

정상 혈청 총 IgE치를 보이는 알레르기 천식환자의 임상적 특성

전남대학교 의과대학 알레르기내과학교실 및 전남대학교 의과학연구소

최인선 · 김옥기 · 정성훈 · 이우진 · 이성지 · 신흥준 · 한의령 · 정지민

Clinical Characteristics of Allergic Asthmatics with Normal Total Serum IgE Levels

Inseon S. Choi, Ok-Ki Kim, Seong-Hoon Jeong, Woo-Jin Lee, Seong-Ji Lee, Hong-Joon Sin, Eui-Ryoung Han and Ji-Min Jeong

Department of Allergy, Chonnam National University Medical School and Research Institute of Medical Sciences, Gwangju, Korea

Background: Although allergic diseases occur through IgE-mediated reaction, about 20% of allergic asthmatics have normal total serum IgE levels.

Objective: To characterize the allergic asthmatics with normal total serum IgE levels.

Method: Medical records of 430 consecutive allergic asthmatics, who received the tests for both total IgE and allergen-specific IgE in the serum or on the skin, were reviewed. According to the total and specific IgE levels, the subjects were classified to 4 groups (I, increased/strong; II, normal/strong; III, increased/weak; IV, normal/weak).

Result: The *Dermatophagoides farinae*-specific IgE level in the serum was significantly related to the total serum IgE level ($r=0.322$, $P<0.001$). The *D. farinae*-specific IgE le-

vels were significantly lower in the group II than in the group I (3.27 ± 0.14 vs. 1.83 ± 0.30 , $P<0.01$) and the group IV than in the group III (0.79 ± 0.05 vs. 0.44 ± 0.13 , $P<0.01$). The results for *D. pteronyssinus* and sum of checked allergens were similar. The proportion of the patients sensitized to single allergen to total subjects was 7.5%/13.5%/33.0%/40.0% for I/II/III/IV groups ($\chi^2=44.5$, $P<0.001$).

Conclusion: The allergic asthmatics with normal total serum IgE levels had lower allergen-specific IgE levels and a higher proportion of the patients sensitized to single allergen. The levels of total serum IgE may be determined by the degree of sensitization in allergic asthma. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2009;29:96-104)

Key words: Allergen, Allergic asthma, Total IgE, Specific IgE, Skin test

서 론

1966년에 Ishizaka 등¹⁾이 IgE를 처음 발견한 이후 많은 연구에서 이것이 아토피질환과 관련된다고 밝혀졌다. 천식이나 알레르기비염 등 아토피질환 환자는 대조군에 비해 혈청 IgE치가 유의하게 높으며,²⁾ 혈청 총 IgE치는 현증 천식이나 기도과민성 유병율과 상관관계가 있었다.³⁾ 알레르기 질환은 특정 알레르겐에 대한 특이 IgE 항체 생성으로 인해 발병하며, 집먼지진드기와 고양이 등에 대한 알레르기 피부단자시험 반응 정도⁴⁻⁶⁾ 또는 혈청 특이 IgE 항체치⁷⁾가 높거나 감작된 알

레르겐 수^{5,8)}가 많을수록 천식 증상이나 기도과민성 유병율이 높고, 그 정도가 심했다.

그런데 혈청 총 IgE치는 기생충, Epstein-Barr virus, human immunodeficiency virus 감염이나 림프종, IgE 골수종 등 많은 질환에서 높게 올라갈 수 있으며, 정상인의 IgE치 상한선이 높아서 알레르기인 경우와 많이 겹치기 때문에 혈청 총 IgE치 증가로 알레르기 진단에 이용하고자 하는 데에는 어려움이 있다.^{9,10)} 혈청 총 IgE치의 절삭치(cutoff value)를 100 IU/mL로 했을 때 진단적 민감도는 천식 78%, 비염 60%이었고, 특이도는 모두 80%에 불과하였다.¹¹⁾ 그러나 이러한 제한점에도 불구하고, 알레르기가 있는 사람과 없는 사람을 감별할 수 있는 가장 적절한 IgE치의 절삭치는 100 IU/mL라고 본다.^{9,12)}

혈청 총 IgE치는 알레르겐 특이 IgE도 포함하는 것이기 때문에 혈청 총 IgE치가 높으면 알레르겐 특이 IgE 양성반응을 보일 가능성이 높을 것이며, 동물실험실 근무자 중에서 혈청 총 IgE치가 100 IU/mL 이상으로 높은 사람은 쥐나 생쥐에 대한 알레르기가 있을 위험성이 4.3배와 3.8배로 높았다.¹³⁾ 거

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원에 의하여 이루어진 것임(과제번호: A050174).

책임저자: 최인선, 광주시 동구 학1동 8

전남대학교 의과대학 내과학교실, 우: 501-757

Tel: 062) 220-6571, Fax: 062) 225-8578

E-mail: ischoi@chonnam.ac.kr

투고일: 2009년 2월 6일, 심사일: 2009년 5월 25일

게재확정일: 2009년 5월 29일

꾸로 생각하면 혈청 총 IgE치가 낮은 경우에는 알레르겐 특이 IgE 항체반응이 잘 안 일어난다는 것인데, monoallergy라고 하는 특이한 형태가 따로 있으며, 이것은 아토피가 없는 사람이 한 가지 알레르겐에 대한 특이 IgE 항체반응으로 알레르기 증상을 일으키고, 이때 혈청 총 IgE치와 말초혈액 호산구 수가 흔히 정상으로 나타난다고 보고되었다.¹⁴⁾ 알레르기를 잘 일으키는 선천성 소인(아토피)이 없는 사람임에도 우연히 별도로 감작되어 별독 알레르기를 일으킬 수도 있었지만 아토피성 알레르기가 처음에는 혈청 총 IgE치가 정상이면 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보이는 monoallergy 형태를 보일 수도 있다고 생각된다. 꽃가루 알레르기 때 꽃가루 날리는 계절에 알레르겐 특이 IgE치가 상승하며,^{9,15)} 한 가지 알레르겐에 감작되어 알레르기질환이 생긴 사람은 다른 알레르겐에 감작되기 쉽고, 다른 알레르기질환도 발생하기 쉽다¹⁶⁾고 알려진 것과 같이 아토피 때 혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE 항체치는 처음에는 낮았다가 나중에 상승하면서 여러 가지 알레르기질환 증상들이 나타날 것이기 때문이다.

이와 같이 알레르겐에 대한 혈청 내 특이 IgE 항체 검사나 피부시험에서 양성반응을 나타내면서 혈청 총 IgE치가 100 IU/mL 미만인 경우들이 적잖이 있음은 오래 전부터 알고 있었던 사실인데, 이러한 양상을 보이는 환자들은 다른 전형적 알레르기에 비해 알레르기가 한 가지 알레르겐에 대해서만 반응하는 경향이 높는지 등 임상적 특성을 연구한 문헌은 국내외에서 찾기 어려운 실정이다. 이에 본 연구는 천식에 대한 혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE 항체의 역할을 더 잘 이해하기 위해 이 지표들의 상승 유무에 따른 임상상의 차이를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2001년 1월부터 2007년 12월까지 전남대학교병원 알레르기내과에서 외래 또는 입원 치료한 천식환자 중에서 혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE 혈청 또는 피부검사가 시행된 환자 826명을 대상으로 하여 진료 기록부의 자료를 분석하였다. 이들 대상자 중 혈청 알레르겐 특이 IgE치 또는 피부시험에서 알레르겐에 양성반응을 보인 환자는 506명이었으며, COPD가 동반된 경우에 성적에 미치는 영향을 줄이기 위해 치료 후 1초간 강제 호기량(forced expiratory volume in one second, FEV₁)이 예상치의 75% 이상이거나 5 pack-years 미만으로 흡연한 경우 또는 30세 미만인 경우, 그리고 77세를 넘지 않은 경우로 한정하였을 때 최종 대상자는 430명이었다.

외래환자와 입원환자의 성적을 함께 분석하였기 때문에

FEV₁이 예상치의 12~135%로 범위가 컸으며, 주로 입원환자인 FEV₁이 70% 미만으로 저하된 환자 178명 가운데 혈청 알레르겐 특이 IgE 항체치 검사가 시행된 환자는 172명(96.6%)이었으나 알레르기 피부단자시험은 시행하기 곤란하여 53명(29.8%)에서만 시행되었고, 반대로 주로 외래환자인 FEV₁이 70% 이상이었던 252명 가운데에는 특이 IgE 항체치 검사가 121명(48.0%)에서 시행되었으나 알레르기 피부단자시험은 236명(93.7%)에서 시행되어 차이가 있었다. FEV₁이 70% 이상인 환자에 비해 미만인 환자는 여성 비율, 연령, 부비동염 동반, 치료 후 FEV₁ 호전 정도, 혈청 총 IgE치가 모두 높았고, 혈청 내 알레르겐 특이 IgE치는 유의하게 낮았다(Table 1).

2. 자료 수집 방법

진료부에서 환자의 성별, 나이, 흡연력, 알레르기비염이나 부비동 사진에서 부비동염 양상 동반 유무, 알레르기 질환 가족력, 천식 유병기간을 조사하였다. 고해상 흉부 전산화단층촬영 사진에서 폐기종과 기관지확장증 유무를 점검하고, 폐 확산능, 말초혈액 세포들의 수, 호산구 양이온 단백(eosinophil cationic protein, ECP) 농도, 최대 호기유속(peak expiratory flow, PEF)의 일중 변동율, 기초 FEV₁과 치료 후 FEV₁

Table 1. Clinical characteristics of subjects classified according to baseline lung function

	FEV ₁ ≥ 70% (n=252)	FEV ₁ < 70% (n=178)
Male	174 (69%)	101 (57%)*
Age (years)	30.1±0.9	43.0±1.4 [†]
Smoker	39 (25%)	56 (33%)
Associated rhinitis	167 (74%)	137 (77%)
Associated sinusitis	88 (39%)	93 (53%)*
Family history of allergy	46 (32%)	48 (32%)
Duration of asthma (years)	6.1±0.4	6.5±0.7
Associated emphysema	1 (2%)	9 (6%)
Associated bronchiectasis	1 (2%)	16 (10%)
Blood eosinophils (/mm ³)	372±27	467±79
Eosinophil cationic protein (μg/L)	41±7	52±5
Methacholine PC ₂₀ (Geometric mean, mg/mL)	1.59	1.46
ΔFEV ₁ after treatment (%)	13.9±10.2	135.1±8.7 [†]
Serum total IgE (Geometric mean, IU/mL)	298	438*
Serum IgE class-based atopy score	6.23±0.41	4.90±0.28*
Skin test reactivity-based atopy score	10.40±0.34	9.83±0.86

FEV₁ = forced expiratory volume in one second; PC₂₀ = provocative concentration of methacholine causing 20% fall in FEV₁ from the baseline. *P<0.01; [†]P<0.001.

변화, 메타콜린 기도과민성, 혈청 총 IgE치, 알레르겐 특이 IgE치, 알레르기 피부단자시험 성적을 조사하였다.

천식은 발작적 기침, 호흡곤란, 천명의 임상 증상이 있고, 메타콜린 기관지유발시험에서 FEV₁이 20% 저하되는 메타콜린 농도(PC₂₀)가 8 mg/mL 이하이거나 치료하면서 경과 관찰 중에 FEV₁이 15% 이상 및 200 mL 이상 호전되는 경우 또는 PEF 일중 변동율이 20% 이상 변화된 경우로 진단하였다. 알레르기비염은 재채기, 수양성 비루, 코 막힘, 코 주위 소양증 중 2가지 이상의 증상을 반복적으로 보이는 경우 또는 부비동염이 있는 경우로 하였고, 부비동 방사선 사진에서 점막 비후, 공기 액체층(air-fluid level), 혹은 혼탁이 있을 때 부비동염으로 판정하였다.

혈청 총 IgE치 측정은 nephelometry (Behring Diagnostics GmbH, Germany; 정상 <100 IU/mL)를 이용하였고, ECP와 알레르겐 특이 IgE치는 UniCAP[®]100[®] (Pharmacia Diagnostics, Sweden)을 이용하여 *Dermatophgoides farinae*, *D. pteromyssinus*, 고양이, 개, 바퀴벌레, *Aspergillus fumigatus*에 대해 검사하였다. 각각의 알레르겐에 대하여 특이 IgE치가 0.35 kU/L 미만일 때 0점, 0.35~0.7 kU/L는 1점, 0.7~3.5 kU/L 2점, 3.5~17.5 kU/L 3점, 17.5~50 kU/L 4점, 50~100 kU/L 5점, 100 kU/L 이상 6점으로 점수화하여 표시하였다. 한 가지 이상에서 1점(0.35 kU/L) 이상일 때 혈청 알레르겐 특이 IgE 항체를 기준으로 한 아토피 양성으로, 각 알레르겐에 1점(0.35~0.7 kU/L)은 약양성반응, 2점(0.7 kU/L) 이상은 강양성반응으로 간주하였다. 피부단자 시험은 *D. farinae*, *D. pteromyssinus*, 고양이, 개, 바퀴벌레, 곰팡이 (*Alternaria spp.*, *Aspergillus spp.*), 나무 화분(hazel), 목초 화분(timothy), 잡초 화분(ragweed) 모두 10종으로 시행하였다. 양성 대조로는 히스타민 1 mg/mL, 음성 대조로는 생리식염수를 사용하여 핀으로 단자한 다음 15분 후 팽진 크기와 발적 유무로 판독하였고, 팽진의 크기는 장경과 단경을 측정하여 평균치를 구한 다음 알레르겐에 의한 팽진의 크기가 히스타민에 의한 팽진의 크기의 25~50%에 해당하면 1+, 50~99%이면 2+, 100~199%이면 3+, 200% 이상이면 4+로 감각의 정도를 판정하였다. 한 가지 이상에서 2+ 이상 반응을 보이는 경우를 알레르기 피부단자시험을 기준으로 한 아토피 양성으로, 각 알레르겐에 2+는 약양성반응, 3+ 이상은 강양성반응으로 간주하였다. 각 알레르겐에 대한 혈청 특이 IgE 항체 점수의 합을 혈청 알레르겐 특이 IgE 항체를 기준으로 한 아토피의 심한 정도로 표시하고, 피부시험 감각 정도의 합을 알레르기 피부단자시험을 기준으로 한 아토피의 심한 정도로 표시하였다.¹⁷⁾

FEV₁ 측정은 이동식 폐기능 검사기(Spiro-Analyzer ST-250, Fukuda Sangyo, Japan)를 이용하였다. 대표 성적은 Intermountain Thoracic Society가 추천한 방법¹⁸⁾에 따라 강제 폐활량

(forced vital capacity, FVC) 수기에 의해 얻어진 세 개의 적절한 곡선들 중에서 FVC와 FEV₁의 합이 가장 큰 “최선의 곡선”으로부터 선택하였고, 예상치를 위한 공식은 Crapo 등¹⁹⁾의 것을 사용하였다. PEF는 Ferraris PEF meter (Pocketpeak[®] peak flow meter; Ferraris Medical, Inc., CA, USA)를 이용하여 측정하였다. 천식발작으로 입원했던 환자들에서는 치료 후 퇴원 전 측정 한 성적이 기초 성적에 비해 호전된 정도를 평가하였다. 메타콜린 기관지유발시험은 검사에 영향을 미칠 수 있는 항히스타민제는 48시간 이상, 테오필린은 24시간 이상, 지속성 β_2 항진제 흡입은 24시간 이상, ipratropium은 24시간 이상, 속효성 β_2 항진제는 8시간 이상 약물을 중단한 후 시행하였다. 메타콜린 흡입은 Cockcroft²⁰⁾에 의한 표준화된 평상 호흡방법으로 하였고, 생리식염수 흡입 후 0.075 mg/mL로부터 시작하여 농도를 2배씩 증가시켜서 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10, 25 mg/mL까지 흡입하였다. 각 농도는 5분 간격으로 2분간 평상호흡으로 흡입하였으며, FEV₁이 생리식염수 후 대조 성적에 비해 20% 이상 저하되거나 혹은 최대 메타콜린 농도인 25 mg/mL까지 흡입한 이후에 검사를 중단하였다. 메타콜린 PC₂₀값은 대수 용량 반응곡선에서 선형 보간법으로 구하였다.

3. 통계적 분석

통계 처리한 결과의 표현은 평균±표준오차로 표시하였다. 통계적 유의성 검정은 윈도우용 통계 프로그램(SPSS win version 17.0)으로 하였다. 각 군간의 비교는 등분산일 때 일원 배치 분산 분석(ANOVA)과 Tukey 사후 검정을, 등분산이 아닐 때는 Kruskal-Wallis 검정과 Mann-Whitney U 검정, 그리고 Chi-square 검사방법을 이용하였다. 변수 사이의 상관관계는 Spearman 순위 상관분석으로 하였고, 혈청 총 IgE치 예측 회귀방정식은 다중 선형회귀분석으로 구하였으며, *P*값 0.05 미만일 때 통계적 유의성이 있다고 판정하였다.

결 과

1. 환자 특성의 차이

대상자들을 혈청 총 IgE치 상승과 알레르겐 특이 IgE 양성 반응 유무에 따라 4개 군으로 분류하였다. 총 IgE치 상승과 특이 IgE 강양성반응을 보인 환자는 267명(62.1%; I군), 총 IgE치는 정상이나 특이 IgE 강양성인 환자는 52명(12.1%; II군), 총 IgE치가 상승하였으나 특이 IgE 약양성인 환자는 91명(21.2%; III군), 총 IgE치 정상이면서 특이 IgE 약양성인 환자는 20명(4.7%; IV군)의 분포를 보였다. 각 군별 임상적 특성은 Table 2와 같았다. II군은 I군과 같이 III군에 비해 연령이 적었으며(모두 *P*<0.001), III군과 IV군에 비해 남자가 많았다. II군

Table 2. Clinical characteristics of subjects classified according to presence or absence of increased serum total IgE level (>100 IU/mL) and strong or weak allergen-specific IgE response measured by serum specific IgE test to 6 common inhalant allergens or skin prick test to 10 common inhalant allergens

	Group I tIgE (+)/ sIgE strong (+) (n=267)	Group II tIgE (-)/ sIgE strong (+) (n=52)	Group III tIgE (+)/ sIgE weak (+) (n=91)	Group IV tIgE (-)/ sIgE weak (+) (n=20)
Male [§]	191 (72%)	34 (65%)	40 (44%)	10 (50%)
Age (years)	31.9±1.0	33.7±2.2	45.7±1.8* [†]	40.4±3.8
Smoker	54 (30%)	9 (20%)	26 (30%)	6 (33%)
Associated rhinitis	186 (76%)	35 (73%)	71 (79%)	12 (63%)
Associated sinusitis	106 (43%)	19 (40%)	48 (53%)	8 (42%)
Family history of allergy	51 (30%)	18 (43%)	20 (29%)	5 (31%)
Duration of asthma (years)	6.5±0.4	6.8±1.1	5.3±0.8	5.5±1.7
Associated emphysema	5 (5%)	1 (7%)	4 (5%)	0 (0%)
Associated bronchiectasis	7 (7%)	1 (7%)	9 (12%)	0 (0%)
Blood eosinophils (/mm ³)	454±51	317±33	331±63	373±79
Eosinophil cationic protein (μg/L)	55±6	43±8	42±7	45±9
Methacholine PC ₂₀ (Geometric mean, mg/mL)	1.31	2.67	2.28	2.78
Baseline FEV ₁ (% predicted)	73.3±1.5	81.7±2.8*	54.6±2.8* [†]	64.9±6.8 [†]
ΔFEV ₁ after treatment (%)	111.6±10.1	49.7±7.0*	135.4±16.3 [†]	105.4±24.0
Serum total IgE (Geometric mean, IU/mL)	522	57*	476 [†]	47* [†]

tIgE (+) = serum total IgE>100 IU/mL; sIgE strong (+) = serum allergen-specific IgE>0.70 kU/L or allergen skin test reactivity ≥3+; sIgE weak (+) = serum allergen-specific IgE 0.35~0.70 kU/L or allergen skin test reactivity 2+; PC₂₀ = provocative concentration of methacholine causing 20% fall in FEV₁ from the baseline; FEV₁ = forced expiratory volume in one second. *P<0.05 compared to group I; [†]P<0.05 compared to group II; [‡]P<0.05 compared to group III; [§]P<0.05: Chi-Square test.

Table 3. Correlations between total IgE and allergen-specific IgE levels in the serum and skin prick test reactivity to common allergens in subjects with allergic asthma

	Total IgE	Serum allergen-specific IgE			
		Atopy [†]	D.f.	D.p.	Cock
Serum allergen-specific IgE level					
Atopy [§]	0.420[†]	-			
<i>Dermatophagoides farinae</i> (D.f.)	0.322[†]	0.871 [‡]	-		
<i>D. pteronyssinus</i> (D.p.)	0.358[†]	0.914 [‡]	0.821 [‡]	-	
Cockroach (Cock)	0.327[†]	0.375 [‡]	0.096	0.209 [‡]	-
Skin prick test reactivity					
Atopy	0.124*	0.471[†]	0.442 [‡]	0.520 [‡]	0.058
<i>D. farinae</i>	0.184[†]	0.626 [‡]	0.692[†]	0.706 [‡]	-0.053
<i>D. pteronyssinus</i>	0.174[†]	0.614 [‡]	0.636 [‡]	0.691[†]	-0.011
Cockroach	-0.014	-0.065	-0.050	-0.086	0.283[†]

*P<0.05; [†]P<0.01; [‡]P<0.001; [§]Summation of specific-IgE level (CAP class) to 6 common inhalant allergens; ^{||}Summation of skin reactivity (degree) to 10 common inhalant allergens.

은 I군(P<0.05), III군(P<0.001), IV군(P<0.05) 모두에 비해 FEV₁이 유의하게 높았고, I군(P<0.05)과 III군(P<0.01)에 비해 FEV₁의 호전 정도가 유의하게 낮았다.

2. 혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE 반응과의 상관관계

혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE 반응과의 상관관계는

Table 3과 같았다. 혈청 총 IgE치는 혈청 내 알레르겐 특이 IgE치 class 총합으로 표현한 아토피, 두 가지 집먼지진드기, 그리고 바퀴벌레의 특이 IgE값과도 모두 유의한 순상관관계가 있었다. 혈청 총 IgE치는 피부단자시험 반응 정도와는 피부반응도 총합으로 표현한 아토피 및 집먼지진드기와 유의한 관계가 있었으나 바퀴벌레와는 무관하였다. 피부시험과 혈청 내 특이 IgE값 사이에는 아토피, 집먼지진드기, 바퀴벌레 모두 유의한 순상관관계가 있었다.

혈청 총 IgE치의 Log값을 예측하기 위한 회귀방정식은 $0.101 \times \text{혈청 } D. \text{farinae 특이 IgE치} + 0.166 \times \text{혈청 바퀴벌레 특이}$

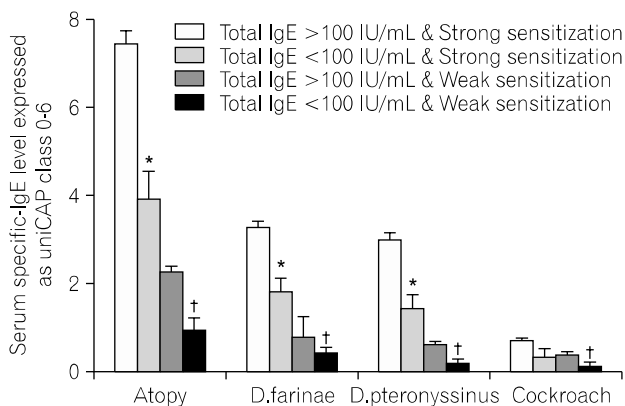


Fig. 1. Allergen-specific IgE levels in the serum in allergic asthmatics. Strong sensitization = serum allergen-specific IgE >0.70 kU/L or allergen skin test reactivity $\geq 3+$; Weak sensitization = serum allergen-specific IgE 0.35~0.70 kU/L or allergen skin test reactivity 2+; Atopy = summation of specific-IgE level (CAP class) to 6 common inhalant allergens. * $P < 0.05$ compared to group having total IgE >100 IU/mL+strong sensitization; # $P < 0.05$ compared to group having total IgE >100 IU/mL+weak sensitization.

IgE치+0.007×흡연량(pack-years)+2.294로 구할 수 있었다. 혈청 총 IgE치에 가장 큰 영향을 미치는 요인은 혈청 *D. farinae* 특이 IgE치로서 전체 변량의 15.2%를 설명하고, 바퀴벌레 특이 IgE치가 5.8%, 흡연량은 2.7% 설명력을 보였다. 연령과 성별이 이에 미치는 영향력은 유의하지 않았다.

3. 각 군에서 혈청 알레르겐 특이 IgE치와 알레르겐에 대한 피부시험 반응도의 차이

혈청 내 알레르겐 특이 IgE치는 II군에서 I군에 비해 아토피(7.45 ± 0.29 대 3.91 ± 0.63 , $P < 0.001$)와 두 가지 집먼지진드기(*D. farinae*: 3.27 ± 0.14 대 1.83 ± 0.30 , *D. pteronyssinus*: 3.00 ± 0.15 대 1.43 ± 0.31 , 모두 $P < 0.001$)에 대해 모두 유의하게 낮았다(Fig. 1). IV군은 III군에 비해 아토피(2.26 ± 0.15 대 0.94 ± 0.30 , $P < 0.001$), 집먼지진드기(*D. farinae*: 0.79 ± 0.05 대 0.44 ± 0.13 ; *D. pteronyssinus*: 0.62 ± 0.06 대 0.19 ± 0.10 , 모두 $P < 0.01$), 바퀴벌레(0.39 ± 0.06 대 0.13 ± 0.09 , $P < 0.05$)가 모두 유의하게 낮았다. 피부시험 반응도 점수는 II군은 I군에 비해 *D. farinae* ($P < 0.05$)와 개($P < 0.01$)가 유의하게 낮았다(Table 4). 그러나 IV군은 III군에 비해 고양이와 개에서 피부 반응도가 오히려 유의하게 높았다(모두 $P < 0.05$).

4. 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보인 환자 수의 차이

한 가지 알레르겐에 대해서만 혈청 내 특이 IgE 양성반응을 나타내거나 피부시험 $\geq 2+$ 을 보인 환자는 I군 20명(7.5%), II군 7명(13.5%), III군 30명(33.0%), IV군 8명(40.0%)으로서 유의한 차이가 있었다($P < 0.001$; Fig. 2). 혈청 내 특이 IgE치가 0.7 kU/L 이상 또는 피부시험 $\geq 3+$ 의 강양성반응을 보인 환자만을 보았을 때는 II군 중 20명(38.5%)으로서 I군

Table 4. Skin test reactivity in subject groups classified according to presence or absence of increased serum total IgE level (>100 IU/mL) and strong or weak allergen-specific IgE response measured by serum specific IgE test to 6 common inhalant allergens or skin prick test to 10 common inhalant allergens

	Group I tIgE (+)/ slgE strong (+) (n=205)	Group II tIgE (-)/ slgE strong (+) (n=46)	Group III tIgE (+)/ slgE weak (+) (n=25)	Group IV tIgE (-)/ slgE weak (+) (n=13)
Atopy [§]	11.21 ± 0.35	9.63 ± 0.78	5.24 ± 0.89	8.00 ± 2.00
<i>Dermatophagoides farinae</i>	3.10 ± 0.10	$2.50 \pm 0.19^*$	1.04 ± 0.20	1.08 ± 0.29
<i>D. pteronyssinus</i>	3.12 ± 0.10	2.59 ± 0.22	0.88 ± 0.19	1.08 ± 0.29
Cat	1.24 ± 0.10	0.85 ± 0.20	0.32 ± 0.15	$0.92 \pm 0.29^\dagger$
Dog	1.02 ± 0.08	$0.48 \pm 0.14^*$	0.32 ± 0.15	$0.92 \pm 0.29^\dagger$
Cockroach	0.70 ± 0.08	0.67 ± 0.16	0.60 ± 0.18	1.23 ± 0.28

tIgE (+) = serum total IgE >100 IU/mL; slgE strong (+) = serum allergen-specific IgE >0.70 kU/L or allergen skin test reactivity $\geq 3+$; slgE weak (+) = serum allergen-specific IgE 0.35~0.70 kU/L or allergen skin test reactivity 2+. * $P < 0.05$ compared to group I; $^\dagger P < 0.05$ compared to group III; § summation of skin reactivity (degree) to 10 common inhalant allergens.

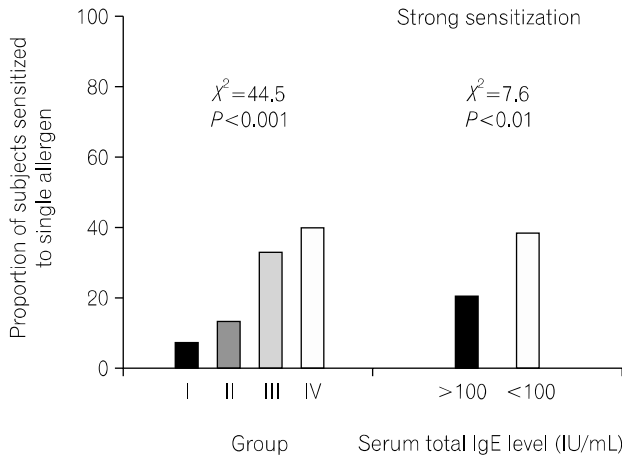


Fig. 2. Proportion (%) of subjects sensitized to single allergen in allergic asthmatics. I = total IgE > 100 IU/mL + strong sensitization (serum allergen-specific IgE > 0.70 kU/L or allergen skin test reactivity $\geq 3+$); II = total IgE < 100 IU/mL + strong sensitization; III = total IgE > 100 IU/mL + weak sensitization (serum allergen-specific IgE 0.35 ~ 0.70 kU/L or allergen skin test reactivity 2+); IV = total IgE < 100 IU/mL + weak sensitization.

55명(20.7%)에 비해 유의하게 많았다($P < 0.01$).

혈청 총 IgE치가 정상인 환자는 한 가지 알레르겐 양성 환자 65명 중 15명(23.1%)으로서 여러 알레르겐에 양성반응을 보인 365명 중 57명(15.6%)에 비해 유의한 차이를 보이지는 않았다($\chi^2 = 2.2$, $P = 0.14$). 그러나 알레르겐 특이검사 강양성 반응만을 대상으로 했을 때는 한 가지 알레르겐 양성 환자 75명 중 20명(26.7%)으로서 여러 알레르겐에 양성반응을 보인 243명 중 32명(13.2%)에 비해 유의하게 많았다($\chi^2 = 7.6$, $P < 0.01$).

5. 기초 폐 기능 성적의 차이에 따른 차이

Table 1과 같이 기초 폐 기능 성적에 따른 임상적 특성에 차이가 있으므로 각각 분석해 보았다. 혈청 내 특이 IgE치가 0.7 kU/L 이상 또는 피부시험 $\geq 3+$ 의 강양성반응을 보인 환자(I군과 II군)만을 대상으로 하여 FEV₁이 70% 미만인 경우를 분석하였을 때 임상적 특성은 I군에 비해 II군에서 부비동염 동반이 유의하게 적은 것이 전체 대상 때와 달랐다(56% 대 15%, $P < 0.01$). 혈청 총 IgE치와 피부시험 반응도 사이 상관관계가 없어진 것이 차이가 있었고, 혈청 총 IgE치가 정상일 때 높은 때에 비해 혈청 특이 IgE치에 의한 아토피 점수가 유의하게 낮은 것 이외에는 피부시험 성적 등에서 유의한 차이가 없어졌다. 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보인 환자는 I군 28.9%, II군 35.7%로 유의한 차이가 없어졌다.

FEV₁이 70% 이상인 경우로 한정했을 때는 I군에 비해 II군에서 연령이 유의하게 많았고, 기초 FEV₁과 FEV₁ 호전 정도

는 차이가 없는 것이 전체 대상 때와 달랐다. 혈청 총 IgE치와 피부시험 반응도 사이 상관관계가 없어졌고, I군에 비해 II군에서 바퀴벌레 특이 IgE치와 *D. pteromyssinus*에 대한 피부시험 반응도도 유의하게 낮은 것이 달랐다. 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보인 환자는 I군 16.5%에 비해 II군 39.5%로서 유의하게 많았다($\chi^2 = 10.1$, $P < 0.001$).

고찰

본 연구에서 알레르겐 특이 IgE 검사에 양성반응을 보임에도 혈청 총 IgE치는 정상이었던 천식환자들이 430명 중 72명(16.7%), 강양성반응만을 양성으로 간주 때는 319명 중 52명(16.3%)을 차지하고 있었다. 알레르기 때 약 20%가 혈청 총 IgE가 정상범위에 있다고 보고된 이전 연구들^{9,11,12} 성적과 유사하였다. 그러나 아토피가 아니면서 monoallergy를 보이는 특별한 환자와 아토피이면서도 정상 혈청 총 IgE치를 계속 보이는 환자가 20% 가까이 있다는 뜻은 아니다. 꽃가루 알레르기 때 꽃가루 날리는 계절에 알레르겐 특이 IgE치가 상승한다^{9,15}고 알려진 것과 같이 IgE치는 변화될 수 있는 것인데, 단면으로 보았을 때 20% 가까운 알레르기환자가 정상 혈청 총 IgE치를 보인다는 것이다. 본 연구에서 성적을 내놓지는 않았지만 일부 환자에서 혈청 총 IgE치나 알레르겐 특이 IgE 검사가 반복 시행되었는데, 그 성적이 달라진 경우들을 관찰할 수 있었다.

혈청 총 IgE치와 특이 IgE 검사 반응 사이에는 유의한 순상관계가 있으며, 혈청 총 IgE치가 정상인 환자들은 특이 IgE 검사 반응 정도가 낮았다. 이 결과는 혈청 총 IgE치가 높은 경우에 알레르겐 특이 IgE 항체반응과 알레르기 증상이 생길 가능성이 높다는 관찰과 일치한다.^{11,12} 거꾸로 혈청 총 IgE치가 낮은 경우에는 알레르겐 특이 IgE 항체반응이 적게 일어날 것이라 쉽게 생각되는데, 아토피가 아닌 사람에서 우연히 발생하는 monoallergy 때 혈청 총 IgE치가 낮다는 보고¹⁴ 이외에는 이를 증명하여 보고한 논문은 본 연구가 최초인 것으로 보인다.

한 가지 알레르겐에 대한 혈청 내 IgE치와 기도수축반응 정도가 상관관계가 있고,⁷ 한 가지 알레르겐에 감작된 경우는 다른 알레르겐에 감작되기 쉬우며,¹⁶ 여러 가지 알레르겐에 대한 반응의 합으로 표현한 아토피의 심한 정도와 알레르기 증상이 상관관계가 있다는 것이 잘 알려져 있다.^{4-6,8,20-22} 따라서 거꾸로 혈청 총 IgE치가 낮아서 알레르겐에 대한 반응이 적게 나타나는 것도 각 알레르겐에 대한 반응의 크기가 작게 나타날 뿐 아니라 반응하는 알레르겐의 수도 적을 것이라 생각된다. 본 연구에서 한 가지 알레르겐에 대해서만 양성반응을 보인 경우는 혈청 총 IgE치가 정상범위에 있을 때

가 상승했을 때에 비해 유의하게 많았다. 아토피가 아닌 사람이 우연히 감작되어 발생하고,²³⁾ 이런 경우에 특이 면역치료에 대한 효과가 좋다²⁴⁾고 보고된 전형적 monoallergy 때 혈청 총 IgE치가 정상범위를 보이는 것과 유사한 결과이다.¹⁴⁾

그런데 본 연구에서 정상 총 IgE치를 보인 알레르기성 천식환자 중에 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보인 환자보다 여러 가지 알레르겐에 양성반응을 보인 환자가 더 많았으며, 한 가지 알레르겐에만 양성반응을 보인 환자의 23.1~26.7%에서만 총 IgE치가 정상범위에 있었고, 나머지 훨씬 더 많은 환자들은 혈청 총 IgE치가 높았다. 본 연구에서는 알레르겐 6~10개에 대해서만 검사하였기 때문에 점검하지 않은 다른 알레르겐에도 감작되어서 혈청 총 IgE치가 높은 환자가 한 가지에만 양성반응을 보인 것처럼 나타났을 수도 있겠으나 정상 혈청 총 IgE치와 한 가지 알레르겐에 대한 양성반응이 잘 일치하지는 않는 것 같다. 그러나 정상 혈청 총 IgE치를 보이는 전형적 monoallergy 이외에도 아토피이면서 아토피 정도가 심하지 않을 때는 혈청 총 IgE치도 낮고, 한 가지 알레르겐에 대해서만 반응을 일으킬 수 있을 것이며, 여러 가지 알레르겐에 반응을 보이더라도 그 반응 정도가 약할 것이다. 또한 혈청 총 IgE치가 증가되었지만 감작이 약했을 때(III군)가 정상 총 IgE치이면서 강하게 감작되었을 때(II군)보다 한 가지 알레르겐 양성반응이 높게 나타나서 총 IgE치보다 알레르겐 특이 IgE치나 피부반응의 크기가 감작된 알레르겐의 수를 결정하는데 더 중요한 영향을 끼치는 것으로 보인다.

기초 FEV₁ 70%를 기준으로 나누었을 때 병의 중증도와 관련된 임상적 차이들이 있었으며, 알레르기 원인을 찾는 검사로서 70% 미만인 군은 심한 병증 때문에 자연스레 혈청 알레르겐 특이 IgE 검사를, 70% 이상인 군은 알레르기 피부단자시험을 주로 시행하였다. 두 군이 서로 다르므로 따로 평가를 해보았을 때 연령과 부비동염 동반이 한 군에서만 혈청 총 IgE치 상승 유무에 따라 유의한 차이를 보였을 뿐이어서 혈청 총 IgE치 상승 유무와 관련된 임상 특성이라 할 수 없었으나 총 IgE치가 정상인 경우는 FEV₁이 더 높고, 이와 동반하여 치료 후 ΔFEV₁이 낮게 나타나는 경향은 유지되었다. 혈청 총 IgE치와 알레르겐 특이 IgE치나 피부반응 정도와의 관련성은 대상자 수가 줄어들기 때문에 일부에서 통계적 유의성이 없어지기는 하였으나 혈청 총 IgE치가 정상일 때는 알레르겐 특이 IgE치가 낮고, 한 가지 알레르겐에만 반응하는 경향이 높다는 사실은 마찬가지이었다. 혈청 총 IgE치^{10,11)}와 알레르겐 특이 IgE 항체반응²⁵⁾은 연령 증가에 따라 점차 저하되며, 성²⁶⁾과 흡연²⁷⁾도 혈청 총 IgE치에 영향을 끼친다고 알려져서 이런 요소들을 고려해야 할 필요가 있는데, 다중 선형회귀분석에서 연령과 성별은 유의하지 않았고, 흡연은

미약한 정도에 불과하고, *D. farinae*와 바퀴벌레 특이 IgE치가 큰 영향을 미침을 알 수 있었다.

Kim 등²⁸⁾이 외래 내원에 비해 입원한 소아천식환자에서 혈청 총 IgE치와 *D. pteronyssinus* 특이 IgE치가 모두 높았다고 보고한 것과 마찬가지로 본 연구에서도 FEV₁이 70% 미만인 환자에서 혈청 총 IgE치가 유의하게 높았다. 본 연구에서 알레르겐 특이 IgE치는 꽤 기능이 낮은 경우에 오히려 낮게 나타났다는데, 이것은 이들에게서 연령이 높았기 때문일 것이다. 다중 선형회귀분석에서 혈청 총 IgE치에 영향을 끼치는 요소로서 혈청 내 알레르겐 특이 IgE치는 유의하나 피부반응도는 유의하지 않게 나타났는데, 이는 천식증상이 피부 반응도보다는 혈청 총 IgE치와 상관관계가 있고,³⁾ 집먼지진드기 흡입 유발에 의한 기도반응이 피부 반응도보다 혈청 특이 IgE치와 더 상관성이 좋다⁷⁾는 관찰과 유사하게 생체 내 반응이 좀더 가까이 있는 기관과의 관련성이 높기 때문에 나타나는 현상이지 않을까 생각된다. 또한 *D. farinae*가 혈청 총 IgE치에 가장 큰 영향을 미치는 알레르겐으로 나타났는데, Han 등⁶⁾이 *D. farinae*가 기도과민성에 가장 큰 영향을 미치는 알레르겐이라고 보고한 것과 일치한다.

피부시험에서 약양성반응을 보이는 경우에 혈청 총 IgE치가 정상일 때(IV군)가 증가 때(III군)보다 고양이와 개에 대한 피부반응도가 오히려 크게 나타났다. 피부시험이 시행된 IV군이 13명, III군이 26명에 지나지 않아서 더 많은 대상으로 검토해 볼 필요가 있으며, 강양성반응으로 평가했을 때는 개에서 총 IgE치가 정상일 때(II군)가 증가 때(I군)보다 유의하게 낮았다. 본 연구에서 혈청 알레르겐 특이 IgE치는 1점(0.35~0.7 kU/L)은 약양성반응, 2점(0.7 kU/L) 이상은 강양성반응으로 간주하고, 피부단자시험에서 2+는 약양성반응, 3+ 이상을 강양성반응으로 간주하여 함께 평가하였는데, 두 가지 검사를 서로 동등한 정도로 간주한 점, 그리고 사용한 알레르겐의 종류와 갯수가 서로 다른 점에 대해서는 더 검토할 필요가 있다. 일반적으로 피부시험은 3+ 이상(A : H비 ≥ 1.0)일 때 임상적으로 의미있는 양성반응이라고 간주하며,²⁹⁾ 이전 연구에서 피부반응도 3+ 이상일 때의 특이도 수준과 혈청 특이 IgE치 2~3점의 특이도 수준이 유사하게 나타나서⁷⁾ 본 연구에서 그렇게 정하였으나 혈청 특이 IgE치 3점 이상을 강양성반응으로 하여 평가하는 등 좀 더 검토해 볼 필요도 있겠다.

결 론

혈청 총 IgE치가 정상범위인 알레르기성 천식환자는 혈청 총 IgE치가 상승한 환자에 비해 혈청 내 알레르겐 특이 IgE 항체치가 낮고, 한 가지 알레르겐에 대해서만 반응하는 경향

을 보이는 특성이 있었다. 알레르기성 천식에서 알레르겐 감각 정도가 혈청 총 IgE치를 결정하는 중요한 요소이며, 감각 정도가 낮을 때는 혈청 총 IgE치가 정상으로 나타날 수도 있으므로 혈청 총 IgE치가 정상이라도 알레르기를 배제하지 말고 원인 알레르겐 검사를 시행할 필요가 있겠다.

참 고 문 헌

- 1) Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 1966;97:840-53
- 2) Turner KJ, Rosman DL, O'Mahony J. Prevalence and familial association of atopic disease and its relationship to serum IgE levels in 1,061 school children and their families. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1974;47:650-64
- 3) Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *New Engl J Med* 1989;320:271-7
- 4) Sears MR, Burrows B, Herbison GP, Holdaway MD, Flannery EM. Atopy in childhood. II. Relationship to airway responsiveness, hay fever and asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:949-56
- 5) Koh YI, Choi IS, Lim H. Atopy may be related to exercised-induced bronchospasm in asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:532-6
- 6) Han ER, Choi IS, Lee S, Cho YW. Airway hyperresponsiveness-related aeroallergens in suspected asthma. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2007;27:105-10
- 7) Choi IS, Koh YI, Koh JS, Lee MG. Sensitivity of the skin prick test and specificity of the serum-specific IgE test for airway responsiveness to house dust mites in asthma. *J Asthma* 2005;42:197-202
- 8) Peat JK, Britton WJ, Salome CM, Woolcock AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school-children. III. Effect of exposure to environmental allergens. *Clin Allergy* 1987;17:291-300
- 9) Smith PH, Ownby DR. Clinical significance of immunoglobulin E, In Adkinson NF Jr, Bochner BS, Busse WW, Holgate ST, Lemanske RF Jr, Simons FER(eds.): Middleton's allergy principles & practice. 7th ed. p 845-857, Mosby Elsevier, Philadelphia, 2009
- 10) Klink M, Cline MG, Halonen M, Burrows B. Problems in defining normal limits for serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:440-4
- 11) Wittig HJ, Belloit J, De Fillippi I, Royal G. Age-related serum immunoglobulin E levels in healthy subjects and in patients with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1980;66:305-13
- 12) Marsh DG, Bias WB, Ishizaka K. Genetic control of basal serum immunoglobulin E level and its effect on specific reaginic sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:3588-92
- 13) Hollander A, Doekes G, Heederik D. Cat and dog allergy and total IgE as risk factors of laboratory animal allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:545-54
- 14) Akdis CA, Blaser K, Akdis M. Apoptosis in tissue inflammation and allergic disease. *Curr Opin Immunol* 2004;16:717-23
- 15) Yunginger JW, Gleich GJ. Seasonal changes in IgE antibodies and their relationship to IgG antibodies during immunotherapy for ragweed hay fever. *J Clin Invest* 1973;52:1268-75
- 16) Schnuch A, Brasch J, Uter W. Polysensitization and increased susceptibility in contact allergy: a review. *Allergy* 2008;63:156-67
- 17) Crockcroft DW, Murdock KY, Berscheid BA. Relationship between atopy and bronchial responsiveness to histamine in a random population. *Ann Allergy* 1984;53:26-9
- 18) Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardner RM. Clinical pulmonary function testing. a manual of uniform laboratory procedures. 2nd ed. p 16, Salt Lake City, Intermountain Thoracic Society, 1984
- 19) Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:659-64
- 20) Cockcroft DW. Measurement of airway responsiveness to inhaled histamine or methacholine: method of continuous aerosol generation and tidal breathing inhalation, In Hargreave FE, Woolcock AJ(eds.): Airway responsiveness: measurement and interpretation. p 22-8, Astra Pharmaceuticals Canada Ltd, Mississauga, 1985
- 21) Pantin CF, Merrett J, Leighton M, Rogers HC, Merrett TG. Computer analysis of allergic histories taken by questionnaire. *Clin Allergy* 1978;8:227-33
- 22) Simpson A, Soderstrom L, Ahlstedt S, Murray CS, Woodcock A, Custovic A. IgE antibody quantification and the probability of wheeze in preschool children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:744-9
- 23) Katz DH, Bargoutze RF, Bogowitz CA, Katz LR. Regulation of IgE antibody production by serum molecules. V. Evidence that coincidental sensitization and imbalance in the normal damping mechanism results in "allergic breakthrough". *J Immunol* 1979;122:2191-7
- 24) Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75
- 25) Lee JH, Park JK, Lee YM, Park SW, Uh ST, Kim TH, et al. Age-dependent relationship between allergic skin test responses and antigen specific IgE level in atopic asthma. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 2003;23:452-8
- 26) Vellutini M, Viegi G, Parrini D, Pedreschi M, Baldacci S, Modena P, et al. Serum immunoglobulins E are related to menstrual cycle. *Eur J Epidemiol* 1997;13:931-5
- 27) Magnusson CGM. Maternal smoke influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986;78:898-904

28) Kim EG, Kim MJ, Lee JS, Yoon JS. Association between autumnal exacerbation and *Dermatophagoides pteronyssinus* specific IgE in childhood asthma. *Pediatr Allergy Respir Dis (Korea)* 2007;17:242-8

29) Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. Immediate skin test reactivity to food and drug administration-approved standardized extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:766-74
