초록만 발표된 연구, 학위논문, 기관보고서 등 peer-review를 거치지 않은 경우)</li> <li>- 원문 확보 불가</li> <li>- 중복 출판된 문헌: 대상자가 중복되고, 보고된 결과지표도 동일한 연구</li> <li>- 다른 시술 결과가 혼합되어 호기산화질소 측정검사의 결과만을 구별하기 어려운 문헌</li> <li>- 증례 보고</li> </ul>

## 1.5 비뚤림위험 평가

무작위배정 임상시험 연구(RCT)의 비뚤림위험 평가는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 사용하여 두 명 이상의 평가자가 독립적으로 시행하였다(Higgins et al., 2011). 무작위배정 임상시험 연구에 사용되는

Cochrane의 Risk of Bias는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 7개 문항 중 ‘other bias’ 영역은 연구비 지원 관련 영역으로 설정하였다. 각 문항에 대해 ‘low/high/unclear’의 3가지 형태로 평가하였고, Risk of Bias 평가결과 ‘low’이면 비뚤림위험이 적은 것으로 판단하였다.

진단법평가연구의 비뚤림위험 평가는 Quality assessment of diagnostic accuracy studies-2 (QUADAS-2)을 사용하여 2명의 검토자가 독립적으로 시행하고 의견 불일치 시 논의를 통해 조정하였다. QUADAS-2는 총 7개 문항으로 이루어졌으며, 각 문항에 대해 ‘low/high/unclear’의 3가지 형태로 평가되며 비뚤림위험 평가결과 ‘low’이면 비뚤림위험이 낮은 것으로, ‘high’이면 비뚤림위험이 높은 것으로, ‘unclear’이면 비뚤림위험이 명확하지 않은 것으로 판단한다. 문항은 환자 선택에 있어 연속적 표본을 사용했는지 혹은 환자 대조군 설계를 피하였는지, 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는지, 참고표준검사는 질병 상태를 정확히 구분할 수 있는지 등을 포함하여 비뚤림위험 및 적용성에 대한 우려를 구분하여 평가하였다.

비뚤림위험 평가 도구의 구체적인 평가항목은 [부록 4]에 제시하였다.

## 1.6 자료추출

사전에 정해진 자료추출 서식을 활용하여 두 명의 평가자가 독립적으로 자료추출을 수행하였다. 한 명의 평가자가 우선적으로 자료추출 양식에 따라 연구를 정리한 후 다른 한 명의 평가자가 추출된 결과를 독립적으로 검토하고, 검토과정에서 의견 불일치가 있을 경우 평가자 간 합의를 통해 일치된 결과를 도출하였다.

자료추출양식은 검토자가 초안을 작성한 후 소위원회를 통하여 최종 확정하였다. 주요 자료추출 내용에는 연구설계, 연구대상, 수행기술, 안전성 결과, 효과성 결과 등이 포함되었다.

## 1.7 자료합성

자료분석은 양적 분석(quantitative analysis)이 가능할 경우 양적 분석(메타분석)을 수행하며, 불가능할 경우 질적 검토(qualitative review) 방법을 적용하였다. 본 평가에서는 메타분석이 불가능하여 질적 검토를 중심으로 결과를 정리하였다.

## 2. 권고등급 결정

의료기술재평가위원회는 소위원회의 검토 의견을 고려하여 최종 심의를 진행한 후 아래와 같은 권고등급 체계에 따라 최종 권고등급을 결정하였다.

표 2.5 권고등급 체계 및 정의

권고등급	설명
권고함 (Recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 충분하고, 이를 종합적으로 검토한 결과 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고함
약하게 권고함 (Weakly recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거가 비교기술 대비 상대적으로 약하거나 유사하여, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 제한적 사용을 권고함
권고하지 않음 (Not recommended)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성과 효과성 등의 근거를 종합적으로 검토한 결과, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용을 권고하지 않음
권고보류 (Deferred recommendation)	평가대상 의료기술의 임상적 안전성 또는 효과성 등에 대한 근거가 충분하지 않아, 현재 임상 상황에서 해당 의료기술의 사용에 대한 권고등급을 결정할 수 없음 ※ 근거가 불충분한 사유로는 연구 결과의 질적·양적 부족 문제 등이 있으며, 추가연구나 데이터가 필요한 부분에 대해 별도 명시할 수 있음

### 1. 연구선정 결과

#### 1.1 연구선정 개요

평가주제와 관련된 연구를 찾기 위해 국내외 전자데이터베이스를 사용하여 검색된 문헌은 총 18,586편이었으며 각 데이터베이스에서 중복 제거 후 남은 문헌 12,466편을 대상으로 제목 및 초록을 검토하여 평가주제와 연관 있는 483편의 문헌을 1차적으로 선별하였다. 이에 대해 원문을 검토한 후 연구선택 기준에 따른 선택과정을 거쳐 총 48편의 연구를 선정하였다. 본 평가의 최종 연구선정 흐름도는 배제사유를 포함하여 <그림 3.1>에 자세히 기술하였으며, 최종 선택연구 목록은 출판연도 순으로 [부록 5]에 자세히 기술하였다. 본 과정에서 배제된 문헌은 [별첨2]에 기술하였다.

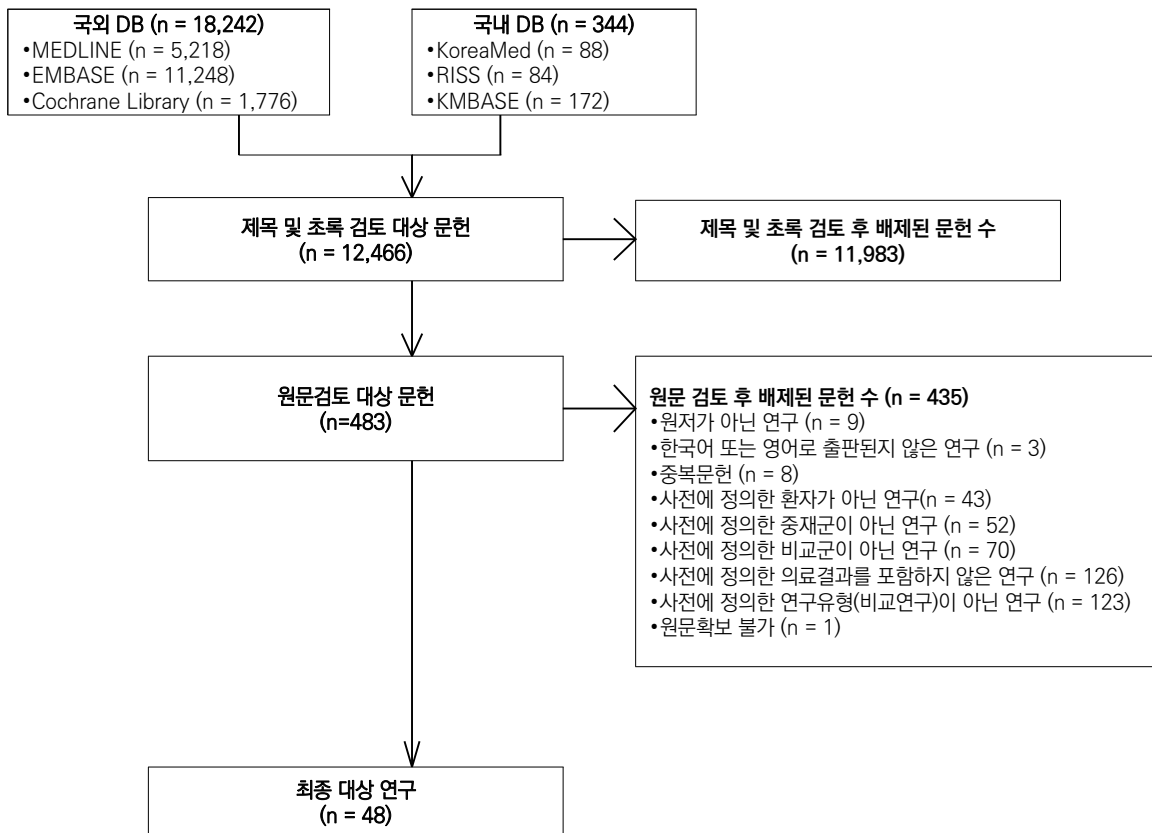


그림 3.1 연구선정 흐름도

## 1.2 선택연구특성

최종 선택된 연구는 총 48편이며, 소아천식에서 진단보조 관련 연구 32편, 천식(소아 및 성인)환자에서 약제 및 치료반응 모니터링 관련 연구 17편이었다.

소아천식에서 진단보조 결과를 확인하기 위해 일차지표를 진단정확도, 이차지표를 비교검사와의 상관성으로 설정하여 확인하였다. 비교검사별로 연구 현황을 살펴보면, 진단정확도를 보고한 연구에서 메타콜린기관지유발검사와 비교한 연구 3편, 객담 내 호산구수와 비교한 연구 2편, 혈액 호산구수와 비교한 연구 1편, 참고표준과의 비교 결과만으로 보고한 연구 8편이었다. 비교검사와의 상관성을 보고한 연구에서는 메타콜린기관지유발검사와 비교한 연구 10편, 혈액 호산구수와 비교한 연구 9편, 객담 내 호산구수와 비교한 연구 5편이었다. 선택연구의 특성은 <표 3.1>과 같다.

천식에서 약제 및 치료반응의 모니터링 결과의 경우, 치료반응 모니터링(14편)과 약제 반응(3편) 결과를 구분하여 확인하였다. 치료반응 모니터링 관련 연구는 18세 기준으로 소아와 성인을 구분하여 확인하였고, 모든 연구의 비교군은 증상 또는 가이드라인을 기반으로 치료법을 조절하는 방법(기존 조절법)이었다. 또한 호기산화질소 측정을 기반으로 한 방법과 기존 조절법을 단독으로 비교한 연구가 5편(소아 3편, 성인 2편), 기존 조절법에 호기산화질소 측정법을 추가해 병용 방법과 기존조절법을 비교한 연구 9편(소아 5편, 성인 4편)이 확인되었다. 약제(생물학적 제제) 반응 관련 연구는 소아와 성인 구분 없이 12세 이상 천식 환자가 포함되었고, 비교군은 혈액 호산구수 검사였다. 선택연구의 특성은 <표 3.2>, <표 3.3>과 같다.

표 3.1 [소아천식] 결과지표별 선택연구의 특성(출판연도순)

No.	제1저자	출판 연도	연구 설계	대상 질환	연령	중재검사	비교검사	참고표준	결과지표
<b>진단정확도</b>									
1	Baranski	2024	진단법 평가연구	호흡기증상 및 천식의심	6-7세	FeNO	-	8년 후 추적관찰 결과(ISAAC)	SP, SN, PPV, NPV, AUC
2	Baranski	2022	진단법 평가연구	초등학생 대상	6-10세	FeNO	-	임상진단(폐기능검사, ISAAC 설문 결과)	SN, SP, PPV, NPV, AUROC
3	Jang	2020	진단법 평가연구	천식, 알러지성 비염	5-18세	FeNO	-	메타콜린기관지유발 검사	SN, SP, PPV, NPV
4	de Jong	2020	진단법 평가연구	천식의심	5-17세	FeNO	-	임상진단(병력기록, 관련 임상검)	SN, SP, PPV, NPV, AUC
5	Eom	2020	진단법 평가연구	다양한 호흡기증상	8-16세	FeNO	-	임상진단(병력기록, 임상검사, 알러지 검사, 기관지확장제 가역성 검사, 폐기능검사)	SN, SP, PPV, NPV, AUC
6	Zhu	2019	진단법 평가연구	천식	8.03±2.1세	FeNO	-	폐기능 지표, FeNO	SN, SP, AUC
7	de Jong	2019	진단법 평가연구	천식	6~16세	FeNO	기관지유발검사 (메타콜린)	임상진단(병력기록, 임상검사, 폐기능검사, 기관지확장제 가역성 검사, 기관지유발검사)	SN, SP, PPV, NPV
8	Rydell	2019	진단법 평가연구	천식의심	5-18세	FeNO	호산구수(혈액)	기관지유발검사(메타콜린)	SN, SP, AUC
9	Zhou	2018	진단법 평가연구	기침이형천식(일부 아토피 증상)	6~14세	FeNO	호산구수(객담), 기관지유발검사(메타콜린)	기관지 확장제 반응검사, 흡입 스테로이드 치료 반응결과	SN, SP, PPV, NPV, AUC
10	Park	2017	진단법 평가연구	아토피성 천식	8~16세	FeNO	-	폐기능지표	SN, SP, PPV, NPV
11	Yoon	2016	진단법 평가연구	만성 호흡기 증상	7.8±1.4세	FeNO	기관지유발검사 (메타콜린)	폐기능검사, 기관지유발검사 (메타콜린 및 AMP), 호산구분율, IgE검사 후 3개월 추적관찰결과	SN, SP, AUC

No.	제1저자	출판 연도	연구 설계	대상 질환	연령	중재검사	비교검사	참고표준	결과지표
12	Woo	2012	진단법 평가연구	천식	8~16세	FeNO	-	관련 증상, 병력 기록	SN, SP, PPV, NPV
13	Sachs-Olsen	2010	진단법 평가연구	천식 및 알러지	10세	FeNO	-	임상진단	SP, PPV, NPV, AUC
14	Sivan	2009	진단법 평가연구	천식의심	12~18세	FeNO	호산구수(객담)	기존 참고표준(폐기능검사, FeNO, 호산구수)	SN, SP, PPV, NPV
<b>비교검사와의 상관성</b>									
1	Jang	2020	비교연구	천식, 알러지성 비염	5~18세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성
2	Zhou	2018	진단법 평가연구	기침이형천식(일부 아토피 증상)	6~14세	FeNO	호산구수(객담, 혈액), 기관지 유발검사(메타콜린)	-	상관성
3	Li	2017	비교연구	천명(wheezing) 반복증상	1~4세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성
4	Nguyen-T hi-Bich	2016	비교연구	조절되지 않는 천식	6~17세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성
5	Shim	2015	비교연구	아토피 천식	5~15세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
6	Park	2015	비교연구	아토피 천식	8~16세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
7	Yoon	2013	비교연구	아토피천식	8~15세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
8	Seo	2012	비교연구	천식	9.5±2.3세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린), 호산구수(혈액)	-	상관성
9	Lee	2011	비교연구	천식	10.2±2.8세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린), 호산구수(객담)	-	상관성
10	Choi	2009	비교연구	천식	8.1±2.7세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
11	Zetterquist	2008	비교연구	알러지성 천식	6~17세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린), 호산구수(혈액)	-	상관성
12	Ko	2008	비교연구	천식	6.1±2.5세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성

No.	제1저자	출판 연도	연구 설계	대상 질환	연령	중재검사	비교검사	참고표준	결과지표
13	Giudice	2004	비교연구	아토피성 천식	7.2-14.4세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
14	Strunk	2003	RCT	천식	6~18세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성
15	Sacco	2003	비교연구	아토피성 천식	10.98±2.95세	FeNO	호산구수(혈액)	-	상관성
16	Wilson	2001	비교연구	천식	6-19세	FeNO	호산구수(객담)	-	상관성
17	Piacentini	2000	비교연구	경증~중등도 천식	6-13세	FeNO	기관지유발검사(메타콜린)	-	상관성
18	Piacentini	1999	비교연구	경증~중등도 천식	6-13세	FeNO	호산구수(객담)	-	상관성
19	Mattes	1999	비교연구	천식	6±16세	FeNO	호산구수(객담)	-	상관성

SN, Sensitivity; SP, Specificity; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; AUROC, Area Under Receiver Operating Characteristic curve; AMP, adenosine-5'-monophosphate; FeNO, Fractional exhaled Nitric Oxide; IgE, immunoglobulin E

표 3.2 [천식-치료반응 모니터링] 선택연구의 특성(출판연도순)

No.	제1저자	출판연도	연구유형	연령	대상자 질환	중재기술	비교기술	효과성 결과지표	비고
<b>소아천식</b>									
1	Morphew	2019	RCT	7-18세	고위험 천식	가이드라인 기반 +FeNO 기반 조절법	가이드라인 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
2	Turner	2019	RCT	6-16세	천식	증상 기반 +FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
3	Petsky	2015	RCT	4세 이상	천식	FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
4	Peirsman	2014	RCT	5-14세	천식	FeNO 기반 조절법	GINA 가이드라인 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
5	Pike	2013	RCT	6-17세	중등도~중증 천식	FeNO 기반 조절법	표준 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
6	Carraro de Jongste	2009	RCT	6-18세	경증~중등도 천식	증상 기반+FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
7	Fritsch	2006	RCT	6-18 세	천식	증상 기반+ FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
8	Pijnenburg	2005	RCT	6-18세	천식	증상 기반+FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
<b>성인천식</b>									
1	Boer	2020	RCT	18~50세	천식	기존 조절법 +FeNO 기반 조절법	기존 조절법 (천식조절점수)	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
2	Truong-Thanh	2020	RCT	18세~	조절되지 않은 천식	GINA 가이드라인+ FeNO 기반 조절법	GINA 가이드라인 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
3	Bernholm	2018	RCT	18세 이상	천식	FeNO 기반 조절법	증상 기반 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표	
4	Honkoop	2015	RCT	18~50세	천식	FeNO 기반 조절법	기존 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
5	Syk	2013	RCT	18-64세	아토피성 천식	기존 조절법 +FeNO 기반 조절법	기존 조절법	• 증상악화 지표, 의료이용 관련 지표, 삶의 질	
6	Shaw	2007	RCT	18세 이상	천식	기존 조절법 +FeNO 기반 조절법	기존 조절법(BTS 가이드라인 기반)	• 증상악화 지표	

FeNO, Fractional exhaled Nitric Oxide; GINA, Global Initiative for Asthma; BTS, British Thoracic Society

표 3.3 [천식-약제 반응성] 선택문헌의 특성(출판연도순)

제1저자	출판 연도	연구 유형	연령	대상자 질환	중재기술	비교기술	효과성 결과지표	RCT NO.	비고
Corren	2023	RCT	18~75세 12~80세	중증, 조절되지 않는 천식	FeNO	호산구수(혈액)	●증상악화 지표(천식악화 발생률(연), 입원 또는 응급실 방문과 관련된 천식악화 발생률(연))	NCT 02054130 (PATHWAY) NCT 03347279 (NAVIGATOR)	Tezepelumab (항 TSLP)
Castro	2018	RCT	12세 이상	중등도-중증 천식	FeNO	호산구수(혈액)	●증상악화 지표(심각한 천식악화 위험)	LIBERTY ASTHMA QUEST (NCT02414854)	Dupilumab (항IL-4 수용체 항체)
Hanania	2013	RCT	12-75세	알러지성 천식	FeNo	호산구수(혈액)	●증상악화 지표(평균 천식악화 발생 감소율, 전체 천식증상점수)	EXTRA(NCT00314574)	Omalizumab (IgE 항체)

FeNO, Fractional exhaled Nitric Oxide; TSLP, Thymic Stromal Lymphopoietin; IL, Interleukin; IgE, Immunoglobulin E

### 1.3 비뚤림위험 평가

비뚤림위험 평가는 평가가 가능한 연구들을 대상으로 수행하였다. 소아천식에서의 진단정확도를 보고한 14편의 진단법 평가연구에 대해서는 Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-2 (QUADAS-2)를, 천식에서의 치료반응 모니터링 결과를 보고한 14편의 무작위배정 임상시험 연구에 대해서는 Cochrane의 Risk of Bias (RoB)를 이용하여 평가하였다.

#### 1.3.1 소아천식에서의 진단정확도 - 진단법 평가연구

진단법 평가연구 14편에 대해 QUADAS-2를 이용하여 평가하였다. 환자선택 영역에서 연속적 표본 또는 무작위 표본인지 불명확한 경우는 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였고, 중재검사 영역에서는 임계치가 사전에 명시되지 않은 경우, 참고표준 검사 결과에 대한 맹검에 대해 언급이 명확하지 않은 경우를 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 참고표준검사 영역에서는 임상기준을 근거로 판단되면 비뚤림위험 ‘낮음’으로 평가하였고, 진단하는 과정에서 눈가림이 되지 않아 중재검사 결과에 대한 정보없이 해석되었는지에 대한 판단이 확실하지 않은 연구들에 대해서 비뚤림위험 ‘불확실’로 평가하였다. 연구진행 및 시점 영역에서는 중재검사와 참고표준검사 간 시간 간격이 6개월 이상 초과할 경우 등 비뚤림위험을 높일만한 가능성이 있는 경우 비뚤림위험 ‘높음’로 평가하였다.

적용성에 대한 우려는 환자선택 영역에서 대부분 연구세팅의 상황과 임상상황이 상이하지 않다고 판단하여 모두 ‘낮음’으로 평가하였으며, 중재검사 영역과 참고표준검사 영역에서는 연구세팅의 상황과 임상상황이 상이할 가능성이 있는 일부 연구를 제외하고 모두 적용성에 대한 우려가 ‘낮음’으로 평가되었다. 이를 종합하여 대부분의 연구에서 비뚤림위험이 낮은 것으로 판단하였다.

비뚤림위험 평가결과(그림 3.2, 그림 3.3), 대체로 비뚤림위험이 낮음이지만 환자선택, 중재검사 영역에서 ‘불확실’이 각 21.4%, 28.6%이고 참고표준검사 영역에서 임상기준에 따른 진단 또는 언급이 명확하지 않아 ‘불확실’이 50.0%, 연구진행과 시점 영역에서 비뚤림위험 ‘높음’이 14.3%였다.

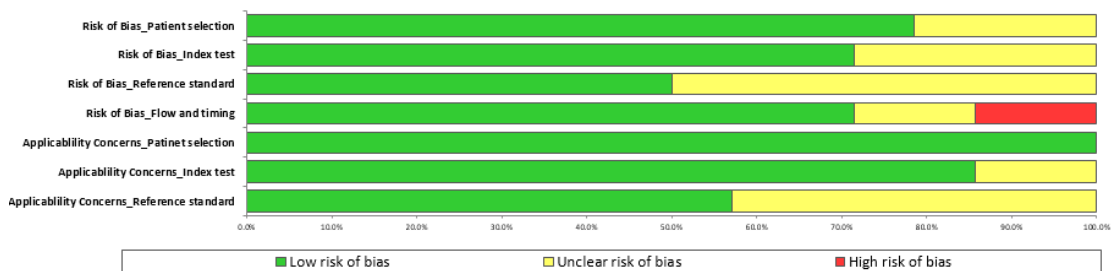


그림 3.2 비뚤림위험 그래프(진단법 평가연구)

Author (year)	Risk of Bias				Applicability Concerns		
	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Patinet selection	Index test	Reference standard
Baranski(2024)	✔	✔	!	✘	✔	✔	!
Baranski(2022)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Jang(2020)	!	✔	✔	✔	✔	✔	✔
C.M. de Jong(2020)	✔	✔	✔	✔	✔	✔	✔
Eom(2020)	✔	✔	✔	✘	✔	✔	✔
Zhu(2019)	✔	✔	!	!	✔	✔	!
C.M. de Jong(2019)	✔	✔	!	✔	✔	✔	✔
Rydell(2019)	✔	✔	!	!	✔	✔	!
Zhou(2018)	✔	!	✔	✔	✔	✔	✔
Park(2017)	!	✔	!	✔	✔	✔	!
Yoon(2016)	✔	!	!	✔	✔	!	!
Woo(2012)	✔	✔	!	✔	✔	✔	!
Sachs-Olsen(2010)	!	!	✔	✔	✔	!	✔
Sivan(2009)	✔	!	✔	✔	✔	✔	✔

✔ 낮음      ! 불확실      ✘ 높음

그림 3.3 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약(진단법 평가연구)

### 1.3.2 천식에서의 치료반응 모니터링

무작위배정 임상시험연구 14편에 대해 RoB를 이용하여 평가하였다. 연구참여자, 연구자 및 결과평가에 대한 눈가림 언급이 불확실하거나 눈가림하지 못한 경우에 각각 비뚤림위험 ‘불확실’, ‘높음’으로 평가하고, 불완전한 자료로 인해 최종결과에 미칠 가능성이 있는 경우와 기기회사를 포함한 민간 연구비 지원을 받은 경우 비뚤림위험 ‘높음’으로 평가하였다.

비뚤림위험 평가 결과(그림 3.4, 그림 3.5), 무작위 배정순서 생성 영역에서는 ‘불확실’이 50%, 연구참여자 및 연구자의 눈가림과 결과평가 눈가림 영역에서는 관련 언급이 불확실하거나 눈가림되지 않아 ‘불확실’과 ‘높음’(각 50%, 14%)으로 평가하였다. 연구비 지원 관련 영역에서 비뚤림위험 ‘높음’이 42.9%였다.

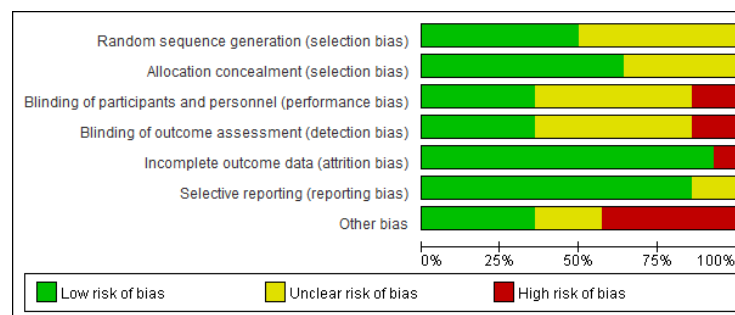


그림 3.3 비뚤림위험 그래프(RCT 연구)

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bernholm 2018	+	+	+	?	-	+	+
Boer 2020	?	?	+	+	+	+	+
Carraro de Jongste 2009	?	?	?	?	+	+	-
Fritsch 2006	?	?	?	?	+	+	-
Honkoop 2015	?	+	-	-	+	+	?
Morphew 2019	+	+	?	?	+	+	-
Peirsman 2014	?	+	?	+	+	+	?
Petsky 2015	+	+	?	+	+	?	+
Pijnenburg 2005	?	?	+	?	+	+	-
Pike 2013	+	+	+	+	+	+	?
Shaw 2007	+	+	?	+	+	?	+
Syk 2013	+	+	+	?	+	+	-
Truong-Thanh 2020	?	?	?	?	+	+	+
Turner 2022	+	+	-	-	+	+	-

그림 3.4 비뚤림위험에 대한 평가결과 요약(RCT 연구)

## 2. 분석결과

### 2.1 소아천식에서의 진단 보조

#### 2.1.1 안전성

호기산화질소 측정의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 이를 보고한 문헌은 없었다.

#### 2.1.2 효과성

소아천식 환자에서 호기산화질소 측정 검사의 효과성은 진단정확도와 비교검사와의 상관성 결과로 확인하였다. 소아천식 환자의 진단정확도는 진단시 사용하는 가이드라인과 실제 임상현장에서 사용되고 있는 임계값인 25ppb와 35ppb를 중심으로 확인하였다.

##### 2.1.2.1 진단정확도

진단정확도를 보고한 연구들은 천식(의심)환자를 대상으로 하였으나 대상 질환의 특성상 임상적 이질성이 존재할 수 있는 가능성과 각 연구별 사용한 참고표준과 임계값이 다양하여 통합값을 도출하기에는 한계가 있다고 판단하여 메타분석은 수행하지 않고 범위값으로만 정리하였다. 연구별 세부 결과와 요약정리한 결과는 각각 <표 3.4>와 <표 3.5>에 제시하였다.

호기산화질소의 임계값 25ppb에서 진단정확도 결과는 총 7편에서 보고하였으며, 보고된 진단정확도 값의 범위는 민감도 0.27~0.85, 특이도 0.88~0.97, AUC 0.63~0.93이었다. 호기산화질소의 임계값 35ppb에서의 진단정확도 결과는 총 4편에서 보고하였으며, 민감도 0.23~0.40, 특이도 0.94~0.99, AUC 0.54~0.69이었다. 이에 대한 산포도를 확인한 결과, 특이도보다 민감도가 비교적 넓게 분포하고 있었다.

민감도의 산포도에서 이질성이 크다고 판단되는 연구들을 살펴보면 Baranski(2022)는 4개 도시의 초등학교생을 대상으로 한 인구집단 연구였으며 민감도 0.27, 특이도 0.89로 보고하였고, Baranski(2024) 연구에서는 호흡기 증상이 있고 천식이 의심되는 대상자만으로 분석한 결과, 민감도가 0.40, 특이도 0.94였다. Zhou(2018) 연구의 대상자는 일부 아토피 증상이 있는 기침이형 천식 환자였고 진단정확도 결과는 민감도가 0.84, 특이도 0.97이었다. Sivan(2009) 연구는 5세~18세(중위값 12)의 스테로이드 무경험 천식 환자, 조절되고 있는 천식 환자, 천식 없는 환자가 포함된 대상으로 연구를 수행하였고 민감도는 0.75, 특이도는 0.89이었다.

비교검사의 경우, 메타콜린 기관지유발검사(62편)의 결과 범위는 민감도 0.83~0.88, 특이도 0.69~0.83, AUC 0.72~0.90, 객담 호산구수(2편)는 민감도 0.85~0.99, 특이도 0.89~0.92, AUC 0.92~0.96, 혈액 호산구수(1편)는 민감도 0.76, 특이도 0.72, AUC 0.78이었다.

표 3.4 [소아천식] 진단정확도

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	대상자수	검사종류 (단위)	임계값	진단정확도(%)				
						Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
1	Baranski (2024)	호흡기 증상있는 천식의심환자	77	FeNO(ppb)	>20	40	81.9	13.3	95.1	0.61
					>25	40	94.4	33.3	95.7	0.672
					>35	40	98.6	66.6	95.9	0.693
2	Baranski (2022)	4개 도시 지역 초등학생	449	FeNO(ppb)	>20	31.8	82.2	8.4	95.9	0.615
					>25	27.2	88.9	12.3	95.9	-
					>35	22.7	94.3	17.2	95.9	-
3	Jang (2020)	호흡기 관련 검사 환자	29(천식)	FeNO(ppb)	16.5	66.7	64.1	62.9	60	0.733
			38(비염동반천식)		18.5	65.7	69.9	62.7	70.3	0.725
4	CM de Jong (2020)	천식 의심환자	514	FeNO(ppb)	≥20	52	77	84	41	0.68
					≥21	50	80	85	41	-
					≥23	48	87	89	42	-
					≥25	46	88	90	42	-
5	Eom (2020)	천식 의심환자	275	FeNO(ppb)	19.6	64	83	90	50	0.79
6	Zhu (2019)	천식	136	FeNO(ppb)	25.5	82.2	90	85.5	87.7	0.905
7	CM de Jong (2019)	천식	111	FeNO(ppb)	≥21	59	87	92	45	0.8
					≥22	55	87	92	43	-
					≥25	50	94	95	42	-
					≥35	39	94	94	37	-
				메타콜린 기관자유발검사 (mg)	<0.7	83	72	89	62	0.81
<1	85	69	88	65	-					
8	Rydell (2019)	천식의심	208	FeNO(ppb)	19.5	69	68	-	-	0.73
				혈액호산구수(%)	4.25	76	72	-	-	0.78
9	Zhou (2018)	기침이형천식	115	FeNO(ppb)	>25	84	97.1	97.5	81.4	0.93
				객담호산구수(%)	>2.0	99.9	91.7	92.3	99.9	0.96

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	대상자수	검사종류 (단위)	임계값	진단정확도(%)				
						Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
				메타콜린 기관지유발검사 (mg)	<0.76	83.3	72.2	75.3	81.3	0.84
10	Park(2017)	아토피성 천식	119	FeNO(ppb)	22	60.5	100	100	66.2	0.86
11	Yoon (2016)	만성호흡기 증상	97	메타콜린 기관지유발검사 (mg/mL)	>18.5	45.5	71.9	-	-	0.588
					≤12	87.9	82.8	-	-	0.903
12	Woo (2012)	천식의심 (아토피 증상 혼재)	245	FeNO(ppb)	>50	14.4	100	100	35.3	41.6
					>45	17.4	100	100	36.1	43.7
					>41	23.4	100	100	37.9	47.8
					>40	24.6	98.7	97.6	37.9	48.2
					>35	32.3	98.7	98.2	40.5	53.5
					>30	42.5	94.9	94.7	43.5	59.2
					>25	49.7	92.3	93.3	46.2	63.3
					>24	50.3	91	92.3	46.1	63.3
					>23	51.5	91	92.5	46.7	64.1
					>22	53.9	87.2	90	46.9	64.5
					>21	56.9	87.2	90.5	48.6	66.5
					>20	60.5	80.8	87.1	48.8	66.9
					>15	71.9	66.7	82.2	52.5	70.2
					>10	80.2	44.9	75.7	51.5	69
13	Sachs-Olsen (2010)	천식/알러지성 천식	331	FeNO(ppb)	>5	94	14.1	70.1	52.4	68.6
					15.6	35	94	50	90	-
					16.7	32	96	59	90	-
					20.4	26	97	62	89	-
					6.7	88	65	18	99	-
					16.7	47	96	53	96	-

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	대상자수	검사종류 (단위)	임계값	진단정확도(%)				
						Sn	Sp	PPV	NPV	AUC
14	Sivan (2009)	천식의심	150	FeNO(ppb)	20.4	41	97	58	95	-
					19	86	89	92	80	0.906(ROC)
					25	75	89	93	70	-
					15	90	70	83	82	-
				객담호산구수(%)	2.7	85	89	92	81	0.921

FeNO, Fractional exhaled Nitric Oxide; SN, Sensitivity; SP, Specificity; PPV, Positive Predictive Value; NPV, Negative Predictive Value; AUC, Area Under curve; ROC, Receiver Operating Characteristic

-: Not reported

표 3.5 [소아천식] 진단정확도 결과 요약

임계치	민감도 범위	특이도 범위	AUC 범위
<b>FeNO</b>			
>25ppb (7편)	0.27 ~ 0.85	0.88 ~ 0.97	0.63 ~ 0.93
>35ppb (4편)	0.23 ~ 0.40	0.94 ~ 0.99	0.54 ~ 0.69
<b>기관지유발검사(메타콜린)</b>			
(3편)	83.0 ~ 87.9	69.0 ~ 82.8	0.72 ~ 0.90
<b>객담 호산구수</b>			
(2편)	85.0 ~ 99.9	89.0 ~ 91.7	0.921~0.96
<b>혈액 호산구수</b>			
(1편)	76.0	72.0	0.78

AUC, area under the curve

2.1.2.2 비교검사와의 상관성

호기산화질소 측정과 비교검사와의 상관성 결과를 보고한 연구는 총 19편(한 연구에서 여러 비교검사값 보고함)이었으며, 연구별 세부 결과와 결과요약을 각 <표 3.6>과 <표 3.7>에 제시하였다. 상관성이 유의한 결과값만 포함하여 확인한 결과, 메타콜린 기관지유발검사와의 상관성(7편)은 -0.411~0.338(range)이었고, 혈액 호산구수와 상관성(7편)은 0.112~0.522(range), 객담 내 호산구수와 상관성(3편)은 0.297~0.438(range)이었다.

표 3.6 [소아천식] 비교검사와의 상관성

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	비교검사	대상자수	r	p
<b>메타콜린 기관지유발검사</b>						
1	Zhou (2018)	기침이형 천식	메타콜린	115	-0.411	<0.05
2	Shim (2015)	아토피 천식	메타콜린	100	0.259	<0.05
		비아토피 천식	메타콜린	36	0.291	NS
3	Park (2015)	아토피 천식 (알레르기비염동반/미동반)	메타콜린	88	0.338	<0.001
4	Yoon (2013)	아토피천식	메타콜린	153	-0.272	<0.001
5	Seo (2012)	천식	메타콜린	55	-0.141	0.001
6	Lee(2011)	천식	메타콜린	55	-0.333	<0.001
7	Choi(2009)	천식	메타콜린	121	-0.319	<0.001
8	Zetterquist (2008)	알러지성 천식	메타콜린	27	-0.35	<0.10
9	Gudice (2004)	아토피천식	메타콜린	37	no correlation	0.14
10	Piacentini (2000)	경증 천식	메타콜린	57	NR	NS
<b>혈액 호산구수(blood eosinophile count)</b>						
1	Jang (2020)	비염동반/미동반 천식	혈액 호산구수	천식29, 비염42, 천식+비염38	0.366	0.046
2	Zhou (2018)	기침이형 천식	말초혈액 총 호산구수	115	0.641	<0.641
3	Li(2017)	천명 반복증상	혈액 호산구수	88	0.233	0.303
4	Nguyen-Thi -Bich (2016)	조절되지 않는 천식	혈액 호산구수	42	0.5217	0.0004
5	Seo (2012)	천식	혈액 호산구수	55	0.112	0.028
6	Ko(2008)	천식	말초혈액	51	0.452	0.001

연번	제1저자 (출판연도)	대상자	비교검사	대상자수	r	p
총 호산구수						
7	Zetterquist (2008)	알러지성 천식	혈액 호산구수	27	0.43	<0.05
8	Sacco (2003)	아토피성 천식	혈액 호산구수	83	0.42	<0.001
9	Strunk (2003)	천식	혈액 호산구수	144	0.51	<0.0001
객담 호산구수(Sputum eosinophils)						
1	Zhou (2018)	기침이형 천식	객담내 호산구수	115	0.362	<0.001
2	Lee (2011)	천식	유도객담 내 호산구수	55	0.297	0.017
3	Wilson (2001)	천식	객담내 호산구수	58	-0.01	NS
4	Mattes (1999)	코르티코이드 의존 소아천식	객담내 호산구수	25	0.3	0.15
5	Piacentini (1999)	경증~일반수준의 천식	객담내 호산구수	25	0.438	0.032

NR, Not reported

표 3.7 [소아천식] 비교검사와의 상관성 결과 요약

비교검사	연구 수	r 범위값	비고
메타콜린 기관자유발검사	7	-0.411 ~ 0.338	유의한 r값만을 범위에 포함
혈액 호산구수	7	0.112 ~ 0.522	
객담 호산구수	3	0.297 ~ 0.438	

## 2.2 천식에서의 약제 및 치료반응 모니터링

### 2.2.1 안전성

호기산화질소 측정 검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응으로 확인하고자 하였으나 이를 보고한 문헌은 없었다.

### 2.2.2 효과성

약제 및 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사의 효과성을 확인하고자 크게 치료반응 모니터링과 약제(생물학적 제제)의 반응성으로 나누어 확인하였다.

치료반응 모니터링 결과는 18세를 기준으로 소아와 성인을 구분하여 확인하였고 약제 반응성 결과는 소아, 성인 구분없이 확인하였다.

#### 2.2.2.1 소아천식에서의 치료반응 모니터링

치료반응 모니터링에 대한 세부 결과지표는 증상악화 관련, 의료이용 관련, 삶의 질로 확인하였다. 비교 디자인은 기존 조절법에 호기산화질소 측정법을 추가해 병용한 방법과 기존조절법을 비교한 연구(FeNO+ 기존조절법 vs. 기존조절법, 이하 병용비교)와 호기산화질소 측정을 기반으로 한 방법과 기존 조절법을 단독으로 비교한 연구(FeNO vs. 기존조절법, 이하 단독비교)를 구분하였다. 기존조절법은 증상 또는 가이드라인을 기반으로 한 조절법으로 정의하였고, 연구별 세부내용은 다음과 같다.

Turner 등(2022)는 Asthma Control Test (ACT) 또는 Childhood ACT (CACT) 점수를 측정하여 증상 기반의 조절법을 사용하였고, Morpew 등(2019)는 National Heart Lung Blood Institute (NHLBI)의 가이드라인의 알고리즘을 이용하였다. 증상 빈도(예, 낮, 저녁 시간의 증상), 활동 제한, 구조 약물(rescue medication; 예, short-acting beta agonists, SABA) 사용, 폐기능 수치 등이 포함되어 있다. Fritsh 등(2006)은 증상, SABA 사용, 폐기능 지표를 포함한 천식조절지표를 기반으로 한 조절법을 사용하였다. Pike 등(2013)은 증상기반으로 한 가이드라인에 따라 치료방법을 조절했다고 보고하였다. 그 외 연구에서는 증상을 기반으로 한 기존조절법이였다.

#### 1) 증상악화 관련

증상악화 관련 지표에는 증상악화 횟수 및 인원, 무증상 기간 등이 포함되었다.

병용 비교 시 두 군 간 유의한 차이가 없었고, 단독 사용 비교 시 3편 중 2편 연구에서 호기산화질소 측정기반 조절군이 기존조절법에 비해 악화발생인원 및 발생률이 유의하게 낮았다.

표 3.8 [소아천식] 치료반응 모니터링 - 증상악화 관련

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p
			Events [Median]	Total [IQR]	% Total	Events [Median]	Total [IQR]	% Total	
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>									
<b>증상악화 횟수(인원)</b>									
Turner (2022)	최소 1회 악화발생 인원	12m	123	255	48.2	129	251	51.4	0.49
	전체 악화발생 횟수	12m	254	-	-	255	-	-	-
	1인당 평균 악화 횟수	12m	[0.99]	-	255	[1.01]	-	251	-
Morphew (2019)	심각한 악화 발생	12m	46	-	21.7	42	-	28.6	0.46
Fritsch (2006)	악화발생횟수	6m	17	88	18.2	22	99	21.2	-
	FEV1 10% 이상 감소인원	6m	7	88	8	13	99	13.1	-
Pijnenburg (2005)	평균 증상점수 변화	1-5d	[0.1]	-	-	[0.6]	-	-	0.4
<b>무증상기간</b>									
Carraro de Jongste (2009)	무증상기간		-	-	77	-	-	74	0.65
Pijnenburg (2005)	무증상기간	4w	-	-	39	-	-	46	0.69
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>									
<b>증상악화 횟수(인원)</b>									
Petsky (2015)	최소 1회 이상 악화 인원	12m	6	27	-	15	28	-	0.017
	연 2회 이상 악화 인원	12m	3	27	-	5	28	-	0.251
	악화율(인년당)	12m	-	-	0.39	-	-	0.78	0.102
Peirsman (2014)	악화 횟수	12m	18	-	-	35	-	-	0.02
	악화발생 인원	52w	11	46	23.9	22	46	47.8	0.02
Pike (2013)	평균 악화 횟수	12m	[3]	[1-5]	44	[2]	[1-4]	46	0.29
	악화발생 인원(%)	12m	-	-	84.1	-	-	82.6	0.85

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR)[95% CI]

-, Not reported; FEV1, forced expiratory volume in the first second; d, day; w, week; m, month

## 2) 의료이용 관련

의료이용 관련 지표에는 약물사용량, 의료기관 이용(입원, 응급실, 계획되지 않은 의료기관 방문)이 포함되었다. 병용 비교 시, 대부분의 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었으나 1편(Morphew et al., 2019)의 연구에서 호기산화질소 측정법의 병용사용군의 일일 약물 사용량이 기존조절법과 비교해 유의하게 높았으나, 연간 누적 약물사용량은 중재군이 더 유의하게 낮은 것으로 보고하였다. 의료기관 이용 지표에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

단독사용 비교 시, 일부 연구에서 호기산화질소 측정기반 조절군이 기존조절법에 비해 약물 사용량이 더 많았고, 의료기관 이용의 경우, 호기산화질소 측정기반 조절군이 기존조절법에 비해 계획하지 않은 의료기관 이용횟수가 유의하게 더 낮았다.

표 3.9 [소아천식] 치료반응 모니터링-의료이용 관련

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p	비고
			Events [Median]	Total [IQR]	% Total	Events [Median]	Total [IQR]	% Total		
<b>약물 사용 관련</b>										
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>										
Turner (2022)	ICS 사용량 (µg)	base	[400]	[400-1000]	255	[400]	[400-1000]	251	NS	
		6m	[500]	[400-1000]	211	[500]	[400-1000]	210	NS	
		12m	[500]	[400-1000]	244	[500]	[400-1000]	208	NS	
Morphew (2019)	OCS 사용량 (any)	12m	-	46	19.6	-	46	26.2	0.459	
	SABA 4이상 사용	12m	-	46	7.5	-	42	74.3	0.018	
	일일 천식약물 사용량 (µg)	12m	333	(326-340)	46	280	(273-287)	42	<0.001	mean (95% CI)
	연간 누적사용량(µg)	12m	38,387	(38,326- 38,449)	46	38,564	(38,499- 38,629)	42	<0.001	
Carraro de Jongste (2009)	일일 ICS 사용량	base	[400]	[250-1000]	77	[400]	[250-600]	74	0.76	(변화 량)
		final	[200]	[0-500]	77	[200]	[100-500]	74		
Fritsch (2006)	경구용 스테로이드 치료	base	[2]	(0~19)	77	[2]	(0~21)	74	NS	(범위)
		final	[0]	(0~19)	77	[1]	(0~19)	74		
Pijnenburg (2005)	누적 ICS 사용량(µg)	방문 1-5 회	4,407	(367)	39	4,332	(383)	46	0.73	mean (SEM)
	평균 일일 β-작용제 사용량	회	-	-	39	-	-	46	0.28	
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Petsky (2015)	ICS 사용량	12m	[400]	[250-600]	27	[200]	[100-400]	28	0.037	
	ICS 사용 변화량	12m	[0]	[-175 -100]	27	[-200]	[-300 -100]	28	0.139	
	누적 사용량(인년)	12m	[168,00 0]	[93,000 -210,000]	27	[105,00 0]	[73,500 -156,000]	28	0.016	

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p	비고
			Events	Total	%	Events	Total	%		
			[Median]	[IQR]	Total	[Median]	[IQR]	Total		
Peirsman (2014)	누적 일일 ICS 사용량	52w	[1280]	[800-1800]	49	[1200]	[675-1600]	50	NS	
	ICS 사용 변화량 (방문 1~5회간)	52w	[100]	[0-400]	49	[0]	[-200-80]	50	0.016	
	LTRA 사용량(월)	52w	[12]	[9-12]	49	[9]	[3-12]	50	0.019	
	LABA 사용량(월)	52w	[6]	[0-12]	49	[0]	[0-9.8]	50	NS	
Pike (2013)	corticosteroid 사용량	base	[750]	[400-1,000]	44	[800]	[400-1,000]	46	0.629	
		final	[800]	[400-1,000]	44	[500]	[400-1,000]	46	0.543	
	corticosteroid 사용 변화량	final -base	[0]	[-200-300]	44	[0]	[-300-0]	46	0.297	
	corticosteroid 총사용량	12m	[264,800]	[164,400- 350,000]	44	[249,600]	[140,000- 365,300]	46	0.555	
<b>의료기관 이용</b>										
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>										
Turner (2022)	계획하지 않은 병원 연락을 한 환자수	12m	133	255	52.2	139	251	55.4	0.37	OR <sup>+</sup> 0.88
	계획하지 않은 병원 연락을 한 횟수	12m	[1]	[0-2]	255	[1]	[0-3]	251	0.39	IRR <sup>+</sup> 0.91
Morphew (2019)	입원 횟수	12m	0	46	0	0	42	0	-	
	응급실방문 횟수	12m	-	46	6.5	-	42	11.9	0.38	
Fritsch (2006)	계획하지 않은 병원 방문 환자수	6m	5	88	5.7	5	99	5.1	-	
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Peirsman (2014)	계획하지 않은 병원연락 환자수	52w	6	44	13.6	15	43	34.9	0.02	
	1회 이상 입원을 한 환자수	52w	1	43	2.3	1	43	2.3	1	
	1회 이상 응급실 방문한 환자수	52w	2	45	4.4	4	46	8.7	0.41	
	계획하지 않은 전식관련 방문 수	52w	14	-	-	28	-	-	0.03	

OCS, oral corticosteroids; SABA, short-acting beta2-agonists; LABA, long-acting b-2 agonists; ICS, Inhaled Corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; ICS, inhaled corticosteroids; SEM, Standard Error of the Mean; IRR, Incidence rate ratio; w, week; m, month

† Adjusted effect size: 성, 연령, 천식증상도, 방문의료기관(centre)으로 보정

### 3) 삶의 질

삶의 질 지표에는 학교를 결석한 인원, 삶의 질 점수가 포함되었다. 병용과 단독 비교 구분 없이 모든 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.10 [소아천식] 치료반응 모니터링-삶의 질

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p-value	비고
			Events [Median]	Total [IQR]	% Total	Events [Median]	Total [IQR]	% Total		
<b>삶의 질</b>										
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>										
Turner (2022)	PAQLQ	12m	6.4	5.5-6.9	255	6.2	5.4-6.8	251	0.30	OR <sup>†</sup> 0.098
Morphew (2019)	학교 결석한 인원	12m	-	46	21.7	-	42	28.6	0.46	
Carraro de Jongste (2009)	PACQLQ	base	5.8	0.8	77	5.8	1	74	NS	
		final	6.2	0.8	77	6.2	0.7	74		
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Petsky (2015)	Asthma QoL	12m	그래프	그래프	27	그래프	그래프	28	NS	
Peirsman (2014)	학교 결석한 인원	52w	10	46	21.7	12	46	26.1	0.63	

PAQLQ, Paediatric Asthma Quality of Life Questionnaire; PACQLQ, Pediatric Asthma Caregiver Quality of Life Questionnaire; w, week; m, month

† Adjusted effect size: 성, 연령, 천식중증도, 방문의료기관(centre)으로 보정

2.2.2.2 성인 천식에서의 치료반응 모니터링

비교 디자인은 소아천식과 동일하게 기존 조절법에 호기산화질소 측정법을 추가해 병용한 방법과 기존조절법을 비교한 연구(FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법, 이하 병용비교)와 호기산화질소 측정법과 기존 조절법을 단독으로 비교한 연구(FeNO vs. 기존조절법, 이하 단독비교)를 구분하였다. 기존조절법은 증상 또는 가이드라인을 기반으로 한 조절법으로 정의하였고, 연구별 세부내용은 다음과 같다.

Boer 등(2020)와 Honkoop 등(2015) 연구에서는 Asthma Control Questionnaire (ACQ)와 폐활량 측정 결과를 기반으로 한 조절법을, Truong-Tran 등(2020) 연구는 증상조절 점수에 따라 약물 용량을 선택하는 GINA 가이드라인 기반 조절법을 사용하였다. Syk 등(2013) 연구는 환자가 보고한 증상(patient-reported symptoms), SABA 사용량, 신체검사 및 폐기능 검사 결과를 조합한 조절법을 사용하였고, Shaw 등(2007) 연구는 기존 관리방법으로서 British Thoracic Society guidelines을 기반으로 한 조절법이었다. 그 외 연구에서는 증상을 기반으로 한 기존조절법이었다.

1) 증상악화 관련

증상악화 관련 지표에는 증상악화 횟수 및 인원, 악화발생률, 천식조절 점수가 포함되었다. 병용 비교결과를 보고한 4편 중 1편에서 기존조절법에 호기산화질소 측정 기반 조절법을 추가로 사용한 군(중재군)이 기존조절법(비교군)보다 증상악화 발생률이 유의하게 낮았다. 그 외 3편에서는 유의한 차이가 없었다.

단독 비교 결과, 호기산화질소 측정 기반 조절법이 기존조절법에 비해 기도과민성 수치가 더 낮았으나(Bernholm, 2018) 천식조절 점수, 악화발생 횟수는 유의한 차이가 없었다.

표 3.11 [성인 천식] 치료반응 모니터링-증상악화 관련

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p-value
			Events	Total	%	Events	Total	%	
			[Median]	[IQR]	Total	[Median]	[IQR]	Total	
<b>증상 악화 관련</b>									
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>									
Boer (2020)	ACQ score	FeNO <25	[1.01]	[0.8]	63	[0.9]	[0.75]	71	0.4
		FeNO 25-50	[0.58]	[0.47]	13	[0.73]	[0.6]	14	0.71
		FeNO >50	[0.98]	[1.1]	9	[0.9]	[0.65]	9	-
	1회 이상 심각한 악화발생 인원	FeNO <25	8	63	13	14	71	20	-
		FeNO 25-50	2	13	15	2	14	14	1
Truong- Thanh (2020)	ACT score	3m	[16]	[6]	90	[17]	[5]	86	NS
		6m	[19]	[7]	90	[19]	[6]	86	NS
		9m	[22]	[6]	90	[23]	[5]	86	NS
Syk(2013)	악화발생률 (인년)	1y	[0.22]	[0.14,0.34]	93	[0.41]	[0.29,0.58]	88	0.024
	ACQ score	1y	[-0.17]	[-0.67, 0.17]	81	[0]	[-0.33,~ 0.50]	74	0.045

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p-value
			Events	Total	%	Events	Total	%	
			[Median]	[IQR]	Total	[Median]	[IQR]	Total	
Shaw (2007)	asthma exacerbation(회/년)	-	0.33	0.69	58	0.42	0.79	60	0.43
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>									
Bernholm (2018)	ACQ score	36w	[0.8]	[0.4-1.8]	29	[0.8]	[0.4-2]	29	0.7
	악화발생횟수	36w	4	29	-	6	29	-	>0.05
Honkoop (2015)	ACQ	12m	0.78	(0.67-0.88)	189	0.69	(0.59-0.78)	203	mean (95%CI) OR <sup>†</sup> -0.05 (-0.15-0.06)
	악화발생률(인년)	12m	0.19	(0.11-0.29)	189	0.29	(0.17-0.40)	203	mean (95%CI) OR <sup>†</sup> 0.64 (0.27-1.56)

ACQ, Asthma Control Questionnaire; ACT, asthma control test; w, week; m, month; y, year  
<sup>†</sup>초기점수, 측정시점, 그룹으로 보정하여 다중선행회귀분석 결과

## 2) 의료이용 관련

의료이용 관련 지표에는 약물사용량, 의료기관 이용(입원, 응급실, 계획되지 않은 의료기관 방문)이 포함되었다. 병용 사용군과 비교 시, 총 3편 중 2편의 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, 1편 (Truong-Thanh, 2020)의 연구에서 호기산화질소 측정법의 병용 사용시, 기존조절법과 비교해 일일 약물 사용량이 유의하게 낮았다.

단독 비교한 2편의 연구 중 대부분의 지표에서 두 군 간 유의한 차이가 없었으나, Honkoop(2015)의 연구 중 일부 지표에서 호기산화질소 측정법이 기존조절법에 비해 약물 사용량이 유의하게 낮았다. 의료기관 이용의 경우, 두 군의 입원 및 응급실 방문 수가 각각 3명 이하로 보고되었다.

표 3.12 [성인 천식] 치료반응 모니터링-의료이용 관련

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p value	
			Events [Median]	Total [IQR]	% Total	Events [Median]	Total [IQR]	% Total		
<b>약물 사용 관련</b>										
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>										
Boer (2020)	약물 사용량* ( $\mu$ g)	FeNO <25	12m	731	621	63	954	644	71	0.04
		FeNO 25-50	12m	754	533	63	621	591	71	0.38
		FeNO >50	12m	756	613	63	556	662	71	0.42
Truong- Thanh (2020)	일일 사용량		3m	616	286	90	651	299	90	NS
			6m	<b>397</b>	171	90	482	240	90	<b>0.024</b>
			9m	<b>375</b>	203	90	424	221	90	<b>0.048</b>
Syk(2013)	부데소나이드 사용량 (ICS 등가, $\mu$ g/d)	1y	[0]	[-400-400]	86	[0]	[-200-200]	78	0.945	
	LTRA 사용인원	1y	33	92	35.9	19	85	22.4	0.069	
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Bernholm (2018)	ICS	사용인원	36w	20	29	67	17	29	59	0.5
		사용량	36w	[100]	[0-600]	20	[100]	[0-600]	17	0.8
	LABA	사용인원	36w	11	29	37	8	29	28	0.5
		사용량	36w	[18]	[9-36]	11	[18]	[18-18]	8	0.7
Honkoop (2015)	베클로메타손 일일사용량( $\mu$ g)	12m	[778]	[675-881]	189	[827]	[723-932]	203	NS	
	LABA	12m	[54]	[46-62]	189	[61]	[53-69]	203	NS	
	몬테루카스트 일일사용량(mg)	12m	<b>[0.5]</b>	[0.1-0.9]	189	[1.1]	[0.6-1.6]	203	<b>0.04</b>	
<b>의료기관 이용 관련</b>										
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Honkoop (2015)	입원	12m	1	189	-	2	203	-	-	
	응급실 방문	12m	2	189	-	3	203	-	-	

결과값: mean(SD) 또는 median(IQR)[95% CI]

ICS, inhaled corticosteroid; LTRA, leukotriene receptor antagonist; LABA, long-acting b-2 agonists; w, week; m, month; y, year

\*베클로메타손 등가

### 3) 삶의 질

삶의 질 지표에는 천식관련 삶의 질 점수, 활동제한 일수가 포함되었다. 병용과 단독 비교 구분 없이 모든 연구에서 두 군 간 유의한 차이가 없었다.

표 3.13 [성인 천식] 치료반응 모니터링-삶의 질

1저자 (출판연도)	결과지표	측정 시점	중재군			대조군			p-value	
			Events	Total	%	Events	Total	%		
			[Median]	[IQR]	Total	[Median]	[IQR]	Total		
<b>삶의 질</b>										
<b>FeNO+기존조절법 vs. 기존조절법</b>										
Boer (2020)	AQLQ	FENO <25	12m	5.85	0.95	63	5.97	0.87	71	0.66
		FENO 25-50	12m	6.28	0.64	13	6.28	0.57	14	1
		FENO >50	12m	6.32	0.98	9	6.09	0.75	9	-
Syk(2013)	mini AQLQ	1y	0.23	[0.07-0.73]	80	0.07	[-0.20,0.80]	77	0.197	
<b>FeNO vs. 기존조절법</b>										
Bernholm(2018)	mini AQLQ	36w	[6.2]	[5.3-6.6]	29	[6.2]	[5.3-6.6]	29	0.5	
Honkoop (2015)	AQLQ score	12m	6.0	(5.8-6.1)	189	6.0	(5.9-6.2)	203	mean (95%CI) 0.001 <sup>†</sup> (-0.11-0.11)	
	활동 제한 일수	12m	3.6	(1.9-5.2)	189	5.2	(1.1-9.3)	203	mean (95%CI) 1.1 <sup>†</sup> (-3.4-5.6)	

AQLQ, Asthma Quality of Life Questionnaire  
<sup>†</sup> 초기점수, 측정시점, 그룹으로 보정하여 다중선형회귀분석 결과

### 2.2.2.3 약제(생물학적 제제) 반응성 확인

중증천식 환자에서 생물학적 제제에 대한 치료반응을 예측하는 바이오마커로서 호기산화질소 측정 검사 결과를 이용한 연구 3편을 통해 검토하였다. 생물학적 제제를 사용한 군(중재군)과 사용하지 않은 위약군(대조군)에서 호기산화질소 측정검사와 호산구수 검사의 수치 변화를 통해 천식악화 증상이 변화하는지 확인하는 연구들이었다.

각 연구에서 증상악화 위험도, 악화율을 결과지표로 보고하였으나 호기산화질소 측정 검사가 비교검사인 호산구수 검사 대비 효과적인지에 대해서는 정량적으로 파악하기에는 어려웠고 생물학적 제제에 대한 반응 경향성을 확인할 수 있었다. 참고로 각 연구에서 보고한 결과값을 <표 3.14>에 정리하였다.

표 3.14 [천식] 약제(생물학적 제제) 반응성 확인

1저자 (출판연도)	결과 지표	중재군/ 대조군(단위)	임계치	중재군(n) (특정약제)	대조군(n) (Placebo)	RR	95% CI	
Castro (2018)	천식증상 악화 위험도	FeNO(ppb)	≥ 50	71	119	0.31	0.18-0.52	
			≥ 25 ~ < 50	91	180	0.39	0.24-0.62	
			< 25	149	325	0.75	0.54-1.05	
		혈액호산구수 (cells/mm <sup>3</sup> )	≥ 300	148	264	0.34	0.24-0.48	
			≥ 150~300	84	173	0.64	0.41-1.02	
			< 150	85	193	0.93	0.58-1.47	
Corren (2023)	천식증상 악화율 (연)	FeNO(ppb)	≥ 50	149	162	0.21	0.14-0.30	
			25- < 50	178	164	0.40	0.28-0.57	
			≥ 25	327	326	0.29	0.22-0.37	
			< 25	272	273	0.54	0.41-0.72	
		혈액호산구수 (cells/μl)	≥ 450	141	157	0.19	0.13-0.29	
			300~450	119	106	0.39	0.25-0.60	
			150~300	197	197	0.51	0.37-0.71	
			< 150	150	144	0.50	0.34-0.73	
			≥ 300	260	263	0.27	0.20-0.35	
			< 300	347	341	0.51	0.39-0.65	
1저자 (출판연도)	결과 지표	중재군/ 대조군(단위)	임계치	중재군 (특정약제)	대조군 (Placebo)	Total	감소율	p
Hanania (2013)	천식증상 악화율	FeNO(ppb)	low < 19.5	0.60	0.71	193	-16	0.45
			high ≥ 19.5	0.50	1.07	201	-53	0.001
		말초혈액 호산구수(/μl)	low < 260	0.65	0.72	383	-9	0.54
			high ≥ 260	0.70	1.03	414	-32	0.005

RR, Relative Risk; CI, Confidence Interval

# IV

## 결과요약 및 결론

### 1. 평가결과 요약

호기산화질소 측정(Exhaled Nitric Oxide Measurement)은 천식 환자에서 비침습적 방법을 이용하여 호산구성 기도 염증의 정도를 파악하기 위해 사용하는 기술이다. 2013년 신의료기술평가를 거쳐 비급여로 등재되었다(보건복지부 고시 제2015-59호, 2015.4.15.).

동 기술은 내부 모니터링을 통해 재평가 안전으로 발굴되었고, 다양한 대체 의료기술이 존재하는 현실점에서 비교기술 대비 동 기술의 효과성에 대한 근거를 확인하고자, 2024년 제4차 의료기술재평가위원회(2024.4.12.)에서 평가계획서 및 소위원회 구성안에 대한 심의를 받고 의료기술재평가를 수행하였다.

본 평가의 목적은 천식 환자에서 호기산화질소 측정을 천식 진단과 약제 및 치료반응 모니터링을 목적으로 사용하는 것이 임상적으로 안전하고 효과적인지에 대한 근거를 제공하고 동 기술 사용에 대한 의료기술재평가 권고등급을 결정하기 위함이다.

#### 1.1 안전성

호기산화질소 측정의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응으로 평가하고자 하였으나, 해당 지표를 보고한 연구는 없었다.

#### 1.2 효과성

호기산화질소 측정의 효과성은 소아천식 환자에서의 진단정확도, 천식(소아, 성인) 환자에서의 치료반응 모니터링과 약제(생물학적 제제) 반응성을 지표로 평가하였다.

소아천식 환자에서 천식 진단 보조 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사가 효과적인지 확인하기 위해 일차지표를 진단정확도, 이차지표를 비교검사와의 상관성으로 설정하였고, 이를 보고한 연구 총 32편(진단정확도 14편, 비교검사와의 상관성 19편; 1편 중복)을 확인하였다.

진단정확도를 보고한 연구 14편이었다. 임계치 25ppb(7편)를 기준으로 했을 때의 진단정확도는 민감도 0.27~0.85, 특이도 0.88~0.97, AUC 0.63~0.93이었으며, 임계치 35ppb(4편)를 기준으로 했을 때의 진단정확도는 민감도 0.23~0.40, 특이도 0.94~0.99, ACU 0.54~0.69이었다. 비교검사가 메타콜린 기관지유발검사인 경우(2편)의 진단정확도는 민감도 0.83~0.88, 특이도 0.69~0.83, AUC 0.72~0.90이었으며, 혈액 호산구수와 비교한 경우(2편)의 진단정확도는 민감도 0.76~0.85, 특이도 0.72~0.89, AUC

0.78~0.92, 객담 호산구수(1편)의 민감도 0.99, 특이도 0.917, AUC 0.96이었다.

비교검사와의 상관성을 보고한 연구 19편 중 유의한 상관성을 보고한 경우의 결과값만 포함하여 범위를 확인한 결과, 메타콜린 기관지유발검사와의 상관성(7편)은 -0.411~0.338이었고, 혈액 호산구수와의 상관성(7편)은 0.112~0.522, 객담 내 호산구수와의 상관성(3편)은 0.297~0.438이었다.

천식 환자에서 호기산화질소 측정을 활용한 치료반응 모니터링 관련 연구는 총 14편(소아 8편, 성인 6편)이 확인되었다. 호기산화질소 측정을 기반으로 한 조절법과 기존의 증상 또는 임상진료지침에 기반한 조절법을 비교한 결과, 소아와 성인 모두에서 증상 악화 관련 지표(증상 악화 발생 횟수, 무증상 기간)에 대해 증재검사가 기존 조절법보다 효과적이거나 유사한 수준이었다. 삶의 질에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었으며, 의료 이용 관련 지표에서도 대부분의 연구에서 증재검사가 효과적이거나 두 군 간 차이가 없었다. 다만, 일부 연구(2편)에서는 호기산화질소 측정을 단독으로 적용한 경우, 약물 용량 모니터링 측면에서 기존 조절법이 더 효과적이었다.

천식 환자에서 호기산화질소 측정을 이용한 약제(생물학적 제제) 반응성 확인 관련 연구 3편을 확인하였으나, 비교검사 대비 동 검사의 효과성의 확인하기에는 문헌이 충분하지 않았다.

## 2. 결론

의료기술재평가 소위원회에서는 천식 환자에서 ‘호기산화질소 측정’에 대해 현재 평가결과에 근거하여 다음과 같이 제언하였다.

체계적 문헌고찰 결과, 천식 환자에서 동 검사의 안전성은 검사 관련 부작용 및 이상반응으로 평가하고자 하였으나 관련 결과를 보고한 연구는 없었다. 소위원회에서는 동 검사가 비침습적 방법으로 시행되는 검사이므로 안전하다는 의견이었다.

동 검사의 효과성은 소아천식 환자와 천식 환자로 나누어 확인하였다.

소아천식 환자에서 호기산화질소 측정은 천식 진단을 보조하는 검사로서 비교검사인 기관지유발검사(메타콜린), 혈액 호산구수와 유사한 정도의 효과성이 확인되고, 특히 검사에 대한 협조가 용이하다는 장점이 있어 진단적 가치가 있는 것으로 판단하였다.

천식 환자에서 치료반응을 모니터링하기 위한 목적으로 호기산화질소 측정과 기존조절법을 비교 시 증상악화 관련 결과에서는 소아, 성인 모두 증재검사가 비교검사 대비 효과가 있거나 효과성에 차이가 없었고, 삶의 질에서는 두 군 간 유의한 차이가 없었다. 의료이용 관련 결과에서는 대부분의 연구에서 증재검사에서 효과가 있거나 두 군 간 차이가 없었으나, 일부 연구(2편)에서 호기산화질소 측정을 단독으로 검사 시 약물용량을 모니터링 하는데 비교검사가 더 효과적이었다.

천식 환자에서 호기산화질소 측정을 이용한 약제(생물학적 제제) 반응성 예측 관련 연구 총 3편을 확인하였으나, 비교검사 대비 동 검사의 효과성을 확인하기에는 문헌이 충분하지 않았다. 다만, 호기산화질소 측정은 혈액 호산구 수보다 결과를 즉시 확인할 수 있으며, 특히 혈중 호산구 수가 높지 않은 제2형 염증 환자에서도 생물학적 제제에 대한 반응이 양호한 것으로 보고되고 있어, 이러한 환자군을 선별하는 데 있어 호기산화질

소가 혈중 호산구 수를 보완하는 지표로 활용될 수 있다는 의견이 제시되었다. 이에 따라 호기산화질소 측정은 생물학적 제제 사용 결정의 근거로 활용 가능성이 있으나, 이를 입증하기 위한 추가 연구가 필요하다고 제안하였다.

이에 소위원회에서는 동 검사가 소아천식 환자에서 천식 진단을 보조하는데 임상적으로 안전하고 효과적인 기술로 판단하였다. 또한 천식 환자에서 치료반응을 모니터링하고 생물학적 제제 사용 결정에 도움을 줄 수 있는 안전하고 효과적인 기술로서 소아와 성인 모두에서 검사 대안 중 하나가 될 수 있는 기술이라고 판단하였다. 실제 임상에서 동 검사는 비침습적이고 검사시간이 짧아 소아천식 환자의 천식 진단을 목적으로 사용 시 더 유용할 뿐 아니라 중증천식 환자의 생물학적 제제 사용이 점차 증가하는 현시점에서 동 검사가 치료방향을 결정하는데 도움이 될 수 있어 임상적으로 중요성이 점차 증가하고 있다는 의견이었다.

2025년 제1차 의료기술재평가위원회(2025.1.10.)에서는 소위원회 검토 결과에 근거하여 의료기술재평가사업 관리지침 제4조제10항에 의거 ‘호기산화질소 측정’에 대해 다음과 같이 심의하였다.

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 소아천식 환자에서 진단보조 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사를 ‘권고함’으로 결정하였다(단, 검사의 협조가 어려운 5세 미만의 소아에서는 천식진단 결정에 유의가 필요함).

의료기술재평가위원회는 임상적 안전성과 효과성의 근거 등을 종합적으로 고려하였을 때, 국내 임상상황에서 천식 환자에서 약제 및 치료반응 모니터링 목적으로 사용하는 호기산화질소 측정 검사를 ‘권고함’으로 결정하였다.



1. 건강보험심사평가원. 비급여진료비 정보 [cited 2024 Dec 23] Available from URL: <https://www.hira.or.kr/npay/index.do#app%2Frb%2FnpayDamtInfoList>
2. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템 국민관심질병통계 [cited 2024 Dec 23] Available from URL: <https://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsIlnsInfoTab1.do>
3. 건강보험심사평가원. 영양기관 업무포털(고시항목상세 및 수가정보 조회) [cited 2024 Dec 23] Available from URL: <https://biz.hira.or.kr/index.do?sso=ok>
4. 김수영, 박동아, 서현주, 신승수, 이수정, 장보형, 등. NECA 비뿔림위험 평가도구 매뉴얼. 한국보건의료연구원. 2021.
5. 김수영, 박지은, 서현주, 서혜선, 손희정, 신채민, 등. 체계적 문헌고찰 및 임상진료지침 매뉴얼 개발. 한국보건의료연구원 연구보고서. 2011;1-99.
6. 대한결핵 및 호흡기학회 천식진료지침 개정위원회. 천식진료지침 5차개정 2022.
7. 대한천식알레르기학회. 천식과 알레르기질환. 여문각(2012).
8. 대한천식알레르기학회. 한국 천식진료지침 2021.
9. 식품의약품안전처 의료기기안전책임방-의료기기통합정보시스템 [cited 2024 Dec 23] Available from URL: <https://emedi.mfds.go.kr/udiBim/MNU20313>
10. 한국보건의료연구원. 호기산화질소 측정. 신의료기술평가보고서. 2013.
11. Global Initiative for Asthma. Global strategy for Asthma Management and Prevention, 2024. Updated May 2024. [cited 2024 Dec 23] Available from: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
12. 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(82).
13. Hiroyuki Sano, Katsuyuki Tomita, Akiko Sano, Shou Saeki, Yusaku Nishikawa, Osamu Nishiyama, Takashi Iwanaga, Yuji Tohda. Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergology International*. 2019;68(2):191-198.
14. Khatri SB, Iaccarino JM, Barochia A, et al. Use of Fractional Exhaled Nitric Oxide to Guide the Treatment of Asthma: An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(10):e97-e109.
15. Kim SH, Yoon HJ. Exhaled Nitric Oxide Measurement for Asthma Management. *The Korean Journal of Medicine*. 2017;92(5): 453-457.
16. Korevaar DA, Damen JA, Heus P, et al. Effectiveness of FeNO-guided treatment in adult asthma patients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2023; 53: 798-808. doi:10.1111/cea.14359
17. Kwon JW et al., The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology Standardization Committee. The KAAACI Standardization Committee Report on the procedure and application of fractional exhaled nitric oxide measurement. *Allergy Asthma espir Dis*. 2017;5(4):185-192.

18. Lee SY, In KH. Immunopathogenesis of Asthma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2006;60(4): 379-390.
19. NICE guideline[NG80] Asthma: diagnosis, monitoring and chronic asthma management(2017) [cited 2024 Nov 20] Available from URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng80/chapter/Recommendations#monitoring-asthma-control>
20. Sang Yeub Lee, Kwang Ho In. Immunopathogenesis of Asthma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2006;60(4):379-390.
21. Sano H, Tomita K, Sano A, et al. Accuracy of objective tests for diagnosing adult asthma in symptomatic patients: A systematic literature review and hierarchical Bayesian latent-class meta-analysis. *Allergol Int*. 2019;68(2):191-198. doi:10.1016/j.alit.2018.08.013
22. Wang X, Tan X, Li Q. Effectiveness of fractional exhaled nitric oxide for asthma management in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2020;55:1936-1945.

## 1. 의료기술재평가위원회

의료기술재평가위원회는 총 19명의 위원으로 구성되어 있으며, '호기산화질소 측정'의 안전성 및 효과성 평가를 위한 의료기술재평가위원회는 총 2회 개최되었다.

### 1.1 2024년 제4차 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2024년 4월 12일
- 회의내용: 재평가 프로토콜 및 소위원회 구성안 심의

### 1.2 2025년 제1차 의료기술재평가위원회

#### 1.2.1 의료기술재평가위원회분과(서면)

- 회의일시: 2025년 1월 1일~2025년 1월 6일
- 회의내용: 최종심의 사전검토

#### 1.2.2 의료기술재평가위원회

- 회의일시: 2025년 1월 15일
- 회의내용: 최종심의 및 권고결정

## 2. 소위원회

‘호기산화질소 측정 소위원회’는 의료기술재평가위원회에서 결정된 호흡기 내과(천식 전문) 2인, 소아청소년과 2인, 근거기반의학과 1인, 총 5인으로 구성되었으며, 연구기획자문단 명단에서 무작위로 선정하여 구성하였다.

### 2.1 제1차 소위원회

- 회의일시: 2024년 6월 7일
- 회의내용: 평가계획 및 방법 논의

### 2.2 제2차 소위원회

- 회의일시: 2024년 8월 19일
- 회의내용: 최종 선택문헌 및 분석 방법 확정

### 2.3 제3차 소위원회

- 회의일시: 2024년 11월 25일
- 회의내용: 분석결과 검토 및 결론 논의

### 2.4 제4차 소위원회

- 회의일시: 2024년 12월 9일
- 회의내용: 최종 결론 검토 및 논의

### 3. 연구검색 현황

#### 3.1 국외 데이터베이스

##### 3.1.1 Ovid MEDLINE (R) 1946 ~ 현재까지

(검색일:2024.7.1.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	asthma.mp. or exp Asthma/	205,127
검사 종합	2	fractional exhaled nitric oxide.mp. or exp Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing/	1,875
	3	exhaled nitric oxide.mp.	4,996
	4	exhaled NO.mp.	1,156
	5	(Anti-IgE or Anti-IL5* or Anti-IL4R).mp.	4,128
	6	OR/2-5	9,621
대상자 & 검사	7	1 AND 6	<b>5,289</b>
Human 대상	8	Animal/	7,462,054
	9	Human/	22,065,992
	10	8 not (8 and 9)	5,201,764
종합	11	7 not 10	<b>5,218</b>

### 3.1.2 Ovid-Embase 1974 to 2024 June 28

(검색일: 2024.07.01.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	asthma.mp. or exp Asthma/	353,185
검사 종합	2	fractional exhaled nitric oxide.mp. or exp Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing/	5,889
	3	exhaled nitric oxide.mp.	10,288
	4	exhaled NO.mp.	1,771
	5	(Anti-IgE or Anti-IL5* or Anti-IL4R).mp.	5,928
	6	OR/2-5	<b>16,839</b>
	대상자 & 검사	7	1 AND 6
Human 대상	8	Animal/	1,666,042
	9	Human/	26,575,978
	10	8 not (8 and 9)	1,221,635
종합	11	7 not 10	<b>11,248</b>

## 3.1.3 EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2024

(검색일: 2024.07.01.)

구분	연번	검색어	검색결과(건)
대상자	1	asthma.mp. or exp Asthma/	35,879
검사 종합	2	fractional exhaled nitric oxide.mp. or exp Fractional Exhaled Nitric Oxide Testing/	834
	3	exhaled nitric oxide.mp.	1,817
	4	exhaled NO.mp.	278
	5	(Anti-IgE or Anti-IL5* or Anti-IL4R).mp.	491
	6	OR/2-5	2,432
	대상자 & 검사	7	1 AND 6
Human 대상	8	Animal/	19,587
	9	Human/	3
	10	8 not (8 and 9)	19,587
종합	11	7 not 10	<b>1,776</b>

### 3.2 국내 데이터베이스

(검색일: 2024.07.01.)

데이터베이스	연번	검색어	검색문헌수	비고
KoreaMed	1	"exhaled nitric oxide"[ALL]	84	Advanced Search[ALL]
	2	"exhaled NO"[ALL]	9	
	3	"Anti-IgE[ALL] or Anti-IL5[ALL] or Anti-IL4R[ALL]"[ALL])	43	
	소계	1 or 2 or 3 or 4	88	
한국의학논문데이터베이스(KMbase)	1	호기산화질소	21	상세검색, 검색필드: 전체, 국내발표논문
	2	Anti-IgE	59	
	3	Anti-IL5	3	
	4	Anti-IL4R	2	
	소계	1 or 2 or 3 or 4	84	
한국교육학술정보원(RISS)	1	전체 : 호기산화질소 <AND> 전체 : 천식	28	상세검색, 검색필드: 전체, 국내학술논문
	2	전체 : Anti-IgE <AND> 전체 : 천식	113	
	3	전체 : Anti-IL5 <AND> 전체 : 천식	58	
	4	전체 : Anti-IL4R <AND> 전체 : 천식	6	
	소계	1 or 2 or 3 or 4	172	

## 4. 비뚤림위험 평가 및 자료추출 양식

### 4.1 비뚤림위험 평가

- RoB

연번(Ref ID)		
1저자(출판연도)		
영역	비뚤림위험	사유
Adequate sequence generation (무작위배정순서 생성)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Allocation concealment (배정순서 은폐)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of participants and personnel (연구 참여자, 연구자에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Blinding of outcome assessment (결과평가에 대한 눈가림)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Incomplete outcome data addressed (불충분한 결과자료)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Free of selective reporting (선택적 보고)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	
Other bias: Funding (그 외 비뚤림-연구비 지원)	<input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실	

- QUADAS-2

<b>연번(Ref ID):</b>	
<b>1저자(출판연도):</b>	
<b>평가기준</b>	<b>평가결과</b>
<b>영역 1: 환자선택</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
환자 선택 방법을 기술하시오:	
1 대상군은 연속적 표본 또는 무작위 표본이었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 환자-대조군 설계를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 해당연구는 부적절한 배제를 피하였는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
환자군 선택에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
포함된 환자군(사전 검사, 증상, 중재검사의 사용목적 그리고 세팅)을 기술하시오:	
포함된 환자군과 임상상황이 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 2: 중재검사(들)</b>	
<b>만약 한 개 이상의 중재검사가 사용된 경우, 각각의 검사에 대해 완성하시오.</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사에 대해 기술하고, 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	
1 중재검사 결과는 참고표준 검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 임계치가 사용되었을 경우, 이는 사전에 명시되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
중재검사의 수행 또는 해석과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
중재검사와 검사의 수행, 결과 해석이 문헌고찰의 핵심질문과 상이할 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 3: 참고표준 검사</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
참고표준에 대해 기술하고 그것이 어떻게 수행되고 해석되었는지 기술하시오:	
1 참고표준 검사는 대상 질병상태를 정확히 구분할 것 같은가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 참고표준 검사 결과는 중재검사 결과에 대한 정보 없이 해석되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실

참고표준 검사와 검사의 수행 또는 결과해석에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>적용성에 대한 우려</b>	
참고표준에 의해 정의된 대상 질병상태가 문헌고찰의 핵심질문에 적합하지 않을 우려가 있는가?	우려: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실
<b>영역 4: 연구진행과 시점</b>	
<b>비뚤림위험</b>	
중재검사나 참고표준 검사를 받지 않은 환자들 또는 (흐름도에서 언급된) 2X2 표에서 제외된 환자들을 기술하십시오: 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이의 시간 간격과 그 사이에 시행된 중재법을 기술하십시오:	
1 중재검사(들)와 참고표준 검사 사이에 적절한 시간 간격이 있었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
2 모든 환자들은 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
3 환자들은 동일한 참고표준 검사를 받았는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
4 모든 환자가 분석에 포함되었는가?	<input type="checkbox"/> 예 <input type="checkbox"/> 아니오 <input type="checkbox"/> 불확실
연구진행 과정에서 비뚤림이 초래될 수 있는가?	위험: <input type="checkbox"/> 낮음 <input type="checkbox"/> 높음 <input type="checkbox"/> 불확실

## 4.2 자료추출 양식

### 자료추출 양식\_중재

<b>연번(Rec. No)</b>																																			
<b>1저자(출판연도)</b>																																			
<b>연구특성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계(임상시험명/No):</li> <li>연구대상자 모집기간:</li> </ul>																																		
<b>연구대상</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>대상자 정의                             <ul style="list-style-type: none"> <li>- 질환명</li> <li>- 총 대상자 수</li> <li>- 성별(남/여, %), 연령</li> </ul> </li> <li>선택/배제기준</li> </ul>																																		
<b>중재법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>중재시술명, 대상자 수(명)</li> <li>(해당시) 세부질환 분류</li> <li>시술장비명</li> <li>중재방법</li> </ul>																																		
<b>비교중재법</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>비교시술명, 대상자 수(명)</li> <li>(해당시) 세부질환 분류</li> <li>시술장비명</li> <li>중재방법</li> </ul>																																		
<b>추적관찰기간</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>추적관찰기간</li> </ul>																																		
<b>연구결과-안전성</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>시술 및 기기 관련 이상반응</li> <li>그 외 부작용 및 이상반응</li> <li>증상악화 관련(증상악회 횟수 및 인원, 악화율 등)</li> <li>약물 및 의료이용 관련(입원, 응급실 이용 등)</li> <li>삶의 질 관련(삶의 질 점수, 학교결석 및 활동제한 일수)</li> </ul>																																		
<b>연구결과-효과성</b>	<p>- 이분형 결과변수</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>결과변수</th> <th>중재군 n/N (%)</th> <th>비교군 n/N (%)</th> <th>군 간 P-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table> <p>- 연속형 결과변수</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">결과변수</th> <th colspan="2">중재군</th> <th colspan="2">비교군</th> <th rowspan="2">군 간 P-value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>M±SD 또는 IQR</th> <th>n</th> <th>M±SD 또는 IQR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	결과변수	중재군 n/N (%)	비교군 n/N (%)	군 간 P-value									결과변수	중재군		비교군		군 간 P-value	n	M±SD 또는 IQR	n	M±SD 또는 IQR												
결과변수	중재군 n/N (%)	비교군 n/N (%)	군 간 P-value																																
결과변수	중재군		비교군		군 간 P-value																														
	n	M±SD 또는 IQR	n	M±SD 또는 IQR																															
<b>연구비 출처, COI</b>																																			
<b>비고</b>																																			

\* 제 1저자 기준

자료추출 양식\_검사

연번(Ref ID)																																									
1저자(출판연도)																																									
연구특성	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구수행국가*</li> <li>연구설계</li> </ul>																																								
연구방법	<ul style="list-style-type: none"> <li>연구대상자: 대상자 정의, 대상자 수</li> <li>중재검사(기기명 포함), 비교검사(기기명 포함), 참고표준검사, 임계값</li> </ul>																																								
연구결과-안전성	<ul style="list-style-type: none"> <li>부작용 및 이상반응</li> </ul>																																								
	<ul style="list-style-type: none"> <li>진단정확도(민감도, 특이도, 음성예측도, 양성예측도 등)</li> </ul>																																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="2">표준검사</th> <th rowspan="2">총</th> </tr> <tr> <th>D+</th> <th>D-</th> <th>D+</th> <th>D-</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">중재 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td rowspan="3">비교 검사</td> <td>T+</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>T-</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>총</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			표준검사		총			표준검사		총	D+	D-	D+	D-	중재 검사	T+				비교 검사	T+				T-				T-				총				총			
				표준검사					총			표준검사		총																											
		D+	D-	D+	D-																																				
중재 검사	T+				비교 검사	T+																																			
	T-					T-																																			
	총					총																																			
연구결과-효과성	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Sn*(%)</th> <th>Sp*(%)</th> <th>ppv(%)</th> <th>npv(%)</th> <th>FP(%)</th> <th>FN(%)</th> <th>LR+</th> <th>LR-</th> <th>Accuracy *(%)</th> <th>AUC (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>중재</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>비교</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>*가능한 결과값을 추출함</p>		Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy *(%)	AUC (95% CI)	중재	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	비교	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-							
	Sn*(%)	Sp*(%)	ppv(%)	npv(%)	FP(%)	FN(%)	LR+	LR-	Accuracy *(%)	AUC (95% CI)																															
중재	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																															
비교	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-																															
	<ul style="list-style-type: none"> <li>비교검사와의 상관성</li> </ul>																																								
비교	참고사항 등																																								

\* 제 1저자 기준

## 5. 최종선택연구

연번	서지정보
1	Baranski K. Predictive Value of Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) in the Diagnosis of Asthma for Epidemiological Purposes—An 8-Year Follow-Up Study. <i>Adv Respir Med.</i> 2024;92(1):36–44.
2	Baranski KZ, J. E. Screening Accuracy of FeNO Measurement for Childhood Asthma in a Community Setting. <i>Children (Basel).</i> 2022;9(6):08.
3	Bernholm KFH, A. S.Meteran, H.Jensen, C. B.Porsbjerg, C.Backer, V. FeNo-based asthma management results in faster improvement of airway hyperresponsiveness. <i>ERJ open research.</i> 2018;4(4).
4	Boer SH, P. J.Loijmans, R. J. B.Snoeck–Stroband, J. B.Assendelft, W. J. J.Schermer, T. R. J.Sont, J. K. Personalised exhaled nitric oxygen fraction (Feno)–driven asthma management in primary care: a feno subgroup analysis of the accurate trial. <i>ERJ open research.</i> 2020;Vol.6(3):1–8p.
5	Corren JM–G, A.Chupp, G.Israel, E.Korn, S.Cook, B.Ambrose, C. S.Hellqvist, A.Roseti, S. L.Molfino, N. A.Llanos, J. P.Martin, N.Bowen, K.Griffiths, J. M.Parnes, J. R.Colice, G. Efficacy of Tezepelumab in Severe, Uncontrolled Asthma: Pooled Analysis of the PATHWAY and NAVIGATOR Clinical Trials. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2023;208(1):13–24.
6	de Jong CCMP, E. S. L.Mozun, R.Goutaki, M.Trachsel, D.Barben, J.Kuehni, C. E. Diagnosis of asthma in children: the contribution of a detailed history and test results. <i>European Respiratory Journal.</i> 2019;54(6):12.
7	de Jong CCMP, E. S. L.Mozun, R.Muller–Suter, D.Jochmann, A.Singer, F.Casaulta, C.Regamey, N.Moeller, A.Ardura–Garcia, C.Kuehni, C. E. Diagnosis of asthma in children: findings from the Swiss Paediatric Airway Cohort. <i>European Respiratory Journal.</i> 2020;56(5):11.
8	de Jongste JCC, S.Hop, W. C.Baraldi, E. Daily telemonitoring of exhaled nitric oxide and symptoms in the treatment of childhood asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2009;179(2):93–7.
9	del Giudice MMB, F. P.Piacentini, G. L.Pedulla, M.Capristo, C.Decimo, F.Capristo, A. F. Fractional exhaled nitric oxide (FENO), lung function and airway hyperresponsiveness in naive atopic asthmatic children. <i>Journal of Asthma.</i> 2004;41(7):759–65.
10	Eom SYL, J. K.Lee, Y. J.Hahn, Y. S. Combining spirometry and fractional exhaled nitric oxide improves diagnostic accuracy for childhood asthma. <i>Clin Respir J.</i> 2020;14(1):21–8.
11	Fritsch MU, S.Horak, F., Jr.Putschoegl, B.Dehlink, E.Szepfalusi, Z.Frischer, T. Exhaled nitric oxide in the management of childhood asthma: a prospective 6–months study. <i>Pediatric Pulmonology.</i> 2006;41(9):855–62.
12	Hanania NAW, S.Rosen, K.Hsieh, H. J.Mosesova, S.Choy, D. F.Lal, P.Arron, J. R.Harris, J. M.Busse, W. Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2013;187(8):804–11.
13	Honkoop PJJ, R. J.Termeer, E. H.Snoeck–Stroband, J. B.van den Hout, W. B.Bakker, M. J.Assendelft, W. J.ter Riet, G.Sterk, P. J.Schermer, T. R.Sont, J. K. Symptom– and fraction of exhaled nitric oxide–driven strategies for asthma control: A cluster–randomized trial in primary care. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2015;135(3):682–8.e11.
14	Jang YYA, J. Y. Evaluation of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Pediatric Asthma and Allergic Rhinitis. <i>Children (Basel).</i> 2020;8(1):23.
15	Ko HS, Chung SH, Choi YS, Choi SH, Rha YH. Relationship between exhaled nitric oxide and pulmonary function test in children with asthma. <i>Korean J Pediatr.</i> 2008;51(2):181–7.

연 번	서지정보
16	Li YW, R.Tian, Y.Bao, T.Tian, Z. Fraction of exhaled nitric oxide and soluble receptors for advanced glycation end products are negatively correlated in children with recurrent wheezing. <i>Asian Pac J Allergy Immunol.</i> 2017;35(1):33-7.
17	Mattes JSvsG, K.Reining, U.Alving, K.Ihorst, G.Henschen, M.Kuehr, J. NO in exhaled air is correlated with markers of eosinophilic airway inflammation in corticosteroid-dependent childhood asthma. <i>European Respiratory Journal.</i> 1999;13(6):1391-5.
18	Morphew TS, H. W.Marchese, S.Pires-Barracosa, N.Galant, S. P. Phenotypes favoring fractional exhaled nitric oxide discordance vs guideline-based uncontrolled asthma. <i>Ann Allergy Asthma Immunol.</i> 2019;123(2):193-200.
19	Nguyen-Thi-Bich HD-T-L, H.Thom, V. T.Pham-Thi-Hong, N.Dinh, L. D.Le-Thi-Minh, H.Craig, T. J.Duong-Quy, S. Study of the correlations between fractional exhaled nitric oxide in exhaled breath and atopic status, blood eosinophils, FCER2 mutation, and asthma control in Vietnamese children. <i>Journal of asthma and allergy.</i> 2016;9:163-70.
20	Park SHI, M. J.Eom, S. Y.Hahn, Y. S. Accuracy of maximal expiratory flow-volume curve curvilinearity and fractional exhaled nitric oxide for detection of children with atopic asthma. <i>Korean Journal of Pediatrics.</i> 2017;60(9):290-5.
21	Pavord IDC, T. B.Corren, J.FitzGerald, M. J.Deniz, Y.Altincatal, A.Gall, R.Pandit-Abid, N.Radwan, A.Jacob-Nara, J. A.Rowe, P. J.Busse, W. W. Dupilumab Reduces Exacerbations Independent of Changes in Biomarkers in Moderate-to-Severe Asthma. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2024;29:29.
22	Peirsman EJC, T. J.Hage, P. Y.Hanssens, L. S.Pattyn, L.Raes, M. M.Sauer, K. A.Vermeulen, F.Desager, K. N. Exhaled nitric oxide in childhood allergic asthma management: a randomised controlled trial. <i>Pediatric Pulmonology.</i> 2014;49(7):624-31.
23	Petsky HLL, A. M.Au, C. T.Kynaston, J. A.Turner, C.Chang, A. B. Management based on exhaled nitric oxide levels adjusted for atopy reduces asthma exacerbations in children: A dual centre randomized controlled trial. <i>Pediatric Pulmonology.</i> 2015;50(6):535-43.
24	Piacentini GLB, A.Costella, S.Suzuki, Y.Zerman, L.Peterson, C. G.Boner, A. L. Exhaled nitric oxide, serum ECP and airway responsiveness in mild asthmatic children. <i>European Respiratory Journal.</i> 2000;15(5):839-43.
25	Piacentini GLB, A.Costella, S.Vicentini, L.Mazzi, P.Sperandio, S.Boner, A. L. Exhaled nitric oxide and sputum eosinophil markers of inflammation in asthmatic children. <i>European Respiratory Journal.</i> 1999;13(6):1386-90.
26	Pijnenburg MWHB, E. M.Lever, S.Hop, W. C.De Jongste, J. C. High fractional concentration of nitric oxide in exhaled air despite steroid treatment in asthmatic children. <i>Clinical and Experimental Allergy.</i> 2005;35(7):920-5.
27	Pike KS, A.Price, S.Warner, J.Connett, G.Legg, J.Lucas, J. S.Peters, S.Buckley, H.Magier, K.Foote, K.Drew, K.Morris, R.Lancaster, N.Roberts, G. Exhaled nitric oxide monitoring does not reduce exacerbation frequency or inhaled corticosteroid dose in paediatric asthma: a randomised controlled trial. <i>Clin Respir J.</i> 2013;7(2):204-13.
28	Rydell NN, M.Ekoff, H.Sjolander, A.Borres, M.Fujisawa, T. Development of an automated ImmunoCAP research assay for eosinophil derived neurotoxin and its use in asthma diagnosis in children. <i>Pract Lab Med.</i> 2019;17:e00138.
29	Sacco OS, R.Silvestri, M.Serpero, L.Sabatini, F.Raynal, M. E.Biraghi, M.Rossi, G. A. Total and allergen-specific IgE levels in serum reflect blood eosinophilia and fractional exhaled nitric oxide concentrations but not pulmonary functions in allergic asthmatic children sensitized to house dust mites. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2003;14(6):475-81.

연 번	서지정보
30	Sachs–Olsen CLC, K. C.Mowinckel, P.Haland, G.Devulapalli, C. S.Munthe–Kaas, M. C.Carlsen, K. H. Diagnostic value of exhaled nitric oxide in childhood asthma and allergy. <i>Pediatr Allergy Immunol.</i> 2010;21(1 Pt 2):e213–21.
31	Shaw DEB, M. A.Thomas, M.Green, R. H.Brightling, C. E.Wardlaw, A. J.Pavord, I. D. The use of exhaled nitric oxide to guide asthma management: a randomized controlled trial. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2007;176(3):231–7.
32	Shim EL, E.Yang, S. I.Jung, Y. H.Park, G. M.Kim, H. Y.Seo, J. H.Yu, J. The Association of Lung Function, Bronchial Hyperresponsiveness, and Exhaled Nitric Oxide Differs Between Atopic and Non-atopic Asthma in Children. <i>Allergy, asthma &amp; immunology research.</i> 2015;7(4):339–45.
33	Sivan YG, T.Fireman, E.Soferman, R. The use of exhaled nitric oxide in the diagnosis of asthma in school children. <i>Journal of Pediatrics.</i> 2009;155(2):211–6.
34	Strunk RCS, S. J.Phillips, B. R.Zeiger, R. S.Chinchilli, V. M.Larsen, G.Hodgdon, K.Morgan, W.Sorkness, C. A.Lemanske, R. F., Jr. Relationship of exhaled nitric oxide to clinical and inflammatory markers of persistent asthma in children. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2003;112(5):883–92
35	Syk JM, A.Johansson, G.Unden, A. L.Andreasson, A.Lekander, M.Alving, K. Anti-inflammatory treatment of atopic asthma guided by exhaled nitric oxide: a randomized, controlled trial. <i>J Allergy Clin Immunol Pract.</i> 2013;1(6):639–48.e1–8.
36	Truong–Thanh TV–T–K, A.Vu–Minh, T.Truong–Viet, D.Tran–Van, H.Duong–Quy, S. The beneficial role of FeNO in association with GINA guidelines for titration of inhaled corticosteroids in adult asthma: A randomized study. <i>Advances in Medical Sciences.</i> 2020;65(2):244–51.
37	Turner SC, S. C.Emele, C. D.Thomas, R.Fielding, S.Gaillard, E. A.de Jongste, J. C.Morgan, H.Neilson, A. R.Norrie, J.Pijnenburg, M.Price, D.Thomas, M. Reducing Asthma Attacks in Children using Exhaled Nitric Oxide as a biomarker to inform treatment strategy: a randomised trial (RAACENO). <i>Trials [Electronic Resource].</i> 2019;20(1):573.
38	Wilson NMJ, A.Uasuf, C.Payne, D. N.Hablas, H.Agrofioti, C.Bush, A. Asthma severity and inflammation markers in children. <i>Pediatric allergy and immunology.</i> 2001;Vol.12(3):125–32p.
39	Woo SIL, J. H.Kim, H.Kang, J. W.Sun, Y. H.Hahn, Y. S. Utility of fractional exhaled nitric oxide (FENO) measurements in diagnosing asthma. <i>Respiratory Medicine.</i> 2012;106(8):1103–9.
40	Yoon SA, Yoon JY, Kim H, Hahn YS. Relationship between methacholine PC20 level and asthma control status among pediatric patients with atopic asthma. <i>Allergy Asthma Respir Dis.</i> 2013;1(1):35–40.
41	Zetterquist WM, H.Hedlin, G.Alving, K. Increased exhaled nitrite in children with allergic asthma is not related to nitric oxide formation. <i>Clin Respir J.</i> 2008;2(3):166–74.
42	Zhou JZ, X.Zhang, X.Yu, X.Wang, Y.Jiang, W.Huang, L.Hao, C.Zhang, L. Values of fractional exhaled nitric oxide for cough–variant asthma in children with chronic cough. <i>Journal of Thoracic Disease.</i> 2018;10(12):6616–23.
43	Zhu HZ, R.Hao, C.Yu, X.Tian, Z.Yuan, Y. Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) Combined with Pulmonary Function Parameters Shows Increased Sensitivity and Specificity for the Diagnosis of Cough Variant Asthma in Children. <i>Med Sci Monit.</i> 2019;25:3832–8.
44	박준성, 이은, 양송이, 윤지선, 조현주, 홍수중, et al. 알레르기비염 동반 여부에 따른 소아 아토피 천식 환자의 호기산화질소 농도와 기관지 과민성. <i>Allergy Asthma &amp; Respiratory Disease.</i> 2015;3(6):425–32.
45	서현석, 정보현, 박하늘, 서성철, 송대진, 정지태, et al. 천식 소아에서 호기산화질소 농도와 기도 과민성, 혈액 호산구수, 혈청 호산구 양이온 단백질 농도와의 상관관계. <i>소아알레르기 및 호흡기학회지.</i> 2012;22(3):282–91.

연 번	서지정보
46	윤지선, 박준성, 조현주, 이은, 양송이, 홍세훈, et al. 소아천식의 진단에서 호기산화질소와 메타콜린 및 adenosine-5'-monophosphate 기관지유발시험의 비교. Allergy Asthma & Respiratory Disease. 2016;4(2):100-6.
47	이지현, 이용주, 최봉석, 백지영, 김경원, 손명현, et al. 소아천식에서 측정기기에 따른 호기산화질소 농도의 비교. Allergy Asthma & Respiratory Disease. 2011;21(1):17-23.
48	최봉석, 지혜미, 박여훈, 김경원, 손명현, 김규언. 천식 환자에서 호기산화질소(exhaled nitric oxide)와 폐기능 및 기도과민성의 연관성. 소아알레르기 및 호흡기학회지. 2009;19(3):291-9.

**발행일** 2025. 5. 31.

**발행인** 이재태

**발행처** 한국보건의료연구원

이 책은 한국보건의료연구원에 소유권이 있습니다.  
한국보건의료연구원의 승인 없이 상업적인 목적으로  
사용하거나 판매할 수 없습니다.

---

ISBN : 979-11-7337-051-9