

아토피 선별진단을 위한 Phadiatop[®] 검사의 유용성 평가: 한국인 기관지천식 환자에서 CAP[®] 특이 IgE 성적을 기준으로

윤혜령 · 양윤선 · 박중원* · 홍천수*

성균관대학교 의과대학 임상병리학과교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실, 알레르기 연구소*

Application of Phadiatop[®] Test for Screening of Atopy: Based on the CAP[®] Specific IgE Level in Korean Asthmatics

Hye Ryoung Yoon, M.D., Yoon Sun Yang, M.D., Jung Won Park, M.D.,* and Chein Soo Hong, M.D.*

Department of Clinical Pathology, College of Medicine, Sungkyunkwan University;
Department of Internal Medicine, College of Medicine, Institute of Allergy, Yonsei University*, Seoul, Korea

Background : Phadiatop[®] test which was developed for screening of atopy in eastern asia area, has not been sufficiently evaluated in Korea. In our previous study, the clinical usefulness of Phadiatop[®] test for screening of atopy was evaluated on atopics and non-atopics defined by the results of skin prick tests with 10 inhalant allergens in Korea. In this study, we evaluated the usefulness of Phadiatop[®] test for screening of atopy based on the level of CAP[®] specific IgE in Korean asthmatics.

Methods : On 136 Korean asthmatics, the level of CAP[®] specific IgE to 10 important inhalant allergens and the level of Phadiatop[®] specific IgE to mixture of 8 important inhalant allergens in Korea were measured. Atopics and non-atopics were defined by the results of CAP[®] specific IgE and the sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result, and concordance rate of Phadiatop test were estimated.

Results : The sensitivity, specificity, predictive values of a positive and negative result, and concordance rate of Phadiatop[®] test were 90.5%, 95.0%, 99.1%, 63.3%, and 91.2%, respectively.

Conclusions : Phadiatop[®] test was very sensitive, rapid and convenient, and corresponded well to the results of CAP[®] specific IgE. We concluded that Phadiatop test is very useful as a screening tool of atopy in Korea. (*Korean J Clin Pathol 1998; 18: 640-4*)

Key words : Phadiatop[®], Atopy, CAP[®] specific IgE, Asthma

서 론

Phadiatop[®] (Pharmacia, Uppsala, Sweden) 검사는 8종의 흡인 알레르겐 혼합물을 CAP[®] (Pharmacia, Uppsala, Sweden) 시스템의 solid phase에 결합시켜 이에 대한 특이 IgE의 존재 유무를 확인함으로써 아토피를 선별하는 검사로 유용한 것으로 보고된 바

있다[1-3]. 그러나 각 국가마다 아토피 질환을 유발하는 주요 알레르겐에 많은 차이가 있으며, 이러한 관점에서 볼 때 국내에 Phadiatop 검사를 도입하기 전에 주요 알레르겐에 대한 특이 IgE가 존재하는 환자에서 동아시아 지역 전용으로 개발한 Phadiatop 검사의 임상적 유용성을 확인하는 과정이 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 국내의 호흡기 알레르기를 호소하는 환자에서 시행한 알레르기 피부단자시험 성적을 기초로 하여 Phadiatop 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 일치율을 조사하여 그 유용성을 보고한 바 있다[4]. 그러나 알레르기 피부단자시험 뿐만 아니라 혈청 내 특이 IgE를 측정하는 방법도 아토피를 진단하는데 유용한 것으로 인정되고 있으며, 혈청 내 특이 IgE 측정법은 알레르기

접 수 : 1998년 5월 20일 접수번호 : KJCP1167
수정본접수 : 1998년 7월 23일
교신저자 : 윤혜령
우 135-710 서울시 강남구 일원동 50
삼성의료원 임상병리과
전화 : 02-3410-2706, Fax : 02-3410-2719

피부단자시험에 비해 표준화가 잘 되어 있고, 재현성이 높으며, 특이 IgE를 직접 측정하므로 위양성율이 알레르기 피부시험에 비해 현저히 낮은 것으로 보고되고 있다[5,6]. 따라서 혈청 내 특이 IgE 측정치를 기준으로 Phadiatop 검사의 유용성을 판정하는 것도 임상적으로 많은 의미가 있을 것으로 사료된다.

이에 저자들은 기관지 천식 환자 136명을 대상으로 CAP 시스템을 이용하여 국내에서 중요한 10종의 흡인 알레르겐에 대한 특이 IgE를 측정하여 아토피 유무를 판정하고 Phadiatop 검사를 실시하여 Phadiatop 검사의 아토피 선별진단에 대한 유용성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년부터 1994년까지 세브란스 병원 알레르기 특수진료소에 내원한 136명의 기관지 천식 환자를 연구대상으로 하였다. 이들의 남:녀 비는 75:61이었고, 평균 연령은 37.8±14.9세였다.

2. 연구방법

CAP 특이 IgE 측정 및 Phadiatop 검사

CAP 알레르겐 특이 IgE는 국내에서 가장 흔한 10종의 흡인 알레르겐에 대해서 측정하였는데 10종의 알레르겐은 2종의 집먼지진드기(*D. farinae*, *D. pteronyssinus*), 고양이 상피, 바퀴벌레, *Aspergillus fumigatus*, 쭈 꽃가루, 돼지풀 꽃가루, 호밀 꽃가루, 자작나무 꽃가루, 참나무 꽃가루로 하였다[7-9]. 내원 당시 각 환자에서 혈액을 채취하여 혈청을 분리한 후 -20℃ 이하에서 냉동보관 하였다가 동시에 CAP® (Pharmacia, Uppsala, Sweden) 시스템을 이용하여 10종 각각의 알레르겐에 대한 혈청 특이 IgE를 측정하였다. Phadiatop® (Pharmacia, Uppsala, Sweden) 검사는 8종의 혼합 알레르겐에 대한 특이 IgE를 CAP 시스템을 이용하여 측정하였다. CAP 시스템은 solid phase의 ImmunoCAP을 주축으로 Auto-CAP, Assay washer 96, Positioning Guid 96, FluoroCount 96,

MasterCAP software로 구성되어 있는데 전 과정이 자동화되어 있어 사용지침서에 준해 검사를 진행하였다. 희석하지 않은 혈청 50 µL와 표준 검체를 CAP 특이 IgE 및 Phadiatop의 항원이 부착된 고형체와 실온에서 약 30분 동안 각각 반응시킨 후 세척하였다. 항 IgE 항체로서 β-galactosidase가 결합된 단클론성항체를 사용하여 150분 동안 검체와 반응시킨 후 기질인 4-methylumbelliferyl-D-galactoside와 10분간 반응시켜 생성된 형광체를 sodium carbonate 용액을 첨가하여 효소-기질간 반응을 정지시킨 후 fluoroCounter 96 (FluoroCount Pharmacia Diagnostics, Uppsala, Sweden)을 이용하여 측정하였다.

Phadiatop 검사는 8종의 혼합 알레르겐에 대한 특이 IgE 측정치에 있어 환자 혈청치가 양성 기준혈청치보다 높을 경우는 양성으로 하였으며 낮을 경우에는 음성으로 판정하였다.

통계 분석

CAP 시스템으로 국내에서 중요한 10종의 흡인 알레르겐에 대한 특이 IgE를 측정하여 이 중 한 종 이상의 알레르겐에 대해 class 1 이상의 CAP 특이 IgE가 검출된 예를 아토피군으로 정의하였고 10종의 어느 알레르겐에 대해서도 특이 IgE가 검출되지 않은 예를 비아토피군으로 정의하여 아토피 유무를 판정하고 이를 기준으로 Phadiatop 검사의 예민도 및 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 일치율을 산정하였다.

결 과

CAP 특이 IgE 측정치와 Phadiatop 검사 결과

기관지천식 환자 136명에서 10종의 각 흡인 알레르겐에 대한 CAP 특이 IgE 검사 결과는 Table 1과 같다. 이 중 한 종 이상의 알레르겐에 대해 class 1 이상의 특이 IgE가 검출된 116예가 아토피군이었고 10종의 어느 알레르겐에 대해서도 특이 IgE가 검출되지 않은 20예가 비아토피군이었던. 아토피군 환자 중 적어도 1종의 알레르겐에 대한 특이 IgE가 class 1인 경우는 14예, class 2는 30예, class 3은 20예, class 4는 23예, class 5는 15예, class 6은 14예

Table 1. Results of CAP specific IgE to 10 different inhalant allergens in 136 asthmatics

Inhalant allergen	CAP specific IgE	Class 0	Class 1	Class 2	Class 3	Class 4	Class 5	Class 6
<i>D. pteronyssinus</i>		38	16	28	26	11	7	10
<i>D. farinae</i>		37	14	26	19	20	8	12
Cat epithelium		97	11	19	1	5	2	1
Cockroach		80	15	24	12	1	3	1
Wormwood		96	13	12	10	1	2	2
Ragweed		98	13	13	9	1	0	2
Rye		102	15	9	6	0	2	2
Birch		115	1	8	10	0	1	1
Oak		105	10	7	11	1	0	2
<i>Aspergillus fumigatus</i>		108	12	12	4	0	0	0

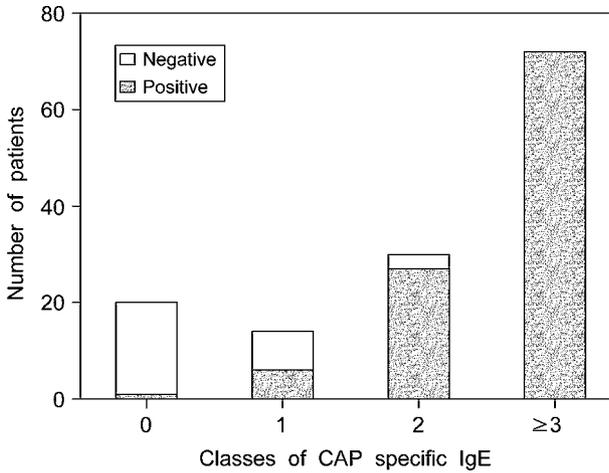


Fig. 1. Results of Phadiatop[®] test compared with the results of CAP specific IgE to 10 inhalant allergens.

였는데 CAP 특이 IgE가 class 1인 14예 중 8예(57%)에서 Phadiatop 검사상 음성반응을 보였고 CAP 특이 IgE가 class 2인 27예 중 3예(11%)에서 음성반응을 보였으며 CAP 특이 IgE가 class 3 이상인 72예 모두(100%)에서는 양성이었다(Fig. 1).

Phadiatop 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 일치율 결과

CAP 특이 IgE 결과를 기준으로 아토피군과 비아토피군을 분류 하였을 때 아토피군 116예중 105예에서 양성 반응이 관찰되어 Phadiatop 검사의 예민도는 90.5%였다. 비아토피군 20예 중 오직 1예만 Phadiatop 검사상 양성반응을 보여, 특이도는 95.0%로 판정 하였다. Phadiatop 검사의 양성 예측도는 99.1%였으며 음성 예측도는 63.3%였다. 총 136예중 125예에서 CAP 특이 IgE 검사 결과와 Phadiatop 검사 결과가 일치하여 두 검사간의 일치율은 91.2% 였다(Table 2).

고 찰

아토피질환은 우리나라 국민의 30-40% 내외로 보고되고 있으며 [10], 아토피를 정확하고 간편하게 선별할 수 있는 검사법 개발의 필요성이 대두되고 있다. Phadiatop 검사는 주요 흡인 알레르겐을 ImmunoCAP 내에 있는 3차 구조의 solid phase에 결합시켰으며 이들 혼합알레르겐에 대한 특이 IgE는 CAP 시스템을 이용하여 신속하고 간편하게 측정한다. CAP 시스템에서 사용되는 solid phase는 기존의 생체 외 특이 IgE 측정법에 이용하던 paper disk형의 solid phase에 비해 알레르겐 결합능이 3배 이상 증가되어 있고 혈청 중의 항체와 쉽게 결합하여 알레르겐-항체 결합이 빠른시간 내에 평형상태에 도달하며, 항 IgE 표지자로서 단클론성항체를 사용하여 특이도를 향상시켰다. 따라서 국외에서 Phadiatop 검사는

Table 2. Sensitivity, specificity, predictive value, and concordance rate of a Phadiatop[®] test applied to the populations of atopics and non-atopics

	Phadiatop		Total
	positive	negative	
Atopics	105	11	116
Non atopics	1	19	20
Total	106	30	136

Sensitivity = TP / TP+FN = 90.5%
 Specificity = TN / FP+TN = 95.0%
 Predictive value of a positive result = TP / TP+FP = 99.1%
 Predictive value of a negative result = TN / FN+TN = 63.3%
 Concordance rate = TP+TN / TP+FP+TN+FN = 91.2%
 Abbreviations : TP, true positive; TN, true negative; FP, false positive; FN, false negative.

기존의 혼합알레르겐을 이용한 검사법들에 비해 아토피에 대한 선별능이 뛰어난 것으로 보고되고 있다[11, 12]. 그러나 각 나라마다 아토피 질환을 유발하는 주요 알레르겐에 많은 차이가 있으며, 이러한 관점에서 볼 때 국내에 Phadiatop 검사를 도입하기 전에 국내 주요 알레르겐에 대한 특이 IgE가 존재하는 환자들에서 동아시아 지역 전용으로 개발한 Phadiatop 검사의 임상적 유용성을 확인하는 과정이 필요할 것으로 사료된다.

저자들은 앞서 10종의 국내 주요 흡인 알레르겐에 대해서 시행한 알레르기 피부단자시험(Bencard, Brentford, England) 결과를 기준으로 Phadiatop 검사의 유용성을 조사한 바, 피부반응도 3+ 이상을 아토피로 판정할 경우에는 Phadiatop 검사의 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 그리고 일치율은 각각 97.6% 및 54.9%, 78.3%, 46.7%, 81.6% 였고, 피부반응도 2+ 이상을 아토피로 판정할 경우에는 각각 91.7% 및 77.8%, 94.3%, 70.0%, 89.0%였다[4]. 알레르기 피부단자시험은 높은 예민도와 결과 판독의 신속성으로 인해 아토피 진단과 원인 알레르겐의 규명에 널리 이용되고 있다. 그러나 제조회사에 따른 항원성의 차이, 검사자 수기의 차이 등으로 인한 분석적 변동이 심할 뿐 아니라 알레르겐 이외의 여러 물리적 자극 등에 의해서도 비만세포에서 히스타민이 유리될 수 있고 항히스타민제를 복용 중이거나 피부묘기증이 있는 경우에서 위양성 반응을 보이며, 더욱이 아토피를 판정시 전 세계적으로 통일된 양성반응의 기준도 없는 실정이다[7]. 따라서 알레르기 피부단자 시험 결과에 따라 아토피 여부를 판정한 점에 미흡함이 있어 최근에 아토피 진단에 매우 유용하다고 인정되고 있는 혈청 내 특이 IgE 측정법[13]으로 대처하여 보다 정확히 Phadiatop 검사를 평가하고자 하였다. 혈청 내 특이 IgE 측정법은 1967년 RAST 검사가 처음으로 소개[14]된 이후, 예민도를 높이기 위해서 다양한 변형이 시도되어 왔으며, 최근에 개발된 CAP 특이 IgE 검사는 혈청 내 특이 IgE 측정법 중 임상성적이 가장 우수한 것으로 보고되어 전 세계적으로 아토피 진단에 널리 이용되고 있다[15-18]. 이에 저자들은 기존의 연구결과[7-9]에 따라 국내에서 중요한 10종의 흡인 알레르겐에 대한 CAP 특이 IgE 검사 성적을 토대로 아토피군과 비아토피군으로 분류하여 Phadiatop 검사 결과를 분석하였다.

Phadiatop 검사는 CAP 특이 IgE 결과를 기준으로 했을 때 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 그리고 일치율이 각각 90.5%, 95.0%, 99.1%, 63.3%, 91.2%로서 매우 예민하고 특이적이며 8종의 혼합알레르겐에 대한 특이 IgE를 측정하는 Phadiatop 검사가 10종의 국내 주요 흡인 알레르겐 각각에 대한 특이 IgE 측정 결과와 잘 일치함을 보여주어 선별검사로서 매우 유용하게 이용될 수 있음을 시사한다. 한편, 2+ 또는 3+의 피부반응도를 기준으로 아토피를 판정하였을 때[4]보다 특이도 및 일치율이 월등히 높게 관찰되어 알레르기 피부단자시험상 상당수의 환자가 위양성으로 판정되었을 가능성을 시사하며, 박 등[19]이 알레르기 피부단자시험에서 2+ 피부반응이 관찰된 223예 중 56.5%에서만 CAP 특이 IgE가 검출되었다고 보고한 바를 반영하는 소견이라 하겠다. 또한 CAP 특이 IgE 측정시 양성이지만 Phadiatop 검사에서 음성인 예 모두에서는 CAP 특이 IgE의 반응도가 class 1 혹은 2 이하였고, 적어도 10종 중 한 종류의 알레르겐에 대해서 class 3 이상인 예 모두에서는 Phadiatop에 양성반응이 관찰되었으며 이는 국내 호흡기 알레르기 환자에서 Phadiatop 검사가 유용할 수 있음을 뒷받침한다 하겠다.

본 연구결과는 동아시아 지역 전용으로 개발한 Phadiatop의 임상효과에 관해 보고한 국외의 여러 연구결과와 유사하다. Herold 등[2]은 피부단자시험과 특이 IgE 양성인 환자에서 아토피를 진단시 Phadiatop 검사의 예민도와 특이도는 각각 95%와 94%이며 혈청 총 IgE의 예민도와 특이도는 각각 79%와 56%였다고 보고하였고, Cantani 등[3]은 흡인 알레르겐에 대한 Phadiatop 검사는 87%의 예민도와 100%의 특이도를 보인다고 보고하였으며, White 등[20]과 Eriksson 등[21]은 Phadiatop 검사의 예민도가 각각 100%와 96%, 특이도가 각각 90%와 94%를 보인다고 보고하였다. 그러나 이들 연구 간에 아토피 판정기준 및 알레르기 피부단자시험에 사용된 항원, 지역적으로 중요한 알레르겐에 차이가 있어서 이들의 성적을 상호 비교하는데 제한이 있다.

결론적으로 동아시아 지역 전용 Phadiatop 검사에 대한 평가 결과, 매우 예민하고 신속, 간편할 뿐 아니라 10종의 국내 주요 알레르겐에 대한 CAP 특이 IgE 측정결과와 잘 일치하여 호흡기 알레르기 증상을 호소하는 국내 환자에서 아토피 유무를 판정시 선별검사로서 매우 유용할 것으로 사료된다.

요약

배경: Phadiatop® 검사는 8종의 흡인 알레르겐 혼합물에 대한 특이 IgE의 존재 유무를 확인하여 아토피를 선별하는 검사로서 유용한 것으로 보고되고 있으나 각 국가마다 아토피 질환을 유발하는 주요 알레르겐에 많은 차이가 있어 동아시아 지역 전용으로 개발한 Phadiatop 검사를 국내에 도입하기 전에 그 유용성을 확인하는 과정이 필요할 것으로 생각된다. 저자들은 국내의 호흡기 알레르기를 호소하는 환자에서 시행한 알레르기 피부단자시험 성적을 기초로 하여 Phadiatop 검사의 유용성을 보고한 바 있다. 본 연구에서는

혈청 내 CAP® 특이 IgE 측정치를 기준으로 Phadiatop 검사의 유용성을 판정하고자 하였다.

방법: 기관지 천식 환자 136명을 대상으로 Phadiatop 검사를 실시하여 8종의 흡인 알레르겐 혼합물에 대한 특이 IgE치를 측정하였고 CAP 시스템을 이용하여 국내에서 중요한 10종의 흡인 알레르겐에 대한 특이 IgE를 측정하여 아토피 유무를 판정하였으며 이를 기준으로 Phadiatop 검사의 예민도 및 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 일치율을 산정하였다.

결과: Phadiatop 검사의 예민도 및 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 일치율은 각각 90.5%와 95.0%, 99.1%, 63.3%, 91.2%였다.

결론: Phadiatop 검사는 매우 예민하고 신속, 간편할 뿐 아니라 10종의 국내 주요 알레르겐에 대한 CAP 특이 IgE 측정결과와 잘 일치하여 호흡기 알레르기 증상을 호소하는 국내 환자에서 아토피 유무를 판정시 선별검사로서 매우 유용할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Pastorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Bonini S, Canonica GW, Ortolani C, et al. A multicentric study on sensitivity and specificity of a new in vitro test for measurement of IgE antibodies. *Ann Allergy* 1991; 67: 365-70.
- Herold D, Duyan I, Kunkel G. Phadiatop® versus total IgE: higher specificity of a new in vitro method of diagnosis of type I inhalant allergies. *Allergologie* 1987; 10: 300-3.
- Cantani A, Ferrara A, Barbieri C, Monteleone A, Businco L. Evaluation of new test (Phadiatop) for the screening of respiratory allergic disorders in children. *Ann Allergy* 1990; 64: 158-61.
- 황재하, 장경희, 백용한, 서정훈, 박중원, 홍천수. 호흡기 알레르기 환자에서 Phadiatop®과 혈청 총 IgE 측정법의 아토피 선별 효과 비교. 천식 및 알레르기 1998 (간행중).
- Bousquet J and Michel FB. In vivo methods for study of allergy: skin test, techniques, and interpretation. In: Middleton E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, ed. *Allergy, Principles and Practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1993: 573-94.
- Frew AJ. Skin tests. In: Kay AB, ed. *Allergy and allergic diseases*. London: Blackwell Science, 1997: 1007-11.
- 김철우, 남동호, 홍천수. 기관지천식 환자에서 시행한 피부단자시험: 연령 및 시대별 비교. 알레르기 1994; 14: 380 (초록).
- 안영민 및 최은영. 국민학교 아동에서 흡인성 항원 9종에 대한 피부단자시험 및 집먼지 진드기에 대한 특이 IgE 항체검사결과. 알레르기 1990; 10: 213-25.
- 최병휘, 민경업, 김유형. 호흡기 알레르기 병력이 없는 20대 한국인에서의 흡인성 항원에 의한 피부시험 및 히스타민 기관지 유발시험. 알레르기 1987; 7: 8-14.
- 김유영, 조상현, 김우경, 박재경, 김윤근, 송숙희 등. 설문지와 메타콜린 기관지유발시험을 이용하여 조사한 한국의 소아 천식 유형률. 알레르기 1996; 16: 175-84.
- Grassi J, Didierlaurent A, Stadler BM. Quantitative determination of total and specific human IgE with the use of monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immuno* 1986; 77: 808-22.
- Philips TM, More H, Quenn WD, Thompson AM. Isolation and quantitation of serum IgE levels by high performance immunoaffinity chromatography. *J Chromatogr* 1985; 327: 205-11.

13. National Heart, Lung, and Blood Institute. *Guidelines for the Diagnosis and management of Asthma*. NIH Publication No. 97-4051, 1997: 41-56.
14. Wide L, Bennich H, Johansson SGO. *Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies*. *Lancet* 1967; 2: 1105-7.
15. Bousquet J, Chanez P, Chanal I, Michel FB. *Comparison between RAST and Pharmacia CAP system: a new automated specific IgE assay*. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 1039-43.
16. Axén R, Drevin H, Kober A, Yman L. *A new laboratory diagnostic system applied to allergy testing*. In: Johansson SGO, ed. *Proceedings of a clinical workshop IgE antibodies and the Pharmacia CAP system in allergy diagnosis*. A report of an international workshop June 2, Uppsala, 1988: 3-5.
17. Alonso R, Botey J, Pena JM, Eserverri JL, Marin A, Ras RM. *Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST*. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1995; 5: 156-60.
18. Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ, Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL. *A clinical evaluation in children of the Pharmacia ImmunoCAP system for inhalant allergen*. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 697-702.
19. 박중원, 김철우, 홍천수. 아토피성 기관지천식 환자에서 Pharmacia CAP 시스템으로 측정된 10종의 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 성적. *알레르기* 1997; 17: 35-48.
20. White PJ, Potter PC, Malherbe D, Toerien A, Weinberg EG. *A multi-allergen screening test for suspected allergic disease in coloured children*. *S Afr Med J* 1989; 76: 597-8.
21. Eriksson NE. *Allergy screening with Phadiatop[®] and CAP Phadiatop[®] in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis*. *Allergy* 1990; 45: 285-92.