

아메리카 집먼지 진드기에 감작된 알레르기성 비염 및 기관지천식 환자에서 이에 대한 특이 항체 측정

국립의료원 흉부내과¹⁾, 이비인후과²⁾

박해심¹⁾ · 김재원¹⁾ · 김용재²⁾ · 정덕희²⁾

서 론

알레르기성 비염에서 천식으로 이행하는 기전에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. 일반적으로 알레르기성 비염 환자의 약 50~70%가 기관지과민증(airway hyperresponsiveness)을 지니고 있는데¹⁻³⁾, 이들에서 계속적으로 기인 알레르겐에 노출함으로써 기관지과민증이 발생되고, 일단 발생된 기관지과민증이 천식범위(asthmatic range)로 진행하는데는 알레르기 반응보다는 비특이적 요인(상기도 감염, 유전적 소인, 비특이적 기관지 자극물 등)에 의한 것으로 추정한 보고가 있었다⁴⁾. 또한 이러한 환자들에서 특히 IgG 혹은 IgG₄ 항체의 역할에 대해서도 명확히 밝혀져 있지 않다.

이에 저자들은 아메리카 집먼지 진드기에 감작된 알레르기성 비염 및 기관지천식 환자에서 기관지과민증의 발생 및 이의 진행에 있어서 특이 항체의 역할에 대해 관찰하고자 다음과 같은 연구를 시행하였다.

II. 연구대상 및 방법

1. 대상 환자

국립의료원 알레르기 클리닉을 내원한 알레르기성 비염 및 기관지천식 환자들에서 알레르기 피부단자시험상 아메리카 집먼지 진드기(Dermatophagoides

farinae)에 강양성 반응(>3+)을 보이고 radioallergosorbent test상 양성 반응(class 2 이상)을 보이는 환자 67예를 대상으로 하였다. 이들을 기관지과민증 유무와 그 정도에 따라 세 군으로 나누었다. 제 I 군은 알레르기성 비염과 기관지천식이 있으면서 methacholine PC₂₀치가 저자들⁴⁾이 보고했던 천식 범위인 4.66mg/ml 이하인 환자 24명으로서 이들은 모두 집먼지 진드기 천식유발시험상 양성 반응을 보였다. 제 II 군은 알레르기성 비염이 있으면서 기관지과민증의 정도(methacholine PC₂₀치)가 4.7~25mg/ml 범위에 속하는 18명의 환자이었다. 제 III 군은 알레르기성 비염 환자에서 메타콜린 기관지 유발시험상 음성인 환자이었다. 제 III 군은 알레르기성 비염 환자에서 메타콜린 기관지 유발시험상 음성인 환자 25명을 대상으로 하였다. 대조군으로는 60여종의 흡입성 알레르겐으로 시행한 알레르기 피부단자시험상 음성을 나타낸 비아토피성 기관지천식 환자 26명과 알레르기 질환을 지닌 병력이 없는 산모에게 태어난 신생아의 제대 혈청 15예를 택하였다. 대상 혈청은 분리하여 영하 20℃에 냉동시킨후 동시에 실험을 시행하였다.

2. 연구방법

1) 면역효소법에 의한 혈청 특이 IgE 항체 측정
아메리카 집먼지 진드기 항원(Bencard, United Kingdom)을 carbonate buffer(pH 9.6)에 녹여서-예

비시험에서 결정한 적정 농도인 0.5ug/well로 4℃에서 18시간 반응시켰다. 이를 0.05% Tween-phosphate buffered saline(이하 PBS-T로 약함)으로 3회 씻은 후 10% 신선우 혈청을 250ul씩 넣어 1시간 동안 작용시켜 불필요한 단백질 결합을 차단시켰다. 여기에 1well당 100ul씩 각 환자의 혈청 및 대조군의 혈청을 넣어 2시간동안 상온에서 작용시킨 후 다시 3회 세척하였다. 여기에 biotin이 부착된 anti-human IgE 항체(Sigma Chemical Co., USA) 1:1000 희석액을 100ul씩 넣고 2시간 작용시킨 후 다시 3회 세척하였다. 여기에 streptavidin-horseradish peroxidase(Sigma Chemical Co., USA) 1:1000 희석액을 100ul씩 넣고 30분간 작용시킨 후, 발색물질로 ABTS(55mg of 2,2'-azidodiethyl benzthiazoline sulfonic acid in 100ml of 70mM citrate phosphate buffer, Sigma Chemical Co., USA)를 100ul씩 넣고 5분간 작용시킨 후 2N NaN₃ 용액으로 반응을 중단시켰다. 그 이후 410nm에서 흡광도를 측정하였다.

2) 면역효소법에 의한 특이 IgG₄ 항체 측정

상기 방법과 동일하게 carbonate buffer에 아메리카 집먼지 진드기 용액을 0.5ug/well씩 부착시킨 후 -신생우 혈청을 작용시켰다. 여기에 100ul씩의 각 환자 혈청 및 대조군의 혈청을 2시간 작용시킨 후 세척하였다. 세척후 biotin이 부착된 anti-IgG₄ 항체(Sigma Chemical Co., USA) 1:1000 희석액을 2시간 동안 작용시킨 후 여기에 100ul의 streptavidin-horseradish peroxidase 1:1000 희석액을 넣고 30분간 작용시켰다. 발색물질로 ABTS 100ul씩 넣고 5분간 작용후 NaN₃로 차단시킨 후 410nm에서 흡광도를 측정하였다.

3) 면역효소법에 의한 특이 IgG 항체 측정

동일한 방법으로 1well당 0.5ug씩의 항원액을 부착시킨 후 신선우 혈청을 작용시켰다. 여기에 각 환자 혈청 및 대조군의 혈청을 1:1000w/v로 희석하여 100ul씩 2시간 동안 작용시켰다. 발색 용액으로 o-phenylenediamine을 100ul씩 넣고 10분간 작용시킨 후 2 N H₂SO₄로써 작용을 차단시킨 후 490nm에서 흡광도를 측정하였다.

결 과

1. 특이 IgE 항체치

그림 1과 같이 양성 반응의 cut-off치를 제대혈청의 평균 흡광도에 2배의 표준편차치를 더하여 0.049로 정하였을 때, 비아토피성 천식 환자는 모두 음성이었다. 제 I, II, III군은 모두 양성 반응을 보였으며 각 군의 평균 흡광도 및 표준 편차치는 각각 0.76±0.73, 0.62±0.43, 0.52±0.40 이었으며, I군이 제일 높았고, II, III군의 순서였으나 이들간에 통계학적 유의성은 없었다.

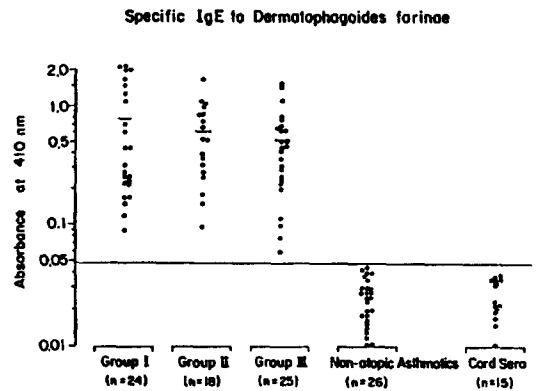


Fig 1. The level of specific IgE antibody to Dermatophagoides farinae in each group and negative controls.

2. 특이 IgG₄ 항체치

그림 2와 같이 양성 반응의 cut-off치를 0.06으로 정하였을 때, 비아토피성 천식 환자의 경우 모두 음성 반응을 나타내었고, 제 I군의 경우 3예(12.5%), II군의 경우 2예(11.1%), III군은 경우 5예(20%)에서 양성 반응을 나타내었고, 그 평균 흡광도 및 표준편차치는 III군의 0.05±0.06, II군이 0.037±0.06, I군이 0.019±0.03의 순이었고 이들간에 통계학적 유의성은 없었다.

3. 특이 IgG 항체치

그림 3과 같이 양성 반응의 cut-off치를 0.06으로 정

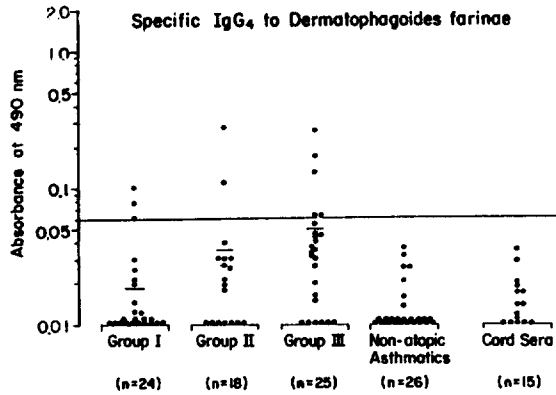


Fig 2. The level of specific IgG₄ antibody to *Dermatophagoides farinae* in each group and negative controls.

하였을 때, 비아토피성 천식 환자의 13예(50%)에서 양성반응을 나타내었고 I군의 경우 19예(79.2%), II군의 경우 16예(88.9%), III군의 경우 22예(88%)에서 양성 반응을 보였고, 각 군의 평균 흡광도와 표준 편차치는 I군이 0.2 ± 0.16 , II군이 0.19 ± 0.15 , III군이 0.21 ± 0.20 으로 유사하였다.

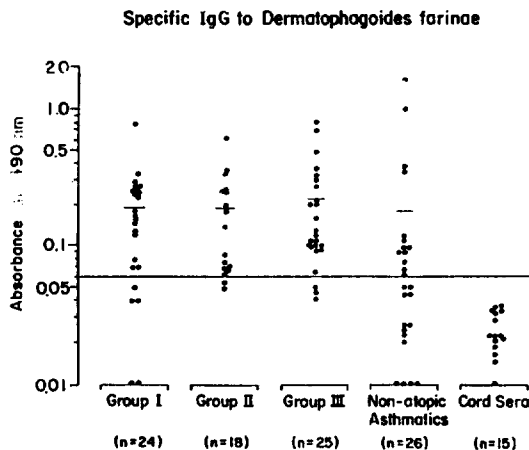


Fig 3. The level specific IgG antibody to *Dermatophagoides farinae* in each group and negative controls.

4. 특이 IgG 항체와 기관지과민도와의 관계 및 특이 IgE 항체와의 관계

그림 4와 같이 특이 IgG 항체치와 메타콜린 PC₂₀치와의 관계는 $r = -0.019$ 였으며, 특이 IgE와 IgG 항체간의 관계는 그림 5와 같이 $r = 0.08$ 이었다.

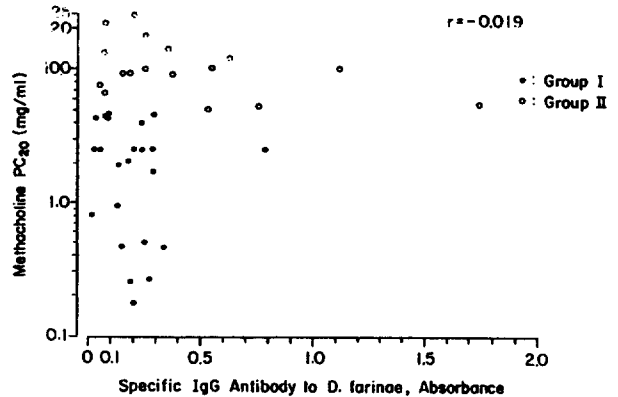


Fig 4. The relationship between specific IgG antibody to *Dermatophagoides farinae* and methacholine PC₂₀ level.

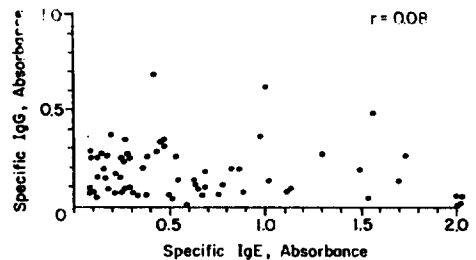


Fig 5. The correlation between specific IgE and IgG antibody to *Dermatophagoides farinae* in study patients.

고 찰

알레르기성 비염과 기관지 천식은 대표적인 호흡기 알레르기 질환이며 집먼지 진드기에 의한 알레르기성 비염 및 기관지 천식은 임상가들이 가장 흔히 접하는 알레르기 질환이다. 이들이 각기 다른 질환인지, 연속적인 관계인지에 대해서 명확히 밝혀져 있지 않은

데, 알레르기성 비염에서 기관지 천식으로의 이행에 대한 보고는 있다^{35~7)}.

Townley 등¹⁾은 알레르기성 비염 환자의 50~60%에서 기관지과민증을 지니고 있음을 보고하였고, 국내에서도 홍 등²⁾이 알레르기성 비염 환자의 69%에서 메타콜린 유발시험상 양성율을 보고하였으며, Verdiani 등⁸⁾은 계절성 알레르기성 비염 환자에 비해 통년성 알레르기성 비염 환자에서 기관지과민증의 발생률이 높다고 하였다. 이러한 기관지과민증의 생성 이전에 관해서는 알레르겐에 노출후 생겨나는 염증 반응에 의한 것이라는 가정이 많다. Platts-Mill 등⁹⁾ Sporik 등¹⁰⁾은 계속적으로 알레르겐에 노출됨으로써 초래되는 염증 반응이 중요한 역할을 한다고 하였고, 그외 Cartier 등¹¹⁾, Cockcroft 등¹²⁾도 알레르겐에 노출된 후 생겨나는 기도의 후기반응이 중요한 역할을 하는 것으로 보고하였다. 저자 등⁴⁾도 dot radioimmunoassay를 이용한 집먼지 진드기-특이 IgE 항체치를 정량적으로 측정하여 보았을 때, 알레르기성 비염 환자들 중에서 기관지과민증이 없는 군과 기관지과민증을 지닌 군간에 특이 IgE치의 절대치는 의미있는 차이가 없었으나, 특이 IgE/총 IgE 비에는 의미있는 차이를 관찰한 바 있다. 또한 Fernandez-Caldas 등¹³⁾은 알레르기성 비염만 지닌 환자군에 비해 알레르기성 비염 및 기관지천식을 지닌 환자군에 있어서 집먼지 진드기-특이 IgE 치가 높은 것을 보고하였다. 본 연구에서도 알레르기성 비염이 있으면서 기관지과민증을 지니지 않은 제 III 군에 비해 메타콜린 PC₂₀ 치가 4.7~25mg/ml 사이에 기관지과민증을 지닌 II 군에서 특이 IgE치가 높은 경향을 보였으나 이들간에 통계학적 의미는 없었다. 또한 II 군에 비해 기관지과민증이 천식의 범위인 III 군으로 갈수록 특이 IgE치가 높은 경향을 보였으나 역시 통계학적 의미는 없었다. 따라서 본 연구에서는 집먼지 진드기에 의한 알레르기성 비염 환자에서는 기간지과민증이 생성되고 이것이 진행하는데 있어서 알레르기 반응이 관여할 것이라는 증거는 없었으며, 비특이적 요인, 즉 바이러스 감염, 유전적 소인, 비특이적 자극 물질 등 다른 기관지과민증의 생성 및 진행에 관여하는 요인이 관여할 수 있을 것으로 여겨진다.

집먼지 진드기에 의한 호흡기 알레르기 환자들에서

특이 IgG 항체의 역할에 대해서는 명확히 밝혀져 있지 않다. 집먼지 진드기에 알레르기 반응을 보이는 환자는 집먼지 진드기에 대한 특이 IgE 항체뿐 아니라 IgG 항체도 가지고 있는데^{14~17)}, 그중에서 IgE 항체와 IgG₄ 항체간에는 연관성이 관찰되었으며, IgG 항체는 제대 혈청에도 검출되었다^{14,16)}, Ikura 등¹⁸⁾은 총 IgE가 증가된 산모와 그렇지 않은 산모에서 태어난 신생아 제대 혈청에서 계란, 우유, 집먼지진드기에 대한 특이 IgG 항체를 측정해 본 결과 전자에서 의미있는 증가를 관찰한 바 있다. 본 연구에서도 특이 IgE 및 IgG₄ 항체치는 제대 혈청중 1예도 검출되지 않았으며, 또한 전 제대 혈청에서 특이 IgG의 흡광도가 낮은 것은 알레르기 병력이 없는 산모에서 태어난 태아의 제대 혈청에서 측정된 것에 기인한 것으로 여겨진다. 또한 Freudenberg 등¹⁹⁾은 만성 비염과 부비동염을 동반하고 있는 환자군(I 군)과 천식 환자군(II 군)에서 집먼지 진드기-특이 IgE, IgG 및 IgG₄ 항체를 측정하여 비교해 본 결과, 특이 IgE치는 천식군(II 군)이 I 군에 비해 더 높았으며 I 군의 특이 IgE 양성율은 41% 이었다. 반면 특이 IgG 항체는 대상군의 68%에서 검출되었는데, 이는 아토피군 뿐 아니라 비아토피군에서도 모두 검출하여 보고하면서, 이들에게서 집먼지 진드기 흡입에 의한 만성 염증 반응이 만성 비염-부비동염의 병인 기전에 관여한 것이라고 보고하였다. 본 연구에서는 상기 결과와는 달리 세군 모두에서 특이 IgG의 양성율과 흡광도는 유사하였다. 이러한 상반된 결과는 본 연구에서는 집먼지진드기에 감염된 환자(아토피군)들만을 대상으로 하였으나 Freudenberg 등¹⁹⁾의 연구는 무작위의 만성 비염 환자를 대상으로 한 것에 기인한 것으로 여겨진다. 향후 이러한 아토피 환자들에서 IgG 역할에 대해서는 추후연구가 필요할 것으로 여겨진다. 1990년 Ozaki²⁰⁾가 비아토피성 기관지 천식 환자들의 기관지 생검 조직에서 면역세포 검사를 시행하여 IgG 항체를 포함하는 세포가 정상으로 대조군에 비해 증가되어 있고 폐포의 증격(septa)과 모세기관지 점막에 IgG 항체의 침착을 관찰하여 보고하였다. 본 연구에서도 비아토피성 기관지천식환자에서, 이들은 전에에서 특이 IgE 및 IgG₄ 항체치가 낮음에도 불구하고, 이들중 50%에서 특이 IgG 항체가 증가되어 있음

을 관찰하였다. 따라서 향후 비아토피성 천식의 병인 기전에 집먼지 진드기-특이 IgG 항체의 역할에 대해 관심을 가져야 할 것으로 여겨진다.

결 론

저자들은 집먼지진드기에 감작된 알레르기성 비염 및 기관지 천식 환자 67예에서 기관지과민증의 발생 및 이의 진행에 있어서 특이 항체의 역할에 관해 관찰하고자 연구를 시행하였다. 대상 환자들은 기관지 반응도에 따라 세 군으로 나누었는데, 제 I 군은 알레르기성 비염과 기관지천식이 있으면서 methacholine PC₂₀치가 4.66mg/ml이하인 24명의 환자군이었고, 제 II 군은 알레르기성 비염이 있으면서 methacholine PC₂₀치가 4.7~25mg/ml 범위에 속하는 18명의 환자였다. 제 III 군은 알레르기성 비염 환자에서 메타콜린 기관지 유발시험상 음성인 환자 25명을 대상으로 하였다. 혈중 아메리카 집먼지 진드기-특이 IgE, IgG 및 IgG₄치는 면역효소법으로 측정하였다.

1. 혈중 특이 IgE치는 I 군이 제일 높았고, II, III 군의 순이었으나 이들간에 통계학적 유의성은 없었다.

2. 혈중 특이 IgG₄ 항체의 양성율은 I 군의 경우 12.5%, II 군의 경우 11.1%, III 군의 경우 20%에서 양성 반응을 나타내었고, 특이 IgG₄ 평균치는 III 군, II 군, I 군의 순이었으나 이들간에 통계학적 유의성은 없었다.

3. 혈중 특이 IgG 항체의 양성율은 I 군의 경우 79.2%, II 군의 경우 88.9%, III 군의 경우 88%였으며, 이들간에 특이 IgG 항체의 평균치는 유사하였다.

4. 특이 IgG 항체치와 methacholine PC₂₀치와의 상관관계수 $r = -0.019$ 였으며, 특이 IgE와 IgG 항체간의 상관관계수 $r = 0.08$ 이었다.

이상의 결과로 집먼지 진드기에 감작된 알레르기성 비염 환자에서 기관지 과민증이 생성되고, 이것이 진행하는데 있어서 특이 항체의 역할은 미미할 것으로 여겨지며, 향후 비아토피성 천식의 병인 기전에 집먼지진드기-특이 IgG 항체의 역할에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

- Abstract -

Specific Antibodies to Dermatophagoides farinae (D. farinae) in Patients with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma Sensitized to D. farinae

Hae Sim Park¹⁾, Jae Won Kim¹⁾,
Yong Jae Kim²⁾, Duk hee Chung²⁾

Department of Chest Medicine²⁾,
Otolaryngology²⁾, National Medical Center,
Seoul

Some patients with allergic rhinitis develop bronchial asthma, while others do not. To evaluate the role of specific antibodies in development of atopic asthma, we studied specific IgE, and IgG₄ antibodies to D. farinae by enzyme-linked immunosorbent assay in 67 allergic rhinitis and/or asthma patients. Sera of 26 non-atopic rhinitis and/or asthma patients and 15 cords were used as controls. The subjects were divided into 3 groups according to bronchial reactivity. Group I included 24 asthmatic patients whose methacholine PC₂₀ was less than 4.66 mg/ml. Group II included allergic rhinitis patients whose methacholine PC₂₀ ranged from 4.7 to 25 mg/ml. Group III included allergic rhinitis patients without bronchial hyperresponsiveness. Specific IgE level was highest in group I and group II, group III in order. There was no significant difference in specific IgG and IgG₄ levels among the three groups. No relationship was noted between methacholine PC₂₀ and specific antibodies. Specific IgG was detected in 13 of 26 non-atopic rhinitis and/or asthma patients, while specific IgE and IgG₄ showed little

binding activity. It was suggested that specific antibodies might not be associated with development and progression of bronchial reactivity to *D. farinae* and further studies are needed to evaluate the role of specific IgG in pathogenesis of non-atopic asthma.

REFERENCES

- 1) Townley RG, Brwtra AK, Nair NM, Brodkey FD, Watt GA, Burke KM : Methacholine inhalation challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 64 : 569, 1979
- 2) Hong CS, Oh SH, Lee HC : Non-specific bronchial hypersensitivity in Korean respiratory allergy patients. *Ann Allergy* 55 : 292, 1985(abstract)
- 3) Gnizdowski R : Perennial atopic rhinitis as an early stage of bronchial asthma. *Acta Otolaryngol* 88 : 257, 1979
- 4) Park HS, Oh SH, Hong CS : The comparison of allergic responses to *Dermatophagoides farinae* between bronchial asthma and allergic rhinitis. *Ann Allergy* 63 : 399, 1989
- 5) Park HS, Hong CS : Progressive development of bronchial asthma from allergic rhinitis in a patient sensitized to *Artemisia* spp. pollen; A case report. *Yonsei Med J* 29 : 193, 1988
- 6) Hagy GW, Settipane GA : Risk factors for developing asthma and allergic rhinitis. A 7-year follow up study of college students. *J Allergy Clin Immunol* 58 : 330, 1976
- 7) Braman SS, Barrows AA, De Cotiis BA, Settipane GA, Corrao WM : Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 91 : 671, 1987
- 8) Verdiani P, Carlo S, Baronti A : Different prevalence and degree of nonspecific bronchial hyperreactivity between seasonal and perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 86 : 576, 1990
- 9) Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB : Long-term effects of living in a dust free room in patients with allergic asthma. Reversal of bronchial hyperreactivity. *Monogr Allergy* 18 : 153, 1983
- 10) Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ : Exposure to house-dust mite allergen(Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *New Engl J Med* 323 : 502, 1990
- 11) Cartier A, Thomson NC, Frith PA, Roberts R, Hargreave FE : Allergen-induced increase in bronchial response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 70 : 170, 1982
- 12) Cockcroft DW, Ruffin RE, Dolovich J, Hargreave FE : Allergen-induced increase in non-allergic bronchial reactivity. *Clin Allergy* 7 : 503, 1977
- 13) Fernandez-caldas E, Trudeau NL, Fox RW, Bucholtz GA, Lockey RF : Comparison of mite-specific IgE and total IgE levels in rhinitis and asthma patients. *J Allergy Clin Immunol* 85 : 194, 1990 (abstract)
- 14) Kemeny DM, Urbanek R, Ewan P, Mchugh S, Richards D, Patel S, Lessof MH : The subclass of IgG antibody in allergic diseases II. The IgG subclass of

antibodies produced following natural exposure to dust mite and grass pollen in atopic and nonatopic individuals. Clin Exp Allergy 19 : 545, 1989

- 15) Okahata H, Nishi Y, Mizoguchi N, Yumiba C, Fujii H, Ueda K. : Development of serum *Dermatophagoides farinae*, ovalbumin- and lactalbumin-specific IgG, IgG₁, IgG₄, IgA and IgM in children with bronchial asthma, allergic rhinitis or atopic dermatitis. Clin Exp Allergy 20 : 39, 1990
- 16) 홍천수 : 알레르기 환자에서(*D. farinae*)—특이 IgG subclass 측정에 관한 연구. 알레르기 10 : 313, 1990(초록)
- 17) 홍천수 : 알레르기 환자에서 *D. farinae*—특이 IgG 항체 아형에 관한 연구. 알레르기 피부반응에 미치는 영향 분석. 알레르기 10 : 313, 1990(초록)
- 18) Iikura Y, Akimoto K, Akazawa A, Nonomura K, Uekusa T, Saito H, Kawakita A, Reason DC, Ebisawa M, Nagakura T : Antigen specific IgG, IgG₄ and IgE antibodies : Measurement in pregnant mothers, their cord blood and their children. Progress in Allergy and Clinical Immunology. Hans Huber Publishers. Bern. Stuttgart. Toronto. Lewiston. NY. 1989, p.299
- 19) Freudenberger T, Grizzanti JN, Rosenstreich DL : Natural immunity to dust mites in patients with chronic rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol 82 : 855, 1988
- 20) Ozaki K : Studies on immune response in small airways in patients with allergic respiratory diseases : Immunohistologic studies of peripheral airways in bronchial asthma. Okayama Igakkai Zasshi. 102 : 911, 1990