

알레르기 환자에서 피부단자시험성적, 혈장 cortisol 및 epinephrine의 일중 변화

경북대학교 의과대학 내과학교실

허영구 · 강문수 · 최영환 · 김항재 · 김능수

서 론

인체는 질병의 유무에 관계없이 개개의 세포에서 기관들에까지 하루 중에 생물학적 활동이나 기능이 시시각각으로 변한다¹⁾. 예를 들면 정상인이나 천식 환자에서 기도의 직경이 하루 중에도 변화하여 그 직경이 가장 감소되는 오전 3시에서 4시 사이와 가장 넓어지는 낮 동안에 최대호기류속도 (peak expiratory flow rate)는 정상인에서는 8.3%, 천식 환자에서는 50.9%까지 감소하는데 그 원인으로 혈중 cortisol, catecholamine 및 histamine농도와 미주신경상태의 일중 변화가 일부 관여 할 것이라고 알려지고 있다²⁻⁴⁾. 그러므로 천식이나 비염 등 알레르기환자의 원인 알레르겐을 찾는 방법으로 가장 많이 이용되고 있는 피부 반응도 하루 중에 변화가 있는 것을 고려해야 할 것으로 생각된다. Reinberg^{6,7)} 등은 histamine과 집먼지 추출물로 하루 중에 여러번 피내 반응을 실시한 결과 23시경 피부 반응이 가장 크게 나타났고 오전 11시에서 오후 3시 사이에 가장 작게 나타났다고 하였으나 Vichyanond⁸⁾ 등은 하루중 낮 동안에는 피부 반응의 변화가 거의 없다고 하였다. 따라서 실제 환자를 대하는 임상 의사가 하루중 어떤 시간에 피부 반응 검사를 해야 하는지를 한번쯤 검토해 볼 필요가 있을 것 같다. 저자들은 알레르기환자에서 하루중 검사 시각에 따른 피부 반응 검사의 일중 변화 여부가 피부 반응과 혈중 cortisol치 및 epinephrine치와의 연관성을 알아보기 위하여 오

전 10시경과 오후 4시경에 같은 알레르기 환자를 대상으로 피부 단자 시험을 실시하고 아울러 혈중 cortisol치 및 epinephrine치를 측정하여 그 성적을 보고 하는 바이다.

대상 및 방법

대 상

조사 대상은 집먼지 (house dust, 이하 H.D.라 약함) 및 집먼지 진드기 *Dermatophagoides farinae* (이하 D.f.라 약함), *Dermatophagoides pteronyssinus* (이하 D.p라 약함)에 피부 단자 시험상 3+ 이상의 양성 반응 (스칸디나비아 알레르기 협회 기준)을 보이고 RAST (radioallergosorbent test)에 양성인 환자 20명을 대상으로 하였으며 이들은 알레르기 천식 환자가 9명, 알레르기 환자 20명을 대상으로 하였으며 이들은 알레르기 천식 환자가 9명, 알레르기 비염 환자가 11명이었고 나이는 10-44세, 성별은 남자가 13명 여자가 7명이었다. 이들은 모두 불규칙하게 천식 및 비염 치료를 받고 있었으며 부신 피질 호르몬은 복용하지 않았다 (Table 1).

Table 1. Materials

No. of cases	20 (asthma 9, rhinitis 11)
Age (yr)	10-44
Gender (M : F)	13 : 7

방 법

검사 전에 항히스타민 제제는 적어도 48시간, 그 외 약제들은 24시간 이상 복용을 중지한 후 오전 10 및 오후 4시에 하루에 두번 D.f., D.p. 및 H.D.알레르겐(SDV화사 제공)과 histamine으로 피부 단자 시험을 시행하고 혈중 cortisol 및 epinephrine 검사를 위한 채혈을 동시에 실시하였다.

피부 단자 시험

환자의 등을 75% alcohol로 깨끗이 소독한 후 알레르겐인 D.f., D.p., H.D. 및 대조 용액인 0.1% histamine을 점적한 후 판셀을 이용하여 prick test를 실시하였고 15-20분 후에 각 알레르겐에 대한 팽진(wheal)의 장경과 단경을 기록하여 이들의 평균을 구하고 오전 10시 및 오후 4시에 같은 방법으로 시행하였다. 피부 반응도 지수(skin test reactivity index, 이하 STRI라 약함)는 다음과 같은 공식을 이용하였다.

$$\text{STRI} = \frac{\text{각 양성 알레르겐에 의한 팽진의 평균 직경}}{0.1\% \text{ histamine에 의한 팽진의 평균 직경}}$$

혈장 cortisol의 측정

혈장 cortisol은 GammacoatTM[¹²⁵I]cortisol radioimmunoassay방법을 이용하였는데 그 방법은 다음과 같다. EDTA로 처리된 정맥혈을 원심 분리하여 혈장 0.01ml를 항체가 처리된 원심관에 넣고 반응 용액(tracer buffer reagent)을 1ml넣은 후 37°C수조에 45분간 담가둔 뒤 꺼내어 비운 후 gamma count하여 표준 농도에 의한 계산된 그림을 이용하여 결과를 얻었다.

혈장 epinephrine의 측정

혈중 epinephrine은 liquid chromatography 방법으로 측정하였는데 그 방법은 다음과 같다. EDTA로 처리된 혈장을 alumine에 흡착시키고 난 뒤 상층액을 버리고 perchloric acid에 용해시켜서 원심 분리하여 그 상층액을 high perfor-

mance liquid chromatography에 주입하여 electrochemical detector로 측정하였다(Table 2). 통계처리는 각각의 값은 mean±SD로 나타냈으며 각 값의 비교는 paired t-test를 이용하였고 SPSS-PC⁺를 이용하여 상관 계수 및 x²값을 구하였다.

Table 2. Methods

Skin test : prick test
allergens(D.f., D.p., H.D.)
(+)control(0.1% histamine)
Plasma cortisol($\mu\text{g/dl}$) : gammacoat TM [¹²⁵ I] cortisol
RIA
Plasma epinephrine(pg/ml) : liquid chromatography
STRI(skin test reactivity index)
$= \frac{\text{각 양성 알레르겐에 의한 팽진의 평균직경}}{0.1\% \text{ histamine에 의한 팽진의 평균직경}}$
(평균직경은 팽진의 장경과 단경의 산술평균)

성 적

알레르기 천식과 비염 환자 20명을 대상으로 실시한 피부 단자 시험에서 D.f. H.D. 및 histamine에 의한 팽진의 평균 직경은 D.f.가 오전 10시에는 11.1±3.68mm, 오후 4시에는 11.6±4.00mm, H.D.는 각각 7.6±2.39mm, 8.6±2.99mm, histamine은 각각 4.7±0.69mm, 4.7±0.52mm로서 이들 모두 오전 10시와 오후 4시 사이에 유의한 차이를 발견할 수 없었으나 D.p.는 오전 오후 각각 14.7±5.79mm, 12.9±4.29mm로서 오후 4시에서의 직경의 평균이 오전 10시보다 통계학적으로 유의하게 낮았다(P<0.05, Table 3 및 Fig 1). 피부 반응도 지수의 변화 역시 D.f., H.D.는 오전 오후의 성적 사이에 유의한 차이가 없었으나 D.p.는 오후 4시에 유의하게 낮았다(P<0.05, Table 4 및 Fig 2). 알레르기 환자에서 혈장 cortisol 및 epinephrine의 농도는 혈장 cortisol의 평균은 오전 10시에 9.4±4.24 $\mu\text{g/dl}$, 오후 4시에 7.6±3.32 $\mu\text{g/dl}$ 로서 오후 4시가 통계학적으로 유의하게 낮았고

Table 3. Wheal size(mm) of skin prick test to each allergen and histamine at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in allergy patients.

No. of subject	D.f.		D.p		H.D.		Histamine	
	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00
1	9.0	11.5	15.0	10.0	6.0	4.5	5.5	4.5
2	8.5	5.0	8.0	6.0	5.5	7.0	4.5	4.5
3	5.0	5.5	7.5	8.0	8.0	7.0	5.0	6.0
4	21.0	18.5	20.5	17.5	13.5	7.0	6.0	5.0
5	11.0	10.5	10.5	11.0	9.0	12.5	4.0	4.5
6	7.5	11.5	13.5	13.5	10.5	6.5	4.5	4.5
7	8.5	10.5	13.0	15.5	6.5	7.5	4.0	4.0
8	12.0	17.5	13.5	15.5	5.5	6.5	4.5	4.5
9	13.0	14.5	18.5	19.0	6.0	11.5	4.0	4.5
10	11.5	6.0	4.0	4.0	3.0	3.0	4.0	4.0
11	14.5	12.0	15.0	13.0	7.0	10.5	5.0	5.0
12	13.5	7.0	23.0	17.0	8.5	5.5	5.0	4.0
13	9.5	13.0	15.5	12.5	7.0	9.0	4.0	4.0
14	15.5	19.0	18.0	15.5	9.5	15.5	6.0	5.5
15	14.0	12.5	21.5	16.0	11.5	13.0	5.0	5.0
16	7.5	15.0	20.0	17.5	7.5	6.5	5.5	5.0
17	10.5	10.5	26.0	17.5	6.0	11.5	5.0	5.0
18	10.0	10.0	10.5	12.5	5.5	7.0	4.0	4.5
19	13.0	11.5	7.5	9.0	7.5	8.5	4.0	5.0
20	6.5	9.5	13.5	8.0	7.5	7.5	4.0	4.5
Mean	11.08	11.55	14.73	12.93	7.55	8.55	4.68	4.68
±S.D.	±3.68	±4.00	±5.79	±4.29	±2.39	±2.99	±0.69	±0.52
p value	NS		<0.05		NS		NS	

NS : not significant

epinephrine의 혈장 평균은 오전 10시가 281.5±68.69pg/ml, 오후 4시가 319.3±83.84pg/ml로서 오후가 오전보다 유의하게 높았다($P<0.05$, Table 5 및 Fig 3, 4). 오전 오후에 통계학적으로 유의한 차이가 있는 D.p.에 대한 피부 반응의 변화와 혈장 cortisol 혹은 epinephrine의 변화와의 사이에 상관 관계는 통계학적으로 유의하지 않았다(Fig 5).

고 찰

천식이나 비염 등 알레르기 환자에서는 혈중 및 소변에서 cortisol치 및 epinephrine치의 일중 변화가 있으며 정상인의 변화와 비슷하다고 한다^{2,3)}. 또한 천식환자의 증상도 하루 중에 변화가 있어서 천식 환자의 약 74%가 일주일에 적어도 한번은 야간발작(nocturnal asthma)을 경험하는데⁹⁾ 그 기전의 일부는 혈중 cortisol이나 epinephrine의

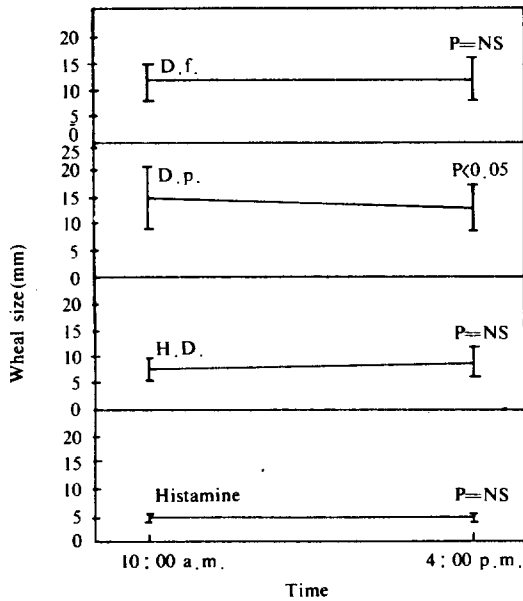


Fig. 1 Wheal size of positive skin prick test to each allergen and histamine in 20 allergy patients at 10:00 a.m. and 4:00 p.m.

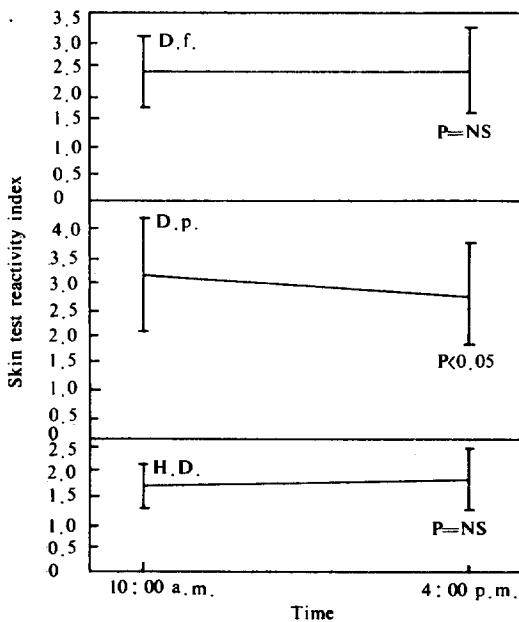


Fig. 2 Skin test reactivity index (STRI) to each allergen in 20 allergy patients at 10:00 a.m. and 4:00 p.m.

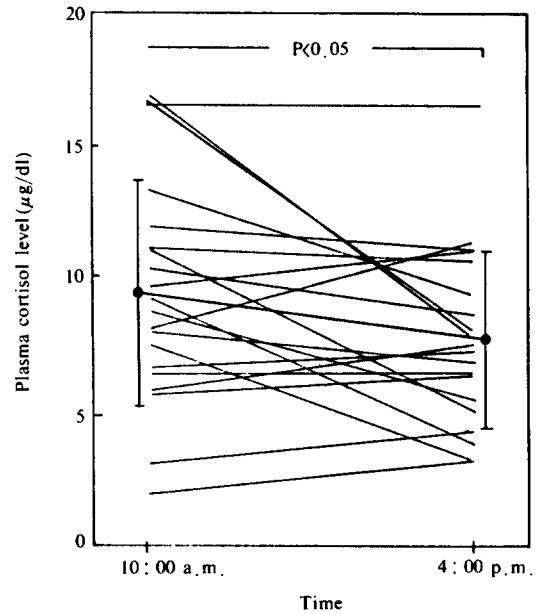


Fig. 3 Plasma cortisol level at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in 20 allergy patients

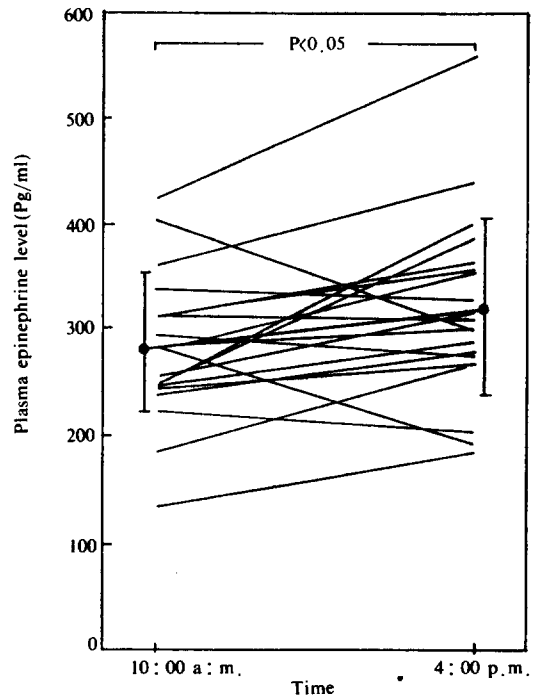


Fig. 4 Plasma epinephrine level at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in 20 allergy patients

Table 4. Skin test reactivity index (STRI) to each allergen at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in allergy patients

No. of subject	D.f.		D.p.		H.D.	
	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00
1	1.64	2.56	2.73	2.22	1.09	1.00
2	1.89	1.11	1.78	1.33	1.22	1.56
3	1.00	0.92	1.50	1.33	1.60	1.17
4	3.50	3.70	3.42	3.50	2.25	1.40
5	2.75	2.33	2.63	2.44	2.25	2.78
6	1.67	2.56	3.00	3.00	2.33	1.44
7	2.13	2.63	3.25	3.88	1.63	1.88
8	2.67	3.89	3.00	3.44	1.22	1.44
9	3.25	3.22	4.63	4.22	1.50	2.56
10	2.88	1.50	1.00	1.00	0.75	0.75
11	2.90	2.40	3.00	2.60	1.40	2.10
12	2.70	1.75	4.60	4.25	1.70	1.38
13	2.38	3.25	3.88	3.13	1.75	2.25
14	2.58	3.45	3.00	2082	1.58	2.82
15	2.80	2.50	4.30	3.20	2.30	2.60
16	1.36	3.00	3.64	3.50	1.36	1.30
17	2.10	2.10	5.20	3.50	1.20	2.30
18	2.50	2.22	2.63	2.78	1.38	1.56
19	3.25	2.30	1.88	1.80	1.88	1.70
20	1.63	2.11	3.38	1.78	1.88	1.67
Mean±SD	2.38±0.68	2.47±0.80	3.12±1.08	2.79±0.96	1.61±0.44	1.78±0.60
p value	NS		<0.05		NS	

NS: not significant

일중 변화와 연관이 있다고 한다. 즉 Reinberg 등²⁾은 부신피질 호르몬의 일중 변화가 기관지 과민 반응과 어느 정도 연관이 있다고 하였고 Soutar 등³⁾은 epinephrine의 일중 변화와 Barnes 등⁴⁾은 epinephrine 및 histamine의 일중 변화와 기관지 과민 반응과 어느 정도 연관이 있다고 하였다. 이는 알레르겐에 대한 피부 반응도 역시 혈중 cortisol, epinephrine 및 histamine 등의 일중 변화와 더불어 변할 수 있다는 것을 시사한다 하겠다. Reinberg 등⁵⁾이 정상인에서 histamine에 대

한 피부 반응이 하루 중에 변화하여 오후 11시경에 가장 크고 오전 11시에서 오후 3시 사이에 가장 작게 반응을 보였는데 이는 혈중 cortisol 농도를 어느 정도 반영하는 소변의 17-OH-corticosteroid 배설 일중 변화와 다소 연관이 있다고 하였고 그후 정상인 및 알레르기 환자에서 house dust, feathers, grass pollen 및 페니실린 등의 여러가지 알레르겐에 대한 피부 반응을 검사한 결과 하루중 피부반응 정도에서 일중 변화가 있었으나 정상인과 알레르기 환자 사이에는 일중 변화에

Table 5. Plasma cortisol and epinephrine level at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in allergy patients

No. of subject	plasma cortisol (μ g/dl)		plasma epinephrine (pg/ml)	
	a.m. 10:00	p.m. 4:00	a.m. 10:00	p.m. 4:00
1	9.10	3.70	185	267
2	10.30	8.50	223	202
3	13.30	9.30	404	297
4	6.50	7.20	237	277
5	6.30	6.40	135	233
6	11.90	11.00	361	437
7	1.90	3.10	283	191
8	3.00	4.20	249	399
9	9.60	11.00	244	268
10	8.60	5.50	312	354
11	7.90	6.80	295	273
12	11.00	5.00	339	328
13	5.50	6.30	247	384
14	16.90	7.60	280	351
15	7.40	3.10	256	314
16	11.10	10.50	424	556
17	8.00	11.30	313	361
18	5.70	7.40	284	296
19	16.70	7.90	247	288
20	16.60	16.40	312	309
Mean $\pm$ SD	9.37 $\pm$ 4.24	7.61 $\pm$ 3.32	281.50 $\pm$ 68.69	319.25 $\pm$ 83.84
p value	<0.05		<0.05	

서의 차이는 발견할 수 없다고 하였다⁷⁾.

그리고 Lee등¹⁰⁾은 histamine, housedust 및 grass pollen추출물을 이용하여 피부 반응을 실시하여 오후에는 피부반응이 크게 나타나는 경향이 있었으며 그 가운데에서도 오후 7시에서 오후 11시 사이에 가장 크게 나타났고 오전 7시에 그 반응이 가장 작게 나타났다고 하였다. 한편 Vichyanond등⁸⁾은 short ragweed에 3+이상의 양성 반응을 보인 어른 및 어린이를 대상으로 오전 8시와 오후 4시에 short ragweed와 histamine에 대한 피부반응을 실시하여 오전과 오후에 피부 반

응도에서 유의한 차이를 발견할 수 없었다고 하였다. 저자들의 성적에서는 Dermatophagoides farinae, house dust 및 histamine에 대한 피부 반응도는 오전 10시와 오후 4시 사이에 유의한 차이가 없었는데 이는 vichyanond등⁸⁾의 성적과 일치하였다. 그러나 Dermatophagoides pteronyssinus에 대한 피부 반응은 오후 4시가 오전 10시보다 유의하게 낮았고 histamine으로 교정한 피부 반응도 지수도 역시 오후 4시가 유의하게 낮았는데 이들 각각에 대한 피부 반응도에서의 차이의 기전은 아직 확실하지 않다. 그러나 대상 환자가 20

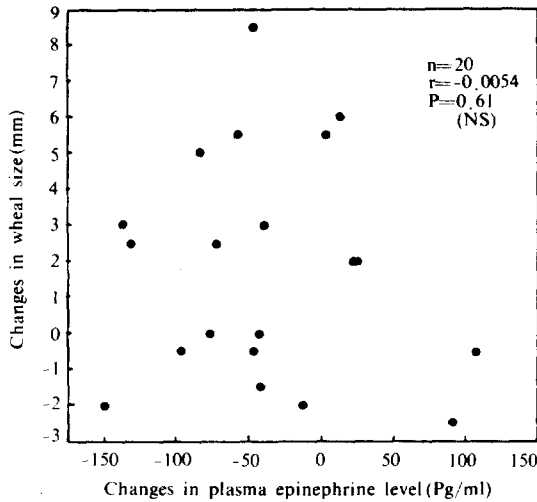


Fig. 5 Correlation between changes in wheal size of D.p. and in plasma epinephrine level at 10:00 a.m. and 4:00 p.m. in 20 allergy patients

명으로 적었고 또한 같은 환자를 대상으로 같은 시술자가 검사하였으나 검사의 기술적인 문제 등이 일부 관여 할 것으로 생각되나 더 많은 대상을 조사해봐야 할 것 같다. 또한 저자들의 연구 대상인 알레르기 환자에서 cortisol과 epinephrine의 일중 변화는 오전 10시와 오후 4시에 유의한 차이가 있었는데 이 성적은 Reinberg등²⁾, Soutar등³⁾의 성적과 비슷하였다. 그러나 D.f., D.p., H.D. 및 histamine에 대한 피부 반응도의 변화와 혈장 cortisol 및 epinephrine의 오전 및 오후의 변화 사이에는 유의한 상관 관계가 없었는데 이는 앞서 기술한 Reinberg등^{6,7)}, Soutar등³⁾의 성적과는 일치하지 않았는데 그 이유로는 저자들은 24시간 계속 일정한 간격으로 추적 검사를 실시하지 않았기 때문인 것으로 추정된다.

요 약

집먼지 진드기 (*Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*) 및 집먼지 (house dust)에 피부 단자 시험상 3+ 이상의 양성 반응을 보인 천식 및 비염 환자 20명을 대상으로

오전 10시와 오후 4시에 각각 상기한 알레르겐 및 0.1% histamine 대조 용액으로 피부 단자 시험을 실시하고 동시에 혈중 cortisol 및 epinephrine을 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다. *Dermatophagoides farinae*, house dust 및 histamine에 대한 피부 반응과 피부 반응도 지수는 오전 10시와 오후 4시에 시행한 성적 사이에는 뚜렷한 차이를 볼 수 없었다. 그러나 *Dermatophagoides pteronyssinus*에 대한 피부 반응 및 피부 반응도 지수는 오후 4시에 실시한 성적이 유의하게 낮았다. 그리고 혈중 cortisol과 epinephrine치는 오전 10시와 오후 4시에 유의한 차이가 있었다. 각 알레르겐에 대한 오전과 오후의 피부 반응변화와 혈중 cortisol이나 epinephrine치의 변화 사이에는 통계적으로 유의한 상관관계가 없었다.

이상의 성적으로 보아 알레르겐에 대한 피부 반응도는 일부 알레르겐에 대한 일중 변화가 있을 수 있으나 혈중 cortisol이나 epinephrine치의 변화와는 유의한 상관 관계가 없었다.

-Abstract-

Circadian Variations of Skin Prick Test and Plasma Cortisol and Epinephrine Level in Allergy Patients

Young Gu Hoe, M.D., Moon Soo Kang, M.D., Young Hwan Choi, M.D., Hang Jae Kim, M.D. and Nung Soo Kim, M.D.

Department of Internae Meicine,
College of Medicine,
Kyung Pook National University Taegu, Korea

To determine the circadian variation in skin test reactivity and its relationship to plasma

cortisol or epinephrine level, we studied 20 allergy patients who had positive skin prick test (3 or more) to *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* and house dust.

These patients were skin tested in duplicate at 10 a.m. and 4 p.m. with *D. farinae*, *D. pteronyssinus*, house dust, and 0.1% histamine chloride, and at the same time plasma cortisol and epinephrine were detected.

No differences were observed between 10 a.m. and 4 p.m. values in skin prick test and skin test reactivity index to *Dermatophagoides farinae*, house dust and histamine.

But the value at 4 p.m. of skin prick test positivity and skin test reactivity index to *Dermatophagoides pteronyssinus* were significantly lower than that at 10 a.m.

Circulating plasma cortisol and epinephrine levels at 10 a.m. were significantly different from 4 p.m. value.

There was no significant correlation between changes of skin prick test to each allergen and changes of plasma cortisol or epinephrine levels at 10 a.m. and 4 p.m.

These results suggest that skin test reactivity to various allergens have no significant diurnal variation except some allergen.

REFERENCES

- 1) McFadden, E. R. : Circadian rhythms. *Am. J. Med.*, 85 : 2-5, 1988.
- 2) Reinberg, A., Ghata, J., Sidi, E. : Nocturnal asthma attacks : their relationship to the circadian adrenal cycle. *J. Allergy*, 34 : 323-329, 1963.
- 3) Soutar, C. A., Carruthers, M., Pickering, C.A.C. : Nocturnal asthma and urinary adrenaline and noradrenaline excretion. *Thorax*, 32 : 677-683, 1977.
- 4) Barnes, P., Fitzgerald, G., Brown, M., Dollery, C. : Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *New Engl. J. Med.*, 303 : 263-267, 1980.
- 5) William, W. B. : Pathogenesis and pathophysiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.*, 85 : 24-29, 1988.
- 6) Reingerg, A., Sidi, E., Ghata, J. : Circadian reactivity rhythms of human skin to histamine or allergen and the adrenal cycle. *J. Allergy*, 36 : 273-283, 1965.
- 7) Reinberg, A., Zagular-Mally, Z., Ghata, J., Halberg, F. : Circadian reactivity rhythm of human skin to house dust, penicillin, and histamine. *J. Allergy*, 44 : 292-306, 1969.
- 8) Vichyanond, P., Nelson, H. : Circadian variation of skin reactivity and allergy skin test. *J. Allergy Clin Immunol.*, 83 : 1101-1106, 1989.
- 9) Turner Warwick, M. : Asthma : a nocturnal disease. *Ann. allergy* 61 : 401-403, 1988.
- 10) Rufus, E., Michael, H., Carolyn, S., John, P. : Circadian rhythms in the cutaneous reactivity to histamine and selective antigens, including phase relationship to urinary cortisol excretion. *Ann. Allergy* 28 : 231-236, 1977.