

국소 알레르기 비염의 최신지견

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

장 태 영 · 김 영 효

Evidences for Local Allergic Rhinitis

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

Local allergic rhinitis is defined as a localized allergic reaction of the nasal mucosa in the absence of systemic atopy. Its main pathophysiological mechanism can be summarized as: 1) increased specific immunoglobulin E in the nasal fluid, and 2) Th2 allergic mechanism localized in the nasal mucosa. In patients whose result of a skin prick test is totally negative for all antigens, practitioners could diagnose local allergic rhinitis using a nasal provocation test. Oral antihistamines and intranasal steroids can be an effective treatment. Subcutaneous immunotherapy can also be helpful. Further study is essential to further elucidate the detailed pathophysiological mechanism and set up global standard diagnostic criteria.

KEY WORDS: Vasomotor rhinitis · Allergic rhinitis · Immunoglobulin E · Nasal provocation tests.

서 론

비염을 감별진단하는 데 있어, 임상적으로 증상이 있으나 피부단자검사상 음성 결과를 보일 경우 알레르기 비염을 배제하고 비(非) 알레르기 비염으로 진단하여 왔다.¹⁾ 이러한 비 알레르기 비염은 원인이 명확하지 않은 경우가 많아 ‘특발성(idiopathic) 비염’이라고도 불렀으나, 최근 비 알레르기 비염 환자의 비강 내에서도 국소적인 알레르기 반응이 나타난다는 사실이 보고되었다. Powe 등은 비 알레르기 비염 환자의 비갑개 조직 내에서 알레르기 비염 환자와 비슷한 정도로 비만세포가 증가하여 있으며, 또한 IgE 항체에 양성으로 염색되는 세포가 유의하게 증가하였다고 보고하였다.²⁾ 이러한 사실은 비 알레르기 비염 환자의 비강 점막 내에서도

국소적인 Th₂ 반응이 진행되고 있을 가능성을 시사하는 것이다.^{2,3)} 따라서 저자들은, 그간 경험적으로 비 알레르기 비염으로 진단되어 왔으나 사실은 비강 내 국소적인 알레르기 반응을 보이는 ‘국소 알레르기 비염(local allergic rhinitis)’에 대하여 알아보고, 최근 연구 동향을 소개하고자 한다.

정의(Definition)

국소 알레르기 비염의 개념이 처음 제시된 것은 1975년이다. Huggins 등의 연구자들은 혈청에서 특이 IgE 항체가 검출되지 않으나 비점 내에서 특이 IgE 항체가 현저히 증가하여 있는 환자를 관찰하였고, 처음으로 국소적인 알레르기 반응에 의해 특이항체가 생산될 가능성을 제시하였다.⁴⁾ 후속

논문접수일: 2015년 6월 9일 / 수정완료일: 2015년 7월 27일 / 심사완료일: 2015년 8월 12일

교신저자: 김영효, 22332 인천광역시 중구 인항로 27 인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel: +82-32-890-2437, Fax: +82-32-890-3580, E-mail: inhaorl@inha.ac.kr

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-2013R1A1A1006382) and received additional support from an Inha University Research Grant.

연구 또한 非 알레르기 비염 환자의 비강 점막에서 IgE 항체가 생산된다는 사실을 뒷받침하였다.⁵⁻⁷⁾ 따라서 이러한 상태를 ‘전신적 아토피가 없는 환자에서의 국소적 알레르기 반응(localized allergic reaction without systemic atopy)’으로 정의할 수 있으며 초기에는 ‘entopy’ 등의 용어로 부르다가 최근 Rondon 등에 의해 ‘국소 알레르기 비염’이라는 용어로 정리되었다.⁸⁾⁹⁾

병태생리(Pathophysiologic Mechanism)

국소 알레르기 비염의 가장 큰 특징은 전신적 아토피가 없는 환자의 비점 내에서 특이 IgE 항체가 검출된다는 것이다. 그러나 Rondon 등에 따르면 통년성 환자의 22%, 계절성 환자의 35%에서만 특이 IgE 항체가 검출되었다.⁵⁾⁷⁾ 이것은 비점 채취시 희석에 의해 항체 농도가 낮아져 측정이 되지 않았을 가능성, 또는 non-IgE-mediated mechanism의 관여 등으로 생각할 수 있다.⁵⁾⁷⁾

최근 국소 알레르기 비염의 기전으로서 비강 내에 국한된 Th₂ 반응이 주목을 받고 있다. 국소 알레르기 비염 환자와 전형적인 알레르기 비염 환자의 비강세척액을 비교 분석하였을 때, 호산구 및 호염기구, 비만세포, CD3+ T림프구 및 CD4+ T림프구의 증가 등에 있어 유사한 소견을 보였다.⁵⁾⁷⁾ Zürcher 등은 비강 점막 내의 B 림프구를 분리 배양하여 IL-4 및 anti-CD40 등의 자극을 주었을 때, IgE 항체를 생산한다는 사실을 규명하였다.¹⁰⁾ B 림프구로 하여금 IgE 항체를 생산하도록 하려면 항체의 ‘class switch’가 일어나야 하는데, 이 과정은 그간 림프 조직에서만 일어날 수 있는 것으로 생각되었다. 그러나 최근 비강 점막 내에서도 IL-4 및 IL-13이 생산되는 것으로 알려져, 비강 점막 내에서 국소적으로 class switch가 일어날 수 있을 것으로 여겨진다.¹¹⁾¹²⁾ 이상의 내용을 종합하여 볼 때, 비강 점막 내에서 독립적으로 일어나는 Th₂ 반응에 의해 국소 알레르기 비염 환자에서 알레르기 비염과 유사한 증상이 일어나는 것으로 여겨진다.¹³⁾

임상양상(Clinical Features)

국소 알레르기 비염 환자의 임상양상은 알레르기 비염과 유사하게 코막힘, 콧물, 재채기 등의 증상을 보인다. 많은 수의 환자가 지속성, 통년성 양상을 보이며, 흔히 결막염 등을 동반하고, 36% 이상의 환자가 유년기 시절부터 비염 증상이 생겼다고 보고하였다.¹⁴⁾ 최근의 연구에서 Rondon 등은 국소 알레르기 비염 환자 176명을 대상으로 조사한 결과,

남여 성비가 1:2 정도로 여자 환자가 많았으며, 비흡연자가 전체의 82% 정도였고, 도시에 거주하는 사람이 많았다고 보고하였다.¹⁵⁾ 국소 알레르기 비염 환자를 5년간 장기 추적 관찰한 결과, 환자들은 5년 전에 비해 전반적인 건강 상태가 악화되었다고 응답하였으며, 또한 삶의 질이 유의하게 악화된 것으로 나타났다.¹⁵⁾

이전에 非 알레르기 비염으로 분류되었던 환자 중 25.7%에서 47%에 이르는 비율이 사실은 국소 알레르기 비염 환자인 것으로 조사되었다.⁵⁾⁷⁾⁸⁾¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ 국내 연구 결과에 따르면 알레르기 혹은 非 알레르기 비염을 막론하고 비염 증상으로 외래를 방문한 환자 중 3.5%에서 국소 알레르기 비염을 진단할 수 있었다고 하였다.¹⁸⁾ 이상의 내용을 종합할 때, 국소 알레르기 비염은 비교적 흔한 질병이며, 삶의 질을 현저히 악화시키는 주요한 질환이라고 생각할 수 있다.¹⁵⁾

진단(Diagnostic Approaches)

국소 알레르기 비염의 정의인 ‘전신적 아토피가 없는 환자에서 비점 내 특이 IgE 항체의 존재’에 따라, 비염의 임상양상을 가진 환자에서 피부반응 검사 및 비점 내 특이 IgE 항체 분석을 시행하여 진단할 수 있다. 그러나 전술한 것처럼 비점 내 특이 IgE 항체 분석법의 민감도가 22~40% 정도로 매우 낮으며,⁵⁾⁷⁾ 임상에서 수행하기에는 어려운 단점이 있다. 따라서 비강 내에 원인 항원을 투여하고 환자의 임상증상 변화 혹은 비강 내의 저항, 부피 및 단면적 변화를 평가하는 비강유발검사가 임상적으로 사용되고 있다. 그러나 非 알레르기 비염 환자에서 비강유발검사상 양성인 비율에 대해 연구자에 따라 0%에서 100%까지의 다양한 비율을 보고하고 있다.⁵⁾⁶⁾⁸⁾¹⁸⁻²²⁾ 이것은 각 연구자, 실험실마다 사용하는 항원의 종류 및 농도, 유발 전후 평가하는 척도 등이 각기 다르기 때문이다.¹⁾ 비강 내 항원투여 후 총비강증상(Total Symptom Score) 및 Visual Analogue Scale(VAS) 등의 척도를 통해 주관적인 증상의 악화 정도를 평가할 수 있으며, 비강내 저항의 변화를 평가하기 위한 비강통기도검사(Rhinomanometry) 및 비강 내 단면적 및 부피의 변화를 측정하기 위해 음향비강통기도검사(Acoustic Rhinometry) 등을 사용할 수 있다. Rondon 등은 비강유발검사 양성 기준으로서 ‘임상증상 VAS 척도가 30% 이상 증가, 혹은 비강 부피 30% 이상 감소’를 사용하고 있다.⁵⁾ 본 연구자들은 ‘비강 내 최소단면적(minimal cross-sectional area) 29% 이상 감소’를 기준으로서 사용하고 있다.¹⁸⁾ 따라서 비염이 의심되는 환자에서 피부단자검사 및 비강유발검사 결과를 바탕으로

국소 알레르기 비염을 감별진단할 수 있다.²³⁾

본 연구자들은 피부반응검사 후 음성 결과를 보인 환자를 대상으로 하여, 국소 알레르기 비염의 진단을 위해 비강 유발검사를 시행하고 있다. 자세한 검사 방법에 대해서는 저자들의 이전 논문에 상세히 기술하였다.²⁴⁾²⁵⁾ 우선 유발전 기저치(Baseline value)로서, 코막힘, 콧물, 재채기, 가려움증 등 각종 비강 증상을 설문(Visual Analogue Scale, VAS)을 이용하여 측정하였다. 또한 음향비강통기도검사를 이용하여 비강최소단면적(Minimal Cross-sectional Area, MCA) 및 총비강부피(Total Nasal Volume)를 측정하였다. 비특이적 과반응성을 배제하기 위해, 환자의 한쪽 코에 먼저 생리식염수를 분사하고 15분 후 증상의 변화량 및 비강부피, 단면적의 변화를 관찰하였다. 여기서 비강최소단면적이 기저치로부터 29% 이상 감소하는 경우 비특이적 과반응성이 있다고 판단하고 검사를 종료하였다. 생리식염수에 대해 반응이 없는 환자에서는 10분 정도 기다려 생리식염수에 의한 영향이 사라진 후, 집먼지 진드기 항원추출물(*Dermatophagoides pteronyssinus* 항원 추출액, 50,000 standardized biological units [SBU]/mL, 생리식염수를 이용해 1:10으로 희석, Allergopharma, Hamburg, Germany)을 한쪽 코에 약 50 μ L의 양을 분사하였다. 이후 15분과 30분 후에 각각 비강 증상 VAS score 및 비강단면적, 부피를 반복 측정하였다. 비강최소단면적 및 부피가 최소 29% 이상 감소하는 소견을 보일 때 임상적으로 국소 알레르기 비염으로 진단하였다.

치료(Treatment)

국소 알레르기 비염 환자들은 대개 비강내 국소 스테로이드 분무제 및 경구 항히스타민제에 잘 반응하는 것으로 알려져 있다.⁵⁻⁷⁾ 그러나 국내 환자들을 대상으로 한 연구에서, 국소 알레르기 비염 환자는 알레르기 비염 환자에 비해 항히스타민제 투여 후 증상의 호전 정도가 적은 것으로 나타났다.¹⁸⁾ 또한 최근의 연구에 따르면 국소 알레르기 비염 환자에서 피하면역주사치료 이후 증상이 유의하게 호전되었으며, Rescue Medication Score 역시 보존적 치료만 수행한 군에 비해 현저히 감소하였다고 보고하였다.²⁶⁾

최근의 연구 결과(Recent Studies)

최근 Bozek 등은 비염 증상을 호소하는 219명의 노인 환자를 대상으로 피부반응검사 및 비강유발검사를 시행하였다. 그 결과 219명 중 88명(40.2%)가 알레르기 비염, 85명(38.8%)

이 非 알레르기 비염으로 진단되었으나 국소 알레르기 비염 환자도 46명(21.0%)로 큰 비중을 차지하는 것을 알 수 있었다.²⁷⁾ 이 환자들의 원인 항원은 집먼지 진드기가 가장 흔하게 나타났다(29명, 국소 알레르기 비염 환자 중 63.0%).²⁷⁾ 노인 국소 알레르기 비염 환자는 전형적인 알레르기 비염 환자와 증상이 심한 정도(Visual Analogue Scale) 및 Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma 가이드라인에 의한 중증도 등에서 차이를 보이지 않았다.²⁷⁾ 반면 소아 환자에서 국소 알레르기 비염의 유병률, 임상 양상 등에 대한 연구는 아직까지 없는 실정이다.

국소 알레르기 비염은 단지 알레르기 비염 환자에서 전신적인 아토피 반응이 나타나지 않은, 알레르기 비염의 한 아형일 뿐이라는 주장이 끊임없이 제기되어 왔다. 최근의 연구에서 Rondon 등은 국소 알레르기 비염 환자 176명 및 건강 대조군 115명을 5년간 장기 추적관찰하며 추후 알레르기 비염의 발생률을 비교하였다. 그 결과, 국소 알레르기 비염 환자 중 12명(6.8%), 건강 대조군 중 6명(5.2%)에서 5년 후 알레르기 비염이 발생하였으며 유의한 차이를 보이지 않았다.¹⁵⁾ 따라서 국소 알레르기 비염과 알레르기 비염은 각각의 독립된 질환 영역으로 생각할 수 있다.

직업성 비염(occupational rhinitis)은 특수한 작업환경에 반복적으로 노출된 환자에서 비염 증상이 일어나는 것을 일컫는다.²⁸⁾ 최근 국소 알레르기 비염과 직업성 비염 사이의 연관관계가 있을 것으로 생각되는 연구결과들이 발표되고 있다. 직업성 비염을 일으키는 원인 물질의 분자량에 따라 고분자량(High Molecular Weight, HMW) 및 저분자량(Low Molecular Weight, LMW) 물질로 나눌 수 있는데, 특히 methacrylates, amines, glutaraldehyde 등의 저분자량 물질에 의해 비염 증상을 보일 경우에는 해당 물질에 대한 피부반응검사가 대개 음성 결과를 보이므로 진단이 어렵다.²⁹⁾ 따라서 이러한 경우 비강유발검사가 진단에 도움을 줄 수 있다. European Academy of Allergy, Asthma and Immunology Task Force for Occupational Rhinitis의 지침에 따르면, ‘직업과 관련된 비염 증상을 보일 때 비강유발검사가 적극적으로 추천’된다.²⁸⁾ 따라서 직업성 비염이 임상적으로 의심되는 환자에서 피부반응검사 결과가 음성이며 비강유발검사 결과가 양성일 때, ‘직업성 국소 알레르기 비염(local occupational allergic rhinitis)’을 생각해 볼 수 있다.³⁰⁾ 또한 의료계 종사자나 항생제 제조회사, 세탁업 등에 종사하는 사람들은 비-IgE-매개성 기전에 의해 비염 증상을 일으키는데, 이러한 경우에도 비강유발검사는 비(非) 알레르기 기전에 의해 직업성 비염이 유발됨을 증명할 수 있는 좋은 검사 도구이다.³¹⁾

결론(Conclusion)

국소 알레르기 비염에 대한 다국가, 다기관 연구 및 각 연구자들의 연구가 제대로 비교될 수 있게 하려면, 우선 연구자마다 각기 다른 비강유발검사의 방법을 표준화하여야 할 것이다. 연구를 통해 명확한 진단기준을 수립함으로써, 임상 의사들이 쉽게 국소 알레르기 비염을 진단할 수 있도록 해야 할 것이다. 또한 발생 기전 등에 대해서도 보다 심도 있는 연구가 필요할 것으로 생각되며, 약물치료 및 수술적 치료, 면역치료 등 국소 알레르기 비염에 최적화된 치료 지침을 수립하기 위한 노력을 기울여야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Alvares ML, Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11(2):107-14.
- Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2001;31(6):864-72.
- Khan DA. Allergic rhinitis with negative skin tests: does it exist? *Allergy Asthma Proc Off J Reg State Allergy Soc* 2009;30(5):465-9.
- Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet Lond Engl*. 1975;2(7926):148-50.
- Rondón C, Romero JJ, López S, Antúnez C, tin-Casañez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(4):899-905.
- Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):1005-11.e1.
- Rondón C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy* 2008;63(10):1352-8.
- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. "Entopy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2003;33(10):1374-9.
- Rondón C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10(1):1-7.
- Zürcher AW, Derer T, Lang AB, Stadler BM. Culture and IgE synthesis of nasal B cells. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;111(1):77-82.
- Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, et al. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol Baltim Md* 1990;148(8):2390-4.
- Kleinjan A, Dijkstra MD, Boks SS, Severijnen LA, Mulder PG, Fokkens WJ. Increase in IL-8, IL-10, IL-13, and RANTES mRNA levels (in situ hybridization) in the nasal mucosa after nasal allergen provocation. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(3 Pt 1):441-50.
- Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(6):1460-7.
- Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67(10):1282-8.
- Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(4):1026-31.
- Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenges in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy J Br Soc Allergy Clin Immunol* 2002;32(10):1436-40.
- Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malmus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR)--a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology* 2005;43(2):86-92.
- Kim YH, Jang TY. Clinical characteristics and therapeutic outcomes of patients with localized mucosal allergy. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24(4):e89-92.
- Wierzbicki DA, Majmundar AR, Schull DE, Khan DA. Multiallergen nasal challenges in nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2008;100(6):533-7.
- Schwindt CD, Hutcheson PS, Leu S-Y, Dykewicz MS. Role of intradermal skin tests in the evaluation of clinically relevant respiratory allergy assessed using patient history and nasal challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2005;94(6):627-33.
- Nelson HS, Oppenheimer J, Buchmeier A, Kordash TR, Freshwater LL. An assessment of the role of intradermal skin testing in the diagnosis of clinically relevant allergy to timothy grass. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(6):1193-201.
- Gungor A, Houser SM, Aquino BF, Akbar I, Moinuddin R, Mamikoglu B, et al. A comparison of skin endpoint titration and skin-prick testing in the diagnosis of allergic rhinitis. *Ear Nose Throat J* 2004;83(1):54-60.
- Rondón C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(5):364-71; quiz 2 p following 371.
- Jang TY, Kim YH. The current knowledge of allergen nasal provocation test. *J Rhinol* 2014;21(2):81-4.
- Kim YH, Jang TY. Effects of septal deviation on symptom change and results of the nasal provocation test according to bilateral acoustic rhinometry in patients with allergic rhinitis. *J Rhinol* 2011;18(1):48-52.
- Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodríguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(4):1069-71.
- Bozek A, Ignasiak B, Kasperska-Zajac A, Scierski W, Grzanka A, Jarzab J. Local allergic rhinitis in elderly patients. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol* 2015;114(3):199-202.
- Moscato G, Vandenplas O, Gerth Van Wijk R, Malo JL, Quirce S, Walusiak J, et al. Occupational rhinitis. EAACI Task Force on Occupational Rhinitis. *Allergy* 2008;63(8):969-80.
- Helaskoski E, Suojalehto H, Kuuliala O, Aalto-Korte K. Prick testing with chemicals in the diagnosis of occupational contact urticaria and respiratory diseases. *Contact Dermatitis* 2015;72(1):20-32.

- 30) Gómez F, Rondón C, Salas M, Campo P. Local allergic rhinitis: mechanisms, diagnosis and relevance for occupational rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2015;15(2):111-6.
- 31) Siracusa A, Folletti I, Moscato G. Non-IgE-mediated and irritant-induced work-related rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13(2):159-66.