

아토피성 기관지천식 환자에서 연령변화에 따른 알레르기 피부반응과 혈청 특이 IgE 항체 수치의 연관성

순천향 의과대학 내과학교실, 폐 및 호흡기질환 유전체 연구센터
이준혁 · 박종근 · 이영목 · 박성우 · 어수택 · 김용훈 · 박춘식

Age-dependent relationship between allergic skin test responses and antigen specific IgE level in atopic asthma

June-Hyuk Lee, Jong-Keun Park, Young-Mok Lee, Sung-Woo Park, Soo Taek Uh,
Young Hoon Kim, and Choon Sik Park

Genome Research Center for Allergy and Respiratory Disease, Department of Internal Medicine,
College of Medicine, Soon Chun Hyang University, Seoul, Korea

Background and aim : Allergic skin test and serum specific IgE are major tools in the diagnosis of atopy. Many factors influence the results of those two studies. We evaluated the correlation between the responses of allergic skin test and the level of specific IgE as related aging process.

Methods : 234 atopic asthma patients were enrolled and divided into 3 different groups according to their ages. All subjects were performed allergic skin test and measured serum specific IgE. We used only two common antigens, *D. farinae* and *D. pteronyssinus*.

Results : Positive rates on allergy skin prick test and serum specific IgE reduced as increasing of subject's ages with showing significant agreement rates of results of both tests among 3 different age groups.

Conclusion : The aging process may make, not only decrease of the specific cutaneous responses, but decrease of the production of antibodies, and immunologic activities itself. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 23: 452-8, 2003**)

Key Word : Asthma, Allergy, Skin prick test, Specific IgE, Age

서 론

알레르기 피부 반응 검사와 혈청 특이 IgE 검사는 천식과 아토피 환자의 원인 규명 또는 진단에 가장 많이 이용되는 방법이다. 이들 검사

결과는 여러 가지 조건이나 인자에 영향을 받을 수 있다. 아토피에서 피부 반응 검사 결과는 인종, 연령, 일중 생리 변동, 계절, 흡연 여부, 거주지역 등에 영향을 받으며,¹⁻⁴⁾ 혈청 특이 IgE

본 연구는 보건복지부 보건의료기술진흥사업(유전체센터 과제번호 : 01-PJ3-PG6-01GN04-0003)에서 지원된 연구비로 이루어졌음.

통신저자 : 순천향의대 호흡기 알레르기 내과, 폐 및 호흡기질환 유전체 연구센터 박춘식

경기도 부천시 원미구 중동 1174번지 (☎ 420-022)

e-mail : mdcspark@unitel.co.kr

접수 : 2003년 2월 5일, 통과 : 2003년 5월 6일

수준 역시 알레르기 피부 반응에 영향을 주는 인자들, 특히 항원의 종류 및 그 노출되는 시기에 영향을 받는다.^{3,5-7)} 또한 알레르기 피부반응검사는 검사에 대한 피부의 반응 정도에 영향을 받기도 하지만, 혈중 특이 IgE 수준에도 영향을 받는다.⁸⁻¹⁰⁾ 각 개개인의 피부 반응도는 히스타민에 대한 피부 반응 정도로 대변되는데¹¹⁻¹²⁾ 이러한 반응 정도는 그 대상 환자의 연령과 밀접한 관련이 있다.¹³⁾ 일반적으로 20대에 최고 반응을 보이고 3세 이전과 50대 이후의 연령군에서 그 반응이 급격히 감소된다.¹³⁾ 이러한 연령에 따른 피부 반응도의 차이는 염증 매개 물질에 대한 반응도라던가 혹은 고연령군에서는 혈관의 감소와 함께 혈관내 비만세포수의 감소로도 설명되고 있다.¹⁴⁾ 그러나 고연령군에서의 피부 반응 검사의 저 양성률이 피부 반응도 감소로 완전히 설명되는 것은 아니다.

혈청 총 IgE 수준은 면역반응의 저하로 연령이 높아짐에 따라 점차적으로 감소되며, 이러한 경향이 피부반응검사의 양성 정도와 상관성을 이루고 있다.^{11,15)} 따라서 연령 증가에 따른 피부 반응 검사의 양성률 감소는 피부 반응도 감소와 함께 항원에 대한 항체 형성 저하로 인한 결과로 생긴 것으로 추정된다. 그러나 현재까지 이 두 가지 요소가 어떻게 피부반응 검사 양성률에 미치는가는 정확히 밝혀져 있지 않다.

이에 연령 변화에 따른 알레르기 피부 반응 변화와 혈청 특이 항체 변화 사이의 상관성 여부를 조사하였다.

대상 및 방법

아토피성 천식 환자 234명을 대상으로 하였다. 대상들은 모두 기관지 확장제 반응 검사에서 베타 수용체 자극제 흡입 후 FEV1 변화량이 12% 이상(FEV1이 낮은 경우 200mL 이상)을 만족하여 천식으로 확진된 환자들이었고, 알레르기 피부 반응 검사와 혈청 항원 특이 항체 역가 측정이 동시에 시행되었다. 평균 연령

은 12세에서 79세 이었고(중간 연령 48세), 남자 131명, 여자 102명이었다. 대상을 10세 간격으로 10대군에서 70대군까지 7개군으로 분리하여 연령군 증가에 따른 변화 양상을 관찰하였고, 관찰된 변화 양상의 차이 여부를 알기 위하여 10세에서 30세 미만, 30세 이상 50세 미만, 50세 이상의 세 군으로 나누어 각 군별의 피부 반응 검사의 양성률과 혈청 특이 항체 양성률의 유의성을 여부를 조사하였다. 전체 환자를 세 군으로 나눈 상태에서 혈청 특이 항체의 양성 여부에 따라 관찰된 피부 반응 양성률을 조사 한 후, 두 가지 검사의 양성률 사이의 일치율을 조사하였다. 혈청 특이 항체 양성자에 한하여 세 군에서의 평균 양성 지수의 차이를 관찰하였다.

1. 알레르기 피부 반응 검사

알레르기 피부 반응 검사는 비교적 흔한 흡입 항원 55종에 대하여 Bencard사의 시약으로 단자검사로 시행하였다. 단자 후 15분 후에 관찰된 팽진의 장경과 단경의 합을 2로 나눈 값을 평균 팽진 직경으로 하여, 팽진의 평균 직경값이 양성 대조 요소인 히스타민(1mg/mL)에 대한 팽진의 평균 직경 값과 같거나 큰 경우에 한하여 양성으로 판정하였다.

2. 혈청 항원 특이 IgE 측정

Bio Whittaker사 시약을 이용하여 FAST(Fluorescence Allergosorbent Test)로 측정하였다. 항원은 북미 집먼지진드기와 유럽 집먼지진드기를 이용하였다. 결과는 측정된 절대값을 1+ ~ 4+ 까지로 표현하였고, 이중 2+ 이상 값만을 양성으로 정의하였다. 단, 양성자에 한하여 조사한 평균 양성 지수에서는 양성자를 1+ 이상으로 정의하였다.

3. 통계 분석

SPSS사의 통계 package(version 9.0)

를 이용하였다. 비연속 변수의 검증은 Chi-Square test를 이용하여 분석하였고, 일치율은 Cohen's Kappa value를 확인하였다. 연속 변수의 비교는 Mann-Whitney test를 이용하였다.

결 과

1. 연령군 변화에 따른 히스타민과 집먼지 진드기 항원에 대한 피부 반응(양성률 및 크기의 변화 양상)

히스타민에 대한 팽진의 평균 직경은 10대부터 70대까지 연령군의 차이에 따른 유의한 변화는 관찰되지 않았다. 북미 진드기 및 유럽 진드기 항원에 대한 팽진의 크기는 40대 이후부터 감소하여 70대에 크게 감소하였다(Fig. 1). 각 연령군별 피부 반응 양성률과 혈청 특이 항체 양성률은 북미 진드기와 유럽진드기 모두에서 연령군이 증가됨에 따라 함께 감소되었다(Table 1, Fig. 2).

2. 연령군 별 알레르기 피부 반응 양성률과 혈청 특이 항체 양성률 사이의 관련성

전체 환자를 30대 미만, 30-40대, 50대 이상의 세 군으로 나누어, 각 군내에서 피부반응 양성률과 특이 항체 양성률 사이의 유의성을 조

사한 결과, 세 군 모두에서 북미 진드기와 유럽 진드기 모두의 특이 항체 양성 여부와 피부반응 양성 여부 사이에서 유의한 차이가 관찰되며 두

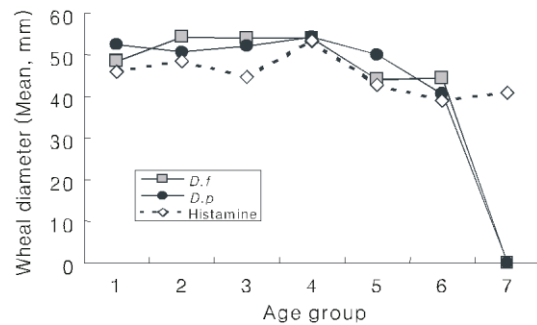


Fig. 1. Changes of mean diameter of wheal size by histamine and 2 common antigens according to subject's age group

D.f : *D. farinae*

D.p : *D. pteronyssinus*

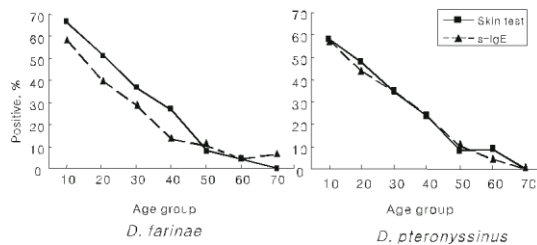


Fig. 2. Changes of positive rate of skin test and serum specific IgE according to subject's age group

Table 1. Changes of positive rate of skin test and serum specific IgE according to subject's age group

Age (yr)	<i>D. farinae</i>		<i>D. pteronyssinus</i>	
	Skin test	s-IgE	Skin test	s-IgE
age<10	66.7 (8)	58.3 (7)	58.3 (7)	58.3 (7)
10≤age<20	52.0 (13)	40.0 (10)	48.0 (12)	44.0 (11)
20≤age<30	36.7 (18)	28.6 (14)	34.7 (17)	34.7 (17)
30≤age<40	16.3 (10)	13.2 (5)	23.7 (9)	23.7 (9)
50≤age<60	8.2 (4)	10.2 (5)	8.2 (4)	10.2 (5)
60≤age<70	4.4 (2)	4.4 (2)	8.9 (4)	4.4 (2)
age≥70	0 (0)	6.3 (1)	0 (0)	0 (0)
Sum	23.5 (55)	18.8 (44)	22.6 (53)	21.8 (51)

Positive % (positive number)

s-IgE : serum specific IgE

N : number of patients

검사의 양성률이 연령군 증가에 함께 따라 감소되는 양상을 보였다(Fig. 3). 즉, 30대 미만 군에서 특이 항체 양성률과 피부반응 양성률 사이에 유의한 차이로 보였고, 이러한 유의성은 이 보다 고 연령군에서도 유지되며 두 가지 검사의 양성률이 감소되었다.

3. 연령군 별 알레르기 피부 반응 양성률과 혈청 특이 항체 양성률 사이의 일치율

전체 환자를 세 군으로 나눈 상태에서, 혈청 특이 항체의 양성 여부에 따라 관찰된 피부 반응 양성률을 조사한 후 두 가지 검사의 양성률 사이의 일치율을 조사한 결과는 Table 2와 같다. 두 가지 검사 결과의 일치율은 90% 이상으로 의미 있게 높았고, 다른 군에서도 역시 의미 있는 일치율을 보였다.

4. 연령군 별 혈청 특이 항체 양성자의 평균 양성 지수 비교

혈청 특이 항체 양성자에 한하여 조사된 연령군 별 평균 양성 지수는, 북미 진드기와 유럽 진드기 모두에서 30대 미만과 30-40대 군에서는 평균 2+ 이상인 반면에 50대 이상 군에서는 2+ 미만으로 50대 이상 군에서의 양성 지수가 다른 군에 비하여 의미 있게 낮았다(Fig. 4).

고 찰

연령의 증가가 면역체계의 변화를 야기한다는

사실은 감염에 대한 감수성 증가나 자가 면역 질환의 증가에서 알 수 있다.¹⁶⁻¹⁷⁾ 이러한 연령 변화에 따른 면역 체계 변화는 면역 글로블린의 양적 변화보다는 질적 변화로 알려져 있다.¹⁸⁻²⁰⁾ 또한 연령 증가에 따라 총 IgE 수준도 감소한다.¹⁴⁾

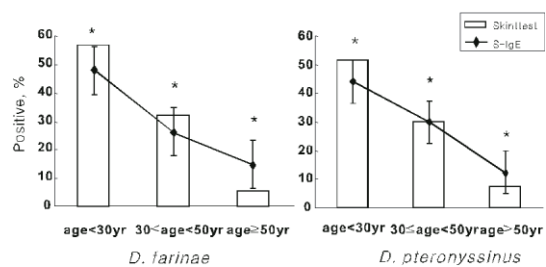


Fig. 3. Changes of positive rates in 3 different age group.
*: $P < 0.001$: compared with positive % of skin test to that of s-IgE, by Chi-Square test

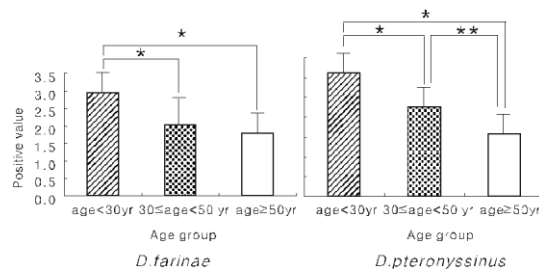


Fig. 4. Comparison of specific IgE level in positive specific IgE subjects. Positive specific IgE subjects : specific IgE value $\geq +1$.
* : $P < 0.01$
** : $P < 0.05$

Table 2. Agreement rates in 3 different age groups.

Age (yr)	Antigen	Agreement rate(%)	Kappa	P value
age<30	<i>D. f</i>	78.3	0.572	<0.001
	<i>D. p</i>	81.0	0.622	<0.001
30≤age<50	<i>D. f</i>	79.3	0.477	<0.001
	<i>D. p</i>	81.6	0.561	<0.001
age≥50	<i>D. f</i>	92.7	0.391	<0.001
	<i>D. p</i>	91.8	0.356	<0.001

D.f : *D. farinae*

D.p : *D. pteronyssinus*

총 IgE 및 특이 IgE 수준, 호산구 수 등과 히스타민에 대한 피부반응 사이에 유의한 상관성이 있다.^{2,13,21-23)} 연령 변화에 따른 피부반응검사 결과는 다양하게 나타난다. 정상인에서 팽진의 크기는 대체로 10-24세를 전후하여 최고 반응을 보이고 이 후부터 서서히 감소하다가 50대 연령 이후부터 급격한 감소를 보이기도 하고,^{11,24-25)} 20대에 최고 반응을 보이고 이 후부터 급격한 감소를 보이기도 한다.^{12,21)} 1세 이후부터 증가하기 시작하여 20대에서 50대까지 큰 차이가 없다가 50대 이후부터 급격히 감소한다는 보고도 있다.²⁶⁻²⁸⁾ 연령증가에 따른 피부반응감소 양상은 20대 이후에서 연령증가와 함께 급격히 감소하는 양상을 보이며,^{13,21)} 본 연구에서는 10대 이후부터 빠르게 감소하는 양상을 보였다.

이러한 피부반응 변화는 히스타민에 대한 반응으로 설명되고 있다. 천식이 아닌 정상인이 대상으로, 이러한 반응이 히스타민에 대한 용량의존성 경향을 보이고 있으며, 27mg/mL의 고농도의 히스타민에 대한 반응에서 연령별 팽진 크기와의 유의한 차이를 관찰하였으나, 통상적인 1mg/mL에서의 반응의 연령별 유의성은 보이지 않았고, 아토피와 비아토피간에 차이도 없었다는 보고도 있으나,²⁷⁾ 대체로 히스타민에 대한 반응은 20대에서 50대의 연령군에서는 연령에 따라 큰 차이를 보이지는 않으며^{11,25)} 본 연구에서도 같은 결과가 관찰되었다.

혈청 총 IgE와 피부반응도는 연령증가에 상관성을 보이며 감소된다.^{11,21)} 우리는 총 IgE 수준의 변화보다는 특이 IgE 수준 변화를 보았고 그 결과 연령증가에 따른 의미 있는 감소가 관찰되었다. 혈청 특이 IgE의 양성자들에서, 연령 변화에 따라 피부반응검사 양성 여부의 변화가 특이 IgE의 변화 양상과 일치하는 점은 혈청 IgE 수준 저하가 피부 반응 검사의 양성률 감소를 나타내는 간접적인 증거가 될 수 있다.

본 연구에서는 동일 환자가 아닌 여러 환자들

을 연령군별로 분류하여 두 가지 검사 결과와의 상관성을 관찰하였기 때문에 각 개인 환자의 변화 요소를 개별적으로 고려할 수는 없었다. 만약 동일한 환자들의 상당기간 차이를 둔 피부반응 검사 결과와 혈청 특이 IgE의 변화를 관찰한다면 좀 더 확실한 근거를 제시할 수는 있겠다.

따라서 단지 연령별로의 특이항체 유무와 동일항원에 대한 피부반응 여부 사이의 통계학적인 관련성만을 조사한 결과만으로는, 이러한 결과가 정상인에게서 보였던 연령증가에 따른 피부반응의 감소에 기인한 것인지 항체 형성 저하에 의한 것인지 여부를 단정적으로 추정할 수는 없었으나, 두 가지 검사결과가 나이 증가에 따라 같은 양상을 보이는 현상을 설명하는 근거로서 혈청 항체 형성 저하의 가능성도 있을 것으로 사료된다.

결론

연령 증가에 따른 피부반응검사의 양성률 감소는 피부반응도 자체의 감소 외에 특이 IgE 생성 감소도 하나의 원인이 될 수 있다고 생각된다.

참고문헌

- 1) Nahm DH, Park HS, Kang SS, Hong CS. Seasonal variation of skin reactivity and specific IgE antibody to house dust mite. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;78:589-93
- 2) Brand PL, Kerstjens HA, Jansen HM, Kauffman HF, de Monchy JG. Interpretation of skin tests to house dust mite and relationship to other allergy parameters in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch CNSLD Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:560-70
- 3) 김철우, 이재훈, 정혜원, 최소래, 정준원, 박중원 등. 기관지천식 환자에서 흡입성 알레르겐에 대한 피부반응도의 변화양상. 천식 및 알레르기

- 2001;21:205-25
- 4) Popp W, Zwick H, Steyrer K, Rauscher H, Wanke T. Sensitization to aeroallergens depends on environmental factors. *Allergy* 1989;44:572-85
- 5) Nahm DH, Park HS, Kim CW, Park JW, Hong CS. Seasonal variation of IgG subclass antibodies to house dust mite in sera from mite-sensitive asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:411-5
- 6) Heide S, Monchy JGR, Varies K, Bruggink TM, Kauffman HF. Seasonal variation in airway hyperresponsiveness and natural exposure to house dust mite allergens in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:470-5
- 7) Moller C, Elsayed S. Seasonal variation of the conjunctival provocation test total and specific IgE in children with birch pollen allergy. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1990;92:306-8
- 8) Loeffler JA, Cawley LP, Moeder M. Serum IgE levels: correlation with skin-test sensitivity. *Ann Allergy* 1973;31:331-6
- 9) Norman PS, Lichtenstein LM, Ishizaka K. Diagnostic tests in ragweed hay fever. *J Allergy Clin Immunol* 1973;52:210-24
- 10) Hong CS, Kim CW, Park JW. Factors influencing immediate responses to intradermal allergen administration in patients with respiratory allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:360-2
- 11) Barbee RA, Brown WG, Kaltenborn W, Halonen M. Allergen skin test reactivity in a community population sample: correlation with age, histamine skin reactions, and total serum immunoglobulin E. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:15-9
- 12) Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterstrom O. Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy* 1987;42:117-25
- 13) Peter JG, Paul CT, Mary GK. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: Results from the second National health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:669-79
- 14) Gilchres BA, Stoff JS, Soter NA. Chronologic aging alters the response to ultraviolet induced inflammation in human skin. *J Invest Dermatol* 1982;79:11-5
- 15) Barbee RA, Halonen M, Levbowits M. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J Allergy Clin Immunol* 1981;68:106-11
- 16) Castle SC. Clinical relevance of age-related immune dysfunction. *Clin Infect Dis* 2000;31:578-85
- 17) Louria DB, Sen P, Shere CB, Farrer WE. Infections in older patients: a systemic clinical approach. *Geriatrics* 1993;48:28-34
- 18) Ginaldi L, De Martinis M, D'Ostilio A, Marini L, Loreto MF, Corsi MP et al. The immune system in the elderly: I. Specific humoral immunity. *Immunol Res* 1999;20:101-8
- 19) LeMaout J, Szabo P, Weksler ME. Effect of age on humoral immunity, selection of the B-cell repertoire and B-cell development. *Immunol Rev* 1997;160:115-126
- 20) Bryl E, Gazda M, Foerster J, Witkowski JM. Age-related increase of frequency of a new, phenotypically distinct subpopulation of human peripheral blood T cells expressing lowered levels of CD4. *Blood* 2001;15:1100-7
- 21) Halonen M, Robert A, Barbee RA, Michael D, Lebowitz MD, Benjamin B. An epidemiologic study of the interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin-test reactivity, and eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 1982;69:221-8
- 22) De Lovinfosse S, Charpin D, Dornelas A. Can mite-specific IgE be used as a surrogate for mite exposure? *Allergy* 1994;49:64-6
- 23) Saha GK. Relationship between *Dermatophagoides*

- des mite density and specific immune response in asthmatic patients. *Ann Allergy* 1994;73:429-33
- 24) Robert AB, Walter K, Michael DL, Benjamin B. Longitudinal changes in allergen skin test reactivity in a community population sample. *J Allergy Clin Immunol* 1987;79:16-24
- 25) Hendric DJ, Davies RJ, D'souza MF. An analysis of skin prick test reactions in 656 asthmatic patients. *Thorax* 1975;30:2-8
- 26) Mousquet J, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51
- 27) Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6
- 28) enardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-51