

아토피피부염에서 SEB에 의한 말초혈액 단핵구와 CD4(+)/V β 17(+) 세포 증식 반응의 관련성

울산의대 서울중앙병원 소아과, 피부과*, 한림의대 춘천성심병원 소아과*,
성균관의대 강북삼성병원 소아과***

홍수종 · 김봉성** · 김정연*** · 최지호*

Association of the proliferation of CD4(+)/V β 17(+) cells and peripheral blood mononuclear cells in response to staphylococcal enterotoxin B(SEB) in atopic dermatitis

Soo-Jong Hong, Bong-Seong Kim*, Jeong-Yeon Shim** and Jee-Ho Choi***

*Department of Pediatrics and Dermatology***, Asan Medical Center,*

College of Medicine Ulsan University, Seoul,

Department of Pediatrics, Chunchon Sacred Heart Hospital, Hallym University, Chunchon,*

*Department of Pediatrics**, Kangbuk Samsung Hospital, SungKyunKwan University, Seoul, Korea*

Background and objective: Atopic dermatitis(AD) is a chronic inflammatory skin disease with a high incidence in early childhood. Staphylococcus aureus(SA) is found at high concentrations in over 90% of AD skin lesions compared with 5-37% of age-matched controls. SA isolates from AD subjects have a high prevalence(37-57%) of superantigen-producing strains. And staphylococcal enterotoxin B(SEB) has been shown to induce inflammatory reactions following application to intact skin of normal and atopic subjects. These findings suggest that SA toxin produced by SA may be linked with initiation or aggravation of AD, but the role of staphylococcal enterotoxin to the T cell in the pathogenesis of AD has not been determined clearly. This study was conducted to determine whether staphylococcal enterotoxin might have a role as a superantigen in the pathogenesis of AD.

Materials and Method: We investigated the proliferative responses of peripheral blood mononuclear cell(PBMC) from 8 patients with AD and 10 age-matched normal controls. We also assessed T cell markers and T cell receptor(TCR) V β chain expression by flow cytometry with and without SEB stimulation.

Results: PBMC from AD patients showed increased proliferation to SEB 100 pg/ml and 1000 pg/ml compared to controls. There were no differences of CD3(+), CD4(+), and CD8(+) cells after SEB stimulation between the two groups. And there were also no differences of TCR V β 2(+)

본 과제는 아산생명과학연구소(99-091) 연구비 지원에 의하여 이루어졌음.

통신저자: 울산의대 서울중앙병원 피부과 최지호

서울 송파구 풍납동 388-1 (☎ 138-040)

e-mail: sjhong@amc.seoul.kr

접수: 2001년 7월 19일, 통과: 2001년 9월 7일

and TCR V β 8(+) cells with and without SEB stimulation, but TCR V β 17(+) cells were increased after SEB stimulation not only in AD patients but also in controls compared to culture without SEB. The expressions of TCR V β 17 chain of CD3(+) and CD4(+) cells after SEB stimulation were increased in AD patients compared to controls. Furthermore, there was positive correlation between the enhanced PBMC proliferative responses to SEB and increased expressions of SEB reactive TCR V β 17(+)/CD4(+) cells in AD patients and controls.

Conclusion: These findings suggest that SEB is important in the pathogenesis of atopic dermatitis and also provide evidence that the increased use of certain TCR V β families is of functional significance. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 21: 948-57, 2001**)

Key words : Atopic dermatitis, Staphylococcal enterotoxin B, T cell receptor V β chain, V β 17(+) T cell, Proliferation

서 론

아토피피부염은 아주 가려운 만성 염증성 피부질환으로서¹⁾ 현재 유병률이 소아의 10-15% 정도로 알려져 있으나 유병률과 발병률이 점차 증가하고 있다^{2,3)}. 아토피피부염은 영유아 및 소아 초기에 흔히 발생하고, 환자의 80%에서 궁극적으로 소아 후기에 알레르기비염 또는 천식이 발병한다.

아토피피부염에서 포도상구균의 집락 형성은 이미 널리 인정되고 있으며 약 90% 이상의 환자에서 포도상구균 군주가 분리되지만 동일 연령 대조군에서는 5-37%에서 분리되며⁴⁾, 군집락 정도와 환자의 증상점수(SCORAD 점수)와 상관관계가 있다⁵⁾. 아토피피부염 환자에서 감염의 증상이 있는 피부병변 뿐만 아니라 중복감염이 없는 환자에서도 항균제와 국소 스테로이드 제제를 사용했을 경우에 증상이 호전된다⁶⁾. 특히 강력한 스테로이드제제만으로도 포도상구균을 제거할 수 있다는 결과로 미루어 포도상구균의 군집락에 어떤 면역학적인 요소가 기여한다는 것을 시사한다⁷⁾.

아토피피부염 환자에서 동정된 포도상구균의 37-57%가 초항원을 분비하는 균주이며, 아토피피부염 환자의 정상피부 또는 정상인의 피부에 staphylococcal enterotoxin B(SEB)를

도포하면 피부에 염증을 유발할 수 있고⁸⁾, 또한 TSST-1에 의해 야기되는 독성 쇼크 증후군을 앓았던 환자의 약 20%에서 새로이 아토피피부염이 발생하였다는 보고⁹⁾ 및 환자의 50%에서 초항원에 대한 IgE 항체를 발견할 수 있는 소견¹⁰⁾은 초항원이 아토피피부염을 유발하는 요인일 가능성을 시사한다.

최근 SCID 마우스 모델에서 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵구를 복강내와 진피내에 주입한 후, *Dermatophagoides pteronyssinus* 항원과 SEB를 함께 국소 도포하였을 때 표피와 진피층에 피부염이 유발되어, 이는 초항원에 의해 아토피피부염이 발생할 수 있음을 시사한다¹¹⁾.

초항원이 아토피피부염의 병태생리와 관련되어 있을 가능성으로 미루어 초항원에 대한 말초혈액 단핵구의 증식반응이 증가한다는 보고가 있으나¹²⁻¹⁴⁾, 이와 달리 증식반응에 차이가 없다는 보고¹⁵⁻¹⁷⁾도 있다. 초항원이 아토피피부염 환자에서 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 세포를 자극하는 것으로 미루어^{14,18-20)}, 초항원에 의한 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 세포의 다량 증식에 기인할 것으로 추정되지만 이러한 증식반응이 유도되는 기전에 대해서는 아직 밝혀져 있지 않다.

본 연구에서는 아토피피부염 환자와 정상인에서 SEB에 의한 말초혈액 단핵구의 증식반응이 차이가 있는지를 확인하고, SEB로 자극 후 유세포분석을 통하여 증식된 T 세포 분화를 확인하며, SEB에 의해 자극된 세포들이 어떤 특정 T 세포 수용체 V β 쇄를 표현하는지 확인하여 아토피피부염의 병태생리에 초항원인 SEB가 관여하는지 확인하고자 한다.

본 연구의 결과로서 아토피피부염 환자군에서 대조군에 비하여 SEB 자극에 의해 말초혈액 단핵구의 증식반응이 증가하고, 특히 SEB에 반응하는 CD4(+)/V β 17(+) 세포의 증식이 이와 관련이 있을 가능성을 제시하였다.

대상 및 방법

1) 대상군

Hanifin과 Rajka¹⁾의 진단기준에 합당한 아토피피부염 환자 8명과 아토피피부염의 병력이 없으며 성과 연령이 일치된 정상인 10명을 대상으로 하였다. 대상군의 중간 연령은 24년 4개월(범위 18년 2개월 - 30년 4개월)이었다. 대상군들은 검사 기간 전에 2개월 동안 아무런 약제를 투여하지 않은 상태에서 채혈을 시행하였다.

2) 말초혈액 단핵구의 분리

Heparine을 처리한 말초혈액으로부터 Ficoll-hypaque 중층원심법으로 단핵구를 분리하였다. 방법은 다음과 같다. 말초혈액과 phosphate buffer solution 각 4ml씩 혼합한 뒤 Ficoll-hypaque으로 1500rpm, 4℃, 20분간 원심분리하여 상층액을 분리한 후 단핵구만을 수확하여, phosphate buffer solution으로 세척한다. Cell pellet에 phosphate buffer solution을 더해 500 μ l 되게 하여 hemocytometer chamber에 10 μ l 추출하여 trypan blue로 염색하여 세포수를 계산하였다.

3) 말초혈액 단핵구의 증식능 측정

말초혈액에서 단핵구를 분리하여 AIMV 배지(Gibco, USA)에 1×10^7 /ml의 세포농도로 round bottom 6ml tube에서 37℃, 5% CO₂ 조건하에서 96시간 동안 배양하였다. 이때 SEB 농도는 각각 1, 10, 100, 1000 pg/ml 농도로 자극하였고, 대조배양에는 아무런 자극도 하지 않았다. 배양한 후 1×10^5 세포/200 μ l를 U bottom 96 well plate(Nunc, Denmark)에 넣고 ³H thymidine 1 μ Ci/well를 넣어 6시간 동안 배양한 후 β -counter로 측정하여 cpm(count per minute)으로 표시하였다.

4) SEB로 자극 후 말초혈액 단핵구의 유세포 분석

각각의 SEB 농도로 자극하여 배양한 세포를 원심시킨 후 phosphate buffer solution으로 2회 세척하고, 1 ml의 staining solution에 섞은 후 96 well round bottom plate에 100 μ l씩 넣은 후 형광염색을 시행하였다. 형광염색에 사용한 단클론 항체는 다음과 같다. Anti-CD3/FITC conjugated(Becton-Dickinson, USA), anti-CD4/PE conjugated(Becton-Dickinson, USA), anti-CD8/PerCP conjugated (Becton-Dickinson, USA), anti-TCR V β 2/FITC(ImmuneTech, USA), anti-TCR V β 8/FITC(ImmuneTech, USA), anti-TCR V β 17/FITC(ImmuneTech, USA)를 이용하여 직접 염색하였고, 3.7% formaldehyde로 고정된 뒤 세포를 FACScalibur(Becton Dickinson, USA)를 이용하여 CellQuest software (Becton Dickinson, USA)로 분석하였다.

5) 통계 분석 방법

통계는 PC-SPSS version 6.04를 이용하였다. 환자와 대조군 사이의 비교는 Wilcoxon rank sum test, SEB 자극 유무에 따른 비교는 Wilcoxon signed rank test를 이용하였고, 상관관계의 분석은 Pearson correlation coe-

efficient를 이용하였으며, 95% 신뢰도로 유의성을 판정하였다.

결 과

1) 말초혈액 단핵구의 증식능 비교

아토피피부염 환자와 정상대조군 사이에 SEB 자극에 의한 말초혈액 단핵구의 증식반응(평균 $\pm$ 표준오차)이 SEB 1 pg/ml과 10 pg/ml 농도에서는 차이가 없었으나, SEB 100 pg/ml에서는 환자군($215,553 \pm 19,993$ cpm)이 정상군($136,672 \pm 12,181$ cpm)보다 높았고($p < 0.01$), SEB 1000 pg/ml 농도에서 환자군($242,924 \pm 25,450$ cpm)이 정상군($142,913 \pm 15,371$ cpm)보다 높았으며($p < 0.01$), 세포증식반응은 SEB 용량에 따라 증가하는 양상을 관찰할 수 있었다(Fig. 1).

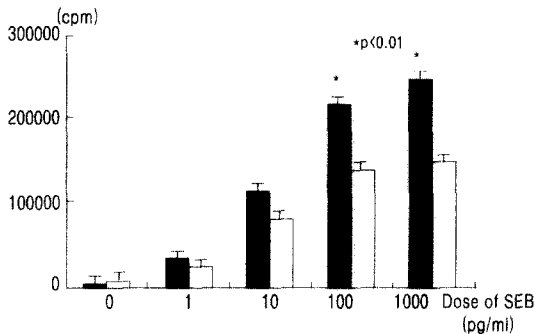


Fig. 1. The cellular proliferation in the stimulation of staphylococcal enterotoxin B(SEB) between the patients with atopic dermatitis(■) and normal controls(□). * $p < 0.01$ compared to normal controls

2) SEB로 자극 후 말초혈액 단핵구의 유세포 분석

각 군 5명을 대상으로 SEB로 자극 후 증식된 세포들을 확인하기 위하여 SEB로 배양하기 전과 SEB 없이 4일간 배양한 경우 및 SEB 100 pg/ml을 첨가하여 4일간 배양한 조건에서 CD3, CD4, CD8 단클론 항체를 이용하여 증식된 세포의 분획을 조사하였다. 양 군 사이에 CD3(+) 세포와 CD4(+)/CD3(+) 세포 및

CD8(+)/CD3(+) 세포는 차이가 없었으며 (data not shown), 각 군 내에서 SEB로 배양한 경우와 대조 배양한 경우 CD3(+) 세포와 CD4(+)/CD3(+) 세포 및 CD8(+)/CD3(+) 세포(data not shown)는 차이가 없었다($p > 0.05$, Fig. 2A, 2B).

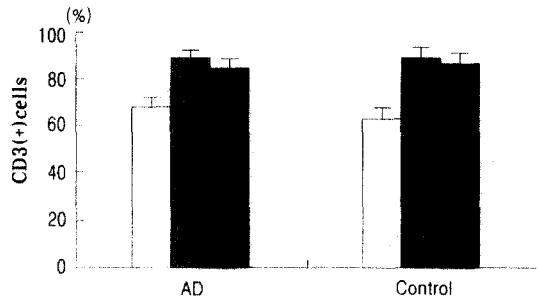


Fig. 2A. The proportions of CD3(+) cells before culture(□), after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the patients with atopic dermatitis(AD) and normal controls.

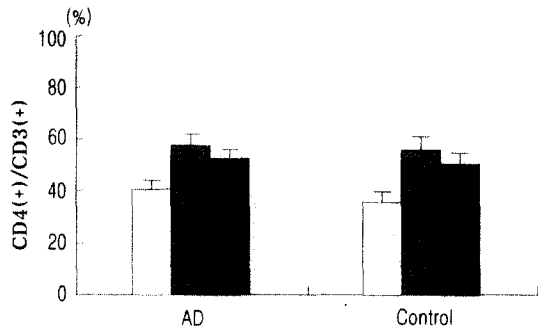


Fig. 2B. The proportions of CD4(+)/CD3(+) cells before culture(□), and after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the patients with atopic dermatitis (AD) and normal controls.

3) SEB 자극에 대한 특정 T 세포 수용체 Vβ2, Vβ8, Vβ17(+) 세포의 변화

SEB에 의해 자극된 세포들이 어떤 특정 T 세포 수용체 Vβ쇄를 표현하는지 확인하기 위하여 T 세포 수용체 Vβ2, Vβ8, Vβ17 단클론 항체를 이용하여 증식된 세포의 분획을 확인하였다. SEB로 자극하기전 양 군 사이에 CD3

(+)/V β 2(+) 세포와 CD4(+)/V β 2(+) 세포, CD3(+)/V β 8(+) 세포와 CD4(+)/V β 8(+) 세포, CD3(+)/V β 17(+) 세포와 CD4(+)/V β 17(+) 세포는 차이가 없었다.

각 군 내에서 SEB로 배양한 경우와 대조 배양한 경우 사이에 CD3(+)/V β 2(+) 세포와 CD4(+)/V β 2(+) 세포, CD3(+)/V β 8(+) 세포와 CD4(+)/V β 8(+) 세포는 차이가 없었다($p>0.05$, Fig. 3A, 3B, 4A, 4B). 그러나 환자군에서 CD3(+)/V β 17(+) 세포(평균 $\pm$ 표준오차)는 SEB로 자극하여 배양한 경우($15.57 \pm 1.05\%$)에 대조 배양한 경우($7.14 \pm 0.32\%$)보다 높았으며($p<0.05$, Fig. 3A), 대조군에서는 SEB로 자극하여 배양한 경우(10.48

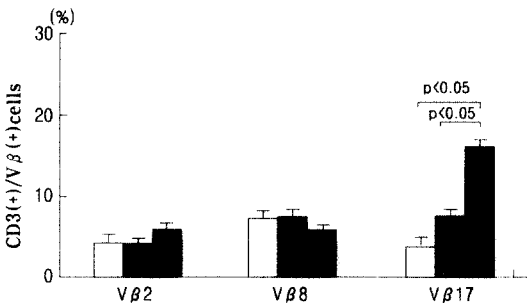


Fig. 3A. The proportions of CD3(+)/V β 2(+), CD3(+)/V β 8(+), and CD3(+)/V β 17(+) cells before culture(□), after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the patients with atopic dermatitis.

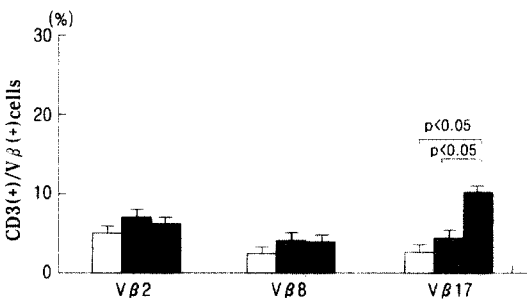


Fig. 3B. The proportions of CD3(+)/V β 2(+), CD3(+)/V β 8(+), and CD3(+)/V β 17(+) cells before culture(□), after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the normal controls.

$\pm 0.75\%$)에 대조 배양한 경우($4.78 \pm 0.31\%$)보다 의미있게 증가하였다($p<0.05$, Fig. 3B). CD4(+)/V β 17(+) 세포는 환자군에서 SEB로 자극하여 배양한 경우($15.30 \pm 0.85\%$)에 대조 배양한 경우($6.84 \pm 0.39\%$)보다 높았으며($p<0.05$, Fig. 4A), 대조군에서는 SEB로 자극하여 배양한 경우($7.25 \pm 0.44\%$)에 대조 배양한 경우($3.51 \pm 0.22\%$)보다 의미있게 증가하였다($p<0.05$, Fig. 4B).

환자군과 대조군에서 모두 SEB로 자극 후 CD3(+) 및 CD4(+) 세포 모두에서 V β 17(+) 세포가 대조배양보다는 증가하였지만, SEB로 자극 후 CD3(+)/V β 17(+) 세포와 CD4

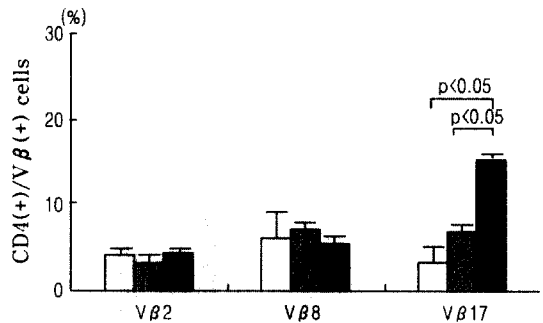


Fig. 4A. The proportions of CD4(+)/V β 2(+), CD4(+)/V β 8(+), and CD4(+)/V β 17(+) cells before culture(□), after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the patients with atopic dermatitis.

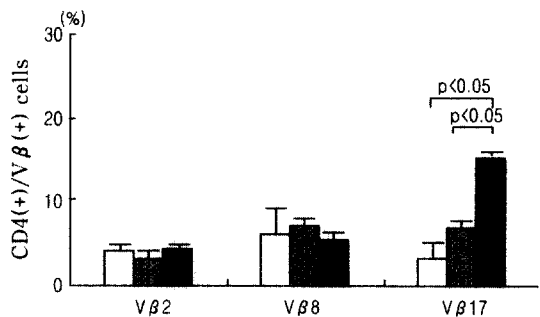


Fig. 4B. The proportions of CD4(+)/V β 2(+), CD4(+)/V β 8(+), CD4(+)/V β 17(+) cells before culture(□), after culture for 4 days without SEB(■), and after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml(■) in the normal controls.

(+)/V β 17(+) 세포가 환자군에서 대조군보다 의미있게 높았다($p < 0.01$, Fig. 5).

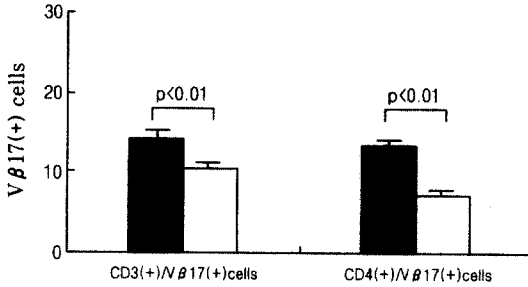


Fig. 5. The T cell receptor V β 17-chain expression of CD3(+) and CD4(+) cells after culture for 4 days with SEB 100 pg/ml in the patients with atopic dermatitis (■) and normal controls (□).

4) 세포증식반응과 CD4(+)/V β 17(+) 세포와의 상관관계

SEB 자극에 의한 세포증식반응과 SEB에 반응하는 특정 T 세포 수용체 V β 쇄를 표현하는 세포와의 관련성을 확인하기 위하여 상관관계를 조사한 결과 SEB 100pg/ml 농도로 자극한 후 세포증식 정도와 CD3(+)/V β 17(+) 세포와는 상관관계가 없었으나(data not shown, $r = 0.422$, $p = 0.22$), CD4(+)/V β 17(+) 세포와는 의미있는 상관관계를 보여($r = 0.683$, $p < 0.05$, Fig. 6) SEB 자극에 의한 세포증식에

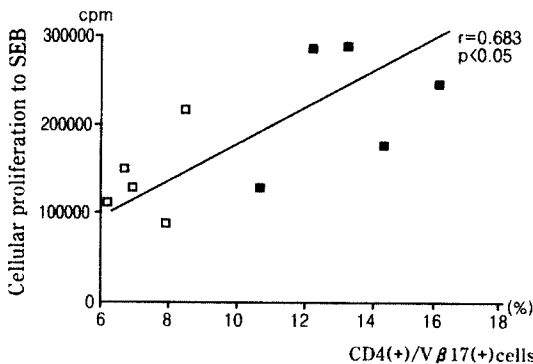


Fig. 6. Correlation between the cellular proliferation to SEB 100 pg/ml and expression of the SEB-reactive CD4(+)/V β 17(+) cells in the patients with atopic dermatitis (■) and normal controls (□).

CD4(+)/V β 17(+) 세포의 증가가 관련되어 있음을 시사하였다.

고 찰

본 연구에서는 SEB에 대한 말초혈액 단핵구의 증식반응이 용량의존적으로 증가하였으며, 특히 SEB 100pg/ml과 1000pg/ml 농도에서 환자군의 증식반응이 대조군에 비해 의미있게 증가한 것을 관찰할 수 있었다. 이는 아토피피부염의 병태생리에 SEB의 관련성을 시사한다. 그러나 이러한 현상의 기전은 아직 명확히 알려져 있지 않지만, 아마도 초항원에 의한 특이적인 반응일 가능성이 있으나 일반적인 면역자극반응의 결과일 수도 있고¹⁴⁾, 아토피피부염 환자에서 순환하고 있는 기억세포 수의 증가에 의한 것일 수도 있으며^{14,20)}, 또는 포도상구균 감염에 대한 과증식 반응일 가능성도 있다¹²⁾. 앞으로 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

특히 SEB와 같은 초항원에 대한 말초혈액 단핵구의 증식 반응과 관련한 자료를 보면, 보고자에 따라서 아토피피부염 환자에서 증가한 경우¹²⁻¹⁴⁾와 차이가 없다는 보고¹⁵⁻¹⁷⁾가 있었다. 이와 같이 서로 다른 결과는 아마도 사용한 초항원의 농도와 배양시간 등과 관련이 있을 것으로 추정되나, 본 연구에서는 SEB로 96시간 자극시 100pg/ml 또는 1000pg/ml 농도에서도 충분히 자극될 수 있음을 보여주었다. 이러한 SEB에 의한 증식반응은 SEB에 의한 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 T 세포의 다량 증식에 기인할 것으로 추정되나^{14,18)}, 아직 이와 관련하여 명확히 알려진 바가 없다.

SEB 자극에 의해 T 세포가 주로 증식되는지 확인하기 위해 자극 후 그 분획을 조사한 결과 CD3, CD4, CD8(+) T 세포의 분획은 차이를 보이지 않았다. 이는 아마도 4일간 배양한 결과 대부분의 세포들이 T 세포들만 남아서 환자군과 대조군 사이에 또는 각 군내에서 SEB로 자극한 경우와 자극없이 대조 배양군 사이에 차이가 없

있을 것으로 추정된다.

그리고 SEB 자극에 의한 증식 반응이 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 세포들의 다량 증식에 의한 것인지 확인하기 위해 자극 후 그 분획을 조사하였다. CD3(+) 및 CD4(+) 세포에서 V β 2(+), V β 8(+), 및 V β 17(+) 표현을 조사한 결과 SEB 자극 전과 대조배양에서는 환자군과 정상군 사이에 V β 2(+), V β 8(+), 및 V β 17(+)인 CD3(+) 및 CD4(+) 세포는 차이가 없었다. 이는 SEB에 의해서 V β 3(+), V β 12(+), V β 14(+), V β 15(+), V β 17(+), V β 20(+) 세포 등이 자극되는 것으로 알려져 있는 바와 같이, V β 2(+), V β 8(+), 세포는 자극을 받지 않았다^{21,22)}.

그러나 V β 17(+) T 세포는 환자군과 대조군 모두에서 대조배양에 비해서 SEB로 자극 후 의미있게 증가한 소견을 관찰할 수 있었으며, 이러한 변화는 환자군에서 대조군에 비해 의미있게 더 높았으나, 정상군에서도 증가하는 소견이었다. 이 결과는 SEB 자극에 의해 V β 17(+) 세포가 증식되는 것을 알 수 있고, 이는 환자군과 정상군에 상관없이 모두 자극되어 증가되는 소견이었다. SEB 자극에 의해 V β 17(+) 세포가 증식되는 것은 예상되는 바와 같이 환자군이나 대조군 모두에서 불특정하게 증폭되는 소견과 일치하지만¹⁹⁾, 본 연구 결과에서는 이런 증폭 현상이 환자군에서 대조군보다 더 의미있게 높이 증폭되었다. 또한 SEB 자극 후 말초혈액 단핵구의 증식반응과 SEB에 반응하는 CD4(+)/V β 17(+) 세포 분획 사이에 유의한 상관관계를 보여, 이는 SEB에 의해 세포증식 반응이 일어나는 기전이 이러한 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 세포의 증식에 의한 것일 가능성을 시사한다. 이런 결과는 초항원이 아토피피부염의 병태생리와 관련이 있을 것을 강력히 시사한다. 그 기전으로는 환자군에서 대조군에 비하여 SEB에 더 많이 노출되어 감작되어 있을 가능성과 환자군 자체가 SEB에 대한

반응성이 증가될 가능성 등 다양한 가능성이 있으나, 왜 환자군에서 대조군보다 이런 특정 V β 쇄 부위를 표현하는 세포의 증식이 더 많이 유도되는지에 대해서는 아직 명확히 알려진 바가 없어 앞으로 밝혀져야 할 과제로 생각한다. 최근에 이러한 변화가 CLA(+) T 세포에서 특정 T 세포 수용체 V β 쇄 부위를 표현하는 세포의 증식과 관련이 있다는 보고가 있었으나¹⁴⁾, 아직 CLA(+) T 세포의 증식이 초항원 특이적인 반응인지 비특이적인 반응인지 이견이 있어서 직접적으로 이를 증명하였다고 판단하기에는 어려움이 있다^{14,18, 20)}.

초항원은 T 세포를 활성화시킬 수 있는 세균성 및 바이러스성 단백질로, 특정 T 세포 수용체 V β 쇄를 표현하는 세포와 결합하는데, 포도상구균에서 나온 초항원인 장독소(enterotoxin)는 25% 이상의 T 세포가 이를 인지할 수 있는 능력을 갖고 있어 매우 강력하게 T 세포를 활성화시킬 수 있으며 일반적인 펩타이드 항원에 비해 활성화시키는 능력이 10,000 배나 되는 것으로 알려져 있다²¹⁾. 이러한 초항원은 독성 쇼크 증후군, 건선, 아토피피부염, 가와사키병, 류마티스 관절염 등의 병태생리와 관련이 있을 것으로 연구되고 있지만²²⁾, 아직 직접적인 원인인지 또는 악화 요인인지 더 연구되어야 할 과제이다.

SCID 마우스에 아토피피부염 환자의 말초혈액 단핵구를 전이하면 사람의 항원-특이 IgE가 생성되고, 이 마우스에 사람의 말초혈액 단핵구를 복강내와 진피내에 주입한 후 *Der.p* 항원과 SEB를 함께 국소 도포하였을 때 표피와 진피층에 피부염이 생겼다는 보고는 초항원에 의해 아토피피부염이 발생할 수 있다는 병인론을 뒷받침하는 중요한 자료이다¹¹⁾.

또한 환자의 말초혈액 단핵구를 SEB로 자극할 경우 IL-4, IL-5가 증가되고 IFN- γ 가 감소되는 것으로 미루어 SEB가 TH₂ 세포를 활성화시키고, 이것이 IgE 및 호산구의 증가를 유도할 수 있으며, 세균을 피부에서 제거하는데 장애를

초래할 가능성이 있을 것으로 생각된다^{12,23)}. 그리고 항포도상구균 IgE 항체가 아토피피부염 환자의 약 25% 정도에서 발견되고 특히 심한 경우에 흔히 증명되며^{24,26)}, 말초혈액내에서 포도상구균 및 연쇄상구균성 독소에 대한 IgE 항체는 80% 정도에서 증명되었다^{27,28)}. 또한 감작된 독소로 자극시 호염기구에서 히스타민이 유리되는 것으로 미루어²⁷⁾ 포도상구균 감염에 의해 분비된 독소 자체가 일반적인 항원으로도 작용할 수 있고 또한 초항원으로서 피부병변의 초기 유발과정 및 악화 또는 지속성과 관계될 수 있음을 시사한다.

그러나 세균성 독소와 같은 초항원이 아토피피부염의 병태생리에서 T 세포의 역할과 관련하여 병의 유발 또는 만성 병변을 지속하는데 중요한 역할을 할 것이라는 결과가 있음에도 불구하고 아직 정확한 작용기전을 이해하지 못하고 있을 뿐만 아니라 이러한 과정을 극복할 수 있는 치료방법에 관한 연구가 필요하다.

결 론

본 연구에서는 SEB에 의한 말초혈액 단핵구의 증식반응이 아토피피부염 환자에서 정상인에 비하여 증가되어 있는지 확인하고, 차이가 있다면 그 기전으로 SEB에 반응하는 특정 T 세포 수용체 V β 쇄를 표현하는 세포의 증식과 관련이 있는지를 확인하여 아토피피부염의 병태생리에 초항원인 SEB가 관여하는지 확인하고자 하였다.

그 결과로서 아토피피부염 환자군에서 정상인에 비하여 SEB 자극에 의해 말초혈액 단핵구의 증식반응이 증가되어 있고, 환자군에서 SEB에 반응하는 CD3(+)/V β 17(+) 및 CD4(+)/V β 17(+) 세포가 높았으며, 특히 SEB에 반응하는 CD4(+)/V β 17(+) 세포의 증식과 관련이 있음을 보여주었다. 이러한 소견은 아토피피부염의 병태생리에 초항원이 관련이 있음을 시사한다.

참 고 문 헌

- 1) Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 92: 44-7, 1980
- 2) Schultz LF, Diepgen T, Svensson A: The occurrence of atopic dermatitis in north Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 34: 760-4, 1996
- 3) Sugiura H, Umemoto N, Deguchi H, Murata Y, Tanaka K, Sawai T et al: Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population: comparison with the disease frequency examined 20 years ago. *Acta Derm Venereol* 78: 293-4, 1998
- 4) Leyden JE, Marples RR, Kligman AM: Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 90: 525-30, 1974
- 5) Hanifin JM, Rogge JL: Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 113: 1383-6, 1977
- 6) Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R: Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. *Br J Dermatol* 119: 189-98, 1988
- 7) Nilsson EJ, Hennings CG, Magnusson J: Topical corticosteroids and staphylococcus aureus in atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 27: 29-34, 1992
- 8) Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O: Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 132: 27-33, 1996
- 9) Michie CA, Davis T: Atopic dermatitis and staphylococcal superantigens. *Lancet* 347: 329, 1996
- 10) Leung DYM, Harbeck R, Bina R, Hanifin JM, Reiser RF, Sampson HA: Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins

- on the skin of patients with atopic dermatitis: evidence for a new group of allergens. *J Clin Invest* 92: 1374-80, 1993
- 11) Herz U, Schnoy N, Borelli S, Weigl L, Kasbohrer U, Daser A et al: A human-SCID mouse model for allergic immune response: bacterial superantigen enhances skin inflammation and suppresses IgE production. *J Invest Dermatol* 110: 224-31, 1998
- 12) Campbell DE, Kemp AS: Proliferation and production of interferon-gamma(IFN-gamma) and IL-4 response to staphylococcus aureus and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* 107: 392-7, 1997
- 13) Yudate T, Yamada H, Tezuka T: Role of staphylococcal enterotoxins in pathogenesis of atopic dermatitis: growth and expression of T cell receptor V β of peripheral blood mononuclear cells stimulated by enterotoxins A and B. *J Derm Science* 13: 63-70, 1996
- 14) Davison S, Allen M, Vaughan R, Barker J: Staphylococcal toxin-induced T cell proliferation in atopic eczema correlates with increased use of superantigen-reactive V β -chains in cutaneous lymphocyte-associated antigen(CLA)-positive lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 121: 181-6, 2000
- 15) Hofer MF, Lester MR, Schlievert PM, Leung DYM: Upregulation of IgE synthesis by staphylococcal toxic shock syndrome toxin-1 in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 25: 1218-27, 1995
- 16) Konig B, Neuber K, Konig W: Responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from normal and atopic donors to microbial superantigens. *Int Arch Allergy Immunol* 106: 124-33, 1995
- 17) Lester MR, Hofer MF, Gately M, Trumble A, Leung DYM: Downregulating effects of IL-4 and IL-10 on the IFN-gamma response in atopic dermatitis. *J Immunol* 154: 6174-81, 1995
- 18) Neuber K, Loliger C, Kohler I, Ring J: Preferential expression of T-cell receptor V β -chains in atopic eczema. *Acta Derm Venerol* 76: 214-8, 1996
- 19) Strickland I, Hauk PJ, Trumble AE, Picker LJ, Leung DYM: Evidence for superantigen involvement in skin homing of T cells in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 112: 249-53, 1999
- 20) Torres MJ, Gonzalez FJ, Corzo JL, Giron MD, Carvajal MJ, Garcia V et al: Circulating CLA+ lymphocytes from children with atopic dermatitis contain an increased percentage of cells bearing staphylococcal-related T-cell receptor variable segments. *Clin Exp Allergy* 28: 1264-72, 1998
- 21) Marrack P, Kappler J: The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 248: 705-11, 1990
- 22) Kotzin BL, Leung DYM, Kappler J, Marrack P: Superantigens and their potential role in human disease. *Adv Immunol* 54: 99-166, 1993
- 23) Neuber K, Steinrucke K, Ring J: Staphylococcal enterotoxin B affects in vivo IgE synthesis, interferon- γ , interleukin-4 and interleukin-5 production in atopic eczema. *Int Arch Allergy Immunol* 107: 179-82, 1995
- 24) Motala C, Potter PC, Weinberg EG, Malherbe D, Hugher J: Anti-staphylococcus aureus specific IgE in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 78: 583-9, 1986
- 25) Tada J, Toi Y, Torigoe R, Akiyama H, Arata J: Presence of IgE antibodies to Staphylococcus aureus and patch test results to Staphylococcus related antigens in

- patients with atopic dermatitis. J Dermatol 104: 1241-8, 1994
- 26) Friedmann SJ, Schroeter AL, Homberger HA: IgE antibodies to Staphylococcus aureus: Prevalence in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 121: 869-72, 1985
- 27) Leung DYM, Cotran RS, Poper JS: Expression of an endothelial leukocyte adhesion molecule (ELAM-1) in elicited late phase allergic skin reaction. J Clin Invest 87: 1805-10, 1991
- 28) Tada J, Toi Y, Akiyama H, Arata J: Presence of specific IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins in patients with atopic dermatitis. Eur J Dermatol 6: 552-4, 1996