

두가지 깔따구에 감작된 기관지천식환자에서 천식유발시험 결과 및 이에 대한 특이항체 측정

국립의료원 흉부내과¹⁾, 내과²⁾

조영수¹⁾ · 이명선¹⁾ · 박해심²⁾

서 론

재료 및 방법

1950년 나일강유역 북부수단에서 깔따구에 의한 기관지 천식이 보고된 이래¹⁾, 북부 아프리카^{2,3)}, 독일⁴⁾, 스웨덴⁵⁾, 미국⁶⁾, 영국⁷⁾, 일본⁸⁾ 등지에서도 IgE 매개반응에 의한 알레르기성 비염 및 기관지 천식 환자의 발생에 대한 보고가 있어 왔다. Ito 등⁸⁾에 의하면 일본 동경지역 성인 천식환자의 38%가 피부단자시험상 깔따구에 양성반응을 보여 집먼지진드기에 이어 두번째로 중요한 항원으로 보고하고 있으며, Kimura 등⁹⁾은 면역효소억제법으로 집먼지, 흙, 공기중에서 항원을 측정한 결과 집먼지진드기가 주된 실내 알레르겐이면 깔따구는 주된 실외 알레르겐이라 설명하고 있다. 국내에서는 박 등¹⁰⁾이 두가지 깔따구(*Chironomus plumosus* : 이하 CP라 약함, *Tokunagayusurika akamusi* : 이하 TA라 약함)에 의한 기관지천식 환자를 보고하였으며, 김과 박¹¹⁾은 호흡기 알레르기 환자들에서 CP와 TA 추출액으로 피부단자시험을 시행하여 각각 20.4%, 20.6%의 양성율을 관찰하면서 우리나라에서의 깔따구 항원의 중요성을 보고하였다.

이에 저자들은 CP와 TA에 감작된 기관지 천식 환자들에서 이들의 병인기전 및 임상적 특성을 관찰하고자 다음과 같은 연구를 시행하였다.

1. 연구재료

1) 대상 환자

1990년 9월부터 1992년 9월까지 국립의료원 알레르기 클리닉을 내원하여 기관지천식으로 진단된 환자들중 피부단자시험상 CP와 TA에 양성반응을 나타내어 CP와 TA에 대한 천식유발시험을 시행했던 29명의 환자들을 대상으로 하였다.

2) 깔따구 항원

일본의 Murakami 교수로부터 받은 CP, TA, *Chironomus yoshimatsui*(이하 CY라 약함)등의 냉동 건조 추출물을 50% glycerin이 포함된 modified Coca용액으로 1 : 40 W/V 농도로 희석하여 피부단자시험에 사용하였으며, 천식유발시험은 상기 추출물을 PBS(phosphate buffer saline)로 1 : 100 W/V 농도로 희석하여 사용하였다. 면역효소법 시행시에는 carbonate buffer에 녹여 시행하였다.

2. 피부 단자 시험

여러가지 흡입 항원(Bencard Allergy Unit, Brentford, Middlesex, England)들과 함께 CP, TA, CY에 대해 동시에 시행하였으며, 대조군으로 1% histamine에 대한 피부단자시험을 동시에 시행하였으며,

15분후의 팽진(wheel)의 크기를 측정하여 그 면적의 비를 A/H(Allergen/Histamine)비로 나타내었다.

3. 갈따구 항원에 대한 천식유발시험

검사전 24시간동안 기관지 확장제 등의 약물투여를 중단하였으며, 박 등¹⁰⁾이 보고한 방법에 따라 시행하였다. 폐기능 측정은 Microspiro HI-298 (Chest, Japan)을 이용하였고, 기본 폐기능검사를 실시하여 FEV₁이 1500ml 이상인 경우에 유발시험을 실시하였다. 페놀화된 생리식염수(phenolized saline)를 Devilbiss 646 분무기(Dev Co., Tlbiss Somerset, Penn.)를 통해 상시호흡량으로 2분간 흡입한 10분후에 폐기능을 측정하여 이를 기저치로 삼았고, CP나 TA 항원중 한가지로 동일방법으로 흡입후 일정한 시간간격으로 폐기능 검사를 실시하였다. 또한 피부단자시험과 IgE-RAST상 양성반응을 보인 흡입항원에 대해서도 천식유발시험을 실시하였다. 양성반응은 FEV₁치가 기저치에 비해 20%이상 감소한 경우로 정하였다

4. 갈따구에 대한 특이-IgE, IgG₁, IgG₄ 항체 측정

특이-IgG 항체는 예비실험에서 결정된 적정 항원농도의 CP(10 ug/ml), TA(10 ug/ml)를 carbonate buffer(PH 9.6)에 녹여 1 well당 100ul씩 ELISA plate (Dynatech)에 4℃에서 24시간 작용시켰다. 0.05% Tween이 포함된 phosphate buffered saline(PBS-T)으로 3회 세척후 10% 신생우 혈청(newborn calf serum)을 250 ul씩 넣어 1시간 작용시켜 불필요한 단백질 결합을 차단시켰다. 여기에 각 환자의 혈청을 100ul씩 넣고 실온에서 2시간 작용시켰다. 이를 PBS-T로 3회 세척후 biotin이 부착된 anti-human IgE 항체(Sigma Chemical Co., USA) 1 : 1000 W/V 희석액을 100 ul씩 넣고 2시간 반응시켰다. PBS-T로 다시 3회 세척후 streptavidin-peroxidase (Sigma Chemical Co., USA) 1 : 1000 W/V 희석액을 100 ul씩 넣고 30분간 실온에서 작용시킨 후 다시 PBS-T로 3회 세척했다. 여기에 발색물질로 H₂O₂를 넣은 ABTS(2,2'-azodo-ethylbenzthiazoline sulfonic acid in citrate phosphate buffer : Sigma Chemical

Co., USA)를 100 ul씩 넣고 10분간 작용시킨 후 2 N sodium azide(NaN₃)용액으로 반응을 차단시킨 후, 410nm에서 흡광도를 측정하였다. 특이-IgG₁, IgG₄ 항체도 같은 방법으로 측정하였으며, IgG₁ 항체의 경우는 환자의 혈청에 10% 신생우 혈청을 넣어 1 : 10 W/V으로 희석하여 사용하였다.

양성반응에 대한 cut off value는 피부반응검사상 CP와 TA에 대해 감각되지 않은 환자 30명의 혈청에서 항체를 동시에 면역효소법으로 측정하여, 이들의 평균흡광도에 2배의 표준편차를 더하여 구하였다. CP의 특이-IgE 항체의 경우는 0.06, 특이-IgG₄ 항체는 0.072, TA의 특이-IgE 항체는 0.074, 특이-IgG₄항체는 0.06으로 정하였다.

결 과

1. 임상적 특성 및 천식유발시험 결과

Table 1과 같이 피부단자검사상 갈따구에 양성반응을 나타낸 환자 29명(남자 22명, 여자 7명)중에서 CP나 TA 천식유발시험결과 양성반응이 25예(CP 8명, TA 7명), 음성반응이 14예였다. 기관지천식 이외에 10명에서 비염을 동반하였고 결막염을 동반한 환자도 5명 있었다.

천식유발시험상 CP에 양성인 경우가 8예였으며, 이중에서 조기반응이 4예, 후기단독반응이 3예, 이중천식반응이 1예였고, TA에 양성인 7예중 조기반응이 5예, 후기단독반응이 1예, 이중천식반응이 1예였다.

이들의 거주지는 8명이 서울이었고 서울이 아닌 7명중에서 2명은 거주지 근처에 강이나 호수가 있었다. 천식증상의 계절적 변화를 보면, 통년성이 6예(40%), 겨울에 악화되는 경우가 3예(20%), 여름과 가을에 심해지는 경우가 6예(40%)로 특이한 추이를 관찰할 수 없었다.

천식유발시험으로 확진된 환자들 중 다른 흡입항원에 동시에 감각된 예가 8명(53%)이었는데, 이중 집먼지진드기가 가장 흔한 항원이었으며, 다른 항원에는 음성이면서 갈따구에만 단독으로 감각된 예가 7명(47%)이었다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of asthmatic patients sensitized to CP or TA

Patients	Age/Sex	Diagnosis	Bronchoprovocation test(CP or TA threshold)	Habitat	Seasonal variation	Methacholine PC ₂₀ (mg/ml)
KM	22/M	B+R+E	Late only(1 : 100 w/v CP)	Kangreung	Perennial	1.25
KJ	42/M	B+R	Early(1 : 100 w/v CP)	Seoul	Winter	1.5
PK	20/M	B+R	Late only(1 : 100 w/v CP)	Seoul	Autumn	13.0
KSi	20/M	B+R+C+D+E	Early(1 : 100 w/v CP)	Danyang(+)	Perennial	3.6
LY	20/M	B+R+C+D	Early(1 : 100 w/v CP)	Seoul	Spring, autumn	6.5
HS	34/M	B+R+C+U	Early(1 : 100 w/v CP)	Seoul	Perennial	1.0
CS	23/F	B	Late only(1 : 100 w/v CP)	Munkung	Perennial	0.95
HJ	41/M	B+R+U	Dual(1 : 100 w/v CP)	Cheulwon	Summer	4.2
HH	56/M	B	Early(1 : 100 w/v TA)	Asan	Summer, autumn	13.8
KSe	40/M	B+D	Dual(1 : 100 w/v TA)	Seoul	Winter	4.8
LH	27/M	B+R	Early(1 : 100 w/v TA)	Seoul	Perennial	8.0
RH	42/M	B	Early(1 : 500 w/v TA)	Seoul	Winter	0.41
GJ	16/M	B	Early(1 : 100 w/v TA)	Asan(+)	Summer	0.28
JS	35/F	B+R+C	Early(1 : 100 w/v TA)	Seoul	Autumn	4.6
KH	22/M	B+R+C	Late only(1 : 100 w/v TA)	Goyang	Perennial	2.5

Diagnosis : B-bronchial asthma, R-rhinitis, C-Conjunctivitis,

D-atopic dermatitis, U-urticaria, E-exercise induced asthma

CP : Chironomus plumosus M : male

TA : Tokunagayusurika akamusi F : female

(+) : A lake or river near their habitat

2. 피부 단자 시험

CP에 대한 피부단자시험 결과는 Table 3과 같이 CP에 대한 천식유발시험을 실시한 16명의 A/H비는 양성반응을 보인 8명에서는 1+가 2예, 2+가 4예, 3+가 1예, 4+가 1예였고, 음성반응을 보인 8명중 1예를 제외한 모두에서 1+이상의 양성반응을 나타내었다. KH 환자는 CY에 3+반응을 나타내어 CY로 천식유발시험을 시행하였다.

TA에 대한 피부단자시험 결과는 Table 4와 같이 TA에 대한 천식유발시험을 실시한 13명의 환자중 양성반응을 보인 7명에서는 1+가 2명, 2+가 2명, 4+가 3명이었고, 음성반응을 보인 6명 모두에서 1+이상의 반응을 나타내었다.

3. Chironomus plumosus와 Tokunagayusurika akamusi에 대한 특이-IgE 항체

Fig. 1과 같이 각 환자군에서 CP와 TA에 대한 특이-IgE 항체치는 cut-off value를 CP의 경우 0.06, TA의 경우 0.074로 결정했을때, 천식유발시험상 CP에 양성인 8명중 7예(88%), TA에 양성인 7명중 6예(86%)에서 각각 특이-IgE 항체가 검출되었으며, 천식유발시험상 음성인 환자들에서도 CP의 경우 8명중 3예(38%), TA의 경우 6명중 2예(33%)에서 특이-IgE 항체가 검출되었다.

4. Chironomus plumosus와 Tokunagayusurika akamusi에 대한 특이-IgG₄ 항체

Cut-off value를 CP의 경우 0.071, TA의 경우 0.06으로 결정하였을 때 천식유발시험상 양성군에서, CP의 경우는 8명중 2예(25%)에서, TA의 경우는 7명중 2예 (29%)에서 특이-IgG₄ 항체가 검출되었으며, 천식유발시험상 음성인 환자에서도 CP의 경

Table 2. The result of skin prick tests and bronchoprovocation tests to other allergens in asthmatic patients sensitized to CP and TA

Patients	Positive skin test and IgE-RAST	Positive BPT to other allergens
KM	Dfa, cockroach, CP/TA	—
KJ	Dfa, cockroach, CP/TA	Dfa
PK	CP/TA	—
KSi	Dfa, Dpt, CP/TA	Dfa
LY	Dfa, Dpt, CP/TA	Dfa
HS	CP/TA	—
CS	Dfa, Dpt, Dog hair, CP/TA	Dfa, Storage mite
HJ	Dfa	not done
HH	CP/TA	—
KSe	CP/TA	—
LH	Dfa, Dpt, CP/TA	Dfa, Cockroach
RH	CP/TA	—
GJ	CP/TA	—
JS	Dfa, Dpt, Cockroach, Cat hair, Rye grass, Orchard grass	Dfa, Rye grass, Orchard grass
KH	Dfa, Dpt, Dog hair, Mugwort Orchard, Timothy grass	Dfa, Ragweed, Bermuda grass Dfa, Ragweed, Bermuda grass

BPT : bronchoprovocation test

Dfa : Dermatophagoides farinae

Dpt : Dermatophagoides pteronyssinus

CP : Chironomus plumosus

TA : Tokunagayusurika akamusi

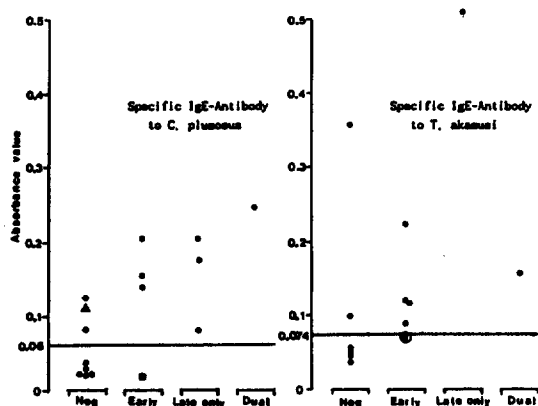


Fig. 1. The level of specific IgE antibodies to Chironomus plumosus(C. plumosus) and Tokunagayusurika akamusi(T. akamusi) by ELISA in various asthmatic responders.
▲ indicates one negative responder who had high specific IgE and IgG₄ antibody.

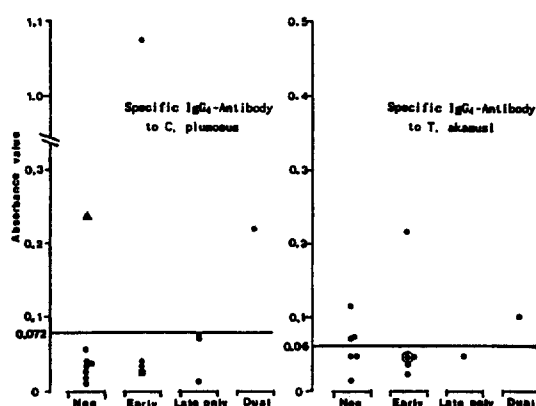


Fig. 2. The level of specific IgG₄ antibodies to Chironomus plumosus(C. plumosus) and Tokunagayusurika akamusi(T. akamusi) by ELISA in various asthmatic responders.

Table 3. The result of skin prick tests and specific antibodies to CP and TA in asthmatic patients challenged with CP

Patients	Skin Prick Test (A/H ratio)		BPT with CP	Specific Antibodies by ELISA					
	CP	TA		CP-IgE	CP-IgG ₁	CP-IgG ₄	TA-IgE	TA-IgG ₁	TA-IgG ₄
KM	2+	2+	Late only	0.174*	0.088	0.069	0.274*	ND	0.272*
KJ	1+	1+	Early	0.206*	0	0.040	0.188*	0.188	0.217*
PK	4+	2+	Late only	0.080*	0.045	0.012	0.053	ND	0.034
KSi	2+	3+	Early	0.155*	0.019	1.073*	0.353*	ND	0.131*
LY	2+	2+	Early	0.139*	0.055	0.034	0.124*	ND	0.046
HS	3+	1+	Early	0.017	0	0.024	0.049	0.749	0.131*
CS	2+	2+	Late only	0.203*	0.295	0.071	0.068	0.097	0.179*
HJ	1+	2+	Dual	0.121*	0.015	0.220*	ND	0.259	0.051
KS	2+	2+	Negative	0.127*	0.066	0.040	0.046	ND	ND
LH	3+	2+	Negative	0.081*	0.147	0.054	0.068	ND	0.044
KH*	0	0	Negative	0.017	0.048	0.016	0.033	0.260	0.283*
RK	2+	0	Negative	0.109*	0.154	0.236*	0.036	0.438	0.112*
JS	2+	2+	Negative	0.037	0.153	0.032	0.092*	0.114	0.238*
KY	2+	2+	Negative	0.020	0	0.009	ND	0.064	0.082*
SJ	2+	2+	Negative	0.020	0	0.026	0.070	0.252	0.148*
LY	1+	2+	Negative	0.029	0	0.037	ND	0.124	0.041

: A positive skin reaction(3+) to Chironomus yoshimatsui

Bronchoprovocation test to Chironomus yoshimatsui was negative

* : Positive responders to specific antibodies

Cut-off values(absorbance value) of specific antibodies are as follows :

CP-IgE : 0.06, CP-IgG₄ : 0.072, TA-IgE : 0.074, TA-IgG₄ : 0.06

ND : not done, BPT : Bronchoprovocation test

CP : Chironomus plumosus, TA : Tokunagayusurika akamusi

우 8명중 1예(15%), TA의 경우 6명중 3예(50%)에서 특이-IgG₄ 항체가 Fig. 2와 같이 검출되었다. 대부분 특이 IgE 항체가 증가되어 있는 경우에 IgG₄ 항체가 검출되었으나 Table 3의 HS와 CS환자, Table 4의 JO, KJ 환자에서는 특이 IgE 항체없이 특이 IgG₄ 항체가 검출되었다.

사이에서 CP와 TA 모두에서 특이-IgG₁ 항체는 뚜렷한 차이가 없었다. 그러나 TA 천식유발시험상 양성인 환자에서 특이-IgE, IgG₄ 항체는 음성인 반면 특이-IgG₁ 항체가 높게 나타난 예가 1예 있었다.

고 찰

5. Chironomus plumosus와 Tokunagayusurika akamusi 특이-IgG₁ 항체

Fig. 3과 같이 각 환자군에서 CP와 TA에 대한 특이-IgG₁ 항체는 천식유발시험상 양성군과 음성군

갈파구는 파리목, 갈파구과에 속하는 곤충으로 모기와 유사하나 물지않는 곤충(non-biting midge)으로 전 세계적으로 분포하고 있다. 그 유충은 연못, 강, 논, 하수구 등에서 자라며 성충은 무리지어

Table 4. The result of skin prick tests and specific antibodies to CP and TA in asthmatic patients challenged with TA

Patients	Skin Prick Test (A/H ratio)		BPT with TA	Specific Antibodies by ELISA					
	CP	TA		CP-IgE	CP-IgG ₁	CP-IgG ₄	TA-IgE	TA-IgG ₁	TA-IgG ₄
HH	1+	2+	Early	0.156*	0.176	0.006	0.223*	0.167	0.033
KSe	2+	1+	Dual	0.043	0.055	0.028	0.156*	0.973	0.099*
LH	0	1+	Early	0.026	0.013	0.035	0.120*	0.049	0.214*
RH	1+	2+	Early	0.074*	0.139	0.050	0.069	0.148	0.043
GJ	3+	4+	Early	0.096*	0.033	0.065	0.116*	0.054	0.045
JS	3+	4+	Early	0.054	0.028	0.033	0.079*	0.046	0.022
KH	3+	4+	Late only	0.018	0.033	0.020	0.508*	0.246	0.042
CS	2+	4+	Negative	0.266*	0.043	0.045	0.356*	0.115	0.042
CO	1+	2+	Negative	0.163*	0.133	0.031	0.097*	0.064	0.068*
JO	1+	1+	Negative	0.029	0.017	0.019	0.044	0.065	0.113*
LH	1+	2+	Negative	0.023	0.056	0.004	0.048	0.117	0.042
KJ	1+	3+	Negative	0.024	1.008	0.008	0.053	0.248	0.071*
KC	1+	1+	Negative	ND	0.152	0.012	0.034	0.388	0.013

: Positive responder to specific antibodies

Cut-off values(absorbance value) of specific antibodies are as follows :

IgE-CP : 0.06, IgG₄-CP : 0.072, IgE-TA : 0.074, IgG₄-TA : 0.06

ND : not done, BPT : Bronchoprovocation test

CP : Chironomus plumosus, TA : Tokunagayusurika akamusi

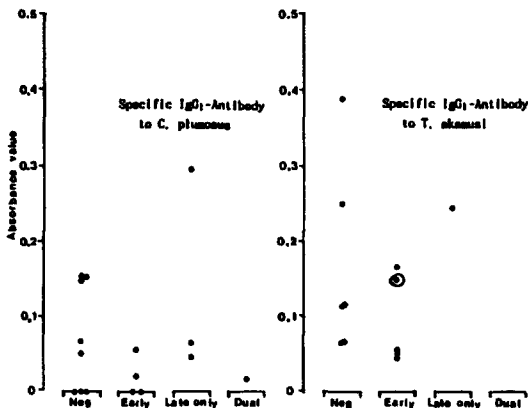


Fig. 3. The level of specific IgG₁ antibodies to Chironomus plumosus(C. plumosus) and Tokunagayusurika akamusi(T. akamusi) by ELISA in various asthmatic responders.
⊙ indicate one early responder who has high TA-specific IgG₁ antibody without specific IgE antibody.

날아다니며 생체(live body) 뿐만 아니라 사체(dead body)도 알레르겐으로 작용할 수도 있다. 주로 농촌지역에서 많이 발견되나 도시지역에서도 작은 강이나 하수구 등지에서 쉽게 발견할 수 있다. 본 연구에서도 대상환자중 8예가 서울에 거주했고 서울 이외의 지역에 거주하는 환자들중 2예에서만 거주지 근처에 강이나 호수에 있었다고 하였으나 서울의 한강, 농촌의 논등을 고려한다면 환자 모두에서 갈따구에 노출될 가능성이 있다고 여겨진다.

현재까지 알려진 갈따구는 약 1만여종으로 일본에서는 170여종이 보고되어 있고¹²⁾ 지역에 따라 갈따구의 종류에 다소 차이가 난다고 한다. 이중 일본에서는 Tokunagayusurika akamusi, Chironomus yoshimatsui, Chironomus plumosus, Polypedium kyotoense 등이 기관지천식을 주로 일으키며^{13,14)}, 한국에서는 이¹⁵⁾에 의하면 주로 여름, 가을철에 서울 대기중에 갈따구의 농도가 절정기를 이루며, 현재까지 39여종이 채집되었고, 전국적으로 C. fla-

viplumus, *C. kiensis*가 가장 흔히 발견되고 *C. plumosus*, *Polypedium* genus, *T. akamusi*도 많이 발견된다고 한다.

Freeman¹⁾과 Lewis²⁾에 의해 북부 수단 지역에서 갈따구(*Cladotanytarsus lewisi*)에 의한 기관지천식이 처음 보고되었고, 이 지역에서 갈따구에 대한 피부반응검사와 IgE 항체 측정에 대한 보고들이 있었다^{16,17)}. 그 이후 독일에서 갈따구 유충을 이용한 물고기 사료 제조 공장에서 직업성 노출에 의한 갈따구 과민 반응이 보고되었으며⁴⁾, 스웨덴⁵⁾, 미국⁶⁾, 영국⁷⁾ 등지에서도 IgE 매개반응에 의한 환자발생에 대한 보고가 있었다. 특히 우리나라와 환경이 유사한 일본에서 1986년 Mizukami 등¹⁸⁾에 의해 갈따구 흡입에 의한 기관지천식을 보고한 이래 많은 연구가 진행되었다.

Kino 등¹⁹⁾에 의하면 우리나라와 환경이 유사한 일본에서는 대기중에 10 um이하 크기의 갈따구 알레르겐이 연중 발견되며 여름(6~7월)과 가을(10월)에 두번의 절정기를 가진다고 보고하였다. 갈따구에 의한 증상은 알레르기성 비염과 기관지천식이 대부분이며, Adachi 등²⁰⁾에 의하면 이러한 증상은 계절적으로 여름에 심해진다고 하였으나 본 연구에서는 여름과 가을에 심해지는 예가 6명(40%)이었으며, 통년성인 경우도 6명으로 같은 수를 차지하였다. 다른 흡입항원에 동시에 감작된 예가 8명 있어 계절적 변화에 따른 천식발작의 정도를 정확히 판단할 수 없었지만 일반적으로 특이-IgE 항체가 갈따구 알레르겐 수의 계절적 변화에 따라 변화한다는 것을 관찰할 수 있으므로¹⁹⁾ 갈따구가 많이 발견되는 여름과 가을에 증상이 심해질 것으로 여겨진다.

갈따구의 알레르겐 성분은 혈색소(hemoglobin) 내에 포함되어 있다고 보고되어 있으며²¹⁾, 항원성은 갈따구 종(species)간에는 혈색소의 차이도 조금씩 다르고, 성장과정에 따라서도 변화한다고 한다. Matsuoka 등²²⁾은 갈따구의 항원성은 유충보다는 성충, 젊은 성충에 비해 성숙한 성충에게서, 특히 암컷 체부에 가장 많고, 알, 다음순으로 날개, 다리, 수컷 체부순으로 항원성이 감소된다고 하며, 이에 대한 설명으로 갈따구가 성장하면서 혈색소는 분

해되고 암컷체부, 알에 분자량이 500 KD 이상되는 분자량을 가진 어떤 물질(Vitellogenin)의 출혈에 의해 항원성이 강해지는것이 아닌가 하고 추측하고 있지만, Prelicz 등²³⁾은 갈따구의 혈색소는 유충뿐만 아니라 성충내에도 지속함을 밝혀 혈색소가 중요 알레르겐으로 작용할 것이라는 것을 뒷받침해 주고 있다. Mazur 등²⁴⁾은 *Chironomus thummi thummi* 혈색소(Chitin I)로 부터 분리한 component III/IV 91-101 peptide가 갈따구과(family)의 주된 공통 항원이라는 것을 밝혔다.

갈따구에 의한 기관지천식은 주로 IgE 매개반응이 보고되어 있는데 주로 피부반응검사⁸⁾나 특이 IgE 항체측정¹¹⁾, 히스타민 배출시험 등^{5,25)}을 통해 증명되었다. 또한 Yamashita 등²⁶⁾은 갈따구에 의한 기관지천식 환자에서 대조군보다 IgE 항체뿐만 아니라 IgG 항체도 증가되어 있다고 보고하여 이들의 병인기전에 IgG도 관여할 것이라는 가능성을 제시하였다. 박²⁷⁾의 보고에 의하면 CP에 의한 기관지천식 환자군과 대조군 모두에서 특이 IgG 아형이 관찰되었고, 소수의 환자에서 IgE 항체 없이도 IgG 항체가 발견되어 이들에서 IgG 매개반응이 관여할 가능성도 보고하였다. 본 연구에서는 특이-IgE 항체는 CP에 양성인 8명중 7예(88%)에서, TA에 양성인 7명중 6예(86%)에서 검출되어 이들에서 특이 IgE 매개반응에 의한 기관지 수축반응이 의심된다. 반면, 아토피성 기관지천식 환자들에서 특이 IgG 및 IgG 아형의 역할에 대해서는 아직 정확히 규명되어 있지 않다. 본 연구에서도 특이-IgG₄와 IgG₁ 항체는 CP, TA 모두에서 양성환자군 뿐만 아니라 음성환자군에서도 검출되었고, 또한 특이 IgE 항체 없이도 특이 IgG₁항체가 증가되어 있는 경우가 있어 특이 IgG 항체의 역할에 대해서는 추후관찰이 필요할 것이라 여겨진다.

갈따구에 감작된 환자들에서 피부반응검사와 RAST상 갈따구외에 다른 항원에도 동시에 양성인 경우가 많아 다른 항원과의 교차반응에 대해 많은 연구가 있었다. Yamashita 등²⁸⁾의 보고에 의하면 피부반응검사상 특히 집먼지진드기는 80%의 높은 동시 양성율을 보였으나, RAST 억제법으로 측정한 교차항원성은 갈따구와 집먼지진드기, 실크, 새우,

모기 사이에는 없었다. 갈따구간에는 어느 정도의 교차항원성이 존재하는데 김과 박¹¹⁾의 보고에도 CP와 TA간의 면역효소억제시험(ELISA inhibition test)을 시행한 결과 교차항원성이 의심되었다. Yamashita 등²⁸⁾은 CY와 TA사이에는 40%의 교차항원성을 보고하였고, Matsuoka 등¹⁴⁾은 성충 CY와 CP사이 항원성은 유사하나 성충 TA와 CP, TA와 CY사이에는 항원성이 다르다면서 이를 Chironomus와 Tokunagayusuika는 속(genus)이 다르므로 같은 종(species)내의 Chironomus 사이보다 교차항원성이 적을 것으로 설명하고 있다. Tee 등²⁹⁾은 갈따구간의 교차항원성은 갈따구의 혈색소내에 공통항원기(common antigen determinant)를 공유함으로써 가지게 된다고 보고하였다. 본 연구에서는 일본에서 흔한 갈따구 항원 세가지를 이용하였으나 갈따구간에 교차항원성이 존재하므로 이 항원을 우리나라 환자들에게 사용해도 무방하리라 여겨진다. 본 연구에서도 53%에서 다른 흡입항원에 동시에 감작되었고, 이 중 집먼지진드기가 가장 흔하였는데 이는 우리나라에서 가장 흔한 흡입성 항원인데 기인한 것으로 여겨진다. 또한 갈따구 항원에만 단독으로 감작된 환자도 15명중 7명(47%)이었으며, 이들은 과거에 내인성 천식으로 진단되었을 가능성을 가진 환자가 많은 것을 알 수 있었으며, 김과 박¹¹⁾의 보고도 비아토피성 천식으로 여겨진 환자중 상당수에서 CP와 TA-특이 IgE 항체가 검출됨으로써 향후 원인 알레르겐을 찾기 위한 알레르기 피부반응검사에 갈따구 항원을 반드시 포함시켜야 할 것으로 여겨진다.

요약 및 결론

저자들은 피부반응검사상 CP나 TA에 양성 반응을 나타낸 기관지천식환자 29명에서 CP나 TA에 대한 기관지유발시험을 시행한 후 이들의 임상적 특징을 살펴보았으며, 이들의 혈청에서 CP와 TA에 대한 특이-IgE, IgG₁, IgG₄ 항체를 면역효소법으로 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 피부단자검사상 갈따구에 양성반응을 나타낸

환자 29명(남자 22명, 여자 7명)에서 CP나 TA 천식유발검사상 양성반응이 15예, 음성반응이 14예였다.

2) 천식유발시험 CP에 양성인 경우가 8예였으며, 이중에서 조기반응이 4예, 후기단독반응이 3예, 이중천식반응이 1예였고, TA에 양성인 7예중 조기반응이 5예, 후기단독반응이 1예, 이중천식반응이 1예였다.

3) 천식유발시험으로 확진된 환자들중 다른 흡입항원에 동시에 감작된 예가 8명(53%)이었는데, 이중 집먼지진드기가 가장 흔한 항원이었으며, 다른 항원에는 음성이면서 갈따구에만 단독으로 양성인 예가 7예(47%)이었다.

4) 이들 환자들의 천식증상의 계절적 변화를 보면, 통년성이 6예, 겨울에 악화되는 경우가 3예, 여름과 가을에 심해지는 경우가 6예 있었다.

5) 천식유발시험상 CP에 양성인 8명중 7예, 음성인 4예에서, TA에 양성인 7명중 6예, 음성인 6명중 2예에서 CP나 TA에 대한 특이-IgE 항체가 검출되었다.

6) 특이-IgG₄ 항체는 천식유발시험상 CP에 양성인 환자 8명중 2명에서, TA에 양성인 환자 7명중 2명에서 검출되었고, 천식유발시험 음성인 환자들 중에서도 CP의 경우 8명중 1예에서, TA의 경우 6명중 3예에서 항체가 검출되었다.

7) CP와 TA에 대한 IgG₁ 항체는 천식유발검사상 양성군과 음성군사이에 뚜렷한 차이가 없었다.

8) TA 천식유발시험상 양성이면서 특이-IgE, IgG₄ 항체는 음성이고, 특이-IgG₁ 항체가 높게 나타난 예가 1예 있었다.

이상의 결과로 갈따구에 의한 기관지천식은 대부분 IgE 매개반응에 의한 것으로 사료되며, 일부에서는 다른 기전도 관여하리라 여겨진다. 환자중 7예(47%)에서 피부단자검사상 다른 흡입항원에는 음성반응을 나타내면서 갈따구에만 단독으로 양성반응을 나타내었으므로, 향후 기관지천식의 원인 항원을 찾는 피부단자시험에 갈따구 항원을 포함시켜야 될 것으로 사료된다.

— Abstract —

Specific Antibodies to Chironomus plumosus(CP) and Tokunagayusurika akamusi(TA) in Asthmatic Patients Sensitized to CP and/or TA

Young Soo Cho¹⁾, Myung Seon Rhee¹⁾,
Hae Sim Park²⁾

Department of Chest Medicine¹⁾, Department of Internal Medicine²⁾, National Medical Center, Seoul, Korea

Chironomidae(non-biting midge) is recently considered as one of the most common inhalant allergens in many countries. To evaluate the role of specific antibodies to the development of asthmatic symptoms in chironomid-sensitive asthmatic patients, we performed bronchoprovocation test(BPT) with CP or TA extracts and detected specific antibodies (IgE, IgG₁ and IgG₄) to CP and TA by ELISA method in 29 CP and/or TA-sensitive asthmatic patients. Eight of them showed positive responses in CP-BPT(4 early responders, 3 late only responders, 1 dual responder). Seven of them showed positive responses in TA-BPT (5 early responders, 1 late only responder, 1 dual responder). Eight of them(53%) showed concurrent positive responses to other inhalant allergens, of which Dermatophagoides farinae was the most prevalent. Seven of them(47%) showed all negative responses on skin prick test except two chironomidas. CP-specific IgE antibody was detected in seven(88%) of eight positive responders on CP-BPT and that of TA was detected in six(86%) of seven positive responders on TA-BPT. There was no significant difference in specific IgG₄ and IgG₁ antibodies among positive and nega-

tive responders on BPT. There was one positive responder on TA-BPT who showed high specific IgG₁ without specific IgE or IgG₄ antibody. These results suggest that CP and TA can induce IgE-mediate bronchoconstrictions in sensitized patients and they should be considered as those of the important inhalant allergens in asthmatic patients in this country.

REFERENCES

- 1) Freeman P : A species of Chironomid(Diptera) from Sudan suspected of causing asthma. Proc Royal Entomol Soc London(B) 19 : 58-59, 1950
- 2) Lewis DI : Chironomidae as a pest in the Northern Sudan. Acta Trop 13 : 142-158, 1956
- 3) Kay AB, Una Mscleon CM, Wilkinson AH, Gad EI Rab MO : The prevalence of asthma and rhinitis in a Sudanese community seasonally exposed to a potent airborne allergen (the green nimiti midge, Cladotanytarsus lewisi). J Allergy Clin Immunol 71 : 345-352, 1983
- 4) Baur X : Hamoglobine Von Chironomidae (Zuckmuiken) : bisher unbekannte, aggressive Inhalations-Antigene fur den Menschen. Klin Wochenschr 58 : 1163-1164, 1980
- 5) Erikson NE, Ryden B, Jonsson P : Hypersensitivity to larvae of chironomids(non-biting midges) : cross-sensitization with crustaceans. Allergy 44(5) : 305-315, 1989
- 6) Kagen SL, Yunginger JW, Johnson R : Lake fly allergy : incidence of chironomid sensitivity in an atopic population. J Allergy Clin Immunol 173 : 187, 1984(abstract)

- 7) Mcbugh SM, Credland PF, Tee RD, Cranston PS : Evidence of allergic hypersensitivity to chironomid midges in an English village community. Clin Allergy 18 : 275-285, 1988
- 8) Ito K, Miyamoto T, Shibuya T, Kaemei K, Mano K, Taniai T, Sasa M : Skin test and radioallergosorbent test with extracts of larval and adult midge of Tokunagayusurika akamusi (Diptera : Chironomidae) in asthmatic patients of the metropolitan area of Tokyo. Ann Allergy 57 : 199-204, 1986
- 9) Kimura Y, Matsuoka H, Ishii A : ELISA inhibition method in detection of mite and chironomid antigens in environmental samples of dust, soil and air. Allergy 45 : 167-173, 1990
- 10) 박해심 · 유남수 · 조동일 · 김재원 : 두가지 갈파구(Chironomidae)에 의한 기관지천식 2례. 알레르기 11(3) : 362-367, 1991
- 11) 김용재 · 박해심 : 호흡기 알레르기 환자들에서 두가지 갈파구에 대한 피부반응도 및 특이 IgE 항체 측정. 알레르기 2 : 412, 1992(초록)
- 12) Sasa M, Yamamoto Y : A check list of chironomidae recorded from Japan. Tpn J Sanit Zool 28 : 301-318, 1977
- 13) Igarashi T, Saeki Y, Matsuno M, Adachi Y, Murakami G, Suzuki Y, Okada T, Kumagai A, Sasa M : Widespread occurrence in Japan of the bronchial asthma induced by chironomid midges. Ann Allergy 55(III) : 375, 1985 (abstract)
- 14) Matsuoka H, Ishii A, Noono S : Detection of IgE antibodies to larvae and adults of chironomids by enzyme-linked immunosorbent assays. Allergy 43 : 425-529, 1988
- 15) 이한일 : 한국산 갈파구과(파리목)에 관한 연구 4 (1신종 및 한국 미기록 2종). 한국곤충학회지 19 : 207-214, 1989
- 16) Kay AB, Gad EI Rab MO, Stewart J, Erwa HH : Widespread IgE-mediated hypersensitivity in northern Sudan to the chironomid, Cladotanytarsus lewisi(green nimitti). Clin Exp Immunol 34 : 106-110, 1978
- 17) Gad EI, Rab MO, Kay AB : Widespread IgE-mediated hypersensitivity in the Sudan to the green nimitti midge Cladotanytarsus lewisi (Diptera : chironomidae) : Diagnosis by radioallergosorbent test(RAST). J Allergy Clin Immunol 66 : 190-197, 1980
- 18) Mizukami Y, Watanabe H, Igarashi T, Murakami G, Kawai K, Sasa M : A case of bronchial asthma induced by direct inhalation of a chironomid midge tanytarsus oyamai Sasa, 1979. Jap J Thor Dis 24 : 287-297, 1986
- 19) Kino T, Chihara J, Fukuda K, Sasaki Y, Shogaki Y, Oshima S : Allergy to insects in Japan III. J Allergy Clin Immunol 79 : 857-866, 1987
- 20) Adachi Y, Murakami G, Matsuno M, Kayahara M, Okada T, Igarashi T, Yoshizumi A : Nationalwide intradermal test with chironomid midge extract in asthmatic children in Japan. Jpn J Allergology 39(8) : 670-677, 1990
- 21) Baur X, Dewair M, Fruchmann G, Aschauer H, Pfletschinger J, Braunitzer G : Hypersensitivity to chironomids(non-biting midges) : localization of the antigenic determinant with certain polypeptide sequences of hemoglobins (erythrocrucorins) of Chironomid thummi thummi(Diptera). J Allergy Clin Immunol 68 : 66-76, 1982
- 22) Matsuoka H, Ishi A, Kimura Y, Noono S : Developmental changes of chironomid allergen during metamorphosis. Allergy 45 : 115-120, 1990
- 23) Prelicz H, Baur X, Dewair M, Ticky H, Kay AB, Tee RD, Cranston PS : Persistence of hemoglobin allergenicity and antigenicity during metamorphosis of chironomidae(Insecta : Diptera). Int Allergy appl Immunool 79 : 72-76, 1986

- 24) Mazur G, Baur X, Modrow S, Beker WM : A common epitope on major allergens from non-biting midges(chironomidae). *Molecular Immunolgy* 25 : 1005-1010, 1988
- 25) Yamashita N, Morita Y, Ito K, Miyamoto T, Shibuya T, Kamei K, Sasa M : Chironomidae as a cause of IgE-mediated histamine release in patients with asthma. *Ann Allergy* 63 : 154-158, 1989
- 26) Yamashita N, Ito K, Nakagawa T, Haida M, Okudaira H, Nakada S, Miyamoto T, Shibuya T, Kamei K, Sasa M : IgG and IgE antibodies to Chironomidae in asthmatic patients. *Clin Exp Immunol* 68 : 93-99, 1987
- 27) 박해심 : Chironomus Plumosus(CP)에 감작된 환자들에서 CP-특이 IgG 아형의 측정. *알레르기* 12 : 413, 1992(초록)
- 28) Yamashita N, Ito K, Miyamoto T, Mano K, Shibuya T, Kamei K, Sasa M : Allergenicity of chironimidae in asthmatic patients. *Ann Allergy* 63 : 423-426, 1989
- 29) Tee RD, Cromwell O, Cranton PS, Dewair M, Prelicz H, Baur X, Kay AB : Evidence for haemoglobins as common allergic determination in IgE-mediated hypersensitivity to chironomids(non-biting midge). *Clin Allergy* 14 : 117-127, 1985