

국소알레르기비염의 최신지견

조석현

한양대학교 의과대학 이비인후과학교실

Recent update of local allergic rhinitis

Seok Hyun Cho

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University Seoul Hospital, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Rhinitis is a common airway disease that can affect patient's quality of life and social activities. Rhinitis comprises heterogenous diseases and classified as allergic rhinitis (AR) or nonallergic rhinitis (NAR) based on the clinical history, skin prick test, and serum-specific IgE to aeroallergens. It is important to differentiate between AR and NAR, as management differs for each. However, classification of NAR is controversial and the specific mechanisms responsible for NAR remain unclear. Recently, the entity of local allergic rhinitis (LAR) has been raised if positive response to nasal provocation test, and elevated specific IgE and inflammatory mediators such as tryptase and eosinophilic cationic peptide in the nasal lavage fluids are shown in patients with NAR. About 47–62.5% of patients previously diagnosed with NAR actually have LAR. LAR shares similar nasal symptoms with AR, such as itching, sneezing, rhinorrhea, and nasal obstruction. LAR shows a good response to nasal corticosteroids and oral antihistamines. However, its natural history and role of immunotherapy need to be elucidated. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2013;1:303-308)

Keywords: Allergic rhinitis, Differential diagnosis

서론

만성비염은 크게 알레르기비염(allergic rhinitis, AR)과 비알레르기비염(nonallergic rhinitis, NAR)으로 구분되는데, 이를 위하여 과거력 및 임상 증상에 대한 병력청취와 함께 피부단자검사 혹은 혈액에서 항원 특이적 IgE (specific IgE, sIgE)에 대한 검사가 필수적이다. 최근 면역학적인 진단기법의 발달과 더불어 천식에서 많은 endotype이 밝혀지고 있는 것과 마찬가지로 비염에서도 기존에 알려졌던 전통적인 분류 외에 좀 더 정확한 원인을 알려고 하는 노력들이 있었고, 그 결과물 중의 하나로 최근 국소알레르기비염(local allergic rhinitis, LAR)의 개념이 제시되고 있다.^{1,2)} 국소알레르기비염의 존재는 1975년 Huggins와 Brostoff³⁾가 피부단자검사 음성인 환자의 비즙에서 sIgE가 증가하는 현상을 처음 보고한 이후로 비알레르기비염 환자에서 국소알레르기비염을 증명하려는 노력이 있어 왔다.⁴⁻⁸⁾

국소알레르기비염은 항원의 전신적 감작에 대한 증거가 없이 국소조직에서 T-helper type 2 (Th2) 반응에 합당한 결과를 보일 때

정의되는 것으로 아직까지 그 정확한 기전과 예후 등에 대하여는 많이 밝혀져 있지 못한 상태이다. 그러나 이러한 새로운 entity의 이해는 비염의 감별 진단과 치료에 있어서 중요할 수 있고, 향후 이에 대한 활발한 연구를 통하여 그 정확한 기전과 치료 방법 및 예후 등에 대한 많은 의학적 증거가 밝혀져야 할 것이다. 본 종설에서는 국소알레르기비염에 대한 선행 연구와 리뷰 논문을 정리하여 비염에 대한 이해를 돕고자 한다.

본론

1. 국소알레르기비염의 유병률

비염의 정확한 유병률은 알기 어렵다. 대단위 코호트 연구에서는 대부분 증상설문지로 비염을 연구하는데, 이 결과로 알레르기비염과 비알레르기비염의 감별 진단을 할 수 없다는 단점이 있다.⁹⁾ 또한 대단위 코호트에서는 현실적으로 피부단자검사 및 혈액 항원 특이적 IgE 검사를 하기 어려운 장벽이 존재한다.¹⁰⁻¹²⁾ 일반적으로 감염성 비염을 제외한 경우 알레르기비염이 가장 흔한 만성비염의

Correspondence to: Seok Hyun Cho

Department of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery, Hanyang University Seoul Hospital, Hanyang University College of Medicine, 222 Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea
Tel: +82-2-2290-8583, Fax: +82-2-2293-3335, E-mail: shcho@hanyang.ac.kr

Received: July 22, 2013 Revised: August 7, 2013 Accepted: August 19, 2013

© 2013 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

형태로 알려져 있으며, 비알레르기비염은 청소년/성인에서 25% 정도로 보고되었으나 아직까지 국내에서는 정확한 유병률이 알려져 있지 못한 실정이다.¹³⁻¹⁵⁾ 기존에 비알레르기비염으로 진단된 환자의 약 47%–62.5%에서 국소알레르기비염으로 진단되었다는 보고가 있어 실제로 국소알레르기비염이 비알레르기비염의 상당 부분을 차지함을 알 수 있다.^{5,6,8,16)} Rondon 등²⁾은 1년 동안 내원한 3,860명의 비염 환자 중 무작위추출법으로 선정한 480명의 환자에서 알레르기비염은 63.1%, 국소알레르기비염은 25.7%, 비알레르기비염은 11.2%라고 보고하였다. 그러나 아직 이에 대한 국내 연구는 미비하여 향후 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다.

2. 국소알레르기비염의 병태생리

1) 국소 특이적 IgE 생산과 염증반응

비알레르기비염에서 국소 특이적 IgE의 존재가 증명된 이후로 알레르기비염에서도 항원 특이적 IgE 항체가 관여함이 증명되었다.¹⁷⁾ 그 이후 알레르기비염 환자의 비강 B세포에서 ϵ germline gene transcripts와 IgE의 ϵ heavy chain에 대한 mRNA가 발견되어 IgE class-switch recombination이 국소 비강점막에서 일어날 수 있음을 알게 되었다.^{18,19)} 비알레르기비염 의심 환자의 많은 수에서 비유발반응검사서 30% 이상의 증상 악화를 보였으나 비강 세척액에서는 sIgE 음성 소견을 보이는데, 그 가능한 이유로 1)비강 세척액으로 인한 과도한 희석, 2) 비유발반응검사에 포함되지 않은 다른 항원이 원인인 경우, 3) 집먼지진드기의 단백질분해효소에 의한 비특이적 반응 등을 생각해 볼 수 있다.¹⁶⁾ 따라서 비강 sIgE 항체를 보다 간편하게 진단할 수 있는 장비의 개발이 필요하다. 국소알레르기비염에서 전신 감각의 증거가 없이 국소조직에서 sIgE가 상승하는 것으로 보아 항원이 국소림프절로 이동하는 경로를 우회하여 점막에서 직접적으로 항원 전달과 Th2 반응이 일어나는 것으로 생각할 수 있으며 향후 이에 대한 연구가 필요하다.

2) 국소 Th2 반응

비강에서 면역학적으로 Th2 반응의 증명은 국소알레르기비염의 진단을 가능하게 한다. 알레르기비염과 국소알레르기비염 환자의 비강 세척액에서 flow cytometry를 시행한 경우 호산구, 호염기구, 비만 세포, CD3+ T 세포, CD4+ T 세포의 분포가 유사함이 보고되었다.^{7,8)} 반면에 정상 대조군과 비교하여 idiopathic rhinitis 환자의 비점막에서 시행한 flow cytometry에서 림프구, 항원 전달 세포, 호산구, 대식 세포, 단핵구, 비만 세포 및 IgE 양성 세포의 분포가 차이가 나지 않음을 보고한 연구도 있었다.²⁰⁾ 이러한 연구 결과의 차이는 비알레르기비염 환자군의 다양성을 반영하며, 그중에서 국소알레르기비염의 존재가 영향을 미쳤을 수 있다. T 세포는 알레르기반응에서 sIgE의 생성과 염증 세포의 침윤을 매개하는 데 매우 중요한 세포로서 국소알레르기비염에서도 알레르기비염과 마

찬가지로 그 중요성을 유추할 수 있으나 아직까지 이에 대한 연구가 많지 않은 상태이다.

3) 국소알레르기비염에서 조기반응과 후기반응

알레르기비염에서와 마찬가지로 국소알레르기비염에서도 조기반응과 후기반응이 관찰된다. Lopez 등²¹⁾은 40명의 국소알레르기비염 환자에서 비강유발검사를 시행한 결과 60%의 환자에서 조기반응(맑은 콧물과 재채기)이 관찰되었고, 후기반응만 있는 경우는 없었으며, 40%에서 조기반응과 후기반응이 모두 관찰되었다고 하였다. 조기반응군에서 visual analogue scale (VAS) 증상과 비강개방도(nasal patency)는 자극 15분 후에 최대 증감한 후 1시간 경과 시 정상화되었고, 이러한 변화는 비증염증개 물질의 농도와 상관성을 보였다.²¹⁾ 비강 세척액에서 tryptase는 15분 후에 최대치에 도달하였다가 6시간에 정상으로 회복되었고, eosinophilic cationic protein (ECP)는 15분 후에 의미 있게 증가하였으며, 시간이 지남에 따라 지속적으로 증가하여 24시간에 최대치에 도달하였다. sIgE-DP는 21%의 환자에서 관찰이 되었는데, 자극 1시간 후에 의미 있게 증가하여 24시간에 최대치에 도달하였다. 후기반응을 보인 40%의 환자에서 VAS 증상(코막힘)과 비강개방도는 자극 후 15분과 6시간에 두 개의 정점을 보였다. ECP와 sIgE-DP는 조기반응과 후기반응에서 유사한 패턴을 보인 반면 tryptase는 후기반응군에서 자극 15분에서 6시간까지 증가하여 조기반응군과 차이를 보였다.

Tryptase의 변화로 보아 비만 세포에서 분비되는 tryptase가 조기반응과 후기반응에서 중요하게 작용하는 것을 알 수 있고, 또한 기존에 알려진 것과 달리 후기반응에 중요한 호산구는 조기(자극 15분)에 국소조직에 침윤될 수 있다는 것을 시사한다.²²⁻²⁴⁾

4) NARES와 국소알레르기비염의 차이

호산구성 비알레르기비염(nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome, NARES)과 국소알레르기비염 모두 피부단자검사와 혈액 특이적 IgE 항체가 음성이고, 비강에서 호산구증가증을 보일 수 있다는 점에서 그 유사성 혹은 같은 질환일 가능성을 생각해 볼 수 있다. 국소알레르기비염과 알레르기비염에서 70% 이상의 환자가 NARES의 기준(비강 호산구>20%)을 만족하는 것으로 보고되었다.^{7,8)} 따라서 지금까지 알려진 각 질환의 정의와 진단 기준을 고려할 때 국소알레르기비염은 NARES의 일부분 혹은 아형일 가능성이 있다고 볼 수 있다. 그러나 아직까지 NARES에서 비유발반응검사에 대한 연구 결과가 없고, NARES와 국소알레르기비염의 감별에 대한 시도가 없어 향후 이에 대한 연구가 필요하다.

5) 비염종에서 국소 sIgE의 생성

비염종(nasal polyp)은 부비동에서 발생하는 만성염증의 한 형

태로서 아직까지 그 원인은 잘 알려져 있지 못한 상태이다. 최근 포도상구균(*Staphylococcus aureus*)에서 분비되는 초항원(superantigen)에 대한 polyclonal sIgE 항체의 생성이 관여한다는 보고가 있었고, 점막에서 생성되는 이러한 국소 sIgE의 증명은 국소알레르기비염에서 국소 sIgE가 관여할 수 있다는 가설에 대한 간접적인 증거를 제공한다. 그러나 만성부비동염에서는 이러한 국소 sIgE의 생성이 가지는 임상적 의미에 대하여 추가적인 연구가 필요하다.

6) 천식에서 국소 sIgE의 생성

천식은 크게 아토피성과 비아토피성으로 구분되는데, 양군에서 모두 B 세포와 IgE heavy chain class-switch recombination이 증가하며 이것은 interleukin (IL) 4와 IL-5의 증가와 연관성이 있는 것으로 보고되었다.^{25,26)} 이러한 결과는 알레르기비염-국소알레르기비염의 관계와 매우 유사한 연관성을 시사하며, 폐에서도 비강과 마찬가지로 점막에서 생성되는 국소 sIgE가 기도염증에 관여함을 알 수가 있다.

3. 국소알레르기비염의 진단

비염의 감별 진단은 우선 감염성 비염이 아닌 경우에 임상적 증상, 피부단자검사와 혈액 특이적 IgE 항체 검사 결과를 바탕으로 크게 알레르기성과 비알레르기성으로 구분한다. 그러나 국소알레르기비염의 존재는 이러한 접근법이 불완전한 것임을 시사하며, 그 이유로는 과거 비알레르기비염으로 진단된 환자의 많은 수가 국소알레르기비염일 가능성이 있기 때문이다.

알레르기비염과 달리 비알레르기비염의 정확한 유병률은 아직까지 잘 알려져 있지 못한 상태이다. 그것은 우선 이 분야에 대한 연구가 많지 않고, 매우 다양한 아형의 비알레르기비염이 존재할 수 있으며, 또한 정확한 진단기법이 아직 정립되어 있지 못하기 때문으로 생각된다.²⁷⁾ 비알레르기비염은 일반적으로 제외적 진단법(diagnosis of exclusion)으로 진단이 이루어지는데, 임상적으로 감염성비염이 아닌 경우 그리고 피부단자검사 혹은 혈액 항원 특이적 sIgE 검사에서 음성인 경우에 일단 비알레르기비염으로 진단할 수 있다. 비알레르기비염의 감별 진단은 원인인자, 악화인자, 직업과의 연관성, 전신질환, 복용하고 있는 약제 등을 조사하여 단계적으로 감별 항목에 해당하는지 여부를 가리게 된다. 위에 기술한 고려할 만한 원인이 모두 해당 없는 경우에 특발성 비알레르기비염(idiopathic NAR) 혹은 혈관운동성비염(vasomotor rhinitis)으로 진단하게 되는데, 이것이 비알레르기비염의 가장 흔한 원인으로 생각된다. 비알레르기비염의 감별 진단을 위한 특이검사로서 비침습도말검사에서 호산구증가증을 동반한 경우 NARES로 진단하고, 병력상 아스피린과민증이 의심되는 경우는 비강 혹은 구강유발검사(provocation test)를 시행하여 확진할 수 있고, 또한 작업장에서 심해지는 양상으로 직업

성비염(occupational rhinitis)이 의심되는 경우에는 회피검사 혹은 유발검사로 진단하는 데 도움을 받을 수 있다.

위에서 기술한 특발성 비알레르기비염 혹은 혈관운동성비염의 진단이 사실 가장 어려운 부분이다. 기존에 알려진 많은 원인 혹은 유발인자를 찾지 못한 경우 부득이하게 특발성으로 보고 있는 것이며, 다행히 최근 국소알레르기비염의 개념이 도입되어 혈관운동성비염의 많은 경우에서 진단이 가능하게 되었다. 그러나 아직까지 이에 대한 많은 증거가 있다고 보기는 어려운 상태로서 향후 이에 대한 보다 활발한 연구가 필요하다고 하겠다.

지금까지 제시된 국소알레르기비염의 진단 기준으로는 1) 전신 항원 특이적 IgE 음성, 2) 항원의 자연적 노출에 의한 국소 항원 특이적 IgE 양성 혹은 Th2 반응, 3) 항원유발검사에서 양성 소견과 비침습도말검사에서 증가하는 항원 특이적 IgE, tryptase, ECP 등이 있다.^{4,6,8,21,28-30)} Rondon 등³¹⁾은 피부단자검사와 혈액 항원 특이적 IgE 전부 음성인 환자에서 1) 비유발반응검사에서 양성 소견, 2) 비강 sIgE의 증가 소견 중 한 개 이상을 만족한 경우에 국소알레르기비염으로 진단하는 것으로 보고하였다.

1) 비유발반응검사법(nasal allergen provocation test)

전신 항원감작의 증거가 없는 경우에는 국소알레르기비염을 진단하기 위하여 비유발반응검사를 할 수 있는데 대개 지역에서 가장 흔하다고 알려진 최소의 항원을 이용하여 검사를 진행한다. 피부단자검사와 multiple allergen simultaneous test에서 대개 30-50개 내외의 항원에 대하여 검사를 시행하는 데 비하여 비유발반응검사에서는 일반적으로 4-6종류의 검사를 시행한다.³²⁾ 따라서 아직까지 가능한 모든 항원에 대한 비유발반응의 검사는 어려움을 알 수 있고 이것은 국소알레르기비염의 진단에 있어서 제한점으로 작용할 수 있다. Rondon 등²⁾의 연구에서는 *Dermatophagoides pteronyssinus* (0.4 µg/mL), *Alternaria alternaria* (0.25 µg/mL), *Olea europea* (0.6 µg/mL), grass pollen (0.1 µg/mL; ALK-Allébo)을 유발검사에 이용하였고, 개나 고양이에게 노출된 경력이 있는 경우 이를 추가적으로 검사하였다고 보고하였다.

비유발반응검사는 먼저 비과민반응성(nasal hyperreactivity)을 감별하기 위하여 생리식염수에 대한 반응이 없는지 확인한다. 프로토콜은 검사 전, 자극 후 15분, 1-2시간, 그리고 24시간까지 관찰하는데, 증상에 대한 VAS와 음향비강통기도검사(acoustic rhinometry)에서 비강체적(2-6 cm)의 변화를 관찰한다. 30% 이상 VAS점수가 증가하는 경우와 30% 이상 비강체적이 감소하는 경우 모두를 만족할 때 비유발반응검사에서 양성으로 판정한다.

2) 증상 점수의 변화(VAS)

비유발반응검사 전후에 증상 변화의 정도를 비강과 안구 증상에 대한 VAS 점수로서 나타낼 수 있다. 일반적으로 코막힘, 콧물,

가려움, 재채기의 비강 증상과 안구 증상을 포함하여 최소 0점에서 최대 100점 사이에서 현재의 증상을 표시한다. 따라서 5가지 항목에 대하여 500점 만점의 범위를 가지고 측정한다.²⁾

3) 음향비강통기도검사(acoustic rhinometry)

비유발반응검사 전후에 비강점막의 변화를 대변하기 위하여 편리하면서도 쉽게 시행할 수 있는 음향비강통기도검사를 시행한다. 대개 2-6 cm 사이의 체적 변화를 측정하는데, 이것은 주로 하비갑개의 체적의 변화를 대변할 수 있는 것으로 알려져 있다.³³⁾

4) 비강 세척액(nasal lavage fluid)에서 sIgE와 염증매개물질검사

비강 세척액에서 tryptase, ECP 등 염증매개물질에 대한 검사는 실험적으로 할 수 있으나 실제 임상에서는 아직까지 이용하기가 쉽지 않다. 비강 세척은 Naclerio 방법으로 생리식염수 8 mL을 이용하여 비강을 세척하는데 검사 전, 자극 후 15분, 1시간, 2시간, 24시간에 시행할 수 있다.³⁴⁾ sIgE, tryptase와 ECP의 정량적 측정은 UniCAP 혹은 enzyme-linked immunosorbent assay를 이용할 수 있다.

4. 국소알레르기비염의 임상 양상

국소알레르기비염의 임상 양상은 아직까지 정확하게 알려져 있지 못한 상태이다. Rondon 등²⁾에 의하면 비알레르기비염에 비하여 국소알레르기비염 환자는 평균 21세로 어렸고, 여성에 많고(odds ratio [OR], 6.83), 아토피의 가족력(OR, 3.35)이 높은 것으로 보고되

었다. Allergic Rhinitis Impact on Asthma (ARIA) 기준을 적용하였을 때 국소알레르기비염 환자는 알레르기비염과 비교하여 지속형이 많고(OR, 4.13), 비알레르기비염과 비교하여 중등도-고도군이 많은 것으로 보고되었다(OR, 2.71). 유발 인자는 비알레르기비염과 비교하여 많은 차이를 보이는데, 국소알레르기비염에서 집먼지, 꽃가루, 동물 털에 대한 증상 유발이 많았고 자극성 인자 혹은 기온의 변화에 대해서는 덜 민감한 것으로 보고되었다. 다른 질환의 유병률에서는 알레르기비염 및 비알레르기비염과 큰 차이를 보이지 않았고 가장 흔한 동반질환은 결막염(65%, conjunctivitis)과 천식(33-47%)인 것으로 조사되었다.^{7,8)}

국소알레르기비염의 가장 흔한 증상은 콧물, 재채기와 가려움인 것으로 알려져 있다. ARIA 가이드라인을 적용하였을 때 대부분 중등도-고도의 증상을 보인다. 국소알레르기비염의 전체적인 증상은 알레르기비염과 유사하며 비알레르기비염과는 차이를 보이는데, 국소알레르기비염에 비하여 비알레르기비염 환자는 점액성 콧물과 코막힘을 흔하게 호소하고, 코막힘의 정도가 심한 것으로 보고되었다. 그러나 소아의 비알레르기비염에 대해서는 아직 많이 알려져 있지 못한 상태이다. 비염의 감별 진단에 따른 임상적 차이점에 대하여 Table 1에 정리하였다.

국소알레르기비염의 원인항원으로는 집먼지진드기(*Dermatophagoides farinae*, 60%), 꽃가루(grass, 37.31%), *Olea europea* (21.8%), *Alternaria alternaria* (17.3%)의 순으로 보고되었다.²⁾ 가장 특징적인 것으로 알레르기비염에 비하여 국소알레르기비염에서

Table 1. Clinical characteristics and differential diagnosis of chronic rhinitis

Characteristic	Allergic rhinitis	LAR	NARES	IR
Morbidity	Atopic dermatitis Asthma Conjunctivitis	Conjunctivitis Asthma	Nasal polyps Aspirin sensitivity Nonallergic asthma Sleep apnea syndrome	
Symptoms				
Itching	+	+	+	Uncommon
Sneezing	+	+	+	Uncommon
Rhinorrhea	+	+	+	+
Obstruction	+	+	+	+
Others	Ocular	Ocular	Hyposmia	
Diagnosis				
Skin prick test	+	-	-	-
Serum sIgE	+	-	-	-
Local sIgE	+	+	-	-
Nasal eosinophilia	+	+	+	-
Medications	Antihistamine Nasal steroids Montelukast Cromolyn	Nasal steroids Antihistamine	Nasal steroids	Anticholinergics Nasal steroids Capsaicin

LAR, local allergic rhinitis; NARES, nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome; IR, idiopathic rhinitis; sIgE, specific immunoglobulin E.

*Alternaria alternaria*가 의미 있게 빈도가 증가하는 것으로 보고되어 진균항원이 국소알레르기비염의 주항원일 가능성을 시사하였다. 그리고 국소알레르기비염(62.7%)에서는 단일항원 감작률이 높았고, 알레르기비염(82.9%)에서는 주로 다중항원에 감작된 경우가 많아 통계적으로 차이가 있음이 보고되었다.

비알레르기비염의 자연 경과를 잘 알려져 있지 못한 상태로 특히 국소알레르기비염에서는 알려진 바가 많지 않다.^{10,35)} 최근 연구에 의하면 국소알레르기비염을 포함한 비알레르기비염 환자의 일부에서 시간이 경과함에 따라 증상이 심해지고(9%), 지속형이 많아지고(12%), 천식(55%)과 결막염(43%)의 유병률이 증가하고, 24%에서 알레르기비염으로 seroconversion이 될 수 있다는 보고가 있어 향후 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다.³⁶⁾

5. 국소알레르기비염의 치료

국소알레르기비염 환자는 구강 항히스타민과 분무용 스테로이드에 잘 반응한다.³⁰⁾ 그러나 국소알레르기비염 환자는 지속형이 많고, 중등도-고도의 심한 증상을 호소하는 경우가 많아 지속적인 약물치료가 필요하다. 따라서 국소감작된 항원에 대한 면역 치료의 가능성과 필요성이 있으나 아직까지 이에 대한 연구가 별로 없는 실정이다.

결론

국소알레르기비염은 젊은 여성에서 흔하며 주로 가려움과 콧물을 주증상으로 하고, 지속적 그리고 중등도-고도 이상의 군으로 분류된다. 가장 흔한 원인항원은 집먼지진드기로 생각되며 결막염이 동반될 확률이 높다. 국소알레르기비염에서 비알레르기비염의 흔한 유발자인 자극성 요인(irritant)과 온도 변화에 대한 저민감도를 보인다는 점이 흥미롭다. 진단에서 있어서 비유발반응검사가 필수적이나 임상에서 쉽게 사용하기 어려운 점이 진단의 제한점으로 작용할 수 있다. 아직까지 국소알레르기비염에 대한 연구가 많지 않고 특히 국내 연구는 거의 없는 상태여서 향후 이에 대한 전향적인 연구가 필요하다고 생각된다. 비알레르기비염에 비하여 흔한 유병률을 보이는 국소알레르기비염에 대한 이해가 향후 비염의 진단과 치료에 있어서 많은 기여를 할 수 있을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjerrmer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
- Rondon C, Campo P, Galindo L, Blanca-Lopez N, Cassinello MS, Rodriguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012;67:1282-8.
- Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet* 1975;2:148-50.
- Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2001;31:864-72.
- 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* 2002;32:1436-40.
- Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. 'Entropy': localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1374-9.
- Rondón C, Romero JJ, Lopez S, Antunez C, Martín-Casanez E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:899-905.
- Rondon C, Dona I, Lopez 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;63:1352-8.
- Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 2008;63:842-53.
- Bodtger U, Poulsen LK, Linneberg A. Rhinitis symptoms and IgE sensitization as risk factors for development of later allergic rhinitis in adults. *Allergy* 2006;61:712-6.
- Mavale-Manuel S, Joaquim O, Macome C, Almeida L, Nunes E, Daniel A, et al. Asthma and allergies in schoolchildren of Maputo. *Allergy* 2007;62:265-71.
- Ait-Khaled N, Odhiambo J, Pearce N, Adjoh KS, Maesano IA, Benhabyles B, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema in 13- to 14-year-old children in Africa: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *Allergy* 2007;62:247-58.
- Molgaard E, Thomsen SF, Lund T, Pedersen L, Nolte H, Backer V. Differences between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adolescents and adults. *Allergy* 2007;62:1033-7.
- Zacharasiewicz A, Douwes J, Pearce N. What proportion of rhinitis symptoms is attributable to atopy? *J Clin Epidemiol* 2003;56:385-90.
- Bachert C, van Cauwenberge P, Olbrecht J, van Schoor J. Prevalence, classification and perception of allergic and nonallergic rhinitis in Belgium. *Allergy* 2006;61:693-8.
- Rondon 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;129:1460-7.
- Platts-Mills TA. Local production of IgG, IgA and IgE antibodies in grass pollen hay fever. *J Immunol* 1979;122:2218-25.
- Durham SR, Gould HJ, Thienes CP, Jacobson MR, Masuyama K, Rak S, et al. Expression of epsilon germ-line gene transcripts and mRNA for the epsilon heavy chain of IgE in nasal B cells and the effects of topical corticosteroid. *Eur J Immunol* 1997;27:2899-906.
- Coker HA, Durham SR, Gould HJ. Local somatic hypermutation and class switch recombination in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients. *J Immunol* 2003;171:5602-10.
- van Rijswijk JB, Blom HM, Kleinjan A, Mulder PG, Rijntjes E, Fokkens WJ. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology* 2003;41:25-30.
- Lopez S, Rondon C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1007-14.
- Kramer MF, Jordan TR, Klemens C, Hilgert E, Hempel JM, Pfrogner E, et al. Factors contributing to nasal allergic late phase eosinophilia. *Am J*

- Otolaryngol 2006;27:190-9.
23. Lopuhaa CE, de Riemer MJ, Out TA, Sjamsoedin DH, Aalberse RC, Jansen HM, et al. Comparison of allergen-induced late inflammatory reactions in the nose and in the skin in house dust mite-allergic patients with or without asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2003;130:266-74.
24. de Graaf-in't Veld C, Garrelds IM, van Toorenenbergen AW, Gerth van Wijk R. Nasal responsiveness to allergen and histamine in patients with perennial rhinitis with and without a late phase response. *Thorax* 1997; 52:143-8.
25. Takhar P, Corrigan CJ, Smurthwaite L, O'Connor BJ, Durham SR, Lee TH, et al. Class switch recombination to IgE in the bronchial mucosa of atopic and nonatopic patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:213-8.
26. Humbert M, Durham SR, Ying S, Kimmitt P, Barkans J, Assoufi B, et al. IL-4 and IL-5 mRNA and protein in bronchial biopsies from patients with atopic and nonatopic asthma: evidence against "intrinsic" asthma being a distinct immunopathologic entity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1497-504.
27. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008;63 Suppl 86:8-160.
28. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, McEuen AR, Walls AF, et al. Mucosal T-cell phenotypes in persistent atopic and nonatopic rhinitis show an association with mast cells. *Allergy* 2004;59:204-12.
29. Wedback A, Enbom H, Eriksson NE, Moverare R, Malcus 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;43:86-92.
30. Rondon C, Fernandez J, Lopez S, Campo P, Dona 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;124:1005-11.e1.
31. Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:364-71.
32. Rondon C, Campo P, Herrera R, Blanca-Lopez N, Melendez L, Canto G, et al. Nasal allergen provocation test with multiple aeroallergens detects polysensitization in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1192-7.
33. Hilberg O, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: recommendations for technical specifications and standard operating procedures. *Rhinol Suppl* 2000;16:3-17.
34. Belda J, Parameswaran K, Keith PK, Hargreave FE. Repeatability and validity of cell and fluid-phase measurements in nasal fluid: a comparison of two methods of nasal lavage. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1111-5.
35. Scadding GK. Further marches: allergic and non-allergic. *Clin Exp Allergy* 2007;37:485-7.
36. Rondon C, Dona I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1098-102.