

통년성 알레르기 비염환자에 대한 비유발검사 후 음향비강통기도 검사지표의 변화

가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실
박성천 · 김병국 · 이주형 · 박소영 · 오정훈

Various Acoustic Rhinometry Measurements during Nasal Provocation of Patients with Perennial Allergic Rhinitis

Seong-Chon Park, MD, Byung-Kook Kim, MD, Joo-Hyung Lee, MD,
So Young Park, MD and Jeong-Hoon Oh, MD

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

—ABSTRACT—

Background and Objectives : To investigate the mechanism of symptomatic development in early and late phases of allergic inflammation, we evaluated the recruitment of inflammatory cells including eosinophils in the nasal lavage fluid and observed the relationship between subjective nasal symptoms and objective acoustic rhinometry measurements. **Materials and Methods** : Thirteen patients with a positive nasal provocation test (NPT) with *Dermatophagoides pteronyssinus* and ten asymptomatic subjects who had a negative NPT were enrolled. Nasal lavage fluids were collected, and nasal symptom scores and the measurements of acoustic rhinometry were recorded before the NPT and at 10, 30, and 60 min and 3, 6, and 24 h after testing. **Results** : Significant differences of eosinophil count were noted between the two groups for all lavage samples collected. The sneezing and rhinorrhea score was significantly increased in the positive group at 10 min and 30 min after NPT. The symptom score for nasal obstruction in the positive group tended to increase at 1 and 3 h. Minimal cross-sectional area (MCA) was markedly reduced in the positive group at 30 min, 1 h, and 3 h, although only the difference at 30 min was significant. **Conclusion** : MCA was the most reliable measurement reflecting the symptomatic changes and the recruitment of eosinophils after NPT. Eosinophil acts as the major effector cell in both early and late phase responses in patients with perennial AR. (J Clinical Otolaryngol 2007;18:178-183)

KEY WORDS : Perennial allergic rhinitis · Nasal provocation · Nasal symptom score · Acoustic rhinometry.

서론

알레르기 비염은 비만세포와 호산구 등의 염증세포에

서 분비되는 IgE 연관성 매개체에 의한 증상발현이 특
징적인 질병으로서,¹⁾ 알레르기 비염 환자가 특이항원에
노출되면 즉각성 반응이 일어나게 되고 여기에는 비만
세포와 IgE가 중요한 역할을 하는 반면에,²⁾³⁾ 지연성 반

논문접수일 : 2007년 9월 24일

심사완료일 : 2007년 10월 30일

교신저자 : 오정훈, 130-709 서울 동대문구 전농 2동 620-56 가톨릭대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (02) 958-2148 · 전송 : (02) 959-5375 E-mail : ojhent@catholic.ac.kr

응은 노출 3~24시간 후 발생하며,⁴⁾ 이에 주로 호산구가 관련한다.⁵⁻⁷⁾ 집먼지 진드기에 대한 통년성 알레르기 비염 환자에 있어서 비유발검사 모델은 아직까지 확실하게 정립된 것이 없으며, 이러한 환자는 항원에 지속적으로 노출되어 있으므로 증상이 없는 기준선이 될 기간을 설정하기가 어렵기 때문에,⁸⁾ 통년성 알레르기 비염환자에서 비유발검사 후의 염증반응의 변화에 대한 연구는 많이 이루어져 있지 않다.

음향비강통기도 검사는 비강에서 반사되는 음향신호를 이용하여 전비공으로부터의 거리에 따른 비강의 단면적(cross sectional area, CSA)과 부피를 측정하여 비강의 구조적 변화를 객관적으로 평가할 수 있는 검사방법으로서,⁹⁾ 최소단면적(Minimal cross-sectional area, MCA), 최소단면적(MCA)까지의 거리, 전비공으로부터 3.3 cm, 4.0 cm, 6.4 cm 떨어진 곳에서의 단면적 등 여러 가지 지표들을 이용해 비강의 변화를 나타내지만,¹⁰⁾ 이들 중 어떤 지표가 알레르기 비염 환자의 조기 및 후기 염증반응에 있어서 비강구조의 변화를 가장 적절하게 반영하는지에 대해서는 아직 정확히 조사된 것이 없다.

본 연구에서 저자들은 집먼지 진드기에 대한 통년성 알레르기 비염환자에서 비유발검사 후 알레르기 증상의 변화 및 비측내 호산구를 포함한 염증세포 수의 변화와 더불어, 음향비강통기도 검사를 통한 비강내 단면적 변화의 각 지표들을 비교분석 함으로써 알레르기 염증반응이 비강내 구조의 변화에 미치는 영향과 더불어 각 지표와 염증반응의 관계를 알아보고자 하였다.

재료 및 방법

대 상

병력 및 피부반응 검사상 알레르기 비염을 진단받고 집먼지 진드기(*Dermatophagoides pteronyssinus* ; Dp)에 의한 비유발검사서 비중상 점수가 3점 이상 증가하는 양성반응을 보인 13명의 환자를 실험군으로, 피부반응 검사상 Dp에 감작되어 있지만 증상이 없고 비유발검사서 음성반응을 보이는 10명의 자원자를 대조군으로 본 연구를 진행하였다. 실험군과 대조군은 모두 실험 4주전부터 급성 비중상을 보이지 않았으며 국소 또는 전신 스테로이드를 포함한 약물을 복용한 적이 없었다. 또한 면

역치료를 받은 적이 있거나 비중격 만곡증, 만성 부비동염, 비용종이 있는 환자는 본 연구에서 제외하였다.

비유발검사

모든 대상에서 집먼지 진드기 항원(lyophilized, purified Dp extract diluted in saline solution, prepared by Allergopharm, Germany)에 의한 비유발검사를 시행하였다. 온도변화에 의한 증상유발을 방지하기 위해 아침에 실내온도에서 30분간의 적응시간을 가진 후 비중상 점수, 이학적 검사, 음향통기도 검사를 실시하였다. 유발검사를 시행하기 1시간 전에 생리식염수를 적신 여과지를 위약으로 사용하여 비특이적 반응의 유무를 평가하였다. 이후 50 μ l의 집먼지진드기 용액(5,000 BU/ μ l)을 묻힌 8 mm 두께의 여과지(punched from Shandon filter cards ; Shandon, Pittsburgh, PA)를 하비갑개의 전방에 올려놓은 후 10분 또는 알레르기 증상이 나타날 때까지 유지하여 항원자극을 유발하였다.

비세척 및 염증세포

비유발검사를 실시하기 전과, 유발검사 후 각 10분, 30분, 60분, 3시간, 6시간, 24시간에 비세척을 실시하여 비즙을 채취하였다. 37℃의 생리식염수 5 ml를 주사기를 이용하여 비강에 주입하고 머리를 뒤로 45도 정도 젖힌 상태로 10초 정도 유지한 다음, 고개를 숙여 나온 비즙을 폴리프로필렌 튜브에 담아 바로 얼음속에 보관하였다. 10분간 300×g로 원심분리를 시행하여 얻은 상층액은 -80℃에 보관하였고 침전물은 슬라이드로 만들어 May-Grunwald and Giemsa 염색을 실시하였다. 호산구와 그의 염증세포들은 슬라이드에서 100개 세포 당 개수를 계산하였다.

비중상 점수 측정 및 음향비강통기도 검사

비유발검사의 실시 전과 유발검사 이후 각 시간대별로 비루, 가려움, 재채기, 비폐색의 정도를 0점에서 3점으로 (증상 없음=0, 경증=1, 중등도=2, 중증=3) 평가하여 기록하였다. 재채기에 대한 점수는 횡수를 세어 0회는 0점, 1~4회는 1점, 5~9회는 2점, 10회 이상은 3점으로 기록하였다. 증상평가와 동시에 음향비강통기도검사(SRE 2100, RhinoMetrics, Denmark)를 양측 비강에서 매

검사마다 3회씩 반복 실시하였으며 최소단면적(Minimal cross-sectional area, MCA), 최소단면적(MCA)까지의 거리, 전비공으로부터 3.3 cm, 4.0 cm, 6.4 cm 떨어진 곳에서의 단면적 등 5가지 지표의 변화를 측정, 기록하였다.

통 계

통계적 분석을 위해 SPSS version 10.0(Chicago, IL)을 이용한 Mann-Whitney U test를 이용하여 비교하였으며, p값이 0.05 미만인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 판정하였다.

결 과

임상적 특징

실험군인 비유발검사 양성군(N=13)과 대조군인 비유발검사 음성군(N=10)의 임상적 특징은 Table 1에 기술된 바와 같았다. 피부반응성과 혈청 특이 IgE 값은 실험군에서 유의하게 높았으며 p값은 각각 0.05, 0.03이었다. 총 IgE, 특이 IgG, 특이 IgA 값은 두 군에서 차이가 없었다(p>0.05).

비증상 점수

비유발검사 전의 비증상 점수는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으나, 재채기 점수는 실험군에서 유발반응 10분 후와(p=0.02) 30분 후에(p=0.03) 유의하게 증가되었다(Fig. 1). 비루점수도 재채기에서와 마찬가지로 실험군에서 유발반응 10분 후와(p=0.04) 30분 후에(p=0.01) 유의하게 증가되었다. 가려움 점수는 두 군 간의 차이가 없었으며 비폐색 점수는 비록 통계적으로 유의하지는 않았지만 실험군에서 유발반응 60분 후와(p=0.83) 3시간 후에(p=0.72) 비교적 증가하는 경향을 보였다.

비증내 염증세포의 비교

비유발검사 전 비증내 호산구의 수는 실험군에서 대조군에 비해 유의하게 높게 측정되었으며(p<0.001), 유발검사 이후에는 실험군에서만 호산구의 수가 증가되는 소견을 보였고 이러한 증가로 인한 통계적인 차이는 24시간 후까지도 지속되어, 모든 시간대에서 실험군에서의 호산구가 대조군에 비해 증가되어 있는 소견을 보였다(Fig. 2). 실험군에서 유발검사 이후 호산구 수의 변화를 유발검사 전과 비교해 보았을 때에는, 유발검사 후 각 30분, 60분, 3시간에서 유발검사 전에 비해 유의하게 증가되는 소견을 보였다(p<0.05). 다른 염증세포들, 즉 호중구와 림프구는 두 군에서 유의한 차이를 보이지 않았으며, 유발검사 후 세포 수의 변화도 관찰되지 않았다.

음향비강통기도 검사

음향비강통기도 검사에서 유발 이전의 최소단면적은 두 군 간에 차이가 없었으나 유발 30분 후(p=0.02)에

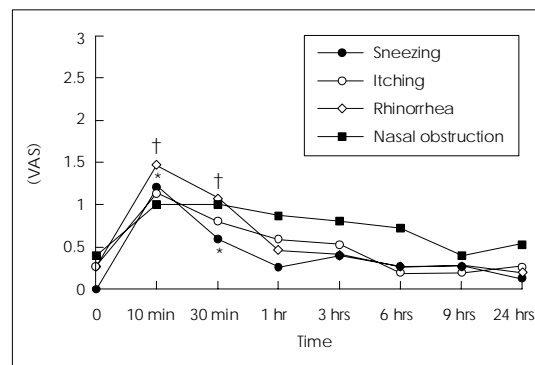


Fig. 1. Changes in the symptom scores of sneezing, itching, rhinorrhea and nasal obstruction in the positive group during nasal provocation test (NPT). The sneezing score was significantly increased in the positive group at 10 and 30 min after NPT (* : p<0.05). The rhinorrhea score was also increased in the positive group at 10 and 30 min († : p<0.05).

Table 1. Clinical characteristics of positive and control groups

	Positive (N=13)	Control (N=10)	p value
Number of males/females	11/2	8/2	NS
Age (years)	28.85 ± 4.72	28.60 ± 4.65	NS
Skin reactivity to HDM (A/H)	4.5 ± 1.17	3.10 ± 1.85	0.05
Serum specific IgE	1103.17 ± 761.01	548.78 ± 846.88	0.03
Serum specific IgA	1687.75 ± 367.30	1317.22 ± 502.39	0.056

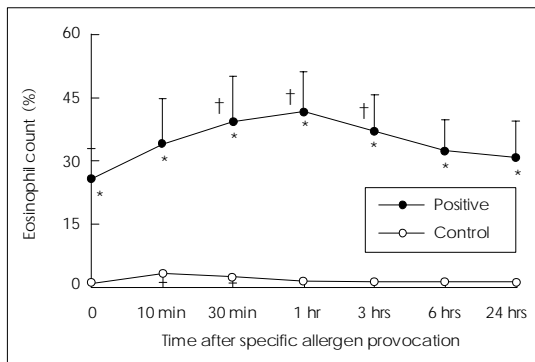


Fig. 2. Changes in the eosinophil count in the nasal lavage fluid of the positive and control groups. The results are expressed as means ± SEM. Significant differences were noted between the two groups for all lavage samples collected before and after nasal provocation (* : $p < 0.05$). When comparing with the baseline, the eosinophil count was significantly increased in the positive group at 30 min, 1 h, and 3 h after the NPT († : $p < 0.05$).

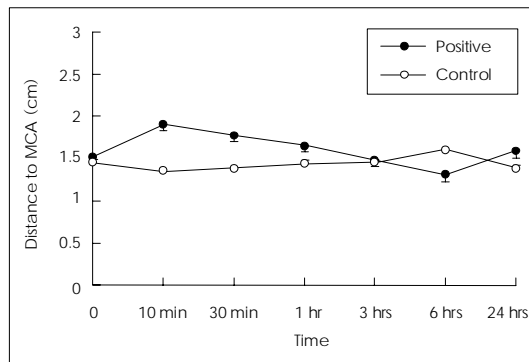


Fig. 4. Changes in the distance to minimal cross-sectional area (cm) in acoustic rhinometry of the positive and control groups. The results are expressed as means ± SEM ($p > 0.05$).

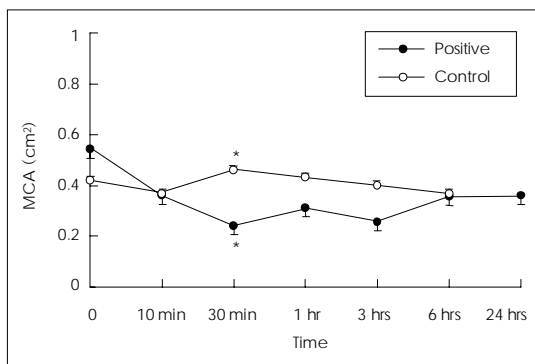


Fig. 3. Changes in the minimal cross-sectional area (cm²) in acoustic rhinometry of the positive and control groups. The results are expressed as means ± SEM. A significant difference was noted between the groups at 30 min (* : $p < 0.05$).

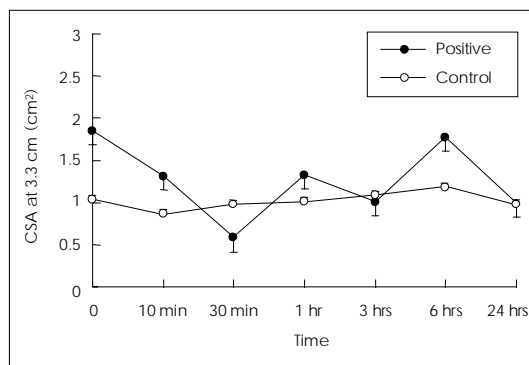


Fig. 5. Changes in the cross-sectional area at 3.3 cm (cm²) in acoustic rhinometry of the positive and control groups. The results are expressed as means ± SEM ($p > 0.05$).

유의하게 감소하였으며, 통계적으로 유의하지는 않았지만 유발 60분 후와($p=0.10$), 3시간 후($p=0.10$)에서도 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3). 최소 단면적까지의 거리는 실험군에서 유발검사 10분 후에 대조군에 비해 감소하는 양상을 보였지만 유의한 차이를 보이지는 않았다($p=0.10$) (Fig. 4). 전비공으로부터 각 3.3 cm, 4.0 cm, 6.4 cm 떨어진 곳에서의 단면적은 유발 이전과 이후 모두에서 두 군간에 유의한 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$) (Figs. 5-7).

고 찰

알레르기 비염 환자에서의 비강 점막에서 일어나는 염증반응은 비만세포가 주로 관여하는 조기반응에 이어,¹¹⁾ 주로 호산구로 이루어진 염증세포와 이들에 분비되는 매개체들이 축적되는 소견을 보이는 후기반응으로 이루어진다.¹²⁾¹³⁾ 염증반응의 결과로서 나타나는 여러 증상들 중 비폐색은 주로 후기반응에 나타나는 증상으로서 계절성 알레르기 비염의 경우 항원유발 3시간 이후에 저명하게 나타나는 것이 일반적이다.²⁾⁴⁾ 하지만 통년성 알레르기 비염 환자에 있어서는 지속적인 항원의 자극으로 인하여 아무런 유발자극이 없는 상태를 조성하기가 어려

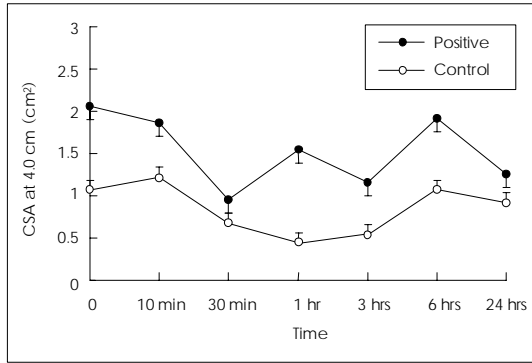


Fig. 6. Changes in the cross-sectional area at 4.0 cm (cm²) in acoustic rhinometry of the positive and control groups. The results are expressed as means±SEM (p>0.05).

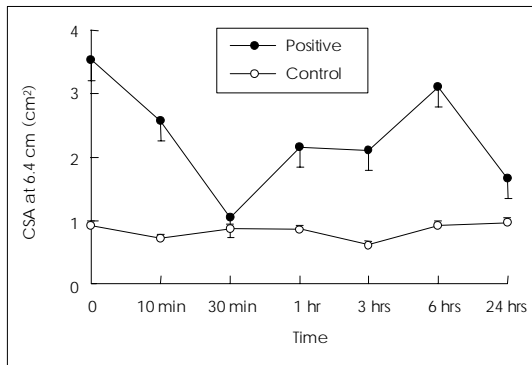


Fig. 7. Changes in the cross-sectional area at 6.4 cm (cm²) in acoustic rhinometry of the positive and control groups. The results are expressed as means±SEM (p>0.05).

우며, 이로 인해 조기 반응과 후기 반응의 경계를 구분하기도 쉽지 않다.⁸⁾ 본 연구에서 비유발검사 이전에 이미 실험군에서 호산구의 수가 더 높았던 사실은 집먼지 진드기 항원에 대한 지속적인 노출이 부분적으로 영향을 미친 것으로 볼 수 있을 것이다. 꽃가루 항원에 의한 계절성 알레르기 환자의 연구에서도 꽃가루가 많은 계절에는 알레르기 환자에서의 호산구 수와 ECP값이 대조군에 비해 유의하게 높은 사실은 이러한 가설을 뒷받침한다.¹⁴⁾ 통년성 알레르기 환자에 대한 이전의 연구들은 비유발검사시 즉각적인 증상의 발현과 비좁은 증가를 관찰할 수 있으나 지연성 후기반응은 저명하게 나타나지 않는다고 기술하고 있지만, 유발된 즉각적인 반응 자체가 유발 8시간 후까지 지속될 수 있으며, 유발 후 1시간 이

내에 증가된 ECP값이 8시간까지 유지되는 것을 볼 수 있다.¹⁵⁾ 본 연구에서도 비유발 시행 후 호산구 수의 증가가 즉시 나타났으며, 이러한 결과들로 미루어 보아 통년성 알레르기 비염 환자의 점막상피내 호산구는 지속적으로 증가되어 유지되고 항원노출시 즉각적으로 더욱 증가되어 후기반응의 시간예까지 증가된 상태로 지속되는 것을 알 수 있다.

비강통기도 검사는 비강내 각 지점의 단면적을 측정함으로써 비폐색 증상의 정도를 객관적으로 평가할 수 있는 장점이 있다.⁹⁾¹⁰⁾ 본 연구에서 사용된 지표들인 전 비공으로부터 3.3 cm, 4.0 cm, 6.4 cm 거리에서의 단면적은 각각 하비갑개의 전단부, 하비갑개의 중간부(또는 중비갑개의 전단부), 후비강을 나타내며, 최소단면적은 비밸브(nasal valve)를 의미하게 된다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 일반적으로 비밸브는 비폐색 증상을 일으키는 기본적인 병변부위로 인식되고 있지만 이 부위에 대한 명확한 위치와 상태에 대해서는 아직 알려진 것이 없다.¹⁰⁾²⁰⁾ 최소단면적은 음향비강통기도 검사에서 가장 많이 측정되는 지표로서, 정상적으로는 최소단면적이 하비갑개의 전단부(3.3 cm)보다 전방인 비강협부에 위치하지만, 알레르기 염증반응에서와 같이 비갑개 종창이 동반된 경우에는 하비갑개의 전단부까지 후방으로 이동하게 된다.¹⁰⁾ 본 연구에서도 실험군에서의 최소단면적까지의 거리는 유발 후 즉각적으로 증가되어 최소단면적이 후방으로 이동하는 양상을 보였지만, 대조군에서의 거리는 유발 후에도 변화가 없었다. 또한 최소단면적의 변화와 3.3 cm에서의 단면적을 비교하였을 때, 실험군에서 유발 후 30분에 가장 크게 감소하는 결과를 보였으나, 최소단면적에서만 유의한 차이를 관찰할 수 있었고 더 일관된 변화상태를 보였다. 비밸브 이후의 후비강에 측정된 지표인 4.0 cm과 6.4 cm에서의 단면적은 정확도가 떨어지는 것으로 알려져 있으며, 본 연구에서도 의미있는 결과를 보이지 않았다.

결론

통년성 알레르기 비염환자에 대한 비유발검사시 나타나는 비폐색 증상은 유발 후 조기에 출현하며 후기 반응 기간까지 지속되고 비좁은 내 호산구의 증가와 유사한 양

상을 보인다. 음향비강통기도 검사상 측정되는 여러 지표들 중 최소단면적의 변화가 비폐색 증상의 변화를 가장 잘 반영하며, 호산구가 관여하는 알레르기 염증반응의 변화를 관찰하는데 있어서 신뢰할 수 있는 지표라 할 수 있다.

중심 단어 : 통년성 알레르기 비염 · 비유발 검사 · 비중상 점수 · 음향비강통기도 검사.

REFERENCES

- 1) Nouri-Aria KT, O'Brien F, Noble W, Jacobson MR, Rajakulasingam K, Durham SR. Cytokine expression during allergen-induced late nasal responses: IL-4 and IL-5 mRNA is expressed early (at 6 h) predominantly by eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1709-16.
- 2) Miadonna A, Milazzo N, Gibelli S, Salmaso C, Lorini M, Tedeschi A. Nasal response to a single antigen challenge in patients with allergic rhinitis-inflammatory cell recruitment persists up to 48 hours. *Clin Exp Allergy* 1999;29:941-9.
- 3) Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sobotka A, Adkinson NF Jr, Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:597-602.
- 4) Pelikan Z. Late and delayed responses of the nasal mucosa to allergen challenge. *Ann Allergy* 1978;41:37-47.
- 5) Yamasaki M, Mizutani N, Sasaki K, Nabe T, Kohno S. No involvement of interleukin-5 or eosinophils in experimental allergic rhinitis in guinea pigs. *Eur J Pharmacol* 2002;439:159-69.
- 6) Pastorello EA, Riario-Sforza GG, Incorvaia C, Segala M, Fumagalli M, Gandini R. Comparison of rhinomanometry, symptom score, and inflammatory cell counts in assessing the nasal late-phase reaction to allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:85-92.
- 7) de Graaf-in't Veld C, Garrelds IM, Koenders S, Gerth van Wijk R. Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls. *Clin Exp Allergy* 1996;26:903-8.
- 8) Oldenbeuving NB, KleinJan A, Mulder PG, Lumley P, de Groot EJ, van Druenen CM, et al. Evaluation of an intranasal house dust mite provocation model as a tool in clinical research. *Allergy* 2005;60:751-9.
- 9) Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. *J Appl Physiol* 1989;66:295-303.
- 10) Wang DY, Raza MT, Goh DY, Lee BW, Chan YH. Acoustic rhinometry in nasal allergen challenge study: which dimensional measures are meaningful? *Clin Exp Allergy* 2004;34(7):1093-8.
- 11) Amin K, Rinne J, Haahtela T, Simola M, Peterson CG, Romans GM, et al. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:249-57.
- 12) Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V, Barkans JR, Moqbel R, Schwartz LB, et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:877-83.
- 13) Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114 (5 Suppl):S135-38.
- 14) Keen C, Johansson S, Reinholdt J, Benson M, Wennergren G. Bet v 1-specific IgA increases during the pollen season but not after a single allergen challenge in children with birch pollen-induced intermittent allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:209-16.
- 15) Andersson M, Rimmer J, Salome C, Greiff L, Persson C. Dual symptomatic and exudative nasal responses are not characteristics of perennial allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2001;121:407-13.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J* 1997;76:747-50.
- 20) Cole P. Acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2000;16 ((Suppl):29-34.