

알레르기 피부반응 검사 결과의 판독 방법에 따른 차이

경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실,¹ 을지대학교 을지병원 이비인후과학교실²
 동성화¹ · 정수영¹ · 민진영¹ · 김수진² · 이건희¹ · 조중생¹ · 김성완¹

Difference according to Interpretation Methods in Allergic Skin Test

Sung Hwa Dong, MD¹, Su Young Jung, MD¹, Jin Young Min, MD, PhD¹, Su Jin Kim, MD²,
 Kun Hee Lee, MD, PhD¹, Joong Saeng Cho, MD, PhD¹ and Sung Wan Kim, MD, PhD¹

¹Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Kyung Hee University, Graduate School, Seoul; and

²Department of Otorhinolaryngology, Eulji University Hospital, Eulji University School of Medicine, Daejeon, Korea

Background and Objectives: The skin prick test is a widely used test that uses three methods (allergen/histamine ratio method, erythema size method, and wheal size method) to interpret the results. However, there has been no comparison of these methods. The aim of this study is to compare the three different interpretation methods and define the relationship among them.

Subjects and Method: A total of 139 patients who visited our allergy clinic complaining of nasal symptoms were enrolled. Three interpretation methods were used for defining positivity in the skin prick test, and their results were compared. The validity of each interpretation method was evaluated by total nasal symptom score.

Results: Positivity in the skin prick test was reported in 48.2% of patients according to the allergen/histamine ratio method and in 64.0% of patients according to the wheal size method and erythema size method. The proportion of subjects who showed a negative result with the allergen/histamine ratio method but positive results with the wheal size method or erythema size method was 15.8%. This group had a significantly higher total nasal symptom score, especially rhinorrhea and nasal obstruction, than subjects who showed negative results on all three methods.

Conclusion: When diagnosing allergic rhinitis patients using the skin prick test, the wheal size method and erythema size method should be considered rather than the allergen/histamine ratio method.

KEY WORDS: Diagnosis · Skin test · Allergic rhinitis.

서론

알레르기 피부반응 검사는 항원-특이 IgE를 확인하여 즉시형 면역반응을 보는 간단한 방법으로 피부단자시험(skin prick test, SPT) 혹은 피내시험(intradermal test)에 의해 시행된다. 이중 SPT는 피내시험에 비해 간편하고, 덜 침습적인 장점이 있어 알레르기 비염의 진단과 선별검사에 널리 사용되고 있다.¹⁾²⁾ SPT는 1865년 처음 Dr. Blackley가 발표한

이후 다양한 검사방법과 검사도구, 판독방법이 발전되어 왔으나 검사자, 검사방법, 판독방법에 따라 검사결과가 달라질 수 있어 이에 대한 가이드라인이 제시되고 있다.¹⁾³⁾

특히 SPT의 판독 방법에는 여러가지가 있는데 항원과 양성대조군의 팽진(wheal) 크기를 상대적으로 비교하는 방법, 항원의 팽진 크기를 절대적인 기준으로 평가하는 방법이 미국과 유럽에서 널리 사용되고 있으며,¹⁻⁵⁾ 항원의 홍반(erythema) 크기를 절대적인 기준으로 평가하는 방법이 과거

논문접수일: 2017년 1월 21일 / 수정완료일: 2017년 4월 25일 / 심사완료일: 2017년 5월 31일

교신저자: 김성완, 02447 서울 동대문구 경희대로 23 경희대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Tel: +82-2-958-8474, Fax: +82-2-958-8470, E-mail: drkimsw@hanmail.net

에 사용되었다.^{6,7)}

하지만 이 세가지 판독 방법들 간에 어떤 차이가 있는지 증상과 연관된 연구가 없는 실정이다. 이에 본 연구에서 SPT 판독방법에 따른 결과 차이를 분석하고, 증상과의 연관성을 확인해 보고자 하였다.

대상 및 방법

2014년 1월부터 2014년 12월까지 콧물, 코막힘의 증상을 주소로 알레르기 비염 클리닉을 방문한 147명 환자의 검사 결과를 후향적으로 분석하였다. 1주 이내에 항히스타민제, 전신/국소 스테로이드를 포함하여 SPT결과에 영향을 줄 수 있는 약물을 복용한 경우를 제외한 139명의 자료를 분석하였다.³⁾ 검사자간의 오차를 줄이기 위해 한 명의 숙련된 검사자의 결과만을 이용하였다.

검사는 ARIA 2010 guideline에 따라 시행하였으나 검사에 걸리는 시간과 편의성을 고려하여 검사 부위는 환자의 등이 아닌 양측 상완에 시행하였다.^{8,9)} 음성대조로 0.9% 생리식염수를 사용하였으며 양성대조로 히스타민(histamine phosphate 1%)을 사용하였다. 표준화 항원 [Dermatophagoides pteronyssinus(Dp), Dermatophagoides farinae(Df), cat, dog, cockroach, tree pollen mixture, grass mixture, ragweed, Alternaria alternate]를 사용하였으며, 26게이지 바늘을 사용하여 STP를 시행하였다. 검사 시행 전 환자마다 호소하는 비증상 정도를 측정하기 위해 TNSS(Total nasal symptom score)를 확인하였으며 SPT 시행 15분 후 팽진과 홍반의 크기를 측정하였으며 가장 긴 직경과 이에 직각인 길이를 측정하여 기록하였다.¹⁰⁾

동일 결과를 3가지 방법으로 판독하였다. 첫 번째 방법은 항원/히스타민 팽진 비율을 상대적으로 판독하는 방법으로, 팽진의 크기는 가장 긴 직경을 이용하였다.^{3,11)} 양성대조

와 동일한 크기의 반응을 3+, 양성대조의 2배 이상 혹은 허족이 발생하였으면 4+, 50% 크기는 2+, 25%는 1+, 반응이 없거나 음성대조와 같으면 음성으로 하였다(항원/히스타민 팽진비 방법, Allergen/histamine ratio method).^{5,12)} 두 번째 방법으로 팽진의 가장 긴 직경을 3 mm와 비교하여 3 mm보다 크거나 같은 경우를 양성, 3 mm보다 작은 경우를 음성으로 판독하는 방법(팽진 크기 방법, Wheal size method)을 사용하였다.^{1,3,11,13)} 세 번째 방법으로 홍반의 크기 중 가장 긴 직경을 10 mm와 비교하여 10 mm보다 크거나 같은 경우를 양성, 10 mm보다 작은 경우를 음성으로 판독하는 방법(홍반 크기 방법, Erythema size method)을 사용하였다.^{6,7,14)}

모든 환자에서 코막힘, 콧물, 재채기, 코가려움증으로 구성된 TNSS를 측정하였고 세가지 판독법에 따른 양성반응 환자들 간의 증상 점수를 비교하였다. 각각의 증상은 0점(무증상)부터 3점(참을 수 없을 만큼 증상이 심한 경우)으로 구분하였으며 각각의 점수를 기록하고 총점을 계산하였다.¹⁵⁾

통계는 SPSS 20.0프로그램(IBM, New York, US)을 이용하여 ANOVA 검정 및 t-test를 시행하였으며 p-value<0.05인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 보았다.

결 과

환자군은 남자 80명, 여자 59명이었으며 나이는 평균 31세로 14세부터 68세까지의 분포를 보였다. 각각의 판독 방법에 따라 양성과 음성으로 구분하였으며 항원/히스타민 팽진비 방법을 사용한 판독법 보다는 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법을 이용한 경우 양성비의 비율이 높았다(Table 1).

세가지 판독방법에 따른 TNSS 점수를 분석해보았을 때, 항원/히스타민 팽진비 방법 양성인 경우 음성에 비해 가려움, 재채기 증상과 총점에서 증상점수가 유의하게 높았다. 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법에서는 양성인 경우 음성에

Table 1. Negative and positive result of 3 different methods

	Allergen/Histamine ratio method n (%)	Wheal size method* n (%)	Erythema size method* n (%)
Negative result	72 (51.8%)	50 (36.0%)	50 (36.0%)
Positive result	67 (48.2%)	89 (64.0%)	89 (64.0%)

*: Erythema size method and wheal size method had the same results

Table 2. Total nasal symptom score of allergen/histamine ratio method

	Rhinorrhea	Nasal obstruction	Itching	Sneezing	Total
Negative result	1.75±1.10	2.14±1.06	1.32±1.07	1.41±1.10	6.62±3.46
Positive result	2.10±1.07	2.35±0.89	1.96±0.97	1.97±0.96	8.38±3.06
p	0.055	0.205	<0.001*	0.002*	0.002*

*: p<0.05

Table 3. Total nasal symptom score of Wheal size method and erythema size method[†]

	Rhinorrhea	Nasal obstruction	Itching	Sneezing	Total
Negative result	1.52±2.15	1.92±1.14	1.22±1.11	1.32±1.19	5.98±3.62
Positive result	2.14±1.02	2.43±0.84	1.87±0.97	1.88±0.95	8.33±2.92
p	0.002*	0.003*	0.001*	0.004*	0.000*

*: p<0.05, † : Erythema size method and wheal size method had the same results

Table 4. Distribution of three different method (Allergen/Histamine ratio method, wheal size method, and erythema size method)

Allergen/Histamine ratio method	Erythema size method & Wheal size method [†]	n (%)	Group
-	-	50 (35.9%)	Group N [‡]
-	+	22 (15.8%)	Group D [‡]
+	-	0*	
+	+	67 (48.2%)	Group P [‡]

*: There were no patients who had positive results on allergen/histamine ratio method and negative results on erythema size method and wheal size method, † : Erythema size method and wheal size method had the same results, ‡ : Group N (Negative): negative result in three different methods, Group P (Positive): positive result in three different methods, Group D (Discrepancy): negative result in Allergen/Histamine ratio method, but positive results in wheal size method and erythema size method

Table 5. Total nasal symptom scores of Group N, P, and D

	Group N [‡]	Group P [‡]	Group D [‡]	p value [†]
Rhinorrhea	1.52±1.11	2.11±1.06	2.23±0.92	0.011*
Nasal obstruction	1.92±1.14	2.36±0.90	2.64±0.58	0.007*
Itching	1.22±1.11	1.97±0.97	1.54±0.91	0.232
Sneezing	1.32±1.18	1.98±0.96	1.59±0.85	0.338
Total	5.98±3.62	8.43±3.05	8.00±2.51	0.021*

*: p<0.05, † : Difference between Group N and Group D, ‡ : Group N (Negative): negative result in three different methods, Group P (Positive): positive result in three different methods, Group D (Discrepancy): negative result in Allergen/Histamine ratio method, but positive results in wheal size method and erythema size method

비해 TNSS의 모든 증상과 총점에서 증상점수가 유의하게 높았다(p<0.05)(Table 2 and 3).

세가지 판독 방법에서 나온 결과에 따라 환자군을 구분하였으며 세 가지 판독법 모두 음성인 경우를 그룹 N(Group N; Negative), 모두 양성인 경우를 그룹 P(Group P; Positive), 항원/히스타민 팽진비 방법에서 음성이지만 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법에서 양성인 경우를 그룹 D(Group D; Discrepancy)로 구분하였다(Table 4).

그룹 N과 그룹 P를 비교하였을 때 모든 증상에서 그룹 P의 평균이 유의하게 높은 것을 확인할 수 있었으며 그룹 P과 그룹 D에서는 유의한 차이를 보이지 않았다. 그룹 N과 그룹 D의 TNSS 평균비교를 했을 때 콧물과 코막힘, 총점에서는 그룹 D에서 유의하게 TNSS가 높은 것을 확인할 수 있었으며(p<0.05), 가려움과 재채기에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(p>0.05)(Table 5).

고 찰

알레르기 비염의 선별검사로 알레르기 피부반응 검사가 널리 이용되지만 다양한 판독 방법에 따른 차이에 관해 밝

혀진 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 알레르기 피부반응 검사의 세 가지 판독 방법을 증상 점수와 연관 지어 어떤 방법이 가장 적합한지를 밝혀보고자 하였다.

세가지 판독 방법에 대해 TNSS를 비교하였을 때 양성인 환자에서 모든 TNSS 항목 및 총점 점수가 높았다. 하지만 항원/히스타민 팽진비 방법의 경우 양성과 음성 간에 콧물, 코막힘 점수에서 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 그룹 D(항원/히스타민 팽진비 방법에서는 음성이지만 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법에서 양성인 그룹)와 그룹 N(모든 방법에서 음성인 그룹)의 TNSS를 비교했을 때, 그룹 D에서 콧물, 코막힘 증상 점수와 TNSS 총점이 유의하게 높았다. 이 두가지 결과를 분석해 보았을 때 항원/히스타민 팽진비를 이용한 방법보다는 절대적인 크기를 이용하는 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법이 증상을 더 잘 반영하는 것으로 나타났다. 특히 콧물과 코막힘 및 총점 점수에서 이러한 양상이 더 두드러지게 나타났다. 즉, 항원/히스타민 팽진비 방법보다 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법을 사용하여 알레르기 비염을 진단하는 것이 항원/히스타민 팽진비 방법을 보완하는 방법일 뿐만 아니라 증상, 특히 콧물과 코막힘 증상을 더 잘 반영함을 알 수 있었다.

일반적으로 비염이 의심되는 환자에서 비염을 감별할 때 임상적인 알레르기 증상이 있으나 피부단자검사상 음성을 보이는 경우를 비알레르기 비염으로 진단한다.¹⁶⁾ 이는 알레르기 비염과 비알레르기 비염은 증상만으로 구분하기 힘들기 때문이다. 하지만 일부 보고에서는 네 가지 대표적인 비염 증상(콧물, 코막힘, 가려움, 재채기) 중에서 가려움, 재채기 증상이 알레르기비염 환자들에서 비알레르기 비염에 비해 더 많이 발견된다는 연구 결과가 있다.¹⁶⁾ 따라서 본 연구 결과 알레르기 비염을 더 잘 반영하는 방법에 더 특이적인 방법으로 항원/히스타민 팽진비 방법이 더 적합한 방법으로 볼 수도 있을 것이다. 하지만 Table 1, 4에서 알 수 있듯이 팽진 크기 방법 및 홍반 크기 방법이 더 양성비의 비율이 높은 것으로 보아 항원/히스타민 팽진비 방법보다 민감도가 상대적으로 더 높다는 것을 간접적으로 알 수 있다. 민감도가 높은 검사는 위양성이 높게 나오는 경향을 보이지만 민감도가 높은 방법이 선별검사에서는 더 의미있는 검사로 볼 수 있으므로 임상에서 알레르기 비염이 의심되는 환자를 대상으로 시행하는 선별검사로는 항원/히스타민 팽진비 방법보다 팽진이나 홍반의 절대적인 크기를 이용하는 팽진 크기 방법 및 홍반 크기 방법이 더 적절한 검사법이라 판단된다.

알레르기를 진단하는 방법에는 피부반응 검사 이외에도 혈액검사가 있다. 혈액검사에는 RAST(Radio allergen sorbent assay), MAST(multiple allergen simultaneous test), Phadia ImmunoCAP(ImmunoDiagnostics, Uppsala, Sweden) 방법이 있다. 국내외에서 많이 상용화되어 있는 MAST 검사는 *in vitro* test로 항원 특이 IgE 항체를 보는 검사 방법으로 항히스타민제 등 약 복용여부와 관계 없이 검사가 가능하며 다양한 항원에 대해서 검사 할 수 있는 장점이 있으나 검사 결과가 반 정량적이며 결과가 나올 때까지 많은 시간이 걸리고 경제적이지 못함과 동시에 민감도가 떨어지는 단점이 있다.¹⁷⁾ 또한 최근 임상에서 사용하고 있는 방법 중 하나인 ImmunoCAP 검사는 알레르기항원특이 IgE 결합이 용이하고 형광효소면역분석법(Fluorescent Enzyme immunoassay, FEIA)을 사용하여 민감도가 높은 것이 특징으로 약 700여 종의 항원에 대한 검사가 가능하다.¹⁸⁾ 하지만 검사의 간편성과 민감도, 경제적인 부분을 고려하였을 때 현재 까지도 알레르기 피부반응검사를 대체하지 못하고 있는 실정이다.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)의 알레르기 진단 권고사항에서는 항원/히스타민 방법은 알레르기 진단에 있어 주관적인 견해가 들어갈 수 있어 추천되지 않는 방법으로 사용하지 말 것을 권고하고 있

다.¹⁹⁾²⁰⁾ 모든 알레르기 피부반응 검사 판독 방법에서 음성대조와 양성대조를 사용하여 검사의 오류를 보정해야 하기 때문에 음성대조군과 양성대조군에 대한 피부반응 검사를 확인할 필요가 있다. 또한 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법을 모두 이용한 경우에 검사의 오류를 더 줄일 수 있다는 연구도 보고되었다.²¹⁾ 2006년에 시행한 Oppenheimer 등의 설문조사에 따르면 실제 알레르기 전문 의사들도 다양한 방법으로 피부반응검사를 판독, 기록하는 것으로 확인되었다.⁴⁾ 설문에 대한 응답자 중 대부분(55.2%)은 팽진이 3 mm 이상인 경우를 양성으로 정의하였으며 18%에서 A/H ratio를 이용, 양성대조보다 크기가 큰 경우를 양성으로 정의하였다. 0에서 4+로 결과를 기록하는 그룹은 53.8%로 가장 많았으며 오직 28.3%에서만 수직 직경을 함께 측정하여 기록하였다. 위 연구 결과로 알 수 있듯이 피부반응검사에 대한 해석이 다양하여 앞으로 피부반응 검사 방법과 기록 및 판독 방법에 대한 표준화 및 구체적인 가이드라인이 제시되어야 할 것으로 보인다.

본 연구의 한계점으로는 다음과 같은 것들이 있다. 첫째, 대상자의 수가 많지 않아 본 연구의 결과를 광범위하게 적용하기 위해서는 더 많은 수의 환자 결과를 분석해 볼 필요가 있다. 둘째, 피부반응 검사와 증상에 대한 비교를 함께 있어 MAST나 ImmunoCAP과 같은 다른 방법을 함께 시행하여 비교 분석한다면 더 객관적인 분석이 가능하였을 것이다. 셋째, 비염 증상이 없는 음성대조군이 없어 위양성율, 민감도, 특이도 등에 대한 수치를 계산하는데 있어 한계가 있었다. 따라서 본 연구를 참조하여 이러한 한계점들을 보완한 추가적인 검사가 진행된다면 향후 알레르기 비염이 의심되는 환자들에서 객관적인 진단이 가능할 것으로 생각된다.

결 론

알레르기 비염의 진단을 위해 시행하는 SPT의 결과 판독 시에 팽진 크기 방법과 홍반 크기 방법이 항원/히스타민 팽진비 방법보다 증상을 더 잘 반영하는 판독 방법으로 볼 수 있다.

중심 단어 : 진단 · 피부반응 검사 · 알레르기 비염.

REFERENCES

- 1) Fatteh S, Rekkerth DJ, Hadley JA. Skin prick/puncture testing in North America: a call for standards and consistency. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2014;10:44.

- 2) Shin JH, Kim BG, Cho JH, Kim SW, Lee BJ, Kim YW, et al. Skin Prick Testing of Patients with Allergic Rhinitis and/or Asthma: a Study in Catholic Medical Center, Korea. *Journal of Rhinology* 2012;19:29-34.
- 3) Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3:3.
- 4) Oppenheimer J, Nelson HS. Skin testing: a survey of allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:19-23.
- 5) Dreborg S. Allergen skin prick test should be adjusted by the histamine reactivity. *Int Arch Allergy Immunol* 2015;166:77-80.
- 6) Antunes J, Borrego L, Romeira A, Pinto P. Skin prick tests and allergy diagnosis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:155-64.
- 7) Malling HJ. Skin prick testing and the use of histamine references. *Allergy* 1984;39:596-601.
- 8) Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
- 9) Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:596-601.
- 10) van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, Groenendijk L, Groenendijk IM, de Jong NW. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy* 2015;6:8.
- 11) Konstantinou GN, Bousquet PJ, Zuberbier T, Papadopoulos NG. The longest wheal diameter is the optimal measurement for the evaluation of skin prick tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:343-5.
- 12) Aas K, Belin L. Standardization of diagnostic work in allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1973;45:57-60.
- 13) Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
- 14) Gergen PJ, Turkeltaub PC, Kovar MG. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the second National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:669-79.
- 15) Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskienė B, van Oene C, et al. Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen. *Allergy* 2007;62:1078-84.
- 16) Jang TY, Kim YH. Evidences for Local Allergic Rhinitis. *Journal of Rhinology* 2016;23:1-5.
- 17) Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 2008;100:S1-S148.
- 18) Ewan P, Coote D. Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 1990;45:22-9.
- 19) Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:S1-148.
- 20) McCann WA, Ownby DR. The reproducibility of the allergy skin test scoring and interpretation by board-certified/board-eligible allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:368-71.
- 21) Nelson HS, Lahr J, Buchmeier A, McCormick D. Evaluation of devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:153-6.