

알레르기 피부반응시험상 아스페르길루스 항원에 양성 반응을 보인 천식 환자에서 알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증의 유병률

연세의대 내과, 진단방사선과*, 원주의대 내과*

박중원 · 김희선* · 변주원** · 고시환

홍용국* · 김철우 · 최규옥 · 홍천수

서 론

알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증 (ABPA)은 현재까지 전세계적으로 통일된 진단기준이 없어 각 나라의 성적을 비교하기는 어렵지만 여러 외국 연구자에 의하면 만성 기관지천식 환자의 1% 내외, 스테로이드 의존성 천식환자의 경우에는 10% 내외로 보고되고 있으나 지역마다 큰 차이가 있으며¹⁻³⁾, 우리나라의 경우 그 빈도가 아직 알려져 있지 않다. ABPA는 적절히 치료하지 않는 경우 극심한 폐섬유화 및 비가역성 변화에 의하여 말기 폐 질환 상태로 진행하므로⁴⁾ 조기의 항염증치료가 강조되고 있으며 기관지천식 환자에서 초기 진료시 반드시 이를 배제해야 하는 것이 올바른 환자 관리 지침으로 받아들여지고 있다⁵⁾. 우리나라에서는 ABPA 증례가 간혹 보고되고 있으나⁵⁻⁸⁾, 기초적인 연구가 이루어지지 않아 아직까지 이에 대한 통일된 지침이 만들어지지 않았다.

ABPA는 환자마다 병리학적으로 많은 차이가 있으나 일반적으로 기관지벽에 호산구를 위시한 다양한 염증세포의 침윤이 관찰되나 혈관의 침윤소견이 관찰되지 않으며 기관지 또는 폐실질에서 아스페르길루스의 균사, 육아종 등이 발견되기도 한다^{9,10)}. 그러나 기본적으로 ABPA는 특징적인 임상증상을 보이므로 여러 혈청학적인 방법 등을 통한 비관혈적인 방법에 의해서 쉽게 진단할 수 있는 질환으로 알려져 있다. 현재까지 국제적으로 통일된 ABPA 진단기준은 없으나 Rosenberg-Peterson 등¹¹⁾이 제안한 7가지 진단기준이 많이 사용되어 왔다. 그러나 이 진단기준은 ABPA의 임상경과, 아스페르길루스증 및 *Aspergillus fumigatus* (Af)에 감염된 기관지천식 환자와 감별 진단의 어려움, 그리고 사용 약제에 의한 영향 등으로 정확한 진단에 어려움이 많았다. 최근 Af 특이 IgE 및 IgG ELISA 값이 ABPA 환자에서 Af에 감염된 기관지천식 환자에 비해 현저하게 증가됨이 관찰되었고,^{12,13)} 이에 Af 특이 IgE 및 IgG가 새로운 8번째 진단기준으로 채택되어 진단에 많은 도움이 되는 것으로 알려져 있다^{14,15)}.

* 본 연구는 연세대학교 의과대학 강사 연구지원에 의해서 이루어진 것임.

통신저자 : 연세의대 내과 홍천수

본 연구는 *Aspergillus fumigatus*에 감염된 기관지천식 환자를 대상으로 말초혈액 총 호산구수, 혈청 총 IgE, 흉부 방사선 소견, Af에 대한 immunoprecipitin 검사, 그리고 Af 특이 IgE 및 IgG를 측정하여 Greenburger-Peterson 등이 제안한 진단기준^{15,16)}을 충족하거나 병리 조직학적 소견상 ABPA에 합당한 환자를 후향적으로 조사하여 우리나라에서의 ABPA의 유병률을 추정하고자 하였다.

방 법

1. 대상 환자

본 연구는 1992년 1월부터 1996년 3월까지 연세의대 알레르기 클리닉에 내원한 기관지 천식 환자중 알레르기 피부시험상 *Aspergillus fumigatus*에 양성 반응이 관찰된 90예를 대상으로 하였다. 대상환자의 평균 연령은 33.5 ± 13.6 세 였으며 남:녀 비는 59:31 이었다. 모든 환자를 대상으로 흉부 x-선 촬영을 시행하였다.

2. 폐기능 및 혈청학적 검사

내원환자의 폐기능은 독일 Eager 사의 MASTER Lab 시스템의 spirometer를 이용하여 측정하였다. Methacholine 기관지 유발시험은 Chai 등의 방법¹⁷⁾을 이용하였다. 먼저 DeVilbiss 646 분무기를 이용하여 FRC 상태에서 5회 최대 흡입하였다. Methacholine은 0.075 mg/ml 에서 최대 25 mg/ml 까지 2배씩 농도를 증량하여 실시하였다. 양성 반응은 FEV1이 20 % 감소되는 methacholine 농도를 계산하여 PC₂₀로 표시하였다.

혈청 총 IgE 는 3M FAST 사의 측정 kit를 이용하였다. 말초혈액 총 호산구수는 슬라이드에 혈액을 도말한 후 Wright 염색하여 호산구 백분율을 계산한 후 혈구자동측정기로 측정한

백혈구수에 곱하여 산정하였다.

3. Af Immunoprecipitin 검사

Immunoprecipitin 검사는 Orchterlony의 double gel diffusion 법¹⁸⁾을 이용하여 시행하였다. 검사에 이용한 Af 항원은 Hollister-Stier 사 (USA)의 면역치료 항원을 이용하여 시행하였다. 환자 혈청은 ultrafilter (분자량 30,000이하 투과) (Amicon, USA)로 4배 농축시켜 검사에 이용하였다.

4. Af 특이 IgE 및 IgG ELISA 검사

먼저 96 well polystyrene microtiter plate (Costa, USA)에 Af 항원을 10 μ g/ml로 (carbonate buffer, PH 9.6) 희석한 후 well 당 50 μ l 씩 넣은 후 4 $^{\circ}$ C에서 18시간 반응시켰다. PBS-T(phosphate buffered saline-0.05% Tween 20)로 2회 세척한 후 1 % BSA(bovine serum albumin)-PBS-T 용액으로 상온에서 1 시간동안 반응시켜 비특이적인 단백질결합을 차단시켰다. 환자의 혈청을 (특이 IgE 측정시-혈청 원액, 특이 IgG 측정시-1:1000 희석) well 당 50 μ l 씩 넣은 후 상온에서 1시간 반응시키고 PBS-T로 3회 세척하였다. Biotin이 결합된 polyclonal antihuman IgE (Vector, USA), polyclonal antihuman IgG (Tago, USA)를 각각 1:500, 1:1,000으로 희석하여 well당 50 μ l 씩 넣은 후 상온에서 1시간 반응시켰다. PBS-T로 3회 세척한 후 1:500으로 희석된 streptavidin-peroxidase(Sigma, USA)를 50 μ l 씩 넣은 후 30분간 반응시키고 PBS-T로 5회 세척하였다. 발색은 ABTS [ABTS 25mg (Sigma, USA)을 50mM citrate phosphate buffer 50ml에 녹인 후 30% H₂O₂ 50 μ l 씩 첨가] 용액으로 5분간 반응시킨 후 2mM NaN₃ 용액으로 반응을 중단시켜 405 nm에서 Spectrophotometer ELISA 판독기 (Dynatec, USA)로 흡광

Table 1. Diagnostic criteria of ABPA suggested by Greenberger et al.

ABPA-seropositive	ABPA-CB	Non-Essential criteria
Asthma	Asthma	Transient pulmonary infiltrates
Elevated serum IgE (>1000 ng/ml)	Elevated serum IgE (>1000 ng/ml)	
Immediate cutaneous reaction	Immediate cutaneous reaction	Peripheral Eosinophillia (>1000/mm ³)
Elevated serum IgE and IgG antibodies to Af*	Elevated serum IgE and IgG antibodies to Af	
	Central bronchiectasis	

* : two fold or more increase than Af sensitized bronchial asthma pooled serum, CB: central bronchiectasis

도를 측정하였다. Af 특이 IgE 및 IgG(흡광도 OD)값 측정을 위해서 먼저 ABPA 가 배제된 5예의 Af에 감작된 기관지천식 환자 (피부시험검사 상 $\geq ++$)의 혈청을 혼합하여 표준 혈청으로 만들었으며 각 환자에서의 Af 특이 IgE 및 IgG는 표준혈청의 특이 항체의 값과 비교하여 얻은 antibody index로 표현하였다.

Antibody index =

$\frac{\text{각 환자 혈청내 Af specific IgE 또는 IgG 흡광도}}{\text{표준 혈청내 Af specific IgE 또는 IgG 흡광도}}$

5. ABPA 진단기준

연구자들은 Greenberger 등이 제안한 진단 기준¹³⁻¹⁴⁾에 부합하거나 병리조직학적 소견상 ABPA에 합당한 소견^{9,10)}이 관찰된 환자를 ABPA로 진단하였다.

6. 통 계

모든 통계는 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 시행하였다. 기관지천식군과 ABPA 군간의 총 IgE치, 말초혈액 총 호산구 수 그리고 폐기능 소견 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하여 시행하였다. Af 특이 IgE 및 IgG 항체값 간의 상관관계는 Pearson 상관계수를 구하여 조사하였다. P value 가 0.05 이하인 경

우에 통계학적 의미를 두었으며 모든 값은 평균 $\pm$ SD 로 표시하였다.

결 과

1. Af 특이 IgE 및 IgG ELISA 억제 실험

ABPA 환자 혈청으로 시행한 Af 특이 IgE 및 IgG ELISA 측정법의 항원-항체가 특이적으로 결합하는지 알아보기 위해서 ELISA-억제 실험을 시행하였다. Af 특이 IgE 및 IgG는 집 먼지진드기 항원(*Dermatophagoides farinae*)으로 용량 의존적으로 억제되지 않았으며, Af 항원으로는 용량 의존적으로 억제됨을 확인할 수 있었다.

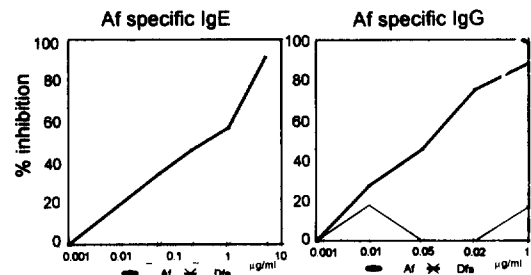


Fig. 1. Inhibition of Af specific IgE and IgG ELISA in pooled serum of ABPA with af(●) and dermatophagoides farinae (x) antigen.

2. 기관지천식 환자군과 ABPA 군간의 Af 특이 IgG 및 IgE 값

ABPA가 배제된 아스페르길루스에 감염된 기관지천식 환자 5예로 만든 표준혈청의 Af 특이 IgE OD 값은 0.094 였으며 Af 특이 IgG 는 0.075 였다. 모든 대상환자의 Af 특이 IgE 및 IgG를 antibody index로 표시하여 분석에 이용하였다. 90예의 환자중 Af 특이 IgE antibody index가 2 이상인 경우는 총 18예였는데, 기관지천식군 84예중 12예와 6예의 ABPA군 모두가 해당되었다. ABPA 군과 천식 환자군의 평균 Af 특이 IgE 값은 각각 5.6 ± 3.4 , 1.4 ± 1.2 였다.

Af 특이 IgG antibody index는 전체 90예중 13예에서 2이상 이었다. 6예의 ABPA 군중 1예를 제외한 5예의 경우에는 antibody index가 2이상이었으며 1예는 0.893 이었다. ABPA 군과 천식 환자군의 평균 Af 특이 IgG antibody index 값은 각각 2.7 ± 1.3 , 1.2 ± 0.3 이었다 (Fig. 2).

또한 전체 90 예의 환자를 대상으로 Af 특이 IgE 및 IgG 값 간의 연관성을 조사한바 두 측정 값간에 상관계수 0.5357로 서로 유의한 연관성이 있음을 알 수 있었다 ($p < 0.0001$, Fig. 3).

3. 기관지천식 환자군과 ABPA 군간의 총 IgE 및 말초혈액 총 호산구수

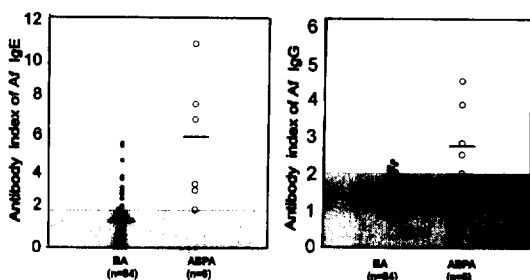


Fig. 2. Af specific IgE and IgG antibody index ABPA (n=6) and BA (n=84) groups

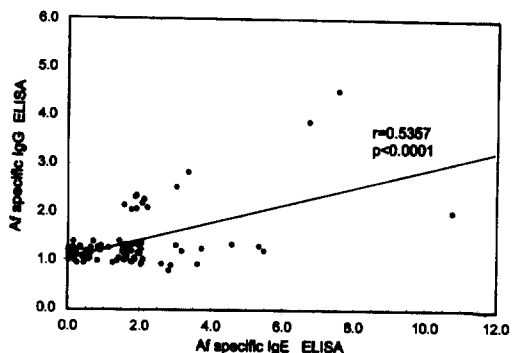


Fig. 3. Relationship of antibody indexes between Af specific IgE and IgG in 90 cases of Af sensitized respiratory allergic patients.

ABPA 군과 천식 환자군의 총 IgE의 기하 평균값은 각각 1216 (307~4817) IU/ml, 564 (436~728) IU/ml로 두 군간에 유의한 차이가 관찰되 않았으며 ABPA 6 예중 1예를 제외하고는 총 IgE 치가 1000 ng/ml (417 IU/ml) 이상이였다. 말초혈액 총 호산구수는 ABPA 군과 천식 환자군이 각각 1071 (821~1397)/ μ l, 376(306~463)/ μ l로 ABPA 군이 천식환자군에 비해 유의하게 높았으며 ($p < 0.05$), 6예의 ABPA 환자 모두 말초혈액 총 호산구수가 600/ μ l 이상이였다 (Fig. 4)

4. ABPA 환자군의 임상 및 혈청학적 검사 소견

총 6예의 ABPA중 4예는 Greenberger-Patterson의 진단기준에 합당하여 최종적으로 ABPA로 진단하였으며 이중 1예의 경우는 혈청학적 소견외에도 경기관지 폐생검소견상 아스페르길루스 균사를 포함하여 ABPA에 합당한 병리 소견이 관찰되었다. 다른 1예의 경우는 Af specific IgG antibody index가 0.893으로 비교적 낮은 값이었으나 알레르기 피부시험상 Af에 양성이고 Af 특이 IgE가 대조군에 비해 2배 이상이고 개흉 폐조직검사 소견상 아스페

르길루스 균사 및 호산구성 폐렴 소견이 관찰되지만 혈관침범 소견이 관찰되지 않아 ABPA 로 진단하였다. 다른 1예의 경우에는 총 IgE는 비록 200 IU/ml 진단기준에 부합하지 않았지만 다른 진단기준이 모두 합당하였으며 중심성 기관지확장증과 더불어 X-선상 폐상엽의 심한 비가역적 폐손상 및 아스페르길루스종 소견이 관찰되어 ABPA로 진단하였다. 이들 6예의 ABPA 환자중 3예에서는 지속적인 경구용 스테로이드 투여가 호흡기 증상 조절을 위해서 필요하였다.

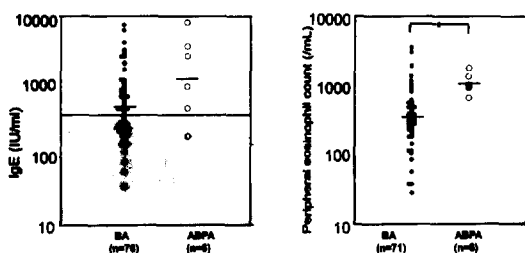


Fig. 4. Total serum IgE and peripheral blood eosinophil counts in ABPA(n=6) and BA (n=84) group.* : $p < 0.05$

5. ABPA 환자군과 기관지천식 환자군에서의 폐기능 소견 비교

ABPA군이 비록 통계적으로 의미는 없었지만 FEV₁과 PFR 값이 각각 70.1 ± 27.0 , 71.8 ± 30.6 로 천식 환자군의 87.8 ± 28.2 및 95.0 ± 26.5 에 비해 낮은 값이 관찰되었다. 그러나 PEF₂₅₋₇₅ 및 기관지과민성을 반영하는 methacholine PC₂₀ 값은 두 군간에 큰 차이가 관찰되지 않았다.

고 찰

알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증 (ABPA)은 우리나라에서도 종종 증례가 보고

되고 있으나⁵⁻⁸⁾, 아직까지 유병률에 대한 연구는 시행되지 않았다. 본 연구는 우리나라에서의 유병률에 관한 조사로는 처음이며 알레르기 피부시험에 양성인 기관지천식 환자 90예 중 6예(6.7%)에서 ABPA로 진단할 수 있었다. 본 연구는 3차 의료기관에 내원한 기관지천식 환자를 대상으로 조사하여 우리나라의 평균 기관지천식 환자군에 비해 천식 치료가 쉽지 않은 경우가 선택되었을 가능성이 있어 일반적인 유병률보다 더 높게 산정되었을 수도 있을 것으로 생각되었으나 위의 결과는 우리나라에서도 ABPA가 적지 않음을 시사해주는 것으로 생각되었다. 따라서 우리나라에서도 기관지천식의 처음 진단 및 주요 알레르겐에 대한 감작 상태조사시 반드시 ABPA의 가능성을 확인해야 할 것으로 생각되었다. ABPA는 일반적으로 알레르기 피부시험을 통해서 비교적 쉽게 선별할 수 있으며 Af에 음성 반응인 경우에는 ABPA를 실질적으로 배제할 수 있는 것으로 보고되고 있어^{15,19)}, 기관지천식 환자의 처음 진료시 우리나라에서 중요한 흡입 알레르겐 이외에도 반드시 Aspergillus 및 여러 진균에 대한 항원을 포함하여 피부시험을 시행해야 할 것으로 생각되었다. 우리나라의 경우 아직 Af 이외의 다른 진균류에 의한 알레르기성 기관지폐진균증이 보고되지 않고 있지만 외국의 경우에는 Candida, Penicillium 등 여러 진균류에 의해서도 ABPA와 유사한 임상 양상이 보고되고 있어^{20,21)}, 환자 진료시 Af 이외에도 다른 진균류에 대해서도 주의를 기울여야 할 것으로 생각된다.

ABPA의 유병률은 나라마다 차이가 있으며 국외 연구에 의하면 전체 천식 환자의 1~2%, 스테로이드 의존성 천식 환자의 경우 많게는 약 10% 내외로 보고되고 있으며^{2,3)}, Af에 감작된 천식 환자의 경우에는 많게는 28%까지 보고되고 있다.²²⁾ 그러나 현재까지 ABPA의

Table 2. Clinical and serologic findings of ABPA (n=6)

Pts	SPT* (FAST)	Af IgE	Af IgG	T IgE (IU/ml)	TEC (/μL)	IP	X-ray
Kwac # (m/48)	0.35 (1+)	3.03	2.49	200	930	+	BUL Dest CBE
Gye (m/19)	0.59 (1+)	3.35	2.80	1072	1020	—	normal
Moon # (F/62)	2.0 (2+)	6.74	3.84	3,000 ↑	1,770	—	CBE
Lee # (M/44)	0.63 (2+)	7.56	4.48	9290	990	+	CBE, infiltr. RUL
Yoon (F/36)	1.0 (neg)	2.04	0.89	673	517	—	Lobectomy CBE
Doe # (F/45)	ID pos (1+)	10.76	1.97	4163	1,350	—	TBLE Bx

IP : immunoprecipitin, * : allergen/histamine ratio, # : steroid dependent, BUL Dest: Both upper lobe destruction, CBE: central bronchiectasis, RLL: Right upper lobe, infiltr: infiltration, ID: uaradecmal

Table 3. Pulmonary functions of BA (n=84) and ABPA (n=6)

	BA	ABPA
Age	32.9 ± 13.4	42.7 ± 14.3
FEV ₁	87.8 ± 23.2	70.1 ± 27.0
FEF ₂₅₋₇₅	67.5 ± 30.2	68.4 ± 35.8
PEF	95.0 ± 26.5	71.8 ± 30.6
PC ₂₀	1.15 (0.28~4.68)	2.09 (0.28~15.4)

통일된 진단기준이 없고 국가 및 연구기관마다 차이가 있어 각 연구 결과를 비교하기에 많은 어려움과 혼란이 있으며 앞으로 국제적으로 통일된 진단기준의 제정이 시급하리라 생각된다. 일반적으로 Rosenberg-Patterson 등¹¹⁾이 1977년에 Af에 대한 양성 피부반응, Af에 대한 침강항체 양성, 호산구 증다증, 총 IgE 증가(>1000ng/ml), 중심성 기관지확장증(central bronchiectasis), 그리고 폐침윤 소견 등 총 7가지를 진단기준으로 제시한 바 있으며 현재까지도

이 기준이 많이 사용되고 있으나 ABPA의 병기 및 약물치료에 의하여 여러 진단 기준항목이 영향을 받아 정확한 진단에 어려움이 있었다. 최근들어 ABPA 환자에서 Af에 대한 특이 IgE 및 IgG ELISA 값이 Af에 감작된 기관지천식 환자에 비해 현저하게 증가되어 있어 ABPA 환자와 Af에 기관지천식 환자 및 아스페르길루스증 환자를 감별진단하는데 큰 도움이 되는 것으로 밝혀짐에 따라^{12, 13)}, Greenberger-Patterson 등은 이 7가지 진단기준에

Af 특이 IgE 및 IgG의 증가 (Af에 감작된 천식 환자에 비해 2배 이상) 소견을 추가하여 총 8가지를 진단기준으로 제시하였다¹⁴⁾. 특히 이들 ABPA의 8가지 진단기준 중 병기 및 치료에 비교적 영향을 받지 않는 임상 진단기준은 ① 기관지 천식, ② Af에 대한 양성 피부반응, ③ 총 IgE 치, 그리고 ④ Af 특이 IgE 및 IgG의 증가 소견을 들었으며 이러한 진단기준이 충족되면 ABPA로 진단할 수 있는 것으로 제안하였다^{15, 16)}. 또한 그들은 ABPA 환자를 중심성 기관지확장증 소견의 유무에 따라 ABPA-CB(central bronchiectasis)와 ABPA-S(ABPA-seropositive)로 구분하였다^{15, 16)}.

ABPA의 자연 경과에 대해서 경험의 축적됨에 따라 적절한 항염증치료를 하지 않았을 경우 기관지폐의 비가역적인 손상이 심각하여 말기 폐질환으로 이행하는 것으로 밝혀졌으며^{4, 23)}, 본 연구에서도 증례수가 적어 통계적인 분석에 어려움이 있었지만, ABPA 군이 Af에 감작된 기관지천식군에 비해 FEV₁ 및 FEF₂₅₋₇₅ 값이 낮은 경향이 관찰되어 본 ABPA 군도 비가역적인 폐손상에 의한 폐기능 저하가 초래되었음을 시사하는 것으로 생각되었다. 따라서 최근에는 기관지천식 환자의 초기 진료시에 ABPA 유무를 반드시 확인하여 적절한 항염증치료로 비가역적인 폐병변의 발생의 예방이 강조되고 있으며 이러한 목적하에서 ABPA-S의 개념이 도입되고 있다. Af 특이 IgE 및 IgG 측정은 중심성 기관지확장증과 같은 비가역적 폐병변 및 다른 흉부 방사선 소견이 출현하지 않은 질병 초기에 ABPA 정확하게 진단내리는 데 많은 도움이 되어 임상적으로 그 중요성이 강조되고 있다. 그러나 ABPA-S의 개념은 최근에 도입되어 장기간의 임상 경험이 부족하고 아직까지 임상 경과에 대해서는 알려져 있지 않아 ABPA-S가 과연 ABPA의 초기 형태인지, 경증의 한 형태인지에 대해서도 밝혀져 있

지 않으므로^{15, 16)}, 임상적인 중요성 판정을 위해서는 더 많은 임상경험이 요구된다 하겠다. 본 연구에서 ABPA로 진단한 6예중 4예의 경우에는 흉부 X-선 또는 흉부 고해상 전산화 단층촬영소견상 중심성 기관지확장증 소견이 관찰되어 ABPA-CB로 진단할 수 있었으며 1예는 폐침윤 소견만, 그리고 다른 한 예의 경우에는 흉부 방사선 검사상 특이 소견이 관찰되지 않았으나 혈청학적으로 ABPA-S에 해당하는 경우였으며 본 증례의 경우 추후의 임상 경과와 변천에 대해서 현재 관찰중에 있다. ABPA는 어느 한 시점보다는 환자를 추적 관찰하면서 ABPA에 해당하는 임상 소견이 관찰되면 진단하는 것으로 되어있다^{15, 16)}. 본 연구에서는 BA군 84예중 12예, 7예에서 각각 Af 특이 IgE 및 IgG antibody index가 2배 이상이었으나 다른 검사소견이 ABPA에 해당하지 않아 천식군으로 분류하였으나 이들도 추후 추적관찰중 임상 양상에 따라 ABPA로 진단할 수 있으리라 생각되었다.

최근 ABPA의 기전에 대해 연구결과가 축적됨에 따라 어느정도 그병태 생리가 알려졌으나 아직까지 명확하지 않다. 그러나 ABPA 환자에서 혈청내 특이 IgE, IgA, IgM 및 IgG가 높은 농도로 발견되어^{24, 25)}, 제 1형 면역반응이 외에도 제 3형 면역반응이 관여하는 것으로 인식되고 있다. 본 연구에서도 Af 특이 IgE와 IgG의 antibody index 사이에 서로 유의한 연관성이 관찰되어 Af 알레르겐에 감작되는 경우 IgE 항체 뿐만아니라 IgG 항체도 동반되어 증가되는 소견이 관찰되었다. 환자마다 Af 항원별 IgE 및 IgG 면역반응에 현저한 개인차이가 있어²⁶⁾, ABPA에서 알레르겐마다 IgE와 IgG 면역반응을 유발하는 정도에 차이가 있는지는 불분명하다. 그러나 Af에 감작된 기관지천식 환자의 경우에는 주로 공기중에 부유하는 Af 항원에 의하여 질환이 유발될 수 있으며

ABPA 환자의 경우에는 체내에 클론을 형성한 아스페르길루스에서 유래한 항원에 의하여 발병할 것으로 추정되어 두 질환간에 원인되는 알레르겐에 차이가 있을 것으로 제시되고 있다²⁷⁾. 본 연구에서 저자들은 Hollister-Stier 사의 항원을 이용하여 Af 특이 IgE 및 IgG를 측정하여 ABPA 진단에 이용하였으며 그 유용성을 확인할 수 있었다. ABPA의 혈청학적 진단의 가장 중요한 관건은 좋은 역가의 Af 항원성의 확보에 달려 있으며 Af 배양 조건, 배양 기간에 따라 항원성에 현저한 차이가 있는 것으로 밝혀져 있어^{28, 29)}, 양질의 ABPA 진단용 항원 추출법의 개발 및 확보가 이루어 진다면 현재 ABPA로 진단하지 못한 경우에도 진단할 수 있어 ABPA의 유병률이 더 높아질 것으로 생각되었다. 이러한 목적으로 외국에서는 ABPA의 진단율을 향상시키기 위해서 ABPA 환자에서 주로 반응하는 항원만을 추출하여 ELISA 검사를 실시하여 좋은 진단성적을 보고하고 있으며²⁷⁾ 이에 대한 연구가 활발히 이루어질 것으로 생각되었다.

이상의 결과로 보아 우리나라의 기관지천식 환자에서 알레르기성 기관지 폐 아스페르길루스증이 적지 않을 것으로 생각되었으며 기관지천식 환자의 처음 진료시 시행하는 피부시험시 반드시 Af를 위시한 진균류를 포함하여 검사를 실시하여야 할 것으로 생각되었으며 ABPA가 의심되는 경우에는 Af 특이 IgE 및 IgG 측정법이 진단에 도움이 될것으로 생각되었다. 또한 ABPA 진단을 위해서는 좋은 역가의 Af 항원의 확보가 필수적인 관계로 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

결 론

연구 배경: ABPA는 만성 기관지천식 환자의 1% 그리고 스테로이드 의존성 기관지 천식 환자의 10%까지 보고되고 있으나 지역적으로 그 차이가 현저할 뿐아니라 우리나라에서의 그 유병률에 대해서 아직 밝혀져 있지 않다.

연구 방법: 최근 4년간 (92.6월~96년 6월) 연세의대 알레르기 특수진료소에 내원한 기관지천식 환자중 아스페르길루스에 대한 피부반응시험에 양성인 90예를 대상으로 ABPA의 유병률을 구하고자, 흉부 방사선 촬영 또는 고해상 흉부 단층 촬영, 혈청 총 IgE, 말초호산구 수, *A. fumigatus*에 대한 immunoprecipitin 검사 그리고 *A. fumigatus* 특이 IgE 및 IgG ELISA 검사를 시행하였다.

결 과: 총 90예의 대상환자중 6예(6.7%)에서 ABPA로 진단이 가능하였다. (ABPA군). ABPA군과 아스페르길루스에 감염된 기관지천식군(BA군, n=84) 간의 검사 소견을 비교한 바, 총 IgE치는 두군간에 유의한 차이가 관찰되지 않았으며 [1216 IU/ml (307~4817 IU/ml, 95% 신뢰구간)] vs. 564 IU/ml (436~728 IU/ml), ABPA 6예중 5예에서 총 IgE 치가 1000ng/ml 이상이었고 precipitin 검사는 6 예 중 2 예에서만 양성이었다. 말초혈액 총호산구수는 ABPA군이 BA군에 비해 유의하게 높았으며 [1071/ μ L (821~1397, 95% 신뢰구간) vs. 376/ μ L (306~463, 95% 신뢰구간)] 6예 모두 600/ μ L 이상이였다. *A. fumigatus* 특이 IgE 및 IgG ELISA O.D의 antibody index는 각각 5.58 ± 3.35 , 275 ± 1.29 였다. ABPA군 6예중 4 예의 경우에는 X-선 소견상 폐문부의 기관지 확장증이 관찰되었으며 2예의 경우에는 침윤소견, 1예는 병기 IV~V의 심한 폐실질 파괴소견 그리고 1예의 경우에는 X-선 상 폐병변은 없으나 혈청학적 소견이 ABPA

에 합당한 소견이 관찰되었다. ABPA군($n=6$), 그리고 BA군($n=84$)간의 폐기능 소견을 비교한 바, ABPA군이 BA군에 비해 FEV₁ ($70.1 \pm 27.0\%$ vs $87.8 \pm 23.2\%$), FEF₂₅₋₇₅ ($68.4 \pm 35.8\%$ vs $67.5 \pm 30.2\%$) 그리고 PFR 값 ($71.8 \pm 30.6\%$ vs 95.0 ± 26.5) 모두 통계적인 의미는 없었으나 낮은 경향을 보였다.

결론: 아스페르길스 피부반응시험에 양성인 기관지천식환자에서 알레르기성 기관지폐아스페르길루스증이 드물지 않음을 알 수 있었으며 기관지천식 환자의 초기 검사시 아스페르길루스를 포함한 알레르기 피부반응시험을 시행하여 알레르기 기관지-폐 아스페르길루스의 병발 여부를 배제해야 할 것으로 생각된다.

-Abstract-

**The prevalence of allergic
bronchopulmonary aspergillosis in
asthmatics with positive skin reactivity
to *Aspergillus fumigatus*
antigens**

Jung Won Park, Hee Sun Kim*,
Ju Won Byen*, See Hwan Koe,
Yong Kouk Hong*, Cheol Woo Kim,
Kyuok Choe**, and Chein-Soo Hong.

*Department of Internal medicine,
Diagnostic Radiology**,
Yonsei University, Department of
internal medicine, Wonju University**

Objective : The incidence of ABPA was quite different according to the countries and the prevalence of ABPA has not been reported in Korea. In this study, we evaluated the prevalence of ABPA in asthmatics with positive skin reactivity to *Aspergillus fumigatus* (Af).

Methods : Ninety asthmatics with positive skin reactivity to Af were enrolled. The ABPA were diagnosed by the Greenburg and Petterson's criteria or by the pathologic features of lung.

Results : Six cases out of 90 asthmatics (6.7%) were diagnosed as ABPA (ABPA group). Total IgE level were not significantly different between ABPA group and asthmatics with Af skin reactivity (BA group $n=84$) Five out of 6 ABPA had higher than 1000 ng/ml of total IgE and all six cases had

more than 600/ μ l of peripheral blood eosinophil counts. Only two cases had the positive immunoprecipitin band to Af antigen. Antibody index of Af specific IgE and IgG in ABPA group were 5.58 ± 3.35 , 2.75 ± 1.29 , respectively and contruls were . Three cases of ABPA had central bronchiectasis, two case has only infiltrative lung lesions, one case with destructive lung lesions and another one cases have no pulmonary pathologic lesion at chest radiology but with the serologic evidence of ABPA. Although we could not find statistical significance, the FEV₁ ($70.1 \pm 27.0\%$ vs $87.8 \pm 23.2\%$) and PEFR ($71.8 \pm 30.6\%$ vs $95.0 \pm 26.5\%$) of ABPA group were lower than those of BA group.

Conclusion : These results suggest that ABPA is not uncommon in Af sensitized asthmatics in Korea. We thought that initial examination of allergic skin test including *Aspergillus* should be emphasized for screening the ABPA in Korean asthmatics.

Key words : Allergic bronchopulmonary aspergillosis, *asperillus fumigatus*, prevalence

참 고 문 헌

- 1) Handerson AH, English MP, Vecht RJ: Pulmonary aspergillosis. A survey of its occurrence in patients with chronic lung disease and a discussion of the significance of the diagnostic tests. *Thorax* 23: 513-23, 1968
- 2) Baisch JE, Graves TS, Baz MN, Scanlon G, Hoffmann RG, Patterson R, Fink JN: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in corticosteroid dependent asthmatics. *J Allergy Clin Immuno.* 68:98-102, 1981
- 3) Greenberger PA, Patterson R: Allergic bronchopulmonary aspergillosis and the evaluation of the patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 81:646-50, 1988
- 4) Patterson R, Greenberger PA, Radin RC, Roberts M: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: Staging as an aid to management. *Ann Int Med* 96:286-91, 1982
- 5) 이관식, 신성태, 이현수, 홍천수, 허갑범, 이상용: Aspergilloma를 동반한 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 유사환자의 1례. *알레르기* 3 (3): 179-84, 1983
- 6) 유남수, 이경덕, 김준호, 이내숙, 권동원, 조동일, 김재원: 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 1례. *알레르기* 4(2): 156-63, 1984
- 7) 김유영, 문희범, 김용훈, 강석영, 김상재: 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증 1례. *알레르기* 4(2): 148-55, 1984
- 8) 박용범, 박중원, 홍천수: 비정형적인 알레르기성 기관지-폐 아스페르길루스증 1예 *알레르기* 1997(인쇄중).
- 9) Chan-Yeung M, Chase WH, Trapp W, Gryzbowski S: Allergic bronchopulmonary aspergillosis: clinical and pathologic study of three cases. *Chest* 59:33-9, 1971
- 10) Slavin RG, Bedrossian CW, Hutcheson PS, Pittman S, Salinas-Madriral L, Tsai CC, Gleich GJ: A pathologic study of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 81:718-25, 1988

- 11) Rosenberg M, Patterson R, Mintzer R, Cooper BJ, Roberts M, Harris K: Clinical and immunological criteria for the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Intern Med* 86:405-14, 1977
- 12) Greenberger PA, Patterson R: Application of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Lab Clin Med* 99:288-93, 1982
- 13) Patterson R, Greenberger PA, Anthony J, Ricketti J, Roberts M. A radioimmunoassay index for allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Int Med.* 99:18-22, 1983
- 14) Greenberger PA, Patterson R: Diagnosis and management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Ann Allergy* 56:444-8, 1986
- 15) Greenberger PA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In: Principles and practice. Vol II, 4th ED. Middleton JE, Reed LE, Ellis EF, Adkinson F, Yunginger JW, Busse W eds. Mosby :St Louis 1395-1414, 1993
- 16) Greenberger PA, Miller TP, Roberts M, Smith LL: Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with and without evidence of bronchiectasis. *Ann Allergy*, 70: 333-8, 1993
- 17) Chai H, Farr RS, Frolich LA: Standardization of bronchial inhalation challenge procedures. *J Allergy Clin Immunol* 56: 323-7, 1975
- 18) Ouchterlony O: Diffusion-in-gel methods for immune analysis. *Progress in allerg*, vol 5. Basel:Karger, 1958:1-78
- 19) Zaoming W, Lockey R: A review of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 6(3):144-51, 1996
- 20) Akiyama K, Mathison DA, Riker JB, Greenberger PA, Patterson R: Bronchopulmonary candidiasis. *Chest* 85:699-701, 1984
- 21) Lee TM, Greenberger PA, Oh S, Patterson R, Roberts M, Liotta JL: Allergic bronchopulmonary candidiasis: Case report and suggested diagnostic criteria. *J Allergy Clin Immunol* 80:816-20, 1987
- 22) Schwartz HJ, Greenberger PA: The prevalence of allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with asthma, determined by serologic and radiologic criteria in patients at risk. *J Lab Clin Med* 117: 138-42, 1991
- 23) Kauffman HF, Tomee JFC, van Der Werf TS, Monchy JGR, Koeter GK: Review of fungus-induced asthmatic reactions. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 2109-16, 1995
- 24) Leser C, Kauffman HF, Virchow C, Menz G: Specific serum immunopatterns in clinical phases of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Allergy Clin Immunol* 90: 589-99, 1992.
- 25) Kaufman HF, Beaumont F, Sluiter HJ, de Vries K. Immunologic observations in sera of a patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis by means of the enzyme-linked immunosorbent assay. *J Allergy Clin Immunol* 74:741-6, 1984
- 26) Bernstein JA, Zeiss CR, Greenberger PA, Patterson R, Marhoul BS, Smith LL:

- Immunoblot analysis of sera from patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis: Correlation with disease activity. *J Allergy Clin Immunol* 86:532-9, 1990
- 27) Little SA, Warner JO: Improved diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis with gp66 (formerly antigen 7) of *Aspergillus fumigatus* for specific IgE detection. *J Allergy Clin Immunol* 98:55-63, 1996
- 28) Kim SJ, Chaparas SD: Characterization of antigens from *Aspergillus fumigatus*. 1. Preparation of antigens from organisms grown in completely synthetic medium. *Am Rev Respir Dis* 118:547-51, 1978
- 29) Arruda LK, Mann BJ, Chapman MD: Selective expression of a major allergen and cytotoxin AspI in *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol* 149:3354-9, 1992