

비알레르기에서 비유발반응검사의 진단적 의의

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실

김경래·고광민·박철원·김선곤

=Abstract=

Diagnostic significance of nasal provocation test in allergic rhinitis

Kyung Rae Kim, M.D., Kwang Min Koh, M.D.,

Chul Won Park, M.D., Sun Kon Kim, M.D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Hanyang University

Various kinds of diagnostic procedures for allergic rhinitis are available, including careful history taking, physical examination, PNS x-ray, eosinophil in nasal secretion, blood eosinophil count, serum IgE level, skin test, nasal provocation test, RAST and MAST. Among these, careful history taking and skin test have important role in diagnosing the allergic rhinitis. To evaluate the diagnostic significance of nasal provocation test in allergic rhinitis, a clinical study was done in allergic rhinitis patients.

The results were as follows;

- 1) In control group, provocation rate to positive skin allergen was none.
- 2) House dust and mite revealed the highest provocation rate to positive skin allergen.
- 3) In the group of positive nasal provocation test, eosinophil in nasal secretion and blood eosinophil count were markedly increased.
- 4) The positive provocation rate was correlated with degree of positive skin reaction.
- 5) The provocation reaction after hyposensitization was markedly reduced.

KEY WORDS : Allergic rhinitis · Provocation test.

서론

비알레르기의 진단방법으로는 환자에 대한 자세한 문진과 비경검사소견, 부비동 방사선 검사, 혈액내 호산구수, 비루내 호산구수, 혈청 IgE치, 피부반응검사, 비유발반응검사, RAST, MAST등이 있다. 이 중에서 피부반응검사가 자

세한 문진과 더불어 진단의 중요한 방법이 되어왔으나, 피부반응검사가 확실하지 않거나 양성항원이 두가지 이상인 경우, 비유발반응검사가 확실한 병인 항원을 찾는 데 가치가 있고, 면역치료효과를 추적하는데 단순하고 안전한 방법이 될 수 있어서 그 의의를 보고하고자 한다.

대상 및 방법

1992년 1월부터 1993년 1월까지 본원 알레르기 클리닉을 방문한 환자중 비알레르기의 주증상인 재채기, 비폐색, 수성비루 등이 있어 비알레르기로 추정되는 90례, 남자 37례, 여자 53례를 대상으로 하였고, 대조군은 비알레르기 증상이 없고 비강내 소견이 정상인 20례를 대상으로 하였다.

비유발반응검사는 피부반응검사서 양성으로 나타난 항원에 대하여 실시하였으며, 대조군에서는 집먼지과 집먼지진드기 항원만 실시하였다. 그리고, 비루중 호산구, 혈중 호산구, 혈중 IgE치 검사를 같이 실시하였다.

1. 비유발반응 검사

일측 하비갑개 전단에 Filter paper 소절편에 대조액을 묻혀 부착시켜 비특이적 반응의 유무를 관찰한 후 반대측에 피부반응 검사서 양성으로 나타난 항원을 묻힌 소절편을 부착시킨 후 15분 전후에 비알레르기 증상의 발현 여부를 관찰하였다. 피부반응에 두가지이상 양성항원인 경우 내원시마다 한가지씩 추가하였다.

소절편을 부착시킨후 즉시 나타나는 것은 자극에 의한 비특이적 반응으로 판정하여 제외시켰으며, 유발반응의 판정기준은 다음과 같이 설정하였다.

(-): 반응이 없을 경우

(+): 비내 소양감 또는 비점막의 종창 또는 색깔의 변화가 있을 경우

(++): 수성 비루, 비내 소양감 및 비점막의 종창이 수반될 경우

(+++): 재채기가 유발되며 수성 비루나 비점막의 종창 또는 색깔의 변화가 있을 경우

2. 비루중 호산구 검사

환자로 하여금 유지에 코를 풀게하여 채취한 비루를 슬라이드에 도말하여 염색(Hansel staining) 한후 100배 검경하에 다음과 같이 기준을 정하였다.

(-): 전시야에 호산구가 없는 경우

(+): 전시야에 호산구가 산재할 경우

(++): (+)과 (+++)의 중간 정도일 경우

(+++): 전시야에 호산구가 군재할 경우

3. 혈중 호산구 검사

본원 중앙 검사실에 의뢰하였으며 300/mm³ 이상을 호산구 증가로 판정하였다.

4. 피부반응 검사

Tuberculin반응 검사용 주사기로 전완골측 피부에 1개의 대조액과 추정되는 항원들을 사방 5 cm간격으로 각각 0.02 ml씩 피내주사하고 15분후 주사부위의 홍반과 팽진의 크기를 측정하였으며 홍반 20 mm 이상, 팽진 10 mm 이상을 양성반응으로 판정하였다. 반응정도는 다음과 같이 정하였다.

(+): 홍반의 크기가 20~30mm

(++): 홍반의 크기가 30~40mm

(+++): 홍반의 크기가 40 mm 이상

5. 혈청IgE치 검사

PRIST (paper radioimmunosorbent test)에 의한 방법을 이용하였으며 400 IU/ml 이하를 정상치로 판정하였다.

결 과

1. 기인성 항원의 피부반응 양성율은 집먼지가 71.1%로 가장 많았고, 집먼지 진드기 66.7%, Candida 14.4% 순이었고 전체적으로 81.8%였다 (Table 1).

2. 피부반응검사서 양성을 보인 항원에 대한 비유발반응검사의 양성율은 집먼지가 53.1%, 집먼지 진드기 45%, Candida 30.8% 순이었으며, 대조군에서는 전례에서 비유발반응검사서 음성으로 나왔다 (Table 2).

3. 집먼지와 집먼지진드기에 대한 피부반응검사와 비유발반응검사의 양성율을 보면 피부

Table 1. The frequencies of positive responses to each allergen group in skin test

Allergen	Positivity(%)
House dust	71.1% (64/90)
Mite(D.farinae)	66.7% (60/90)
Candida	14.4% (13/90)
Ragweed	8.9% (8/90)
Aspergillus	6.7% (6/90)
Sheep wool	4.4% (4/90)
Alternaria	3.3% (3/90)
Cedar	1.1% (1/90)
Total	81.1% (73/90)

반응검사서 두항원 모두에서 양성을 보인 경우가 61.1% 였고, 집먼지만의 피부반응양성율은 10.0%, 집먼지진드기만은 5.6%의 양성율을 보였다.

집먼지와 집먼지진드기 모두에 양성 피부반응을 보인군에서 비유발반응에서 두항원 모두에 양성인 경우는 18례 (32.7%)였고, 12례 (21.8%)에서는 집먼지나 집먼지진드기에 양성반

응을 보였다. 집먼지에만 양성피부반응을 보인 9례중 4례에서는 두항원 모두에 비유발반응양성을 보였다 (Table 3).

4. 피부반응 양성인 군, 비유발반응 양성인 군, 피부반응 음성인 군에서 혈중호산구 증가는 46.6%, 49.1%, 35.3%로 대조군의 5.0% 보다는 모두 월등히 증가하였으나, 3군 모두에서 통계학적 의미는 없었으며, 비루중 호산구 증가와 혈중 IgE치는 피부반응 양성군과 비유발반응 양성인 군에서 78.1%, 428.7 IU/ml와 90.0%, 511.6 IU/ml로 대조군이나 피부반응 음성인 군보다 통계학적으로 유의있는 증가가 있었다 (Table 4).

5. 집먼지와 집먼지진드기에서 피부반응 정도와 비유발반응검사를 보면, 피부반응이 2+ 이상으로 심한군에서 비유발반응 양성인 경우가 대부분이었다 (Table 5).

6. 면역요법후의 비유발반응검사의 변화를 보면, 면역요법 3개월후의 증상은 약 반수에서 좋아졌으며, 피부반응검사와 비유발반응검사에서는 각각 61.8%와 70.9%가 호전되는 양상

Table 2. Correlation between skin tests and NPT

Allergen	Positive skin tests	Positive NPT	Positive rates of NPT(%)
House dust	64	34	53.1%
Mite(D. farinae)	60	27	45.0%
Candida	13	4	30.8%
Ragweed	8	2	25.0%
Aspergillus	6	2	33.3%
Sheep wool	4	1	25.0%
Alternaria	3	1	33.3%
Cedar	1	-	-
Control group (n=20)	3	-	-

Table 3. Positivity of skin test & NPT in H. dust & mite

	positivity of skin test	positive NPT		
		H	M	H+M
H+M	61.1% (55/90)	9	3	18
H	10.0% (9/90)	2	-	4
M	5.6% (5/90)	-	1	1

H: House dust
M: Mite(D. farinae)

Table 4. Correlation between NPT and eosinophil in nasal secretion, blood eosinophilia, serum IgE level

	Blood eosinophilia	Eosinophilia in nasal secretion	IgE level (mean)
Positive skin test group	46.6% (34/73)	78.1% (57/73)	428.7 IU/ml
Positive NPT group	49.1% (27/55)	90.9% (50/55)	511.6 IU/ml
Negative skin test group	35.3% (6/17)	41.2% (7/17)	241.1 IU/ml
Control group	5.0% (1/20)	10.0% (2/20)	208.5 IU/ml

Table 5. Correlation between skin reaction and NPT

Skin reaction	Positive NPT		Total
	H. Dust	Mite	
-	1	2	3
+	7	5	12
++	14	8	22
+++	13	14	27
Total	35	29	64

Table 6. Provocative reaction changes after hyposensitization

	Symptoms	Skin test	NPT
Improved	49.1% (27/55)	61.8% (34/55)	70.9% (39/55)
Not improved	50.9% (28/55)	38.2% (21/55)	29.1% (16/55)

을 보였다 (Table 6).

고 안

알레르기란 우리 생활 주변의 어떤 집먼지나 물질에 대한 신체조직의 병적 과민성 상태를 말하며, 수양성비루, 재채기 및 비폐쇄 등의 증상을 특징으로 하는 비알레르기는 일반적으로 항원에 따라 식이성 알레르기와 흡입성 알레르기로, 또는 일년 내내 계속되는 통년성 알레르기와 계절에 따라서 나타나는 계절성 알레르기로 나눌 수 있다. Broder등¹²⁾에 의하면 통년성 비알레르기의 발생빈도는 정상 인구에서 약 10%의 발생율을 나타내며, 연령별로는 16세에서 54세 사이의 연령군에서 발생율이 비교적 높으며 성별에 따른 발생율의 차이는 없다한다^{36,27)}. 항히스타민 제제와 부신피질 호르몬제등이 비알레르기에 영향을 줄 수 있다

는 것은 많은 문헌에서 찾아 볼수 있으나 검사 전 처치로서 이들 약제들의 투여를 얼마전부터 금지시켜야 하는가에 대해서는 아직 확실한 정설이 없다.

Mygind²¹⁾는 검사전 처치로서 4일 전부터 항히스타민제제의 투여를 금지시켜야 한다고 했으며 김¹⁾, 송 등⁸⁾ 및 민⁴⁾ 등은 3일 전부터 금지시켰다. 그러나 xanthines, sympathomimetic drugs, corticosteroid 및 cromolyn sodium과 같은 약물은 그다지 피부반응검사에 영향을 미치지 않는 것으로 알려지고 있다.

알레르기 반응에 있어서의 혈액중 호산구는 단지 침범되는 장기의 크기에만 관계되므로 비알레르기와 같은 경우 그 범위가 극히 미소하여 정상범위 내이다²⁰⁾. 또한 골수외 조직에서의 호산구수는 혈중 호산구보다 몇배나 많은 것으로 알려져 있기 때문에 혈중 호산구의 측정은 일시적인 level을 보여 줄뿐이고 혈액내에서의 호산구의 증가율은 극히 미소하여 비

알레르기의 진단에 있어서 큰 의의는 없다²¹⁾.

비알레르기 환자의 혈액중 호산구 증가는 올민 등⁵⁾이 62%, Bhandari 및 Baldwa¹⁰⁾이 42.2%로 보고하였다. 그러나 저자들의 결과는 피부반응 양성인 군이 46.6%, 음성인 군이 35.3%로 통계적으로 유의한 차이가 없었다.

비루중 호산구 검사는 1927년 Eyer mann이 처음으로 조사한 이래 비루중 호산구의 의의에 대해서 많은 연구가 행해졌는데^{23,24)} 혈중 호산구 검사보다 예민도가 더 높고 그 결과를 수분내에 얻을 수 있기 때문에 비알레르기의 진단방법에 널리 이용되고 있다.

혈중 총 IgE치와 피부반응도와와의 상관관계에 대해서는 여러 연구결과를 통해 보고되고 있으며^{5,8)} 이 등⁸⁾에 의하면 알레르기성 비염환자에서 혈중 총IgE치는 증가되어 있었지만 피부반응검사 양성결과와는 유의한 상관관계가 없었다고 했고 이는⁵⁾ 피부반응검사 양성군과 음성군의 혈중 총IgE치 사이에 통계적 유의성은 있으나 ($p < 0.05$), 임상적으로 의미를 나타내지는 못한다고 했다.

피부반응 검사에는 여러가지 방법이 있으나 Prick test나 Scratch test는 안정도가 높은 반면 예민도가 낮고, 피내반응은 다소 위험성은 있으나 Prick test나 Scratch test보다 훨씬 소량으로도 정확하게 반응하며 그 결과를 표준화하기가 용이하므로 현재 널리 애용되고 있으며 이것 역시 주사시의 누액과 약간의 위험성 및 정확한 양의 측정이 어렵다는 결점이 있다¹⁴⁾.

집먼지 진드기에 대한 피부반응 검사 결과의 보고로는 민 등⁵⁾이 50.3%, 민⁴⁾이 54.8%, 송 등⁶⁾이 48.9%의 양성율을 보고하였고, 저자들의 경우는 65.3%였다. 한편 집먼지와 집먼지 진드기의 양성 반응율이 각각 53.1%와 45.0%로 비슷하였으며 두종류 이상에 양성반응을 보인 예중 집먼지와 집먼지 진드기에 공통으로 양성반응을 나타낸 것이 61.1%로 가장 많았는데 이는 Miyamoto 등¹⁹⁾ 및 Morita 등²⁰⁾이 보고한 집먼지와 집먼지 진드기사이의 밀접한 항원성에 의한 교차반응의 가능성을 시사하고

있다.

비알레르기의 진단에 있어서 피부반응검사의 결점을 보완하고 또 현재의 발증항원을 찾아내기 위해 비유발반응을 흔히 이용하고 있다. 비유발반응 검사는 조작이 간단하고 부작용도 적으며 육안적으로도 특이적 혹은 비특이적 반응의 감별이 용이하다. 비유발반응 검사는 Kirkman이 처음 시도한 이래 1873년 Blackly¹¹⁾가 수종의 화분을 결과과 비점막에 넣어 검사하였으며 Dunbar¹²⁾가 비알레르기 진단의 비내 진단법으로 이용하였다. 비유발반응 검사의 단점으로는 시간이 소모되는 점과 Systemic anaphylactic reaction을 초래할 위험성이 있다는 점 그리고, 외양성 및 의음성 반응을 나타낼수 있다는 점들이다. 또한 비유발반응 검사는 그 결과가 시간에 따라 다를 수 있고, 정확한 객관성을 가지지 못한다. 이러한 단점에도 비유발반응 검사를 사용하는 것은 이 검사가 의심되는 항원성 물질에 대한 Shock organ의 Sensitivity에 관한 정보를 제공할 수 있는 유일한 검사방법이기 때문이다.

비유발반응 검사에 있어서 집먼지 항원에 대해 피부반응 양성인 환자중 53.1%에서 양성반응을 나타냈는데 이는 김²⁾의 58.4%와는 유사하게 나타났으나, 전¹³⁾의 31%보다는 높게 나타났으며 송 등⁶⁾의 72.7%보다는 낮았다. 한편 대조군 20례중 피부반응 양성인 3례를 포함한 전례에서 유발반응이 일어나지 않는 것으로 미루어, 비알레르기의 진단시 비유발반응 검사의 가치는 그 의의가 크다고 사료된다. 피부반응의 결과는 중상의 정도보다는 피부의 반응정도 즉 reagin의 양적 차이를 나타낼 뿐이므로 피부반응 음성례에서도 비유발반응 검사를 시도해 볼 가치가 있고²⁾, 또한 피부반응 검사 결과 양성항원이 두가지 이상일 경우나 불확실한 경우는 확실한 병인항원을 찾기위해 필수적으로 해야할 검사방법으로 생각된다.

감각작요법의 면역학적인 이론적인 근거는 병인항원과 같은 Allergen이 체내에 들어오면 IgG군에 속한 차단항체가 형성되어 항원항체 반응을 차단하고¹⁶⁾, 히스타민 유리를 억제시키

며²⁹⁾, 동시에 특정 IgE의 생산이 감소되는 기전으로 치료가 된다고 하였다. Lichtenstein등¹⁷⁾에 의하면 감감작요법시 치료기간과 주어진 Allergen의 용량에 따라 차단항체는 상당히 증가한다고 하였다.

차단항체제와 임상증세 호전사이의 관계는 미약하며²⁰⁾ 장기간의 임상효과는 차단항체의 생성보다는 IgE생성에 변화를 초래하기 때문인 것으로 사료된다²¹⁾.

감감작요법후 피부반응은 Sprecase²⁰⁾가 보고한 바와 같이 팽진과 홍반의 크기가 감소하는 경향을 보였으며 비루중 호산구의 변화도 최²⁰⁾의 보고와 같이 감소하였으나 뚜렷하지 않았으며 비유발반응은 뚜렷하게 감소하였다.

비유발반응의 음성화가 피부반응과 비루중 호산구의 감소보다 뚜렷한 점으로 보아 비유발반응검사가 감감작요법 과정에서 그 효과판정에 중요한 방법이라고 생각된다.

결 론

1992년 1월부터 1993년 1월까지 한양대학병원 이비인후과 알레르기 클리닉을 방문한 90례를 대상으로 비유발반응검사의 진단적의의를 알아보고자 비유발반응검사를 대조군과 비교하고 피부반응검사, 혈액내 호산구중, 비루중 호산구와의 관계와 감감작요법후의 변화를 검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 대조군의 피부반응 양성인 환자에서 비유발반응은 전례에서 없었다.
2. 피부반응 양성인 환원에 대한 비유발반응 양성율은 김면지, 먼지진드기에서 가장 높았다.
3. 비유발반응 양성시 비루및 혈중 호산구중가가 현저하였다.
4. 피부반응 정도와 비유발반응 양성율은 유의있는 상관관계를 보였다.
5. 감감작요법후에 비유발반응은 전례에서 현저히 감소되거나 소실되었다.

References

- 1) 김선곤 : 항인 IgE가토혈청에 의한 피부 및 비점막 반응에 관한 연구. 연세의대는 문집 4 : 1, 1971
- 2) 김은우 : 비알레르기에 있어서 항원의 피내 반응에 관한 고찰. 한이인지 18 : 3, 1975
- 3) 민경일, 김유영, 강석영 : 통년성 알레르기성 비염에 있어서의 흡입성 알레르겐의 역학적연구. 알레르기 2 : 78 : 85, 1982
- 4) 민양기 : 한국인의 알레르기성 비염에 관한 연구. 한이인지 26 : 4, 1983
- 5) 민양기, 고재원, 박현수 등 : 알레르기성 비염에서의 혈청 IgE치에 관한 연구. 한이인지 24 : 2, 1981
- 6) 송기준, 이형석, 안경성 등 : 비알레르기의 임상적고찰. 한이인지 25 : 88~106, 1982
- 7) 이상철 : 알레르기성 비염환자에서 혈청 총 IgE치와 체 소견과의 비교. 한이인지 30 : 429~437, 1987
- 8) 이양근, 오용일 : 전북지방 알레르기 환자에 있어서의 피부시험, 혈청 총 IgE 및 항원 특이적 IgE치의 측정성적. 알레르기 5 : 147~155, 1985
- 9) 최생이 : 비알레르기의 비점막 호산구 변동에 관한 연구. 한이인지 20 : 2, 1977
- 10) Bhandari CM, Baldwa VS : *Relative value of peripheral blood, secretion and tissue eosinophilia in the diagnosis of different pattern of allergic rhinitis. Ann Allergy* 37 : 280, 1976
- 11) Blackly, Cited in Mygind N : *Nasal allergy, 2nd ed. Blackwell Scientific Publication*, 1979
- 12) Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB : *Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Te-*

- cumseh Michigan, III : Second survey of the community, *J Allergy*, 53 : 127, 1974
- 13) Dunbar, Cited in Collins-Williams C, Nizami RM, Lamenza C : *Nasal provocative testing with molds in the diagnosis of perennial allergic rhinitis*. *Ann Allerg* 30 : 10, 1972
 - 14) Indrajana T, Spiekma FTM, Voorhorst R : *Comparative study of the intracutaneous scratch and prickle test in allergy*. *Ann of Aller.* 29 : 639~649, 1971
 - 15) Levy DA, Lichtenstein LM, Golstein E : *Immunological and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy*. *J Clin Invest* 50 : 360, 1971
 - 16) Lichtenstein LM, Holdzman NA, Burnett LS : *A quantitative in vitro study of the chromatographic distribution and Immunogl Ig E levels in atopic diseases*. *Clin Exp Immunol* 6 : 431, 1970
 - 17) Lichtenstein LM, Norman PS, Ishizaka K : *Studies on the immunological basis for the clinical effects of immunotherapy* In Yamamura Y. et al. *Allergology. Proceedings of the VIII International Congress of Allergology*, p 61 *Excerpta Medica*, Amsterdam 1974
 - 18) Loeffler James A, Cawley FACA, Leo P, Marilyn Moeder MT (ASCP) : *Serum IgE levels : correlation with skin test sensitivity*, *Annals of allergy* 48 : 331~336, 1973
 - 19) Miyamoto T, Oshima S, Ishizaka T : *Allergic identity between the common floor mite and house dust as a causative antigen in bronchial asthma*. *J Allerg* 42 : 1, 1968
 - 20) Morita Y, Miyamoto T, Horiuchi Y : *Further studies in allergenic identity between house dust and the house dust mite, Dermatophagoides farinae Hughes*, 1961 *Ann Allerg* 35 : 6, 1975
 - 21) Mygind N : *Nasal allergy*, 2nd ed. Blackwell Scientific Publication, 1979
 - 22) Mygind N : *The immune system. Nasal allergy* 63~76. Blackwell Scientific Publications 1978
 - 23) Mygind N, Weeke B, Ulman S : *Quantitative determination of immunoglobulin in nasal secretions*. *Int Arch Allergy* 49 : 99, 1975
 - 24) Okuda M : *IgE and Ig E antibody to mite in nasal fluid*. *J Otorhinolaryng* 37 : 344, 1975
 - 25) Sadan N, Rhyne MB, Mellits D, Goldstein E, Levy DA, Lichtenstein LM : *Immunotherapy of Pollinosis in Children an investigation of the immunological basis of clinical improvement*. *N. Engl J Med* 280 : 623, 1969
 - 26) Schacter J, Higgins MW : *Median age of onset of asthma and allergic rhinitis* *J Allergy* 57 : 342, 1976
 - 27) Seebohm PM : *Allergic and non-allergic rhinitis*. *Allergy, Principles and practice*, Vol 2 : 869. The C.V.Mosby Co., 1978
 - 28) Sprecase GA, Pamper SG, Sherman WB : *The effect of antigen injection on skin reactivity to antigens*. *J Allerg* 38 : 9, 1966
 - 29) Von Arsdel PP Jr, Middleton E Jr : *The effect of hyposensitization on in vitro histamine release by specific antigen*. *Allerg* 32 : 348, 1961