

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2012-0007177 (43) 공개일자 2012년01월20일
(51) Int. Cl. <i>A61B 5/00</i> (2006.01) <i>A61B 5/103</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-0067789 (22) 출원일자 2010년07월14일 심사청구일자 2010년07월14일	(71) 출원인 인하대학교 산학협력단 인천광역시 남구 인화로 100, 인하대학교 (용현동) (72) 발명자 김영호 인천광역시 중구 인화로 27, 인하대학병원 이비인후과 (신흥동3가) 장태영 인천광역시 중구 인화로 27, 인하대학병원 이비인후과 (신흥동3가) (74) 대리인 김순웅	

전체 청구항 수 : 총 8 항

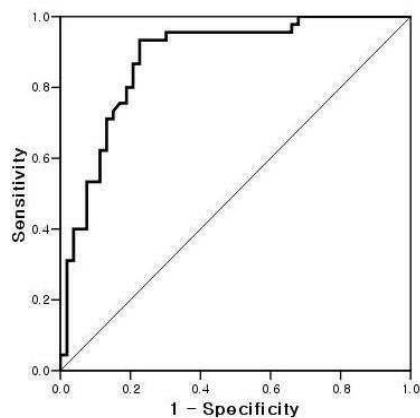
(54) 저온저습공기 유발검사를 기반으로 한 비특이적 과민성 진단방법

(57) 요약

본 발명은 비특이적 과민성 진단방법에 관한 것으로, 보다 자세하게는 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전과 후에 코의 증상 정도, 코의 부피 및 코의 단면적 중 적어도 하나를 측정하고, 이 측정값에서의 변화를 확인하는 단계를 포함하는 비특이적 과민성의 진단방법에 관한 것이다.

본 발명에 의하면, 비특이적 과민성을 간편하게 고민감도와 고특이도로 진단할 수 있다.

대표도 - 도4a



특허청구의 범위

청구항 1

대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전과 후에 코의 증상 정도, 코의 부피 및 코의 단면적 중 적어도 하나를 측정하고, 이 측정값에서의 변화를 확인하는 단계를 포함하는 비특이적 과민성의 진단방법.

청구항 2

제 1항에 있어서,

상기 저온저습공기는 온도가 -1 내지 1℃이고 습도가 5 내지 15%인 것을 특징으로 하는 진단방법.

청구항 3

제 1항에 있어서,

상기 저온저습공기는 5 내지 7분 동안 350 내지 450L로 대상자에게 제공되는 것을 특징으로 하는 진단방법.

청구항 4

제 1항에 있어서,

상기 코의 증상 정도는 비폐색, 콧물, 재채기 및 염증의 정도를 포함하는 것을 특징으로 진단방법.

청구항 5

제 1항에 있어서,

코의 증상 정도 변화가 1.5 이상인 경우 비특이적 과민성으로 진단하는 것을 특징으로 하는 진단방법.

청구항 6

제 1항에 있어서,

코의 부피가 19.5% 이상 감소한 경우 비특이적 과민성으로 진단하는 것을 특징으로 하는 진단방법.

청구항 7

제 1항에 있어서,

코의 단면적이 15.0% 이상 증가한 경우 비특이적 과민성으로 진단하는 것을 특징으로 하는 진단방법.

청구항 8

제 1항에 있어서,

코의 부피와 코의 단면적은 음향비강통기도검사기를 이용하여 측정하는 것을 특징으로 하는 진단방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 비특이적 과민성 진단방법에 관한 것으로, 보다 자세하게는 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전과 후에 코의 증상 정도, 코의 부피 및 코의 단면적 중 적어도 하나를 측정하고, 이 측정값에서의 변화를 확인하여 비특이적 과민성을 진단하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 비특이적 과민성은 온도의 변화, 연기 또는 다양한 화학적 오염물질과 같은 일상적으로 접하게 되는 비알러지성 자극에 코 점막의 민감도가 증가되는 것을 말한다. 비특이적 과민성을 진단하고 평가하기 위해 히스타민, 캡사이신 또는 저온저습공기(cold dry air, CDA)와 같은 유발검사 프로토콜이 개발되어 왔다. 그러나, 비특이적 특이성을 진단할 수 있는 단일 방법은 아직 존재하지 않는다.

[0003] CDA 유발검사는 코의 과민성을 진단하는데 있어 히스타민 유발검사 보다 우수한 것으로 알려져 있으며, Baltimore는 CDA 유발검사가 CDA에 민감한 사람에서 분비 반응을 정량하는데 효과적인 도구임을 입증하였다. CDA는 다른 자극 보다 생리적이고 용인 가능하고(tolerable) 안전하므로 비특이적 과민성을 진단하는데 좋은 도구가 될 수 있다. 또한, CDA 유발검사는 알레르기성, 비알레르기성 또는 감염성 비염을 앓고 있는 환자에서 비특이적 과민성을 분류하는데(characterizing) 효과적임이 확인되었다. 그러나, CDA 유발검사를 기반으로 한 진단 기준은 아직 확립되지 않았다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 이에, 본 발명은 저온저습공기 유발검사를 기반으로 한 비특이적 과민성의 진단 기준을 확립하고자 한다.

[0005] 이를 위해, 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전과 후에 코의 증상 정도, 코의 부피 및 코의 단면적 중 적어도 하나를 측정하고, 저온저습공기 제공 전 · 후 상기 측정값에서의 변화를 확인함으로써 비특이적 과민성을 고특이도와 고민감도로 진단할 수 있음을 입증하고, 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

과제의 해결 수단

[0006] 본 발명은 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전과 후에 코의 증상 정도, 코의 부피 및 코의 단면적 중 적어도 하나를 측정하고, 이 측정값에서의 변화를 확인하는 단계를 포함하는 비특이적 과민성의 진단방법에 관한 것이다.

[0007] 즉, 본 발명은 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 앞서 코의 증상 정도, 코의 부피 또는 코의 단면적을 측정하는 다음, 대상자에게 저온저습공기를 제공한 후, 다시 코의 증상 정도, 코의 부피 또는 코의 단면적을 측정하여, 저온저습공기 제공 전 · 후 코의 증상 정도, 코의 부피 또는 코의 단면적에서의 변화를 확인함으로써 비특이적 과민성을 진단하는 방법에 관한 것이다.

[0008] 이하, 본 발명을 보다 구체적으로 설명하도록 한다.

[0009] 본 발명에서, 제공되는 '저온저습공기'는 온도는 -1 내지 1℃, 바람직하게는 0℃, 습도는 5 내지 15%, 바람직하게는 10% 이하로 한다. 또한, 저온저습공기는 5 내지 7분 동안 350 내지 450L의 부피로 대상자의 코로 전달되는 것이 바람직하다.

[0010] 본 발명에서는 본 발명의 출원인에 의해 출원된 바 있는 '저온저습 공기자극장치(출원번호: 10-2009-0000245)'를 이용하여 대상자에게 저온저습공기를 제공하는 것이 특히 바람직하다.

[0011] 본 발명에서는, 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전 · 후 코의 증상 정도에서의 변화를 확인하여 비특이적 과민성을 진단할 수 있다. 여기서, '코의 증상 정도(total nasal symptom score)'는 비폐색(nasal obstruction), 콧물, 재채기 및 염증의 정도를 포함한다.

[0012] 한 양태로서, 코의 증상 정도는 VAS(visual analogue scale)를 이용하여 점수화할 수 있으며, 코의 증상 정도 변화가 1.5 이상인 경우 비특이적 과민성으로 진단할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 코의 증상 정도에 대한 ROC(Receiver Operating Characteristic) 곡선을 작성한 결과, AUC(area under curve)는 0.784이

었다. 코의 증상 정도 변화가 1.5 이상인 경우를 진단 기준으로 설정하는 경우, 민감도와 특이도는 각각 75.6%와 86.8%이었다.

[0013] 본 발명에서는 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전 · 후 코의 부피에서의 변화를 확인하여 비특이적 과민성을 진단할 수 있다. 여기서, '코의 부피'는 코의 전체 부피(total nasal volume)를 의미한다. 한 양태로서, 코의 부피는 음향비강통기도검사기(acoustic rhinometry)를 이용하여 측정할 수 있다. 코의 부피가 19.5% 이상 감소한 경우 비특이적 과민성으로 진단할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 코의 부피 변화에 대한 ROC 곡선을 작제한 결과, AUC는 0.836이었다. 코의 부피가 19.5% 이상 감소하는 경우를 진단 기준으로 설정하는 경우 민감도와 특이도는 84.4% 및 77.4%이었다.

[0014] 본 발명에서는 대상자에게 저온저습공기를 제공하기 전 · 후 코의 단면적에서의 변화를 확인하여 비특이적 과민성을 진단할 수 있다. 여기서, '코의 단면적'은 바람직하게는 코의 최소 단면적 영역(minimal cross-sectional area)을 의미한다. 한 양태로서, 코의 단면적도 음향비강통기도검사기를 이용하여 측정할 수 있다. 코의 단면적이 15.0% 이상 증가한 경우 비특이적 과민성으로 진단할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서, 코의 단면적 변화에 대한 ROC 곡선을 작제한 결과, AUC는 0.879이었다. 코의 단면적이 15.0% 이상 변화하는 경우를 진단 기준으로 설정하는 경우, 93.3%의 민감도, 77.4%의 특이도를 나타내었다.

발명의 효과

[0015] 본 발명의 비특이적 과민성 진단방법은 저온저습공기 유발검사를 기반으로 하는 것으로, 히스타민 또는 캡사이신을 기반으로 하는 여타의 진단방법에 비해 안전하다.

[0016] 본 발명에 의하면, 단일 검사를 통해 간편하게 비특이적 과민성을 진단할 수 있다.

[0017] 본 발명의 진단방법은 고민감도와 고특이도로 비특이적 과민성을 진단할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0018] 도 1a는 비강 증상에 대한 ROC 곡선을 나타낸 것이다.

도 1b는 비강 증상에 대한 민감도와 특이도를 나타낸 것이다.

도 2a는 비폐색 및 콧물에 대한 ROC 곡선을 나타낸 것이다.

도 2b는 비폐색 및 콧물에 대한 민감도와 특이도를 나타낸 것이다.

도 3a는 비강 부피에 대한 ROC 곡선을 나타낸 것이다.

도 3b는 비강 부피에 대한 민감도와 특이도를 나타낸 것이다.

도 4a는 비강 단면적에 대한 ROC 곡선을 나타낸 것이다.

도 4b는 비강 단면적에 대한 민감도 및 특이도를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 이하, 실시예는 오로지 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로서, 본 발명의 요지에 따라 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되지 않는다는 것은 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 자명할 것이다.

[0020] 실시예 1 : 재료 및 방법

[0021] 1-1. 대상자

[0022] 환자의 비특이적 과민성은 이들이 저온 공기에 노출되었을 때 불편함을 느끼는 이력에 대한 5-단계 설문지를 통해 확인되었다. "상당히 불편함을 느낀다"고 대답한 45명의 환자(그룹 A, 31명의 남자 및 14명의 여자, 17 내지 59세)와 "불편함을 전혀 느끼지 못한다"는 53명의 환자(그룹 B, 36명의 남자 및 17명의 여자, 15 내지 60세)가 포함되었다. 환자의 성별과 나이는 그룹 간 유의적인 차이를 보이지 않았다. 그룹 A에는 알레르기성 비염 환자 30명과 비알레르기성 비염 환자 15명이 포함되었다. 그룹 B에는 43명의 건강한 지원자, 9명의 알레르기성 환자 및 1명의 비알레르기성 환자가 포함되었다. 본 실시예는 인하대학교의 임상시험심사위원회에 의해 승인되었다.

[0023] 1-2. 저온 저습 공기 유발검사

[0024] 환자들을 실온(20℃)에서 15분간 적응시킨 후 코에 공기를 불어넣어 코의 분비물을 제거하고 통상의 식염수 세척으로 코를 5회 행구었다. 습윤 후 약 15분경에 비폐색, 콧물, 재채기 및 염증에 대한 기준선 증상 점수를 VAS(visual analogue scale)를 이용하여 획득하였다. VAS로는 1 센티미터 당 점(dot)이 표시된 10cm 선을 이용하였고, 환자는 각 선에 0부터 10까지 증상의 심도를 표시하였다. TNV(total nasal volume)와 MCA(minimal cross-sectional area)를 양쪽 비강에서 음향비강통기도검사기로 측정하였다.

[0025] 각 환자별로 저온 저습 공기 유발검사가 수행되었다. 이 의학적 용도를 위하여 공기를 냉각 공기 건조기를 통과시킴으로써 약 0℃까지 냉각시켰다. 냉각된 공기는 미스트 세퍼레이터(mist separator)를 통과시킴으로써(습도 10% 이하로) 건조시키고 필터를 통과시킴으로써 입자, 먼지 및 미생물을 제거시켰다. 이 저온 저습 공기를 소아용 CPAP(continuous positive airway pressure) 마스크를 통해 환자의 코로 전달하였다. 환자는 공기 유발검사 중에 코를 통해 흡입하고 입을 통해 배출하도록 하였으며 각자의 보통의 호흡 횟수를 유지하도록 하였다. 6분에 걸쳐 400L의 저온 저습 공기를 제공하였다.

[0026] 유발검사 후 5분경에 증상의 변화를 VAS를 이용하여 측정하였다. TNV 및 MCA는 양쪽 비강에서 음향비강통기도검사를 이용하여 획득하였고, 변화를 백분율로 나타내었다. 좌 · 우측 비강 중에서 더 큰 값을 선택하였다.

[0027] 1-3. 통계 분석

[0028] 데이터가 일반적으로 분포되지 않기 때문에, Mann-Whitney 검사를 이용하여 그룹 간에 증상의 변화, TNV 및 MCA 값을 비교하였다. 데이터는 평균치±표준 편차로 나타내었다. 진단 기준을 설정하고 민감도 및 특이도를 평가하기 위해 ROC(receiver-operator characteristic) 곡선을 이용하였다. SPSS 12.0 통계 소프트웨어가 이용되었고 $p<0.05$ 인 경우 통계학적으로 유의적인 것으로 수용하였다.

[0029] 실시예 2: 결과

[0030] 비폐색(1.8 ± 2.1 대 0.0 ± 2.3)과 콧물(0.8 ± 2.1 대 -0.5 ± 2.3)의 변화는 그룹 A에서 유의적으로 컸다(각각에서 $p<0.01$). 그러나, 재채기와 염증의 VAS 변화는 두 그룹 간에 유의적인 차이가 없었다. 상기 값의 합을 TNSS(Total Nasal Symptom Score)로 정의하였는데, TNSS의 변화(2.5 ± 4.3 대 -1.3 ± 7.1 , $p<0.01$)는 그룹 A에서 유의적으로 더 컸다. TNV와 MCA 값의 변화는 그룹 A에서 더 컸다(TNV : $31.6 \pm 14.1\%$ 대 $12.4 \pm 14.0\%$, MCA : $33.9 \pm 18.2\%$ 대 $8.9 \pm 16.0\%$, 각각 $p<0.001$).

[0031] ROC 곡선을 작성한 결과, 비폐색과 콧물의 변화는 진단의 변수로서 가치가 있으나, 재채기와 염증의 변화는 의미가 없었다(도 1a 및 1b). 비폐색, 콧물, 재채기 및 염증의 AUC(area under curve)는 각각 0.772, 0.712, 0.559 및 0.564이었다. TNSS의 AUC는 0.784이었다. TNSS 변화가 1.5 이상인 경우를 진단 기준으로 설정하는 경우, 민감도와 특이도는 각각 75.6%와 86.8%이었다. 그리고, 이의 양성 및 음성 예측 값은 82.9% 및 80.7%이었다. 재채기와 염증의 변화는 의미가 없기 때문에 비폐색과 콧물의 변화를 조합하여 ROC 곡선을 작성하였다(도 2a 및 2b). 비폐색과 콧물을 조합하여 그 변화가 1.5 이상인 경우를 진단 기준으로 하는 경우 민감도

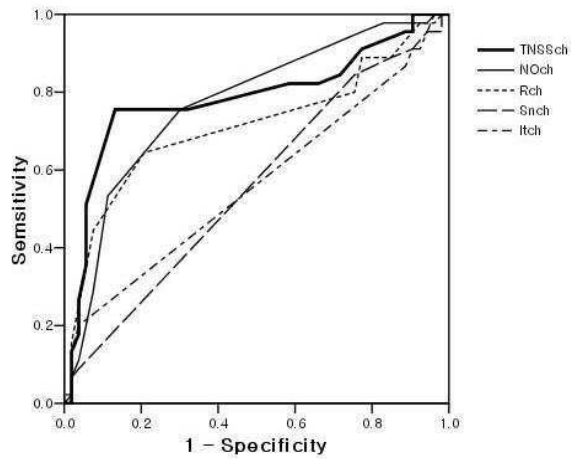
와 특이도는 다소 낮아져 68.9%와 84.9%이었다.

[0032]

TNV 변화에 대한 ROC 곡선은 AUC가 0.836이고, TNV가 19.5% 이상 감소하는 경우를 진단 기준으로 설정한다면, 민감도와 특이도는 84.4% 및 77.4%이다(도 3a 및 3b). MCA 변화에 대한 ROC 곡선은 AUC가 0.879이고 MCA가 15.0% 이상 변화하는 경우를 진단 기준으로 설정한다면, 93.3%의 민감도, 77.4%의 특이도, 77.8%의 양성 예측 값 및 93.2%의 음성 예측 값을 나타낸다(도 4a 및 4b).

도면

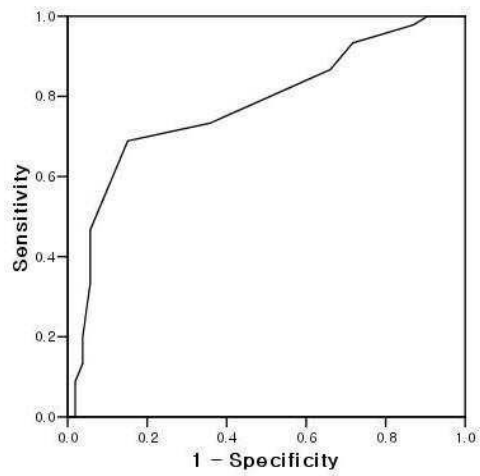
도면1a



도면1b

	Positive if Greater Than or Equal To(a)*	Sensitivity	1- Specificity
change of TNSS	-27,0000	1,000	1,000
	-22,0000	1,000	,981
	-15,5000	1,000	,962
	-12,0000	1,000	,943
	-10,5000	1,000	,906
	-8,5000	,978	,906
	-6,0000	,956	,906
	-4,5000	,956	,887
	-3,5000	,911	,774
	-2,5000	,844	,717
	-1,5000	,822	,660
	-,5000	,822	,585
	,5000	,756	,321
	1,5000	,756	,132
	2,5000	,511	,057
	3,5000	,356	,057
	4,5000	,267	,038
	5,5000	,244	,038
	6,5000	,178	,038
	7,5000	,133	,019
	8,5000	,067	,019
change of MCA	10,0000	,022	,019
	21,5000	,000	,019
change of TNV	33,0000	,000	,000

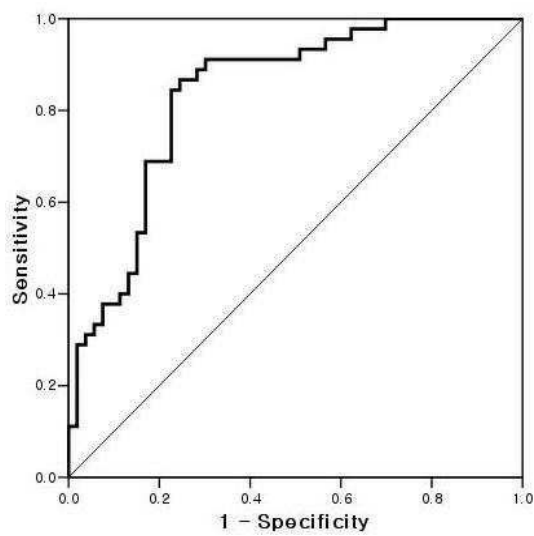
도면2a



도면2b

Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
-13,000	1,000	1,000
-11,000	1,000	,981
-8,000	1,000	,943
-5,500	1,000	,925
-4,500	1,000	,906
-3,500	,978	,868
-2,500	,956	,792
-1,500	,933	,717
-,500	,867	,660
,500	,733	,358
1,500	,689	,151
2,500	,467	,057
3,500	,333	,057
5,000	,200	,038
6,500	,133	,038
7,500	,089	,019
8,500	,044	,019
11,500	,000	,019
15,000	,000	,000

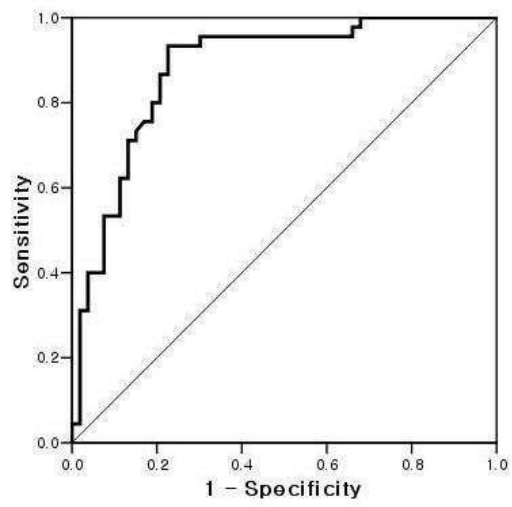
도면3a



도면3b

Positive # Greater Than or Equal To	Total	Sensitivity	1 - Specificity
-16.1254	1,000	1,000	1,000
-14.2915	1,000	991	991
-12.4834	1,000	962	962
-11.2637	1,000	943	943
-10.2162	1,000	925	925
-7.7388	1,000	906	906
-5.6098	1,000	887	887
-4.6194	1,000	868	868
-2.1406	1,000	849	849
.2063	1,000	830	830
.7455	1,000	811	811
.9616	1,000	792	792
1.9047	1,000	774	774
4.6394	1,000	755	755
6.9433	1,000	736	736
7.1331	1,000	717	717
7.3881	1,000	698	698
7.9085	978	698	698
8.5026	978	679	679
8.6919	978	660	660
8.7050	978	642	642
9.1366	978	623	623
9.7334	956	623	623
10.0822	956	604	604
10.3989	956	585	585
10.7275	956	566	566
11.0637	933	566	566
11.4112	933	547	547
11.6709	933	528	528
11.7644	933	509	509
11.8853	911	509	509
12.1277	911	491	491
12.3802	911	472	472
12.6562	911	453	453
13.0283	911	434	434
13.2213	911	415	415
13.4737	911	396	396
13.6973	911	377	377
14.1016	911	358	358
14.9722	911	340	340
15.5103	911	321	321
15.6270	911	302	302
16.7874	889	302	302
17.6374	889	283	283
17.8460	867	283	283
18.2298	867	264	264
18.5914	867	245	245
18.9930	844	245	245
19.4884	844	226	226
19.6303	822	226	226
19.9309	800	226	226
20.5444	778	226	226
20.9182	756	226	226
21.0428	733	226	226
21.3067	711	226	226
21.9374	689	226	226
22.4097	689	208	208
22.7003	689	189	189
23.1317	689	170	170
23.7871	667	170	170
24.6709	644	170	170
25.1101	622	170	170
25.6983	600	170	170
26.6404	578	170	170
27.3084	556	170	170
27.9501	533	170	170
28.4803	533	151	151
28.9192	511	151	151
29.2426	489	151	151
29.3372	467	151	151
29.5663	444	151	151
29.7954	444	132	132
30.5359	422	132	132
31.2646	400	132	132
31.3483	400	113	113
31.6631	378	113	113
32.2744	378	94	94
33.6034	378	75	75
34.8695	356	75	75
35.3508	333	75	75
35.7825	333	57	57
36.0661	311	57	57
37.0675	311	38	38
38.5166	289	38	38
39.0046	289	19	19
41.3919	257	19	19
44.6440	244	19	19
45.7456	222	19	19
46.9730	200	19	19
48.1573	178	19	19
49.0033	156	19	19
50.0984	133	19	19
50.9428	111	19	19
52.4506	111	0	0
54.6234	89	0	0
56.1687	67	0	0
56.9940	44	0	0
58.5440	22	0	0
60.8300	0	0	0

도면4a



도면4b

Positive if Greater Than or Equal To(a)*	Sensitivity	1 - Specificity
-33.851	1,000	1,000
-26.4329	1,000	.981
-15.4635	1,000	.962
-10.6602	1,000	.943
-9.2246	1,000	.925
-6.8201	1,000	.906
-5.7032	1,000	.887
-4.9973	1,000	.868
-3.5412	1,000	.849
-2.8175	1,000	.830
-2.2363	1,000	.811
-1.6539	1,000	.792
-.8005	1,000	.774
.5692	1,000	.755
1.3258	1,000	.736
1.6050	1,000	.717
1.8278	1,000	.698
2.3317	1,000	.679
2.9439	.978	.679
3.0077	.978	.660
3.1281	.956	.660
3.3174	.956	.642
3.4693	.956	.623
3.7128	.956	.604
5.1395	.956	.585
6.4810	.956	.566
7.0208	.956	.547
7.6529	.956	.528
8.4670	.956	.509
9.4235	.956	.491
9.6780	.956	.472
10.2632	.956	.453
10.5516	.956	.434
10.6456	.956	.415
10.9909	.956	.377
11.3300	.956	.358
11.4339	.956	.340
11.5348	.956	.321
11.7111	.956	.302
12.0543	.933	.302
12.7338	.933	.283
13.7363	.933	.264
15.0000	.933	.226
15.7840	.911	.226
15.9268	.867	.226
16.0357	.867	.208
16.8592	.844	.208
17.7124	.822	.208
17.8632	.800	.208
18.2336	.800	.189
18.6343	.778	.189
19.0524	.756	.189
19.6774	.756	.170
20.1351	.733	.151
20.8018	.711	.151
21.6042	.711	.132
22.1875	.689	.132
22.6136	.667	.132
22.9426	.622	.132
24.0789	.622	.113
25.1866	.578	.113
25.4317	.556	.113
25.5538	.533	.113
26.6205	.533	.094
29.2144	.533	.075
31.6346	.511	.075
32.9167	.489	.075
33.8308	.467	.075
34.3773	.444	.075
34.5208	.422	.075
35.2564	.400	.075
36.1920	.400	.057
37.2432	.400	.038
38.0476	.378	.038
38.5789	.356	.038
38.2387	.333	.038
40.3230	.311	.038
42.2347	.311	.019
43.5879	.289	.019
44.8824	.267	.019
46.1106	.244	.019
47.7146	.222	.019
49.6377	.200	.019
51.1905	.178	.019
52.4405	.156	.019
54.8214	.133	.019
59.6238	.111	.019
63.2801	.089	.019
65.8791	.067	.019
70.0579	.044	.019
73.2212	.044	.000
75.7177	.022	.000
78.9661	.000	.000