비강유발검사의 최신지견

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실
장태영 · 김영효

The Current Knowledge of Allergen Nasal Provocation Test

Tae Young Jang, MD, PhD and Young Hyo Kim, MD, PhD
Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

ABSTRACT

Nasal provocation test (NPT) is a procedure used to evaluate the hyper-responsiveness of nasal mucosa after exposure to a provocative allergen. We aimed to identify the clinical indication and contra-indication for the use of NPT, and to introduce the actual NPT laboratory protocol in our clinical practice. We also provide clinical information which could be useful in conducting NPT. Finally, we discuss the current limitations of NPT and present a plan to overcome these difficulties.

KEY WORDS : Nasal Provocation Tests · Allergic Rhinitis · Acoustic Rhinometry.

서 론

비강유발검사(Nasal Provocation Test)는 비강 점막을 흡입성 항원에 직접 노출시킨 후 비강 점막의 알레르기 및 과반응성을 평가하는 방법으로 정의할 수 있다.[1] 환자의 임상 양상은 알레르기 비염을 강하게 시사하지만 피부단자검사 등의 실험실 검사는 음성인 경우 비강유발검사를 시행함으로써, 해당 항원에 대한 비강 점막의 과반응성을 입증할 수 있다.[2]

본 종설에서는 먼저 비강유발검사를 통하여 임상적인 도움을 얻을 수 있는 적응증을 알아보고, 다음으로 본 연구실에서 시행하고 있는 비강유발검사 실제 protocol을 소개할 것이다. 또한 각 연구실에서 실제 비강유발검사를 수행하는 데 필요한 정보를 제시하고, 마지막으로 비강유발검사의 한계점에 대해 알아보고 이를 극복하기 위한 방안을 제언하고자 한다.

논문접수일 : 2014년 7월 2일 / **심사완료일** : 2014년 8월 30일
교신저자 : 김영효, 400-711 인천광역시 중구 인항로 27 (신흥동3가) 인하대학교 의과대학 이비인후과학교실
전 화 : (032) 890-2437 · **전 송** : (032) 890-3580
E-mail : inhaorl@inha.ac.kr

언제 비강유발검사를 시행하여야 하는가?

초기 연구자들은 알레르기 비염 및 비(非) 알레르기 비염의 병태생리를 연구하기 위한 목적으로 비강유발검사를 수행하여 왔으나, 최근에는 환자의 진단 및 치료지침 수립을 위한 임상적 목적으로도 많이 활용되고 있다.[3] 임상적 적응증을 열거하면 표1과 같다(Table 1).

Table 1. Common indications for performing nasal provocation tests

(1)	환자의 임상양상은 특정 항원에 대한 알레르기 비염을 강하게 시사하나, 피부단자검사 및 다중항원유발검사(Multiple Allergosorbent Test) 등의 검사에서 음성 소견을 보일 때[4,5]
(2)	면역치료 시작전, 특정 항원에 대한 비강 과반응성을 확인하고자 할때[6]
(3)	피부단자검사 등에서 복수의 항원에 양성을 보일 때, 특정 항원이 환자의 알레르기 증상에 기여하는지를 알아보고자 할 때[7]
(4)	직업성 물질에 대한 비강 과반응성을 입증하고자 할 때[8]

비강유발검사 시행의 실제

항원 선택 및 용량(Allergen & Dosage)

이론적으로 알레르기를 일으키는 어떠한 물질이라도 비강유발검사에 이용될 수 있다. 검사 수행을 위해 항원

용액을 우선 1:10,000 또는 1:5,000 으로 희석하여 유발 검사를 수행하고, 검사 결과가 음성인 경우 1:3,000 및 1:1,000 농도까지 순차적으로 농도를 올려 가며 검사하는 방법이 사용되어 왔다.[3] 이외에도 비강 점막 내에 항원 용액을 투여하는 방법 및 항원의 종류 등에 따라 다양한 프로토콜이 소개되어 왔다.[3]

한국에서는 집먼지진드기 항원이 알레르기 비염의 주된 원인이므로 집먼지진드기 항원의 용량 결정에 대해 주로 알아보고자 한다. 소아 천식의 진단을 위해 10,000 AU/ml Dermatophagoides pteronyssinus 용액을 양쪽 콧구멍에 10~50 μL의 양으로 분사하는 방법이 소개되었다.[9]

이외에도 알레르기 비염의 진단을 위해 5, 50, 250, 500, 1,000 AU/ml 용액 0.1 ml을 순차적으로 사용하는 방법이 소개되었다.[5]

그러나 실제 임상에서 다양한 농도의 용액을 직접 제조하여 순차적으로 검사하는 것은 번거롭고 시간이 많이 걸리는 일이다. 비강유발검사를 위해 비강내 분무제로서 제조된 집먼지진드기 항원용액이 시판되고 있으며, 본원 실험실에서는 50,000 Standardized Biological Unit (SBU)/ml 농도의 항원액을 생리식염수를 이용하여 1:10 으로 희석한 용액을 양측 비강 내에 약 50 μL의 양을 분사하는 방식을 사용하고 있다.[10]

항원 투여 방법(Delivery System)

임상적인 사용을 위해 Syringe, Bottle Dropper, Micropipette 및 Nasal Spray Device 등을 사용하는 다양한 방법이 고안되어 왔다.[11-12] 그 외에도 연구 목적을 위해 Cotton Wool, Paper Disc 등의 방법이 소개되기도 하였다.[13-14]

유발 전후 평가(Outcome)

가장 간단한 방법으로 항원 유발 전후 코막힘, 콧물, 재채기, 가려움증 등의 각종 증상의 변화량을 평가하는 방법이 있다.[10] 이러한 주관적 증상의 변화 이외에도 재채기 횟수 측정, 비루의 양 또는 부피 측정, 비강 통기도의 변화 및 호기속도, 공기저항 등의 객관적인 검사 방법을 함께 시행하는 것이 추천된다.[2] 따라서 비강통기도검사(Rhinomanometry), 음향비강통기도검사(Acoustic rhinometry), inspiratory flow meter를 이용한 비강 최대유속 측정(Nasal peak airflow) 등의 방법이 사용될 수 있다.[2]

음향비강통기도검사는 microprocessor에 의해 생성된 음파가 비강 내를 통과하면서 비갑개 등 비강 내 구조물에 부딪혀 돌아오는 원리를 이용하여 비강 내 단면적 및 부피를 계산하는 장비이다. 다른 검사 방법에 비해 검사 시간이 짧고, 환자의 협조가 필요하지 않으며, 비침습적이고 정량적인 측정이 가능하다는 여러 장점이 있다.[15] 따라서 음향비강통기도검사를 이용한 비강유발검사는 많은 환자가 대기 중인 외래 환경에서 신속하게 검사를 수행할 수 있다는 장점이 있다. 따라서 본원 실험실에서는 항원 유발 전후 Visual Analogue Scale을 이용한 각종 비강 내 증상의 변화 및 음향비강통기도검사상 비강 단면적, 부피 변화를 측정하고 있다.[10, 15]

음향비강통기도검사를 이용한 비강유발검사 Protocol 소개

본원 실험실에서는 1990년대 이후로 음향비강통기도검사를 이용한 비강유발검사 protocol을 확립하여 비염 증상을 주소로 내원하는 초진 환자에게 시행하고 있으며, 이를 이용한 결과를 각종 국제학술지에 발표하여 왔다(Fig.1).[10, 15-22]

음향비강통기도검사 장비는 ECCOVISION acoustic rhinometer(E. Benson Hood Laboratories, Allergopharma, Hamburg, Germany)를 사용하였으며, Dermatophagoides pteronyssinus 항원 추출액

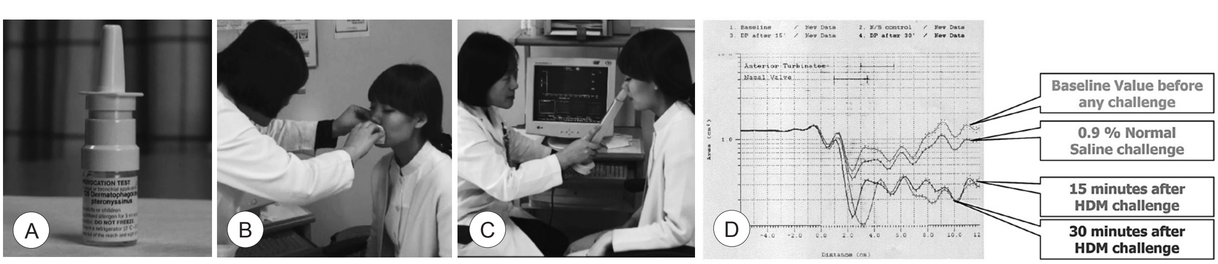

Fig. 1. (A) Allergen extract (Dermatophagiodes pteronyssinus) commercially available for nasal provocation test. (B) Using nasal pump spray device, we perform allergen provocation. (C) before and after saline or allergen provocation, we perform acoustic rhinometry to evaluate changes in the volume and dimension of the nasal cavity. (D) Typical provocative response. After allergen extract exposure, the volume and dimension of nasal cavity significantly decreased compared to pre-challenge value.

(50,000 standardized biological units [SBU]/mL, 생리식염수를 이용하여 1:10으로 희석, Allergopharma, Hamburg, Germany) 용액을 spray device를 사용하여 비강 내에 약 50 μL의 양으로 분사하였다.

검사 시행 전 환자는 일정한 온도(약 22℃) 및 습도(50%)가 유지되는 환경에서 15분간 대기하였으며, 이후 각종 비강 증상에 대한 설문(Visual Analogue Scale) 및 음향비강통기도검사를 시행하였다(Pre-challenge value). 비강내 최소단면적(Minimal Cross-sectional Area, MCA)은 측정된 단면적 중 최소의 값을 갖는 것으로 정의하였고, 총비강부피(Total Nasal Volume, TNV)는 비강 입구로부터 7 ㎝ 거리까지의 단면적을 적분한 값으로 정의하였다. 특이적 과반응성을 배제하기 위해, 먼저 생리식염수를 환자의 양쪽 코에 분사하고 15분 이후에, 증상 변화량 및 음향비강통기도검사를 반복하였다. 생리식염수 분사 후 MCA 수치가 Pre-challenge value로부터 29% 이상 감소하는 경우 비특이적 과반응성이 있는 것으로 판단하고 검사를 종료하였다. 이후 10분간 더 기다려 생리식염수 분사로 인한 영향이 사라지기를 기다린 후, 집먼지진드기 항원추출물을 분사하였다. 이후 15분과 30분 후에 각각 증상에 대한 VAS 및 음향비강통기도검사를 반복하였다(Post-challenge value). 유발검사 전후 TNV 및 MCA의 감소량은 다음과 같은 공식에 의해 계산하였다.

감소량(%) = [(Pre-challenge value) - (Post-challenge value)] / (Pre- challenge value) * 100

검사 결과의 판독

Ganslmayer등은 비강유발검사 후 음향비강통기도검사법을 이용하여, MCA 수치가 Pre-challenge value로부터 29% 이상 감소하는 경우를 양성 기준으로 제시하였으며 이 기준이 아직까지 가장 널리 받아들여지고 있다.[23] 대개 알레르기 비염이 없는 정상인에서도 10~15% 정도의 감소를 보일 수 있다는 사실이 알려져 있으며,[3] Terrien 등의 연구자들 역시 항원유발 후 30% 이상의 면적감소를 양성 기준으로 삼았다.[24] 본원 실험실에서는 208명의 알레르기 비염 환자 및 222명의 비(非) 알레르기 비염 환자를 대상으로 비강유발검사 TNV, MCA 변화량을 비교하여 'TNV 24.7% 이상 감소' 및 'MCA 20.0% 이상 감소'를 기준으로 하였을 때 알레르기 비염에 대한 진단적 가치를 가진다고 보고하였으나, 대조군이 정상 자원자가 아닌 환자라는 제한점이 있으며,[15] 현재까지는 29~30% 이상의 변화량을 기준으로 삼는 것이 바람직하다고 생각된다.

국내 환자의 임상적 특성에 따른 비강유발검사

결과 분석

저자들은 피부반응검사상 집먼지진드기 항원에 강양성 결과를 보인 알레르기 비염 환자 353명 및 피부반응검사에서 음성 소견을 보인 비(非) 알레르기 비염 환자 436명을 대상으로 비강유발검사 및 음향비강통기도검사를 시행하였다. 그 결과 알레르기 비염 환자 중 141명(39.9%)가 양성 소견을 보였고, 비(非) 알레르기 비염 환자 중 340명(78.3%)가 음성 소견을 보여 피부반응검사 소견과 상통하는 결과를 보였다. 그러나 알레르기 비염 환자 중 152명(43.0%)이 항원유발 후 음성 소견을 보였으며(무증상 알레르기, sub-clinical allergy), 반대로 비(非) 알레르기 비염 환자 중 32명(7.3%)에서는 항원유발 후 비강 내 단면적 및 부피가 현저히 감소하는 소견을 보였다(국소 점막 알레르기, local allergic rhinitis). 또한 알레르기 비염 환자 중 58명(16.0%), 비(非) 알레르기 비염 환자 중 53명(12.2%)에서 생리식염수 용액에 반응하여 비강 내 부피 및 단면적이 감소하는 비특이적 과반응성 소견을 보였다.[25] 따라서 비강유발검사는 환자들의 이러한 다양한 임상적 특성을 세분화하여 평가할 수 있다는 장점이 있다.

비(非) 알레르기 비염 환자 중 비강유발검사에서 양성 반응을 보인 국소 점막 알레르기 환자를 대상으로 2주간의 항히스타민제 투여 후 임상 증상의 호전 정도를 평가한 결과, 알레르기 비염 환자에 비해 증상이 유의하게 덜 호전된 것으로 나타났다.[20] 국소 점막 알레르기 환자에 대해서는 국소 항히스타민 분무제 등이 효과적인 것으로 보고되고 있다.[26] 따라서 비강유발검사는 이전에 비(非) 알레르기 비염으로 분류되어 고식적 치료에 의존하였던 환자군을 국소 점막 알레르기 환자군으로 재분류하고, 이에 따라 환자에게 맞춤식 치료를 제공하는 데 도움이 된다고 할 수 있겠다.

제한점 및 제언

여러 가지 장점에도 불구하고, 비강유발검사는 아직 여러 가지 제한점을 가지고 있다. 우선 각 검사실마다 사용하는 항원액의 종류, 농도 및 검사방법이 각기 다르며, 유발 전후 평가에 있어서도 각자 다른 방법을 사용하고 있다. 따라서 각 검사실에서의 결과를 의미 있게 비교할 수 있는 연구가 불가능한 실정이다. 또한 음향비강통기도검사를 시행함에 있어 반복적으로 일정한 검사 결과를 얻을 수 있는 숙련된 검사자가 있지 않으면 검사 결과에 많은 혼란이 있을 수 있다. 또한 심한 비중격 만곡증이 있는 경우나, 알레르기 비염 환자에서 급성 악화로 인해 비갑개가 심하게 비후되어 있는 경우에는 이미 Pre-challenge value가 너무 작아 변화량이 제대로 측정되지 않는다는 점 등을 고려해야 한다. 또한 각종 유해가스, 찬 공기, 매운 음식이나 운동 등의 일상적인 자극도 비강유발검사 결과에 영향을 미칠 수 있다.[3]

이러한 점들을 고려하여, 통일된 검사 protocol에 의한 다기관 협조를 통하여, 한국인에서 비강유발검사를 이용한 알레르기 비염의 진단기준을 수립하기 위한 연구가 필요한 시점이다.

Acknowledgement

This study was supported by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (NRF) funded by the Ministry of Education, Science, and Technology (NRF-2013-R1A1A1006382) and received additional support from an Inha University Research Grant.

중심 단어 : 비강유발검사·알레르기 비염·음향비강통기도검사.

저자역할(Author Contributions)

김영효, 장태영은 본 연구에서 모든 자료에 접근할 수 있으며, 자료의 완전성과 자료 분석의 정확성에 책임을 지고 있습니다. **연구 기획 :** 김영효, 장태영. **자료 해석 및 분석 :** 김영효, 장태영. **논문 초안 :** 김영효, 장태영. **연구 총괄 :** 김영효

REFERENCES

1) Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. Laryngoscope 2005;115:512-6.
2) Malm L, Gerth van Wijk R, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. international committee on objective assessment of the nasal airways, international rhinologic society. Rhinology 2000;38:1-6.
3) Litvyakova LI, Baraniuk JN. Nasal provocation testing: A review Ann Allergy Asthma Immunol 2001;86:355-64.
4) Testa B, Mesolella C, Testa F, Gallo LV, Testa D. Comparison of SPT and NPT in the ascertainment of nasal mucosa as shock organ. Rhinology 1996;34:160-2.
5) Kanthawatana S, Maturim W, Fooanan S, Trakultivakorn M. Skin prick reaction and nasal provocation response in diagnosis of nasal allergy to the house dust mite. Ann Allergy Asthma Immunol 1997;79:427-30.
6) Passalacqua G, Albano M, Pronzato C, Riccio AM, Scordamaglia A, Falagiani P, et al. Long-term follow-up of nasal immunotherapy to parietaria: Clinical and local immunological effects. Clin Exp Allergy 1997;27:904-8.
7) Lavasa S, Kumar L, Kaushal SC, Ganguli NK. Wheat threshing dust--a "new allergen" in april-may nasobronchial allergy. Indian Pediatr 1996;33:566-70.
8) Hytonen M, Sala E. Nasal provocation test in the diagnostics of occupational allergic rhinitis. Rhinology 1996;34:86-90.
9) Baki A, Ucar B. Diagnostic value of the nasal provocation test with dermatophagoides pteronyssinus in childhood asthma. Allergy 1995;50:751-4.
10) Kim YH, Jang TY. Nasal provocation test using allergen extract versus cold dry air provocation test: Which and when? Am J Rhinol Allergy 2013;27:113-7.
11) Karlsson G, Rundcrantz H. Peroral chromones. A new way to treat allergic rhinitis? Acta Otolaryngol Suppl 1979;360:27-9.
12) Mygind N, Vesterhauge S. Aerosol distribution in the nose. Rhinology 1978;16:79-88.
13) Pelikan Z, Feenstra L, Barree GO. Response of the nasal mucosa to allergen challenge measured by two different methods of rhinomanometry. Ann Allergy 1977;38:263-7.
14) Saito H, Asakura K, Ogasawara H, Watanabe M, Kataura A. Topical antigen provocation increases the number of immunoreactive IL-4-, IL-5- and IL-6-positive cells in the nasal mucosa of patients with perennial allergic rhinitis. Int Arch Allergy Immunol 1997;114:81-5.
15) Kim YH, Jang TY. Proposed diagnostic standard using visual analogue scale and acoustic rhinometry in nasal provocation test in allergic patients. Auris Nasus Larynx 2011;38:340-6.
16) Kim YH, Jang TY. Subjective cold hyper-responsiveness grade reflects age- and duration-related increase of nonspecific nasal hyperreactivity. Auris Nasus Larynx 2013;40:184-8.
17) Kim YH, Jang TY. Nasal obstruction and rhinorrhea reflect nonspecific nasal hyper-reactivity as evaluated by cold dry air provocation. Acta Otolaryngol 2012;132:1095-101.
18) Kim YH, Jang TY. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation. Am J Rhinol Allergy 2012;26:45-8.
19) Kim YH, Jang TY. Diagnostic criteria of nonspecific hyperreactivity using cold dry air provocation with acoustic rhinometry. Otolaryngol Head Neck Surg 2011;144:91-5.
20) Kim YH, Jang TY. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of patients with localized mucosal allergy. Am J Rhinol Allergy 2010;24:e89-92.
21) Kim YH, Oh YS, Kim KJ, Jang TY. Use of cold dry air provocation with acoustic rhinometry in detecting nonspecific nasal hyperreactivity. Am J Rhinol Allergy 2010;24:260-2.
22) Kim YH, Park CS, Jang TY. Immunologic properties and clinical features of local allergic rhinitis. J Otolaryngol Head Neck Surg 2012;41:51-7.
23) Ganslmayer M, Spertini F, Rahm F, Terrien MH, Mosimann B, Leimgruber A. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergen. Allergy 1999;54:974-9.
24) Terrien MH, Rahm F, Fellrath JM, Spertini F. Comparison of the effects of terfenadine with fexofenadine on nasal provocation tests with allergen. J Allergy Clin Immunol 1999;103:1025-30.
25) Kim YH, Yang TY, Lee DY, Ko KJ, Shin SH, Jang TY. Evaluation of acoustic rhinometry in a nasal provocation test with allergic rhinitis. Otolaryngol Head Neck Surg 2008;139:120-3.
26) Lieberman P, Kaliner MA, Wheeler WJ. Open-label evaluation of azelastine nasal spray in patients with seasonal allergic rhinitis and nonallergic vasomotor rhinitis. Curr Med Res Opin 2005;21:611-8.