천식 및 알레르기, 제 20 권, 제 2 호, pp 229-235, 2000

아토피성 및 비아토피성 기관지천식 환자의 혈청내 항핵항체 및 항갑상선 자가항체의 양성률 비교

아주의대 알레르기-면역내과
남동호 · 김선신 · 이수걸 · 박해심

Prevalence of autoantibodies in sera from atopic and non-atopic asthmatics

Dong-Ho Nahm, Sun-Sin Kim, Soo-Keol Lee, and Hae-Sim Park
Departement of Allergy and Clinical Immunology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Background and objectives : There have been several reports showing increased prevalences of various autoantibodies in non-atopic asthma compared to atopic asthma. And the possible involvement of autoimmune mechanisms in the pathogenesis of non-atopic asthma has been suggested. To evaluate this hypothesis, we compared the prevalence of circulating autoantibodies in sera from patients with non-atopic and atopic asthma.

Subjects and methods : Sera samples from 23 patients with non-atopic asthma showing no visible skin reaction to 50 common inhalant allergens and serum total IgE levels below 200 IU/ml, 23 patients with atopic asthma who showing positive skin prick tests and positive allergen bronchoprovocation tests, 34 age-matched healthy volunteers, and 20 patients with systemic lupus erythematosus were enrolled. We screened IgG antinuclear antibody by indirect immunofluorescence test using HEp-2 cell, and IgG autoantibodies to thyroglobulin and thyroid peroxidase by radioimmunoassay.

Results : IgG antinuclear antibodies were found in 1 (3%) of 34 healthy volunteers, 3 (13%) of 23 patients with non-atopic asthma, none of 23 patients with atopic asthma, 19 (95%) of 20 patients with systemic lupus erythematosus. IgG autoantibodies to thyroglobulin or thyroid peroxidase were found in 2 (6%) of 34 healthy volunteers, 2 (9%) of 23 patients with non-atopic asthma, 1 (4%) of 23 patients with atopic asthma, and 4 (25%) of 20 patients with systemic lupus erythematosus.

Conclusion : There was no evidence for increased prevalence of autoantibodies to nuclear and thyroid antigen in sera from atopic and non-atopic asthmatics compared to healthy controls.

Key words : Bronchial asthma, Autoantibodies, Atopy, Non-atopy

본 연구는 한국과학재단의 특정기초연구비(과제번호 1999-2-212-002-2)에 의해서 지원됨.

통신저자 : 아주의대 알레르기-면역내과 남동호
경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5 (우442-749)
e-mail : dhnahm@madang.ajou.ac.kr

접수 : 2000년 1월 7일, 통과 : 2000년 2월 20일

서 론

기관지천식은 전통적으로 흔한 흡입성 알레르겐에 대한 감작 여부에 따라서 아토피성 천식과 알레르겐에 대한 감작이 없는 비아토피성 천식으로 분류되어 왔다[1]. 임상적으로 아토피성 천식은 주로 소아에서 발병되며 질병의 중증도가 비교적 경하고 알려진 반면, 비아토피성 천식은 주로 성인에서 발병되며 질병의 중증도가 심하고 천식발작에 의한 사망율도 높다고 알려져 있다[2,3].

병리적으로 관찰해 보았을때 기관지천식은 아토피 유무와 관련없이 호산구를 포함한 여러 염증세포들이 기관지점막을 침범하는 기도의 만성 염증성 질환이다[4]. 아토피성 천식의 경우 흡입된 알레르겐에 대한 면역반응이 기도염증의 원인으로 추측되고 있으나 비아토피성 천식의 경우 기도염증의 원인이 밝혀지지 않은 상태이다[4]. 국내외적으로 현재까지의 천식의 병인기전에 대한 연구는 아토피성 천식에 대해서만 주로 이루어져 왔으며, 비아토피성 천식이 어떤 기전으로 발병되는지에 대한 연구는 국내외적으로 매우 드문 형편이다.

현재까지 비아토피성 천식의 병인기전에 대한 가설로는 바이러스 감염, 세균에 대한 알레르기 반응(bacterial allergy), 정신적인 스트레스, 자가면역기전 등의 가능성이 제시되었으나 아직 명확하게 증명된 바 없다[1]. 전통적으로 비아토피성 천식은 임상적인 관찰의 결과 이러한 환자들에서 천식의 원인이 외부가 아닌 환자자신의 몸 안에 있을 것이라는 믿음에서 "내인성 천식"으로 불리어왔다[2]. 그러나 아직 이러한 내부적인 원인이 무엇인지는 밝혀지지 않은 형편이다. 과거의 여러 연구자들에 의해서 비아토피성 천식 환자의 혈청에서 항핵항체 및 갑상선, 위점막조직, 혈관내피세포 등에 대한 자가항체가 외인성 천식에 비해 증가되어 있다고 보고되어 자가면역기전이 관여할 가능성에 대한 가설들이 제시되어 왔다[5-7]. 최근 들어 시행된 아토피성 천식과 비아토피성 천식에서 항핵항체 양성률을 비교한 연구들에서 Fujimori 등[8]은 비아토피성 천식 환자의 약 53%에서 항핵항체가 양성을 보이며 아토피성 천식의 경우 20%의 양성률을 보여 비아토피성 천식에서 항핵항체 양성률이 유의하게 증가되어 있다고 보고하였으나, Szecklik 등[9]은 아토피성 천식 환자의 39%와 비아토피성 천식 환자의 41%에서 항핵항체가 양성을 보여 두 군간에 유의한 차이가 없었다고 보고하였다. 이에 저자 등은 본 연구에서 비아토피성 기관지 천식에서 자가면역현상의 존재 유무를 확인하고자 아토피성 및 비아토피성 기관지천식 환자의 혈청내 항핵항체 및 항갑상선 자가항체를 측정하고 양성률을 비교하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

기관지천식 환자는 전형적인 천식 증상의 병력과 함께 metacholine bronchoprovocation test상 양성 (methacholine PC_{20} < 8.0 mg/ml)이거나 기관지확장제 흡입 전후에 FEV_1이 기저치의 15%이상의 증가가 증명된 환자들을 대상으로 하였다. 기관지천식 환자들의 분류를 위해서 50종의 흔한 흡입성 알레르겐으로 피부단자시험을 시행하여 알레르겐에 대해 양성 (팽진의 평균 직경이 3mm보다 큰 경우)을 보이고 알레르겐 기관지유발시험상 양성이 확인된 아토피성 천식 환자 23명과 집먼지진드기를 포함한 50종의 흔한 흡입성 알레르겐들에 대해 알레르기 피부반응 시험상 음성이며, 혈청 총 IgE 항체치가 200 IU/ml 미만이고, 병력상 직업성천식이 배제된 비아토피성 천식 환자 23명, 그리고 병력상 천식 및 기타 질환의 임상양상이 없고 기저 폐기능검사가 정상인 정상 대조군 33명을 대상하였다. 자가항체에 대한 양성 대조군으로 미국류마티스 학회의 분류기준[10]에 합당한 전신성 홍반성 낭창 환자 20명을 포함시켰다 (Table 1). 대상자들의 정맥혈을 채취하여 혈청을 분리하여 냉동 보관하였다가 실험에 사용하였다.

2. 연구 방법

1) 간접면역형광법에 의한 항핵항체 측정

검사자의 주관에 따른 오류를 최소화하기 위해서 항핵항체의 측정은 서울임상병리검사센터에 의뢰하여 검사를 시행하였으며, 검사자가 검체의 진단명을 모르는 상태에서 검사를 시행하였으며, 내부 양성대조군으로 전신성 홍반성 루푸스 환자의 혈청을 포함시켜 검사를 시행하였다. 항핵항체의 측정은 HEp-2 cell을 이용한 간접면역형광 염색 kit (Hemagen Diagnostics Inc., Maryland, USA)를 사용하였다. 혈청내 항핵항체의 검색을 위해서는 kit의 설명서대로 PBS에 희석한 혈청을 HEp-2 세포가 부착된 slide glass에 반응시킨 후 반응하지 않은 항체를 세척한 후에 형광이 부착된 human IgG에 대한 항체를 반응시킨 후 세척하여 형광현미경으로 양성유무를 2명의 검사자가 검사하여 kit내의 양성표준혈청의 형광정도와 비교하여 양성여부를 판독하였다.

2) 혈청내 항갑상선 자가항체 측정

대표적인 2가지 갑상선에 대한 자가항체인 thyroglobulin과 thyroid peroxidase에 대한 자가항체는 동위원소를 이용한 면역검사법 kit (BRAHMS DIAGNOSTICA GMBH, Berlin, Germany)를 이용하여 설명서대로 측정하였으며, 양성 여부의 판별 또한 제조사의 지침에 따라 양성 여부를 판별하였다.

3) 혈청내 총 IgE 항체 측정

혈청내 총 IgE 항체치는 AlaSTAT kit (Diagnostic Product Corporation, Los Angeles, CA)를 이용하여 측정하였다.

3. 통계 분석

기관지천식 환자 및 대조군에서 혈청내 각종 자가항체 양성율의 비교는 Chi-square test를 이용하였으며, 각군간의 연령, 총 IgE, 기저 폐기능 수치 등의 비교는 One-way analysis of variance (ANOVA)를 이용하여 분석하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판독하였다.

결 과

1. 항핵항체 양성율

항핵항체는 정상 대조군의 경우 34명중 1명(3%)에서 양성을 보였으며, 아토피성 천식의 경우 23명중 0명(0%), 비아토피성 천식의 경우 23명중 3명(13%), 그리고 전신성 홍반성 낭창의 경우 20명중 19명(95%)에서 양성을 보여 전신성 홍반성 낭창환자에서 다른 군에 비해 유의하게 항핵항체 양성률의 차이를 보였으나($p < 0.005$), 천식 환자와 정상대조군 또는 아토피성 천식과 비아토피성 천식군 간에는 유의한 차이가

Table 1. Characteristics of the study subjects.

	N	Age (years)	Sex (F/M)	Total IgE (IU/ml)	FEV1 (% predicted)
Healthy controls	34	41 (37-47)	15/19	188 (91-285)	108 (103-113) ¶
Atopic asthma	23	24 (21-28)*	8/15	413 (278-547) ‡	80 (73-88)
Non-atopic asthma	23	39 (33-45)	14/9	72 (49-96)	73 (63-82)
SLE	20	31 (26-36)*	17/3 †	NM	NM

Data are expressed as mean (95% confidence interval for mean: lower bound-upper bound).
SLE: systemic lupus erythematosus; NM: not measured.
* Significant difference compared to healthy controls ($p < 0.05$).
† Significant difference compared to healthy controls, atopic asthma, and non-atopic asthma ($p < 0.05$).
‡ Significant difference compared to healthy controls and non-atopic asthma ($p < 0.05$).
¶ Significant difference compared to atopic and non-atopic asthma ($p < 0.05$).

없었다 (Table 2).

2. 항갑상선 자가항체 양성율

Thyroglobulin에 대한 자가항체의 경우 정상대조군 34명중 1명(3%), 아토피성 천식 23명중 0 명(0%), 비아토피성 천식 23명중 2명(9%), 그리고 전신성 홍반성 낭창 20명중 3명(15%)에서 양성을 보였으며, 각 군간에 유의한 차이는 없었다. Thyroid peroxidase에 대한 자가항체의 경우 정상대조군 34명중 2명(6%), 아토피성 천식 23명중 1명(4%), 비아토피성 천식 23명중 0명(0%), 그리고 전신성 홍반성 낭창 20명중 3명(15%)에서 양성을 보였으며, 각 군간에 유의한 차이는 없었다. 두가지의 자가 항체중 하나이상에 대해 양성을 보인 경우를 갑상선 자가항체 양성이라 정의하고 양성율을 비교해 보았을 때 정상대조군 34 명중 2명(6%), 아토피성 천식 23명중 1명(4%), 비아토피성 천식 23명중 2명(9%), 그리고 전신성 홍반성 낭창 20명중 4명(20%)에서 양성을 보였으며, 각 군간에 유의한 차이는 없었다 (Table 2).

고 찰

본 연구의 결과에서 연구자 은 기관지천식 환자와 대조군 또는 아토피성 천식 환자와 비아토피성 천식 환자간에 항핵항체나 갑상선에 대한 자가항체 양성률의 유의한 차이가 없음을 밝혔다. 이러한 결과는 Fujimori 등[8]과 Szecklik 등[9]이 보고한 비아토피성 천식 환자에서만 항핵항체 양성률이 높다거나 아토피와 비아토피 천식 모두에서 정상대조군에 비해 항핵항체 양성률이 높다는 보고와는 상반되는 결과로 판단된다. 그러나 이러한 결과는 1974년 시행된 영국 결핵 및 흉곽 학회의 다기관 참여 연구의 항핵항체 및 항갑선 항체의 양성률의 차이가 없었다는 연구와 일치하는 결과로 판단된다[11]. 특히 본 연구는 항핵항체의 양성 판정시 질병군에 대한 사전정보가 판독시에 미칠 오차를 줄이고자 공인된 임상병리 검사 센터에 위탁검사를 시행하였으며, 같이 포함시킨 양성 대조군인 전신성 홍반성 낭창 환자군의 경우 20명중 19명(95%)에서 양성을 보여 검사의 정확성에는 의문점이 적은 것으로 판단된다. 또한 기존의 천식 환자의 혈청내 자가항체 양성률이 높다고 보고된 연구들의 경우 전반적으로 정상 대조군의 양성률 또한 각각 12%[8] 그리고 11%[9]로 비교적 높은 편이다. 류마티스 인자나 항핵항체의 경우 검사의 양성기준을 대조군에서 5% 미만에서 양성을 보이는 기준[12,13]에 의해 비정상 여부를 판단하는 기준에 10%이상의 대조군 양성률은 높은 수치로 판단되며 본 연구에서 보여준 대조군 중 3%의 양성률을 보인 결과가 더 특이한 양성 기준으로 판단된다.

Table 2. Frequency of other IgG autoantibodies in patients with non-atopic asthma and comparison groups

	N	Number with positive for autoantibodies		
		ANA	Anti-TG	Anti-TPO
Healthy	34	1 (3%)	1 (3%)	2 (6%)
Atopic asthma	23	0 (0%)	0 (0%)	1 (4%)
Non-atopic asthma	23	3 (13%)	2 (9%)	0 (0%)
SLE	20	19 (95%)*	3 (15%)	3 (15%)

ANA: antinuclear antibody; Anti-TG: anti-thyroglobulin antibody; Anti-TPO: anti-thyroid peroxidase antibody; SLE: systemic lupus erythematosus.

* Significantly high positive rate compared to remaining 3 groups ($p < 0.005$).

No statistically signifcant differences in frequences of anti-thyroid and anti-thyroid peroxidase antibodies were noted among 4 groups.

기관지천식 환자에서 시행한 기관지세척액과 조직 생검을 이용한 연구들 결과 아토피성 천식과 비아토피성 천식 환자에서 기도염증의 성상은 유의하게 구별되는 특징들이 있는 것이 밝혀졌다[14]. 기관지세척액을 이용한 연구에서 아토피성 천식의 경우 CD4+CD25+인 활성화된 T-helper 임파구가 증가된 반면, 비아토피성 천식의 경우 CD4+CD25+ 및 CD8+CD25+ 세포가 모두 증가되어 T-helper 림프구 뿐만아니라 T-suppressor 림프구도 같이 활성화된 양상을 보인다. 또한, 기관지폐포 세척액에서 cytokine을 측정해 보았을때 아토피성 천식의 경우 IL-4, IL-5가 증가된 반면, 비아토피성 천식의 경우 IL-2, IL-5가 증가되었다고 보고되었다[14]. 이러한 결과는 비아토피성 천식과 아토피성 천식의 병인에는 근본적인 차이가 있음을 시사하는 결과로 판단된다.

일부 연구자들은 천식 환자에서 기관지경을 이용하여 얻어낸 조직으로 조사해본 결과 비아토피성 천식에서도 기도점막내에 IL-4 mRNA와 IgE 수용체 양성 세포수가 대조군에 비해 증가되어 있고 아토피성 천식과 유의한 차이가 없는 점을 들어, 비아토피성 천식도 IgE-매개기전이 동일하게 중요하리라고 주장하였다[15, 16]. 그러나 연구자가 최근 이를 증명하기 위해 비아토피성 천식과 아토피성 천식환자에서 고장성식염수로 유도하여 얻어낸 객담검체에서 총 IgE와 집먼지진드기 특이 IgE 항체를 측정해 본 결과, 비아토피성 천식 환자의 일부에서 IgE 항체가 검출되나 양적으로 비교해 보았을 때 비아토피성 천식의 경우 아토피성 천식에 비해 유의하게 적었다[17]. 이러한 사실은 비아토피성 천식이 국소적으로 생성된 IgE항체에 의해 매개되는 "localized allergic disease"가 아님을 시사하는 결과로 판단된다.

비아토피성 천식의 병인 기전에 자가면역기전이 작용할 가능성에 대한 가설들[18, 19]과 여러 가지 연구 결과에 대한 보고들[5-7]이 있어왔으나 아직까지는 단정적인 증거를 제시하지는 못하고 있는 실정이다. 그러나 몇가지 상황적인 증거들은 비아토피성 천식의 병인기전에서 자가면역이 관여할 가능성을 시사한다. 첫째, 기관지천식이외의 인체의 상피조직에 만성 염증반응을 보이는 질환들(atrophic gastritis, ulcerative colitis, pemphigus, primary biliary cirrhosis 등)의 대부분에서 상피세포에 존재하는 단백질 항원에 대한 자가면역기전이 병인에 관여함이 증명되어 있다[20]. 둘째, 중증 천식의 경우 cyclosporin A, gold, methotrexate 등과 같은 자가면역질환에서 사용되는 면역조절 약물이 효과가 있음이 증명되어 있다[21]. 셋째, 과거로부터 알레르기가 주원인일 것이라고 믿어 오던 만성 두드러기에서 조차 최근들어 피부에 있는 비반세포(mast cell) 표면에 있는 IgE 수용체에 대한 자가항체 생성으로 인한 자가면역 기전이 주요 병인으로 밝혀졌다[22]. 이러한 보고들은 기관지천식에서도 다른 만성 염증성 질환들과 마찬가지로 자가면역기전이 병인기전에 관여할 가능성을 시사한다고 판단된다.

결론적으로 본 연구에서는 대표적인 자가항체인 항핵항체와 항갑상선 항체의 유병률은 비아토피성 천식과 아토피성 천식 그리고 대조군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 향후 비아토피성 천식의 면역학적인 병인 기전에 대한 다양한 연구들이 계속되어, 오랫동안 의문시 되어오던 비아토피성 기관지천식의 병인 기전에 대한 해답이 밝혀지기를 기대한다.

참 고 문 헌

1) Greenberger PA. Asthma. In Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss CR et al:Allergic diseases. Diagnosis and Management. 5th ed. Philadephia: JB Lippincott, 1994
2) Rackeman FM : A working classification of asthma. Am J Med 3: 601-6, 1947
3) Ray R, Vervloet D, Charpin D, Gautier V,

Proudhon H, Redier H et al : Evaluation of atopy through an expert system: description of the database. Clin Exp Allergy 20: 1067-73, 1995

4) National Heart, Lung, and Blood Institute: International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. Eur Respir J 22 : s425-534, 1992

5) Hall R, Turner-Warwick M, Doniach D : Autoantibodies in iodide goitre and asthma. Clin Exp Immunol 1: 285-96, 1968

6) Lassalle P, Delneste Y, Gosset P, Gras-Masse H, Wallaert B, Tonnel AB : T and B cell immune response to a 55-kDa endothelial cell-derived antigen in severe asthma. Eur J Immunol 23: 796-803, 1993

7) Lidor Y, Topilsky M, Spitzer SA, Yehoshua H : Autoimmune antibodies in intrinsic (non-atopic) asthma. Ann Allergy 44: 296-98, 1980

8) Fujimori K, Suzuki E, Arakawa M : Autoantibodies in bronchial asthma. Arerugi 45: 655-9, 1996

9) Szczeklik A, Nizankowska E, Serafin A, Dyczek A, Duplaga M, Musial J : Autoimmune phenomena in bronchial asthma with special reference to aspirin intolerance. Am J Respir Crit Care Med 152: 1753-6, 1995

10) Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF et al: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 25: 1271-7, 1982

11) Turner-Warwick M: Autoantibodies in allergic respiratory disease. Prog Immunol 4: 283-92, 1974

12) Arnett FC, Edworthy SM, Block DA, Mcshane DJ, Fries JF, Cooper NS et al : The american rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31: 315-24, 1988

13) Tan EM, Feltkamp TE, Smolen JS, Butcher B, Dawkins R, Fritzler MJ et al : Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. Arthritis Rheum 40: 1601-11, 1997

14) Walker C, Bode E, Boer L, Hansel TT, Blaser K, Virchow JC Jr: Allergic and nonallergic asthmatics have distinct patterns of T-cell activation and cytokine production in peripheral blood and bronchoalveolar lavage. Am Rev Respir Dis 146: 109-15, 1992

15) 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 154: 1497-504, 1996

16) Humbert M, Grant JA, Taborda-Barata L, Durham SR, Pfister R, Menz G et al : High-affinity IgE receptor(Fcε RI)-bearing cells in bronchial biopsies from atopic and nonatopic asthma. Am J Respir Crit Care Med 153: 1931-7, 1996

17) Nahm DH, Park HS : Total IgE and house dust mite-specific IgE antibodies in induced sputum from atopic and nonatopic asthmatics. J Allergy Clin Immunol 99: S128(abstract), 1997

18) May KL : Asthma among the elderly. J Investig Allergol Clin Immunol 7: 311-3, 1997

19) Virchow JC Jr, Kroegel C, Walker C, Matthys H : Inflammatory determinants of asthma severity: mediator and celluar changes in bronchoalveolar lavage fluid of patients with severe asthma. J Allergy Clin Immunol 98: S27-33, 1996

20) Roitt I : Essential immunology. 7th ed

London: Blackwell Scientific Publication, 1991.

21) Lock SH, Kay AB, Barnes NC : Double-blind, placebo-controlled study of cyclosporin A as a corticosteroid-sparing agent in corticosteroid-dependent asthma. Am J Respir Crit Care Med 153: 509-14, 1996

22) Hide M, Francis DM, Grattan CE, Hakimi J, Kochan JP, Greaves MW : Autoantibodies against the high-affinity IgE receptor as a cause of histamine release in chronic urticaria. N Eng J Med 328: 1599-604, 1993