

아토피 피부염 환자에서 집먼지진드기 항원에 대한 피부첨포시험 성적과 세포유착분자의 발현

연세대학교 의과대학 피부과학교실,
성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 피부과*
최진길 · 최현주 · 김수민* · 이광훈

Expression of cell adhesion molecules on positive reaction site of patch test with *Dermatophagoides farinae* in atopic dermatitis patients

Jinn-Gill Choi, Hyun-Joo Choi, Soo Min Kim*, and Kwang Hoon Lee

*Department of Dermatology, College of Medicine, Yonsei University, Sung Kyun Kwan University
College of Medicine, Samsung Cheil Hospital, Seoul, Korea*

Background : The pathogenesis of atopic dermatitis is still unknown, but house dust mites are thought to be playing an important role in the development of skin lesions. Atopic dermatitis shows an immediate reaction to mite allergens in skin prick test, positive IgE-FAST for mite antigens, and higher serum levels of mite-specific IgG4, IgE and IgE immune complexes. This immediate antigen-IgE-initiated reaction, however, is not clinically and histologically relevant to typical skin lesion, eczematization.

Objective : We tried to show that atopic skin lesions can clinically be induced by the type IV hypersensitivity to house dust mites and evaluate the histological features of the eczematous skin lesions.

Methods : We investigated patch test reaction to *Dermatophagoides farinae* and the changes of expression of intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1), vascular cellular adhesion molecule-1(VCAM-1), and E-selectin on vascular endothelial cells in skin biopsies obtained from positive patch sites.

Results : Positive rate is 41%. The patch test has a good correlation with asthma predisposition. In the positive reaction sites, the expression of ICAM-1 is markedly increased, and those of VCAM-1 and E-selectin are induced on the vascular endothelial cells.

* 본 연구는 1996년도 보건 의료기술개발연구비(HMP-96-M-2-0013)에 의해 이루어졌음.

* 본 논문의 요지는 1997년 10월 22일 제 49차 대한 피부과학회 추계학술대회에서 구연 발표되었음.

통신저자 : 연세의대 피부과 최진길

Conclusion : *D. farinae* patch testing represents a diagnostic method besides prick testing in mite-induced eczematous dermatitis but better standardization is necessary. *D. farinae* can activate the endothelial cells and enhance the expression of adhesion molecules, so allergic contact sensitivity to mite allergen is playing an important role in the pathogenesis of atopic dermatitis.

Key words : Atopic dermatitis, *Dermatophagoides farinae*, patch test, cell adhesion molecule

서 론

아토피 피부염은 1892년 Besnier가 처음 기술한 만성 또는 재발성의 습진성 피부염으로 심한 소양증을 특징으로 하는 비교적 흔한 피부질환이며, 아토피의 개인력과 가족력을 가지고 있는 유아나 소아에게 주로 생긴다^{1,2)}. 아직까지 아토피 피부염의 기전은 완전히 밝혀지지 않았지만, 환자 혈액내 IgE량의 증가, 일시적 또는 지속적인 지연성 과민반응의 감소, 특정 세균이나 바이러스 항원에 대한 무반응, 특정 피부 감염에 대한 취약성 등 여러 가지 면역화적인 이상소견들이 보고되고 있다³⁻⁵⁾. 혈액내 IgE량은 피부단자검사, 그리고 알레르기성 비결막염이나 천식 등과 같은 제I형 과민반응에 의한 아토피 증상과 상관관계가 높지만, 아토피 피부염에서 나타나는 전형적인 습진성 피부병변은 제I형 과민반응보다는 제IV형 과민반응에 의해 유발되는 피부병변 양상을 보인다⁶⁾. 집먼지진드기⁷⁾, 인체와 동물의 털⁸⁾, 꽃가루⁹⁾, 그리고 *Pityrosporum ovale*¹⁰⁾ 등과 같은 환경항원들에 대한 접촉 감수성이 습진성 변화를 통해서 피부병변을 유발시키는데 중요한 역할을 할 것으로 생각되고 있다⁹⁾.

아토피 피부염, 알레르기성 비염, 천식 등과 같은 모든 알레르기성 질환의 특징은 염증부위로 특정 백혈구들이 모여드는 것이다. 혈관 내피세포는 혈관의 가장 내측에 위치하기 때문에 혈관강내의 염증세포와 일차적으로 접해있음으로써

백혈구 이동 및 복귀에 중요한 역할을 한다. 순환하는 백혈구가 혈관내로부터 항원이 있는 조직으로 이동하려면 첫단계로 반드시 혈관 내피세포에 유착하여야 하며¹¹⁾ 염증세포와 혈관 내피세포간의 유착은 세포유착분자에 의해 증대된다¹¹⁻¹³⁾. 아토피 피부염 환자의 피부병변조직내 혈관내피세포에서 endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1)의 발현이 증가되며¹⁴⁾, 항원을 진피 내로 투여한 후 양성반응이 나타난 피부조직내 혈관 내피세포에서 intercellular adhesion molecule-1(ICAM-1)의 발현이 증가되고 E-selectin의 발현이 유도됨이 밝혀졌다¹⁵⁾.

이에 본 연구에서는 아토피 피부염 환자에서 *Dermatophagoides farinae* 항원에 대한 침포검사를 실시하여 양성 반응을 보인 피부조직의 혈관 내피세포에서 ICAM-1, vascular cellular adhesion molecule-1(VCAM-1)과 E-selectin 발현변화를 관찰하여 *D. farinae* 항원이 아토피 피부염의 발병기전에 미치는 역할을 관찰하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

1996년 8월부터 1997년 7월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스병원 피부과를 내원한 환자들 중에서 Hanifin과 Rajka¹⁶⁾의 진단 기준에 부합하는 아토피 피부염 환자중 *D. fariane* 에

대한 피부단자검사와 특이 IgE-FAST(fluorescence allergosorbent test)에서 양성반응을 보인 환자 22명을 대상으로 하였다. 환자의 혈중 총 IgE 치는 원심분리기로 분리된 혈청을 Total IgE II FAST™ Test(BioWhittaker, Inc., Walkersville, MD, USA)를 이용하여 정량검사하였고, 특이 IgE 치는 동일 회사의 IgE FAST Plus™ Test를 이용하여 0.35 IU/ml 이상을 양성으로 판정하였다. 환자들은 스테로이드제의 국소도포외에는 검사 실시전 최소한 2주 이상 스테로이드제나 항히스타민제의 복용 또는 주사 등의 치료, 면역치료, 그외 다른 질환의 치료를 위한 약물 복용을 금지하였다. 대상 환자의 성별 분포는 남자 9명과 여자 13명이었고, 연령 분포는 6세에서 35세였고 평균 연령은 20.5세였으며, 유병기간은 5년에서 35년으로 평균 17.4년이었다. 임상증상의 증증도는 병변의 범위, 질환의 경과, 그리고 소양증의 정도를 각각 심한 정도에 따라 1에서 3으로 점수화하여 합계의 평균값이 3에서 4인 경우는 경중, 4.5에서 7.5인 경우는 중등, 8에서 9인 경우는 중증로 나누었다. 병변의 범위는 피부병변이 환자 체표면의 9%미만을 차지하는 경우를 1, 9%에서 36%사이는 2, 36% 이상인 경우는 3점을 주었다. 질환의 경과는 완전히 피부병변이 소실된 기간이 일년중에서 3개월 이상일 경우는 1, 3개월 미만이면 2, 일년내내 계속적으로 발생하면 3점을 주었고, 소양증의 정도는 극히 예외적으로만 밤에 잠을 설치는 정도의 가벼운 소양감은 1, 심한 소양감으로 보통 잠을 못이루는 경우는 3, 그 사이의 소양감은 2점을 주었다.

2. 첩포검사

항원은 *D. farinae* (Bencard, Brentford, England) 단백을 백색 바셀린에 섞어 조제한 0.1% *D. farinae*와 음성 대조물질로 바셀린 기체를 사용하였다. 첩포시험은 병변이 없는 배부에

서 실시하였으며, 검사전 일부 각질층을 제거하기 위해 피부를 가볍게 문지르는 조작을 시행하였다. 첩포시험은 Finn Chamber® (Epitest Ltd., Tuusula, Finland)를 사용하여 항원을 부착하였다. 첩포 부착후 48시간과 96시간에 각각 첩포검사 결과를 판독하였으며 International Contact Dermatitis Research Group 기준에 따라 홍반, 구진, 또는 수포가 발생할 경우 양성으로 판정하였다. Finn chamber 가장자리에 생기는 홍반, 마찰에 의해 인위적으로 발생한 것, 그리고 땀에 의한 자극등으로 생긴 피부반응 등은 양성반응에서 제외하였다¹⁷⁾.

3. 면역조직화학검사

첩포검사에서 양성반응을 보인 피부조직을 생검하여 둘로 나누어 하나는 formalin에 보관 후 hematoxylin and eosin(H&E) 염색을 시행하여 관찰하였고 나머지는 면역조직화학 염색을 위해 Optimum Cutting Temperature Compound (Miles Inc., Elkhart, IN, USA)에 넣어 -70℃에 보관하였다. -70℃에 보관한 신선동결조직을 4μm 두께의 절편을 만들어 poly-L-lysine처리를 거친 슬라이드 위에 얹고 실온에서 20분간 방치하고 phosphate buffer solution (PBS)으로 3분간 세척한 후, 4℃ 아세톤으로 15분간 고정하였다. 비특이적 결합을 막기 위해 blocking 용액(10% goat serum, DAKO, Carpinteria, CA, USA)을 1방울 첨가하여 10분간 반응시켰다. 일차항체로는 monoclonal mouse anti-human ICAM-1(Clone 84H10, Immunotech, Westbrook, ME, USA), VCAM-1(Clone 51-10C9, Pharmingen, San Diego, CA, USA) 그리고 E-selectin(Clone 1.2B6, Immunotech) 항체를 사용하여 37℃에서 45분간 반응시켰다. 그후 PBS로 2회 세척하고 이차항체인 biotinylated 항마우스 면역글로블린(Zymed Laboratories Inc., South San Fran-

cisco, CA, USA)을 반응시키고, biotinylated rabbit antibody against mouse IgG와 strept-
oavidin-peroxidase complex(Histostain SP
kit, Zymed laboratories Inc., South San Fran-
cisco, CA, USA) 20 μ l를 15분간 반응시키고
발색제인 3' amino-9-ethylcarbazole(DAKO,
Carpinteria, CA, USA)을 5분간 반응시킨 후
중류수에 넣어 반응을 중지시켰다. Mayer's he-
matoxylin으로 대조염색을 실시한 후 gel mount
로 봉입하고 광학현미경으로 관찰하였다.

4. 통계 처리

침포검사 결과와 환자의 천식 과거력 및 가족
력, 임상적 중증도, 피부단자검사 결과, 혈중 총
IgE 양, 또는 혈중 *D. farinae* 특이 IgE 치와의
상관관계를 알아보기 위해 χ^2 test를 사용하였으
며 p값은 0.05 미만인 경우에 유의성이 있는 것
으로 판정하였다.

결 과

1. 침포검사 양성률

총 22명의 아토피 피부염 환자에서 *D. fari-
nae* 항원에 양성 반응을 보인 경우는 9명(1+ :
8명, 2+ :1명)으로 41%의 양성률을 보였다
(Table 1).

2. 임상적 중증도와 침포검사 결과와의 상관관계

임상적 중증도는 2명(9%)이 경증, 14명(64
)이 중등, 6명(27%)이 중증의 분포를 보였
다. 침포검사에 결과 경증의 아토피 피부염을 보
인 2명중 1명(50%), 중등도의 아토피 피부염
을 보인 14명중 5명(36%), 중증의 아토피 피
부염을 보인 6명 중 3명(50%)에서 양성반응이
관찰되어 임상적 중증도와 침포검사 양성반응간
에는 통계학적인 연관성이 없었다($p=0.819$).

3. 천식 소인과 침포검사 결과와의 상관관계

총 22명의 대상환자 중 천식의 과거력이나 가
족력이 있는 환자는 모두 6명(27%)이었으며,
이 중 5명(83%)에서 침포검사상 양성반응을
보여 천식 소인이 있는 환자에서 천식 소인이 없
는 환자에 비하여 침포검사 양성률이 높게 나타
나 통계학적으로 유의한 연관성을 보였다($p=0.$
023).

4. 피부단자검사와 침포검사 결과와의 상관관계

피부단자검사서 2+를 보인 환자는 3명으로
이 중에서 2명(67%)이 침포검사상 양성반응을
보였고, 3+를 보인 4명의 환자는 모두 음성반
응(0%)을 보였고, 4+로 나타난 15명의 환자
에서는 7명(47%)이 양성반응을 보여 피부단자
검사 성적과 침포검사 양성반응과는 유의한 상관
관계를 나타내지 않았다($p=0.192$).

5. 혈중 총 IgE 양과 침포검사와의 관계

혈중 총 IgE 양은 315U/ml에서 3000U/ml
이상의 분포를 보였으며 평균 1839.1U/ml로 증
가된 소견을 관찰하였다. 혈중 총 IgE 양이
100U/ml에서 1000U/ml 사이의 환자는 9명으
로 이 중 5명(56%)에서 침포검사상 양성반응
이 나타났고, 1000U/ml에서 2000U/ml 사이의
환자에서는 3명중 1명(33%), 2000U/ml에서
3000U/ml 사이의 환자는 2명중 1명(50%) 그
리고 3000U/ml 이상의 환자는 8명중 2명(25
)에서 양성반응을 보여 혈중 총 IgE 양과 침
포검사 양성반응과는 상관관계를 보이지 않았다
($p=0.734$).

환자들의 말초 혈액중 호산구의 평균수치는 약
6.1%(정상범위 0.0-7.0%, 1명은 결과 미확
인)로 정상범주를 보였지만, 8명(38%)에서는
7.1%에서 12.4%까지 증가한 소견을 보였다.

6. *D. farinae* 항원에 대한 혈중 특이 IgE 치와 첩포검사와의 관계

D. farinae 에 대한 혈중 특이 IgE 치가 2+인 환자 3명 모두 첩포검사에서 음성반응(0%)을 보였고, 3+와 4+인 환자는 각각 7명중 3명(43%)과 12명중 6명(50%)에서 양성반응을 보여 *D. farinae*에 대한 혈중 특이 IgE 치가 3+나 4+의 반응을 보이는 환자에서 2+의 반응을 보인 환자에 비하여 첩포검사상 양성반응이 높게 나타났으나 통계학적으로는 유의하지 않았다(p=0.407).

7. 첩포검사 양성조직의 H&E 염색소견 및 면역조직화학 염색소견

첩포검사에서 양성반응을 보인 9명의 환자중 3명에서 피부생검을 시행하였다. 피부조직의 H&E 염색상 표피의 극세포화, 해면화가 관찰되었고 진피혈관 주위로 단핵세포와 호산구의 침윤 등이 관찰되었다(Fig. 1). 세포유착분자에 대한 면역조직화학 염색상 아토피 피부염 환자의 병변이 없는 피부에서는 혈관 내피세포에서 ICAM-1이 국소적으로 관찰되고 VCAM-1과 E-selectin 발현은 관찰되지 않았다. *D. farinae* 에 대한 첩포검사 양성 조직에서는 혈관 내피세포에

Table 1. Results of patch test with *Dermatophagoides farinae* (n=22)

Parameters of patients	Total no. of patients	Patch test		Percentage (%)
		Positive	Negative	
Positive rate	22	9	13	41
Asthma predilection				
Past or family history	6	5	1	*83
No history	16	4	12	25
Clinical severity				
Severe	6	3	3	50
Moderate	14	5	9	36
Mild	2	1	1	50
Skin prick test				
4+	15	7	8	47
3+	4	0	4	0
2+	3	2	1	67
Total IgE level(U/ml)				
Over 3000	8	2	6	25
2000-3000	2	1	1	50
1000-2000	3	1	2	33
100-1000	9	5	4	56
Df specific IgE				
4+	12	6	6	50
3+	7	3	4	43
2+	3	0	3	0

Df: *Dermatophagoides farinae*, no.: numbers

* : p<0.05

서 ICAM-1 발현은 혈관내강을 따라 선상으로 뚜렷하게 관찰되었고, VCAM-1 발현은 국소적으로만 관찰되었으며, E-selectin 발현은 선상으로 뚜렷하게 관찰되었다(Fig. 2, 3).

Fig. 1. Photograph of the specimen stained with hematoxylin-eosin from the positive reaction site of patch test. There are mild acanthosis, marked intercellular edema, migration of mononuclear cells into the epidermis, and perivascular infiltrations of inflammatory cells, mononuclear cells and eosinophils, in the papillary dermis(H & E, $\times 100$).

고 찰

아토피 피부염 환자들은 대부분 알레르기 질환의 과거력이나 가족력을 가지며, 여러 가지 다양한 면역반응의 이상, 즉 단순포진이나 종두증과 같은 바이러스 감염에 대한 취약성과 특정 미생물 항원에 대한 지연면역반응의 감소 등을 보인다¹⁸⁾. 그리고 IgE 생산의 증가¹⁹⁾, 접촉 알레르겐에 대한 감수성의 감소²⁰⁾, 분열 촉진제와 항원에 대한 림프구의 반응감소¹⁸⁾, 과립구와 단핵구의 화학주성 감소²¹⁾ 등이 보고되었다. 아토피 삼정

Fig. 2. In clinically normal skin, the expression of ICAM-1 is observed focally on the vascular endothelial cells, and there are no expressions of VCAM-1 and E-selectin(normal skin, A: ICAM-1, $\times 200$; B: VCAM-1, $\times 200$; C: E-selectin, $\times 200$).

후(atopic triad)인 천식, 알레르기성 비결막염(고초열), 아토피 피부염중 천식과 알레르기성 비-결막염에서는 기관지점막에 존재하는 비만세

아토피 피부염은 좀더 복잡한 면역학적 반응이 관여할 것으로 생각되고 있다⁶⁾. 최근 아토피 피부염의 원인에 대한 가설로 cyclic adenosine monophosphate(cAMP)의 기능이상, 자가항원에 대한 자가면역기능, 피부에 존재하는 포도상구균의 superantigen, exotoxin들이 T 세포를 자극한다는 가설, 흡인성 또는 음식 항원에 의한 IgE가 관련된 과민반응 등이 제시되고 있다^{22, 23)}.

1982년 Mitchell 등²⁴⁾은 아토피 피부염 환자에서 집먼지진드기의 추출물을 이용해 첩포검사를 한 뒤 지연성 면역반응을 관찰하였으며, 이후 여러 연구자에 의해 집먼지진드기에 대한 첩포검사 결과들이 보고되었는데 첩포검사 양성률이 17%에서 100%로²⁴⁻²⁶⁾ 연구자들마다 사용하는 항원의 형태나 농도, 검사방법 및 대상 환자들의 조건에 따라 첩포검사 양성률에 큰 차이를 보였다. 그러나 대부분의 연구자들은 집먼지진드기 항원에 감작되었을 것으로 의심되는 아토피 피부염 환자에서 첩포검사 양성 반응률은 약 1/3 미만일 것으로 생각하고 있다²³⁾.

본 저자들은 피부단자검사와 혈중 *D. farinae* 특이 IgE 항체에 양성반응을 보이는 *D. farinae* 항원에 감작된 아토피 피부염 환자를 대상으로 백색 바셀린을 기제로 사용하여 0.1% 농도의 *D. farinae* 항원을 이용하였고, 임상적으로 병변이 없는 배부에 첩포검사 시행전 15번 수술용 칼로 피부를 가볍게 긁어 각질층을 제거하여 항원의 침투를 용이하게 하였다. Imayama 등²⁷⁾의 방법과 동일하게 48시간동안 첩포를 부착한 뒤 떼어내고 30분후 1차 판독을 하고, 72시간후 2차 판독을 하여 모두 양성반응을 보인 경우만을 양성반응으로 정의하였다. *D. farinae* 항원에 대한 첩포검사의 양성반응은 총 22명의 환자 중 9명에서 관찰되어 41%의 양성률을 보였다. 그러나 본 실험에서는 대조군을 설정하지 않아서 *D. farinae* 항원에 대한 첩포검사 양성률이 아토피 피부염이 없는 정상대조군이나 다른 피부질환을

Fig. 3. In the positive site, the expression of ICAM-1 is markedly increased, and the expressions of VCAM-1 and E-selectin are induced on the vascular endothelial cells(patch tested skin, A: ICAM-1, $\times 200$; B: VCAM-1, $\times 200$; C: E-selectin, $\times 200$).

포에 의한 제I형 과민반응의 역할이 잘 증명되었으나, 아토피 피부염에서 나타나는 전형적인 습진성 피부병변은 제I형 과민반응보다는 제IV형 과민반응에 의해 유발되는 피부병변 양상을 보여

보이는 환자군과 차이를 보이는지는 알 수 없었다.

침포검사 양성 반응은 피부단자검사의 양성도와 연관성은 없었으며($p=0.192$), 혈중 IgE 와의 관계에 있어서는 IgE의 총량과 연관성이 없었으나($p=0.734$), *D. farinae* 특이 IgE 치의 경우 통계학적으로는 유의하지 않았지만 2+를 보인 환자들은 모두 음성 반응을 보였고 3+와 4+를 보인 환자에서 각각 43%, 50%로 높은 양성률이 관찰되었다. 혈중 *D. farinae* 특이 IgE 치는 피부단자검사 양성률과 매우 높은 연관성이 관찰되었다($p=0.008$). 특이 IgE는 아토피 피부염에서 제 I형 과민반응뿐만 아니라, 제 IV형 과민반응에 의한 피부병변유발에도 관여할 것으로 생각되는데, 아마도 표피의 랑게르한스세포에 특이 IgE 항체가 붙어 있어야만 T 림프구의 항원 전달과정이 보다 유리할 것으로 추측된다. 왜냐하면 최근에 아토피 피부염 환자의 표피 랑게르한스세포의 표면에 IgE 분자가 존재하며 표피 랑게르한스세포의 약 2/3에서 나타나는 것으로 보고되었는데^{28, 29)} 이런 현상은 아토피가 없는 정상군이나 알레르기성 천식과 접촉성 피부염만 있는 환자군에서는 나타나지 않으므로, 아토피 피부염에서 보여지는 특이한 소견으로 생각되기 때문이다²⁹⁾. 또한 비만세포에서 IgE가 많으면, 비만세포의 활성화도가 증가되며, 화학매개물질 중 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 분비가 증가되고 이것이 Th1 아형을 감소시키므로³⁰⁾ 아토피 피부염의 면역이상을 초래할 것으로 생각된다. Th1 아형은 접촉피부염이나 세포내 세균에 의한 감염 등에서 지연 과민반응과 항체생산 감소에 관여하는 가장 중요한 effector 세포로 세포용해성 작용이 있지만, Th2 아형은 인체 기생충감염과 알레르기성 질환에서 IgE를 포함한 항체의 지속적인 생산과 호산구증다증을 일으키는 역할을 한다³¹⁾. 아토피환자에서 임상적 중증도와 아토피성 호흡질환이 혈중 IgE 증가에 중

요한 임상 요소임이 보고되었고³²⁻³⁴⁾, Uehara³⁵⁾는 아토피성 호흡기 질환의 가족력이나 과거력을 가진 경우에서 혈중 총 IgE량이 높지만, 임상적 중증도와는 연관되지 않음을 보고하였다. 본 연구에서도 천식의 소인이 환자의 혈중 총 IgE량과 연관성이 있을 뿐 아니라($p=0.079$) 침포검사의 양성률과도 높은 연관성이 있음을 보여주었다($p=0.023$). 따라서 집먼지진드기가 피부병변 유발의 요소일 것으로 생각되는 환자에서 피부병변은 어느 한가지 고유한 경로를 가지는 것이 아니라 여러 가지 종류의 면역반응이 복합적으로 관여하여 발생되는 것으로 사료된다.

아토피 피부염의 피부병변은 비특이적인 조직학적 소견을 보인다. 초기에는 표피와 유두진피 내로 단핵세포들의 침윤이 표피의 해면화 그리고 진피내로의 호산구 침윤 등과 동반되어 나타나며, 만성으로 진행되면서 극세포증이 나타난다. 또한 비만세포의 증가 그리고 진피내 신경과 혈관의 변화 등이 보고되었다³⁶⁾. 아토피 피부염의 조직학적 특징은 접촉성 피부염과 유사한 소견을 보이고 있으며, 집먼지진드기와 같은 특이 알레르겐을 이용한 침포검사로 동일한 습진성 피부병변을 유발시킬 수 있다²⁴⁾. 침포검사서 양성 반응을 보인 피부조직의 H&E 염색상 표피의 극세포화, 해면화가 관찰되었고 진피혈관 주위로 단핵세포와 호산구의 침윤등이 관찰되었다. 순환하는 염증세포가 조직내로 침윤하기 위해서는 우선 혈관 내피세포에 유착한 후 혈관벽을 통과하여야 한다. 백혈구와 내피세포 유착과정은 세포유착분자에 의해 증대된다. 아토피 피부염 환자의 피부병변 조직내 혈관 내피세포에서 ELAM-1의 발현이 증가되며¹⁴⁾, 감각된 항원을 진피내로 투여한 후 ICAM-1의 발현이 증가되고 E-selectin의 발현이 유도됨이 관찰되었다¹⁵⁾. 본 연구에서는 *D. farinae* 항원에 감작된 아토피 피부염 환자에서 면역조직화학염색을 시행하여 임상적으로 병변이 없는 피부의 혈관 내피세포에서

ICAM-1 발현이 국소적으로 관찰되나 *D. farinae* 항원에 대한 철포검사 양성조직의 혈관 내피 세포에서 발현이 현저히 증가하여 선상으로 뚜렷하게 관찰되었고, VCAM-1과 E-selectin의 발현은 병변이 없는 피부의 혈관 내피세포에서는 관찰되지 않으나 철포검사 양성조직의 혈관 내피 세포에서 VCAM-1 발현이 국소적으로만 관찰되고, E-selectin 발현이 선상으로 뚜렷하게 관찰되었다. 따라서 철포검사 양성조직의 혈관 내피세포에서는 이상의 3종류의 세포유착분자 발현이 증가하거나 유도됨을 알 수 있었다(Fig. 2, 3). 그러나 조직생검을 시행한 환자가 3명이므로 양성조직의 세포유착분자의 발현 정도와 환자의 임상적 중증도와 상관은 통계 처리를 할 수 없었다. 한편 이전에 저자들은 *D. farinae* 항원에 감염된 아토피 피부염 환자에서 피부단자 검사 양성조직의 면역조직화학염색상 혈관 내피 세포에서 세포유착분자 발현이 증가함을 관찰하였다³⁷⁾. 이상의 연구 결과들을 종합하여 볼 때 아토피 피부염은 제I형 과민반응 뿐만 아니라 제IV형 과민반응이 함께 관여하는 복합적인 면역 반응의 결과로 인해 피부증상이 유발되는 것으로 사료된다.

혈관 내피세포에 대한 호중구, T 림프구, 호산구, 단핵구 등의 유착도 변화는 염증반응 동안 병변의 진행시점에 따라 주된 침윤세포의 종류나 염증의 진행양상을 결정하는데 중요한 역할을 할 것으로 알려졌다³⁸⁾. 비만세포의 탈과립후 TNF- α 가 유리되며, 4-6시간후 E-selectin 발현이 유도되는데, 이 시간은 항원 유도성 비만세포 탈과립후의 late phase response에 관련된 백혈구 침윤시기와 일치된다. Cytokine을 비롯한 각종 생물학적 반응조절물질의 유리시기와 종류는 세포유착분자의 발현을 결정하는데 매우 중요한 요소이다. Interleukin-4(IL-4)는 알레르기성 염증반응 부위에서 T 세포로부터 분비되어 B 세포에서 IgE 생성을 촉진시킨다. 아울러 IL-

4는 VCAM-1 발현의 강력한 조절기능을 갖는다. 현재까지 cytokine으로 자극한 혈관 내피세포에 대한 호중구유착에는 leukocyte function-associated antigen-1(LFA-1)/ICAM-1, E-selectin, very late antigen-4(VLA-4)/VCAM-1 경로 등이 알려져 있고, 특히 호중구에서는 발현되지 않으나 호산구에서 발현되는 VLA-4로 인하여, 혈관 내피세포의 VCAM-1이 호산구의 선택적인 유주 및 침윤에 관여할 것으로 생각되고 있다. 그러나 VCAM-1 발현과 상관없이 호산구 침윤이 유도되는 것이 보고되므로써, E-selectin 뿐 아니라 VCAM-1 발현 이외에도 아직까지 밝혀지지 않은 유착 경로가 관여할 것으로 시사되고 있다^{38,39)}.

집먼지진드기 항원에 감염된 아토피 피부염 환자에서 철포검사를 통해 피부병변을 유도할 수 있으며, 철포검사 양성 반응부위에서 혈관 내피세포의 세포유착분자 발현이 증가함을 관찰함으로써 집먼지진드기 항원에 대한 알레르기성 접촉 감수성이 아토피 피부염의 발생기전에 관여할 것으로 생각된다. 앞으로 철포검사 시행을 위한 항원의 종류 및 농도, 기제, 검사 방법에 대한 표준화와 대조군과의 비교에 대한 연구가 필요하며, 피부단자검사 양성조직과 철포검사 양성조직에서 *D. farinae* 항원을 인식하는 표피내 IgE 부착량계르한스세포의 존재와 진피내로 침윤된 T 림프구들의 아형에 대한 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결론

이상의 결과로 *D. farinae* 항원에 감염된 아토피 피부염 환자에서 *D. farinae* 항원에 대한 알레르기성 접촉 감수성이 아토피 피부염의 발생기전에 관여할 것으로 사료된다.

참고 문헌

- 1) Kristal L, Clark RAF: Atopic dermatitis. In: Arnt KA, LeBoit PE, Robinson JK, Wintroub BU, eds. Cutaneous medicine and surgery. 1st ed. Philadelphia: WS Saunders Company, 195-204, 1996
- 2) Bruynzeel-Koomen CAFM, Madde GC, Kapp A: Atopic dermatitis. In: Kay AB, ed. Allergy and allergic diseases. 1st ed. Oxford: Blackwell Science Ltd, 1573-85, 1997
- 3) Tanaka M, Aiba S, Matsumura N: IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. Arch Dermatol 130: 1393-401, 1994
- 4) Clark RAF: Cell-mediated and IgE-mediated immune responses in atopic dermatitis. Arch Dermatol 125:413-6, 1989
- 5) Brown MA, Hanifin JM: Atopic dermatitis. Curr Opin Immunol 2:531-4, 1990
- 6) Tanaka Y, Tanaka M, Anan S: Immunohistochemical studies on dust mite antigen in positive reaction site of patch test. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 144:93-6, 1989
- 7) Platts-Mills TAE, Mitchell EB, Rowntree S: The role of dust mite allergens in atopic dermatitis. Clin Exp Dermatol 8:233-47, 1983
- 8) Uehara M, Ofuji S: Patch test reactions to human dander in atopic dermatitis. Arch Dermatol 112:951-4, 1976
- 9) Reitamo S, Kahonen K, Kayko K: Eczematous reactions in atopic patients caused by epicutaneous testing with inhalant allergens. Br J Dermatol 114:303-9, 1986
- 10) Rokugo M, Tagami H, Usuba Y: Contact sensitivity to *Pityrosporum ovale* in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 126:627-32, 1990.
- 11) Osborn L: Leukocyte adhesion to endothelium in inflammation. Cell 62:3-6, 1990
- 12) Patarroyo M, Prieto J, Rincon J: Leukocyte-cell adhesion; a molecular process fundamental in leukocyte physiology. Immunol Rev 114:67-108, 1990
- 13) Gamble JR, Harlan JM, Klebanoff SJ: Stimulation of the adherence of neutrophils to umbilical vein endothelium by human recombinant tumor necrosis factor. Proc Natl Acad Sci USA 82:8667-71, 1985
- 14) Groves RW, Allen MH, Barker JNWN: Endothelial leucocyte adhesion molecule-1 (ELAM-1) expression in cutaneous inflammation. Br J Dermatol 124:117-23, 1991
- 15) Kyan-Aung U, Haskard DO, Poston RN: Endothelial leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 mediate the adhesion of eosinophils to endothelial cells in vitro are expressed by endothelium in allergic cutaneous inflammation in vivo. J Immunol 146:521-8, 1991
- 16) Hanifin JM, Rajka G: Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 92:44-7, 1980
- 17) 박준환, 왕한영, 성호석: 아토피 피부염 환자에서 집먼지진드기 항원에 대한 침포시험과 특이 IgE치에 관한 연구. 대피지 34(5):762-8, 1996
- 18) Elliott ST, Hanifin JM: Delayed cutaneous hypersensitivity and lymphocyte transformation; dissociation in atopic dermatitis. Arch Dermatol 115:36-9, 1979
- 19) Fiser PM, Buckley RH: Human IgE biosynthesis in vitro: Studies with atopic and normal blood mononuclear cells and subpopulations. J Immunol 123:1788-94, 1979
- 20) Jones HE, Lewis C, McMarlin SL: Allergic contact sensitivity in atopic dermatitis.

- Arch Dermatol 107:217-22, 1973
- 21) Snyderman R, Rogers E, Buckley RH: Abnormalities of leukotaxis in atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 60:121-6, 1977
- 22) Taylor RS, Baadsgaard O, Hammerberg C: Hyperstimulatory CD1a⁺ CD1b⁺ CD36⁺ Langerhans cells are responsible for increased autologous T lymphocyte reactivity to lesional epidermal cells of patients with atopic dermatitis. J Immunol 147:3794-802, 1991
- 23) Hanifin JM: Critical evaluation of food and mite allergy in the management of atopic dermatitis. J Dermatol 24:495-503, 1997
- 24) Mitchell EB, Crow J, Chapman MD: Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. Lancet 1:127-30, 1982
- 25) Langeland T, Braathen LB, Borch M: Studies of atopic patch tests. Acta Derm Venereol 144:105-9, 1989
- 26) Ring J, Darsow U, Abeck D: The atopy patch test as a method of studying aeroallergens as triggering factors of atopic eczema. Dermatological Therapy 1:51-60, 1996
- 27) Imayama S, Hashizume T, Miyahara H: Combination of patch test and IgE for dust mite antigens differentiates 130 patients with atopic dermatitis into four groups. J Am Acad Dermatol 27:531-8, 1992
- 28) Bruynzeel-Koomen CAFM, van Wichem DF, Toonstra J: The presence of IgE molecules on epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 278:199-205, 1986
- 29) Tigalnowa M, Braathen LR: IgE on Langerhans cells in the skin of patients with atopic dermatitis and birch allergy. Allergy 43:464-8, 1988
- 30) Bruynzeel-Koomen CAFM, Mudde GC, Bruynzeel PLB: New aspects in the pathogenesis of atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 144:58-63, 1989
- 31) Romagnani S: Human Th1 and Th2 subsets; doubt no more. Immunology today 12(8):256-7, 1991
- 32) Ogawa M, Berger PA, McIntire OR: IgE in atopic dermatitis. Arch Dermatol 103:575-80, 1971
- 33) Stone SP, Muller SA, Gleich GJ: IgE in atopic dermatitis and other dermatoses. Arch Dermatol 108:806-11, 1973
- 34) Jones HE, Inouye JC, McGerity JL: Atopic disease and serum immunoglobulin-E. Br J Dermatol 92:17-25, 1975
- 35) Uehara M: Family background of respiratory atopy: A factor of serum IgE elevation in atopic dermatitis. Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl 144:78-82, 1989
- 36) Mihm MC, Soter NA, Dvorak HF: The structure of normal skin and the morphology of atopic eczema. J Invest Dermatol 67:305-12, 1976
- 37) 최현주, 강동승, 최진길, 이광훈: 아토피 피부염 환자에서 *Dermatophagoides farinae* 항원에 대한 피부단자시험 양성조직의 세포 유착분자 발현변화. 대피지 제 49차 추계학술대회초록 TS15:53, 1997
- 38) Gosset P, Tillie-Leblond I, Janin A: Expression of E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on bronchial biopsies from allergic and non-allergic asthmatic patients. Int Arch Allergy Immunol 106:69-77, 1995
- 39) Smith CH, Barker JNWN, Lee TH: Adhesion molecules in allergic inflammation. Am Rev Respir Dis 148:S75-78, 1993