

# Paradoxical Response to Cold Dry Air Provocation according to the Season in Allergic Rhinitis Patients

Ki-Ik Park, Tae Young Jang, Sung-Hoon Kim, Ki-Nam Kim, and Young Hyo Kim 

Department of Otorhinolaryngology, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

## 알레르기 비염 환자에서 계절에 따른 저온저습공기 자극 후 역설적 반응

박기익 · 장태영 · 김성훈 · 김기남 · 김영호

인하대학교 의과대학 이비인후과학교실

Received February 11, 2019

Revised April 1, 2019

Accepted April 22, 2019

Address for correspondence

Young Hyo Kim, MD, PhD  
Department of Otorhinolaryngology,  
Inha University School of Medicine,  
27 Inhang-ro, Jung-gu,  
Incheon 22332, Korea  
Tel +82-32-890-2437  
Fax +82-32-890-3580  
E-mail inhaorl@inha.ac.kr

**Background and Objectives** We investigated the seasonal variation of nonspecific hyper-reactivity by performing the cold dry air (CDA) provocation test in both summer and winter in patients with rhinitis.

**Subjects and Method** We performed the CDA provocation test in 57 patients with allergic rhinitis (AR) or non-allergic rhinitis (NAR). Depending on the season and the type of rhinitis, we divided patients into four groups (Summer AR group, n=17; Winter AR group, n=15; Summer NAR group, n=18 and Winter NAR group, n=7) and compared the changes in nasal symptoms, total nasal volume (TNV), and minimal cross-sectional area (MCA) measured by acoustic rhinometry after CDA provocation in each group.

**Results** When the CDA provocation was performed for AR patients in summer, nasal symptoms improved slightly, which was significantly different from those shown in winter (Summer AR vs. Winter AR,  $p=0.012$ ). In addition, there was a significant difference in symptom change between AR and NAR patients in the summer (Summer AR vs. Summer NAR,  $p=0.033$ ). There was no significant difference in TNV or MCA changes after CDA provocation depending on the type of rhinitis and season ( $p>0.05$ ).

**Conclusion** When performing CDA provocation in AR patients in summer, the examiner should pay attention to the possible paradoxical response.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2019;62(10):568-74

**Key Words** Acoustic rhinometry · Allergic rhinitis · Nasal provocation tests.

## 서 론

알레르기 비염은 전 세계적으로 가장 유병률이 높은 질환 중 하나로, 국내에서도 유병률이 15~20%로 보고될 만큼 흔한 질환이다.<sup>1)</sup> 우리나라는 사계절이 뚜렷하여 여름과 겨울의 기온 및 습도가 큰 차이를 보이며, 이러한 계절적 특성 및 미세먼지 등의 영향 때문에 알레르기 비염의 계절별 유병률에 있어 차이를 보일 것으로 생각된다.<sup>1,2)</sup> 알레르기 비염 환자들은

은 코막힘, 콧물, 재채기, 가려움증 등의 증상을 주스로 내원하며, 증상에 대한 문진과 내시경 소견만으로 알레르기 비염과 비알레르기성 비염을 감별하기는 어렵다.<sup>1,3)</sup> 따라서 피부단자검사를 통하여 환자의 병력과 일치하는 항원에서 강양성을 보일 경우 알레르기 비염으로 진단할 수 있다.<sup>4,5)</sup> 또한 비강내로 원인항원(집먼지진드기 추출물 등)을 직접 분사한 후 증상의 변화량 및 비강내 면적/부피의 변화량을 평가하는 비강유발검사(nasal provocation test)를 시행할 수도 있다.<sup>6)</sup>

반면 알레르기 혹은 비알레르기성 비염 환자 모두에서 찬공기와 같은 비특이적 자극에 대하여 비염 증상의 악화를 보이는 비특이적 과반응성(nonspecific hyper-reactivity)을 측

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

정하기 위한 검사법으로는 저온저습공기 유발검사(cold dry air provocation test)가 있다. 이 장치는 말 그대로, 환자의 코에 온도 0℃, 상대습도 10% 내외의 저온저습공기를 6분간 분사한 후 환자의 비염 증상 변화량, 그리고 비강내 면적/부피의 변화량을 음향비강통기도검사(acoustic rhinometry)로써 평가하는 것이다. 본 연구진은 선행 연구를 통하여, 비염 환자에서 비특이적 과반응성을 평가할 때 저온저습공기 유발검사가 유용성을 가지고 있음을 제시하였다.<sup>4,6,7)</sup>

본 연구자들은 다년간 저온저습공기 유발검사를 이용한 연구를 수행하던 중, 검사를 진행한 계절에 따라 저온저습공기 유발검사 전후 주관적 증상과 객관적 검사 결과 사이에 차이가 있는 경우를 외래에서 종종 경험하였다. 좀 더 구체적인 예를 들자면, 저온저습공기 자극 전후 주관적인 증상은 별다른 변화가 없으나 비강내 단면적/부피는 현저히 감소하는 소견을 보이는 경우들이 종종 관찰되었다. 그러므로 비염 환자에서 검사를 받는 계절에 따라, 저온저습공기에 대한 반응성 및 경향이 다를 것이라는 가설을 수립하였다. 따라서 본 연구에서는 여름(6~8월)과 겨울(12~2월)에 방문하여 저온저습공기 유발검사를 시행받은 환자들을 대상으로, 유발 전후 주관적 증상 변화 및 비강내 단면적/부피 변화를 서로 비교함으로써, 계절에 따른 비강 점막내 비특이적 과반응성의 양상 변화를 살펴보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 환자 모집 및 분류

적어도 1년 이상 지속적인 비염 증상(콧물, 코막힘, 재채기, 가려움)을 주소로 내원한 57명(남자 30명, 여자 27명, 평균 연령 38.9±14.6세)을 대상으로 하였다. 우선 이 57명의 환자를 여름(6~8월, n=35) 및 겨울(12~2월, n=22)에 내원한 환자로 나누었다. 모든 환자들에게 피부단자검사(skin prick test)를 시

행하여 집먼지진드기 항원을 포함한 하나 이상의 항원에 대해 강양성(히스타민과 비교하였을 때 팽진의 크기가 같거나 클 경우)인 경우 알레르기 비염으로 정의하고, 모든 항원에 대하여 음성인 경우 비알레르기성 비염으로 정의하였다. 이와 같은 분류를 통해 환자를 '알레르기 비염/여름(Summer AR group, n=17)', '알레르기 비염/겨울(Winter AR group, n=15)', '비알레르기성 비염/여름(Summer NAR group, n=18)', '비알레르기성 비염/겨울(Winter NAR group, n=7)' 그룹으로 각각 분류하였다. 각 그룹의 성별, 연령, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma(ARIA) guideline에 따른 비염 중증도 등 인구통계학적 변수 비교는 Table 1에 정리하였다. 1개월 이내 비강내 혹은 전신성 스테로이드를 사용하였거나 중단할 수 없는 환자, 항히스타민제 또는 류코트리엔 수용체 길항제 등의 약물을 1주일 이내 사용하였거나 중단할 수 없는 환자, 조절되지 않는 전신성 질환이 있거나 비강내 수술을 3개월 이내 시행받은 환자, 만성 부비동염 혹은 비용종 등의 질환이 비내시경 혹은 전산화단층촬영 등으로 확인된 환자, 임신부 및 수유부 등은 연구 대상에서 제외하였다. 본 연구는 인하대학교 병원 임상시험심사위원회(No. 2014-02-005)의 승인을 받은 후 이루어졌으며, 환자들은 연구 목적 및 방법에 대한 설명을 충분히 들은 후 자발적으로 연구에 참여하였다.

### 저온저습공기 유발검사

환자는 실내온도(20℃)에서 적어도 15분 이상 안정된 상태로 대기하였다. 검사 전 비강내에 남아 있는 비즙을 제거하기 위해 가볍게 코를 풀도록 하였고, 이후 따뜻하게 가열한 생리식염수 5 mL 정도를 이용하여 가볍게 비강 세척을 시행하였다. 이들 조치로 인한 자극의 영향이 사라질 수 있도록 15분 정도 추가로 대기한 후 검사를 진행하였다.

저온습공기 유발검사를 시행하기 위해, 의료용 공기를 냉각기(refrigerator, Duwon pneumatic Corp., Incheon, Korea)

**Table 1.** Demographic data of patients

	Summer AR (n=17)	Winter AR (n=15)	Summer NAR (n=18)	Winter NAR (n=7)	p-value
Age	37.4±14.0	31.1±14.7	46.9±14.5	39.4±8.2	0.04
Sex ratio (M:F)	11:6	9:6	7:11	3:4	NS
ARIA					
Intermittent:Persistent	5:12	8:7	4:14	2:5	NS
Mild:Moderate-Severe	9:8	5:10	2:16	3:4	NS
Skin prick test					
Dp >3+	14	10	0	0	
Df >3+	12	11	0	0	N/A
Others >3+	13	9	0	0	

Values are presented as mean±standard deviation unless otherwise indicated. AR: allergic rhinitis, ARIA: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, NAR: non-allergic rhinitis, M: male, F: female, NS: not statistically significant, Dp: *Dermatophagoides pteronyssinus*, Df: *Dermatophagoides farinae*, Kruskal-Wallis test with Dunns Post test, N/A: not applicable

에 통과시켜 0°C 내외로 냉각하였다. 이후 습기제거필터(mist separator)에 공기를 통과시켜 상대습도를 10% 이하로 낮추었고, 일정한 압력 및 생물학적 안전성을 위해 압력조절기(pressure regulator) 및 필터를 사용하였다. 이렇게 하여 제조된 온도 0°C, 상대습도 10% 이하의 저온저습공기를 소아용 양압마스크(pediatric continuous positive airway pressure mask, Philips Respironics, Pittsburgh, PA, USA)를 이용하여 환자의 코에 분사하였다(Fig. 1). 환자는 평상시 호흡할 때와 같은 속도로 코를 통해 공기를 흡입하고 입을 통해 숨을 내쉬도록 교육하였다. 6분간 총 400 L의 저온저습공기를 사용하여 유발검사를 시행하였으며, 환자가 심한 과호흡 증상의 부작용을 보이면 즉각 검사를 중단하도록 하였다.

저온저습공기 유발검사 전과 15분 후, 시각아날로그척도(visual analogue scale)를 이용하여 코막힘, 콧물, 재채기, 가려움증 증상의 변화를 평가하였다. 증상의 변화량은 '(변화량)=(유발검사 후 증상점수)-(유발검사 전 증상점수)'로 정의하였다.

음향비강통기도검사 장비는 ECCOVISION acoustic rhinometer(E. Benson Hood Laboratories, Allergopharma, Hamburg, Germany)를 사용하였으며, 저온저습공기 유발검

사 전과 15분 후 각각 음향비강통기도검사를 반복하였다. 비강내 최소단면적(minimal cross-sectional area, MCA)은 측정된 단면적 중 최소의 값을 갖는 것으로 정의하였고, 총 비강부피(total nasal volume, TNV)는 비강 입구로부터 7 cm 거리까지의 단면적을 적분한 값으로 정의하였다. 유발검사 전후 TNV 및 MCA의 감소량은 다음과 같은 공식에 의해 계산하였다.

$$\text{감소량}(\%) = \frac{[(\text{Pre-challenge value}) - (\text{Post-challenge value})]}{(\text{Pre-challenge value})} \times 100$$

### 통계 분석

Group 간 비교를 위해 Kruskal-Wallis test 및 Mann-Whitney U test 등의 방법을 이용하였으며, *p* value가 0.05 이하일 때 통계적 유의성이 있다고 판단하였다.

## 결 과

### 계절별 비염 환자의 평소 증상 비교

환자의 평소 비증상의 심한 정도를 그룹별로 비교하였을



**Fig. 1.** Machinery for performing cold dry air (CDA) provocation test. We used the air for the medical use in the hospital (A). The refrigerator receives the air and generates a low-temperature air (temperature of about 0°C) (B). The filter and mist separator attached to the refrigerator filters dust and reduces the relative humidity of the air to less than 10%. The pressure regulator serves to regulate the air to be discharged at a constant pressure (C). The patient inhaled the CDA into the nose through the mask. This mask was originally made for continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea, and we connected it to our CDA equipment to deliver CDA into patients' nose (D).

때, 전반적으로 겨울보다는 여름에 내원한 환자가, 비알레르기성 비염보다는 알레르기 비염으로 내원한 환자가 좀 더 심한 증상을 호소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의미하지는 않았다( $p>0.05$ , Fig. 2).

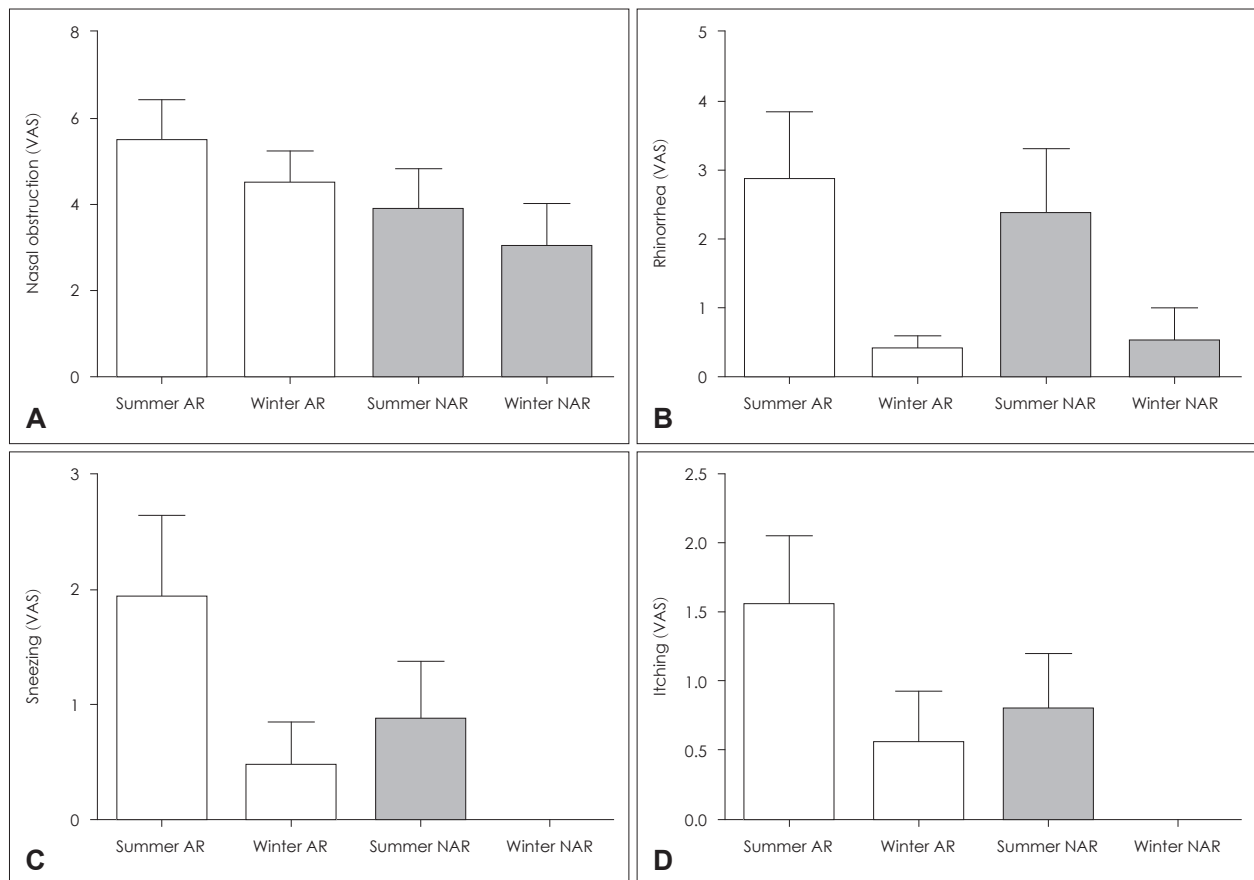
### 계절별 저온저습공기 유발검사 결과 비교

계절별 저온저습공기 유발검사 전후 증상 변화를 비교하였을 때, 알레르기 비염 환자의 경우 여름에 검사를 시행하였을 때(Summer AR) 코막힘, 재채기, 가려움증 등 각종 증상이 오히려 호전되는 경향이 있는 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 3). 비강내 모든 증상의 합을 '총 비강증상(total nasal symptom score, TNSS)'으로 정의하였을 때, 알레르기 비염 환자에서 계절별로 유의미한 차이를 보였으며(Summer AR vs. Winter AR,  $p=0.012$ ), 또한 비알레르기성 비염 환자에서도 유의미한 차이를 보였다(Summer AR vs. Summer NAR,  $p=0.033$ , Fig. 4). 반면 저온저습공기 유발검사 전후 총 비강부피 및 비강내 최소 단면적의 변화를 비교하였을 때, 계절별로 그리고 진단명에 따른 유의미한 차이는 관찰되지 않았다( $p>0.05$ , Fig. 5).

## 고 찰

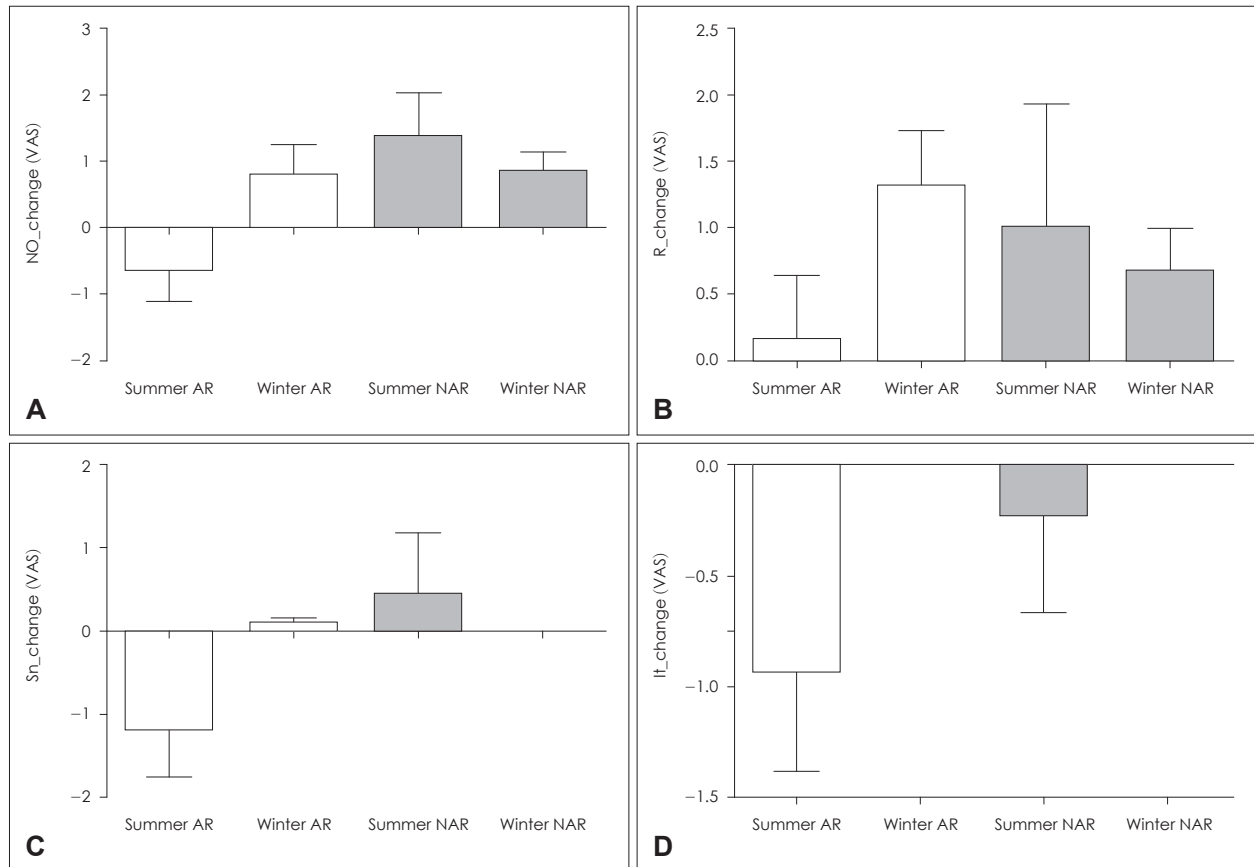
알레르기 비염은 증상이 심해지는 시기에 따라 계절성(seasonal) 및 통년성(perennial)으로 분류할 수 있다. 따라서 계절에 따른 비염 증상의 악화를 분석하기 위한 연구가 최근 국내에서 이루어져 왔다. Chung 등<sup>8)</sup>의 연구자들에 따르면, 계절성 알레르기 비염 환자에서 통년성 환자에 비해 봄철에 좀 더 증상이 심하며, ARIA classification에 따른 지속성(persistent), 중등도-중증(moderate-severe) 환자에서 간헐적(intermittent), 경증(mild) 환자에 비해 증상이 유의미하게 더욱 심하였다고 보고하였다. 그러나 이는 계절성 꽃가루 항원(seasonal allergen)과 비염 증상과의 관련성에 보다 초점을 맞춘 것이며, 계절에 따른 비특이적 과반응성과의 관련성에 대한 연구는 아직까지 수행된 바가 없다.

본 연구에 따르면 알레르기 비염 및 비알레르기성 비염 환자에서 모두, 통계적으로 유의미하지는 않으나 여름철에 내원한 환자들과의 증상이 좀 더 심한 경향을 보였다. 이 결과는 이전의 연구 결과들과도 일치하는 경향을 보인다. 계절성 및 통년성 알레르기 비염 환자, 간헐성 및 지속성, 경증 및 중등



**Fig. 2.** The severity of nasal symptoms according to seasons in patients with rhinitis. Nasal obstruction (A), rhinorrhea (B), sneezing (C), and itching (D). Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. AR: allergic rhinitis, NAR: non-allergic rhinitis, VAS: visual analogue scale.



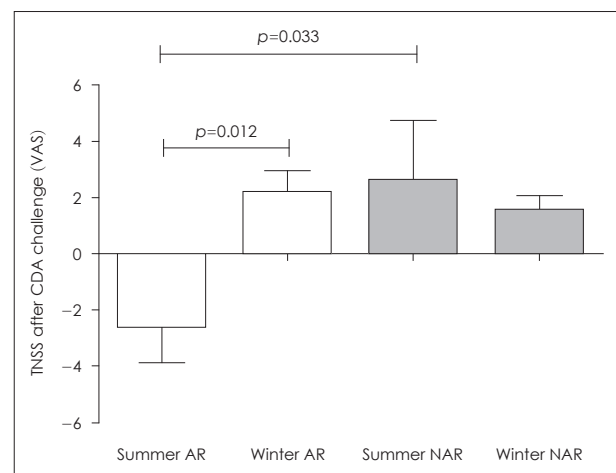


**Fig. 3.** Change of nasal symptoms after cold dry air provocation tests. Nasal obstruction (A), rhinorrhea (B), sneezing (C), and itching (D). Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. AR: allergic rhinitis, It: itching, NAR: non-allergic rhinitis, NO: nasal obstruction, R: rhinorrhea, Sn: sneezing, VAS: visual analogue scale.

도-중증 알레르기 비염 환자에서 모두 겨울철보다는 여름철에 증상이 더욱 심한 경향을 보였다.<sup>8)</sup> 그러나 병원을 방문한 환자의 절대적인 수 자체는 여름에 가장 적었으므로, 여름임에도 불구하고 비염 증상으로 병원을 방문한 환자의 경우 보다 심한 증상을 호소할 것이라고 추정하였다.<sup>8)</sup>

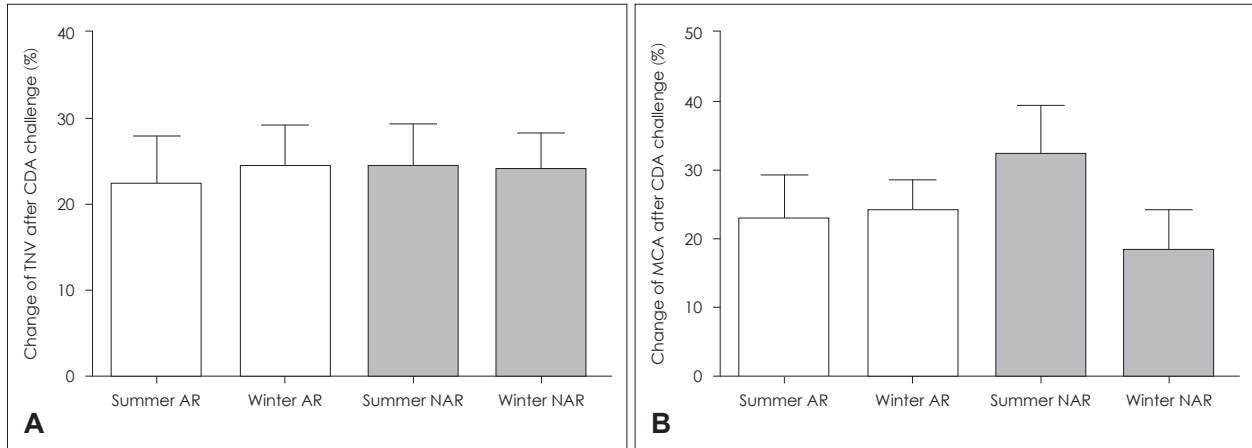
반면 알레르기 비염 환자에서 여름철에 저온저습공기 유발 검사를 시행하였을 때 오히려 증상이 '호전'되는 결과를 보이며, 겨울철에 시행한 결과와 큰 차이를 보이는 것을 알 수 있었다. Riccioni 등<sup>9)</sup>은 집먼지진드기 항원에 양성인 천식 환자에서 가을에 기관지 과반응성이 증가한다고 하였다. 그러나 이것은 실내 집먼지진드기 항원이 증가하였기 때문일 것으로 설명하였다. 환자들이 느끼는 증상의 '호전'을 설명하는 데 있어, 본 연구자들은 환자가 '시원하다'고 느끼는 점을 주목하였다. 즉 여름철 고온다습한 공기 때문에 불쾌감을 느끼고 있던 환자들이 저온저습공기에 노출됨에 따라, 오히려 현재의 불편감을 완화시켜 주는 듯한 느낌을 받게 되는 것이다.

이러한 결과를 잘 설명해 줄 수 있는 것이 저온저습공기 유발검사 전후 시행한 음향비강통기도검사 결과이다. 실제로 여



**Fig. 4.** Change of total nasal symptom score symptoms after cold dry air (CDA) provocation tests. Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. AR: allergic rhinitis, NAR: non-allergic rhinitis, VAS: visual analogue scale.

름철 혹은 겨울철 중 어느 계절에 검사를 시행하더라도, 알레르기 혹은 비알레르기성 비염 환자에서 모두 총 비강부피 및 비강최소단면적의 변화량이 비슷한 정도인 것을 확인할 수



**Fig. 5.** Change of acoustic parameters after cold dry air (CDA) provocation tests. Total nasal volume (A). Minimal cross-sectional area (B). Kruskal-Wallis and Mann-Whitney U tests. AR: allergic rhinitis, NAR: non-allergic rhinitis, TNV: total nasal volume, MCA: minimal cross-sectional area.

있었다. 따라서 객관적으로는 비강내 부피 및 단면적이 줄어드는 변화를 보임에도 불구하고, 환자는 저온저습공기가 주는 '시원한 느낌' 때문에 증상이 호전된 것 같은 착각을 느낄 수 있을 것으로 생각된다.

알레르기 비염 환자는 비특이적 자극에 의한 비특이적 과반응성 이외에도, 원인 항원의 자극에 의한 비염 증상의 악화를 호소한다. 따라서 봄철, 혹은 가을철 계절 변화에 따라 증상 악화를 호소하는 환자들이 많다. 본 연구에서는 특히 '여름철'에 저온저습공기 유발검사를 시행받는 환자들에서 주관적 증상이 호전되는 현상을 관찰하고 연구를 시작하였으므로, 여름철 및 이에 반대되는 계절인 겨울철에 검사를 시행받은 환자들을 대상으로 연구를 수행하였다. 봄 및 가을철을 모두 포함하여 연구를 수행할 경우, 수목 및 목초화분 등의 계절성 항원에 대한 영향을 모두 배제하기 위해 해당 항원에 양성 반응을 보이는 환자를 배제하여야 하며, 또한 항원의 영향을 고려하기 위해 비강유발검사를 동시에 시행하여야 하는 등 연구 설계가 어려울 것으로 생각된다. 실제 본 연구에서도 설계 단계에서 봄철 및 가을철에 저온저습공기 유발검사를 시행한 환자를 분석에 포함할 것을 고려하였으나, 앞서 기술한 배제조건을 적용한 후 대상 환자의 수가 너무 적어 통계적인 분석을 수행할 수 없어 최종 연구 단계에서는 제외하였다.

따라서 본 연구에서는 계절별 항원(화분)에 의한 영향을 최소화하기 위하여 여름 및 겨울철에 내원한, 집먼지 진드기 항원에 양성인 환자들을 대상으로 하였다. 그럼에도 불구하고 계절별 항원에 대한 영향 등 알레르기 비염의 증상 악화에 영향을 미치는 다른 요소들의 영향을 완전히 배제하기는 어려울 것으로 생각된다. 추가적인 연구를 통해 봄, 가을에 시행한 비강유발검사와 저온저습공기 유발검사의 경향성을 함께 분

석한다면 이러한 영향들을 모두 염두에 둔 추가적인 결론을 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

따라서 여름철에 저온저습공기 유발검사를 시행할 경우에는 계절적 특성상 환자가 오히려 주관적인 증상의 '호전'과 같은 역설적 반응을 보일 수 있음을 검사자가 인지하고 있어야 한다. 그러므로 주관적인 증상 변화량에만 의존하지 말고, 비강내 부피 및 단면적 변화와 같은 객관적인 지표의 변화량을 함께 참고하여야 검사 결과 해석 시 오류를 범하지 않을 수 있다.

## Acknowledgments

This study was supported by a research grant from Incheon Medical Association and also by the Basic Science Research Program through the National Research Foundation of Korea (2018R1A6A1A03025523).

## ORCID

Young Hyo Kim <https://orcid.org/0000-0002-3623-1770>

## REFERENCES

- 1) Rhee CS, Wee JH, Ahn JC, Lee WH, Tan KL, Ahn S, et al. Prevalence, risk factors and comorbidities of allergic rhinitis in South Korea: the Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28(2):e107-14.
- 2) Kamijo A, Soma T, Uchida Y, Araki R, Kobayashi T, Inoue H, et al. Prevalence of allergic rhinitis among asthmatic patients in two different seasons. *Arerugi* 2013;62(12):1642-50.
- 3) Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope* 2012;122(12):2615-20.
- 4) Kim YH, Jang TY. Diagnostic criteria of nonspecific hyperreactivity using cold dry air provocation with acoustic rhinometry. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;144(1):91-5.
- 5) 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(1):120-3.
- 6) 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(4):260-2.
- 7) Kim YH, Jang TY. Usefulness of the subjective cold hyperresponsiveness scale as evaluated by cold dry air provocation. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26(1):45-8.
- 8) Chung YJ, Cho IK, Lee KI, Bae SH, Lee JW, Chung PS, et al. Seasonal specificity of seasonal allergens and validation of the ARIA classification in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013;5(2):75-80.
- 9) Riccioni G, Di Stefano F, De Benedictis M, Verna N, Cavallucci E, Paolini F, et al. Seasonal variability of non-specific bronchial responsiveness in asthmatic patients with allergy to house dust mites. *Allergy Asthma Proc* 2001;22(1):5-9.