

아토피성 기관지천식 환자에서 Pharmacia CAP 시스템으로 측정한 10 종의 흡입성 항원에 대한 특이 IgE 성적

연세대학교 의과대학 내과학 교실, 알레르기 연구소

박중원 · 김철우 · 홍천수

서 론

혈청내 특이 IgE 측정은 1967년 Wide 등¹⁾이 radioallergosorbent(RAST) 법으로 처음 측정한 이래로 검사기법에 많은 발전이 있었으나 임상적 유용성은 RAST법과 비교시 큰 차이가 없었다^{2,3)}. RAST 검사법의 가장 큰 단점은 일반적으로 피부시험에 비해 검사의 특이도는 높으나 예민도가 65~75%로 위음성의 가능성이 높았다. 또한 검사 과정이 자동화가 되어있지 않아 분석에 많은 시간과 인력이 요구되었다. 기존의 RAST 검사법의 경우에는 결과가 PRU/ml로 표시되며 혈청내 특이 IgE의 농도를 정확히 측정하는데 어려움이 있었으며 혈청내 총 IgE 농도가 높을 경우에는 특이 IgE 측정시에 위양성 반응이 관찰되기도 한다⁴⁾. Pharmacia CAP 시스템은 3차원적인 cellulose 증합체에 항원이 공유 결합되어 있어 많은 양의 알레르겐이 결합될뿐 아니라 특이항체와의 결합도 용이하여 진단의 예민도가 향상되었으며, 혈청 총 IgE가 높은 경우에도 위양성 반응이 없는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 또한 분석과정이 표준화, 자동화되어 있어 사용하기에

용이하며 측정된 특이 IgE는 WHO 공인 표준 IgE 값으로 교정되어 International Unit로 산출됨에 따라 기존의 검사법에 비해 정량적인 분석능력이 탁월한 것으로 보고되고 있다^{6,7)}.

이에 저자 등은 Bencard사의 52종의 흡입성 알레르겐에 대한 알레르기 피부반응검사상 양성반응이 관찰되어 아토피성으로 진단된 기관지천식 환자 100예와 비아토피성 천식환자 18예를 대상으로 우리나라에서 중요한 10종의 흡입 알레르겐 특이 IgE를 Pharmacia CAP 시스템으로 측정하여 그 결과를 Bencard사의 알레르기 피부단자시험 성적과 비교하여 Pharmacia CAP 시스템에 의한 특이 IgE 측정법의 예민도, 특이도 그리고 일치율 등을 조사하여 본 검사법이 아토피성 기관지천식 환자의 원인 알레르겐 규명에 도움이 되는지 알아 보고자 하였다.

방 법

1) 대상 환자

1993년부터 1994년까지 신촌 세브란스병원 알레르기 특수진료소에 내원한 기관지천식 환자 중 52종의 흡입 알레르겐(Bencard사, 영국)

으로 시행한 알레르기 피부반응시험상 흡입 알레르겐에 대해서 2+ 이상의 피부반응이 관찰되어 아토피성으로 판정한 기관지천식 환자 100예와 52종의 주요 흡입 항원에 완전 음성 피부반응이 관찰된 비아토피성 천식환자 18예를 대상으로 하였다. 10종의 주요 알레르겐에 대한 피부시험 성적만을 보았을 경우에는 아토피 환자 100명 중 99예에서 적어도 한 종류 이상의 알레르겐에 대해서 2+ 이상의 피부 반응이 관찰되었고 79예의 경우에는 3+ 이상의 피부반응이 관찰되었다(Table 1). 아토피 환자의 평균 연령은 35.4 ± 14.2 세였고 남자는 57예, 여자는 43예였다. 비아토피 환자의 평균 연령은 44.5 ± 15.2 세였으며 남자는 7예 여자는 11예였다.

2) 알레르기 피부단자시험

Bencard사의 피부단자시험용 알레르겐을 사용하였으며 기존의 연구결과⁸⁾에 근거하여 Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, 고양이털, 바퀴벌레, Aspergillus fumigatus, 참나무 꽃가루, 자작나무 꽃가루, 돼지풀 꽃가루, 쑥(wormwood) 꽃가루, 큰독새풀(Meadow fescue) 꽃가루 등 총 10가지 알레르겐 항목을 선정하여 조사하였다. 피부단자시험 7일전부터 항히스타민제 복용을 금지하여 약물에 의한 영향을 배제하였으며 양성 대조시약으로 histamine(1mg/ml)을 사용하였다. 피부단자검사는 26gauge 바늘을 이용하여 실시하였으며 15분 후에 결과를 판독하였다. 알레르기 피부단자시험의 피부반응도는 히스타민/알레르겐 팽진비(A/H ratio)가 1 이하이면서 홍반 크기가 21mm 이하인 경우를 +로, A/H ratio 1 이하이면서 홍반 크기가 21mm 이상인 경우를 2+로, A/H ratio가 1~2인 경우를 3+로, 그리고 4+는 A/H ratio가 2 이상인 경우로 정하였다.

특이 "IgE 양성"은 알레르겐에 대한 피부팽진이 histamine 양성 대조시약의 팽진보다 더 큰 경우(3+ 이상)로 하였고 "특이 IgE 음성"은 알레르겐에 대한 피부단자시험상 팽진 및 홍반이 관찰되지 않은 경우로 하였다.

3) Pharmacia CAP 시스템에 의한 특이 IgE 측정

알레르기 피부단자시험후 채혈하여 얻은 혈청을 10종의 주요 흡입알레르겐 특이 IgE 측정에 사용시까지 -28°C 에 보관하였다. Pharmacia CAP 시스템은 ImmunoCAP(solid phase)을 주축으로 AutoCAP, Assay washer 96, Positioning Guid 96, FluoroCount 96, MasterCAP software로 구성되어 있으며 사용자 설명서에 준해서 검사를 진행하였다. 희석되지 않은 혈청 50 μL 와 표준 검체를 상온에서 약 30분 동안 ImmunoCAP에 반응시킨 후 세척하였다. Anti-human IgE antibody로 β -galactosidase가 결합된 monoclonal 및 polyclonal antibody를 혼합하여 150분간 검체와 반응시켰다. 특이 IgE는 4-methylumbelliferyl-D-galactoside를 β -galactosidase로 분해하여 생성된 형광체를 fluorocounter 96 (FluoroCount Pharmacia Diagnostics, Sweden)을 이용하여 측정하였다. 측정된 특이 IgE 농도는 0.35~100 KU/L 범위 내에서 WHO 표준 IgE 농도 값으로 보정되어 산출되었다.

4) 통계처리

Pharmacia CAP 시스템에 의한 주요 흡입 알레르겐 특이 IgE 측정법의 예민도(sensitivity)는 아토피 환자의 피부시험상 3+ 이상인 아토피 환자중 CAP 검사법으로 1+ 이상인 경우를 백분율로 계산하여 얻었다. 특이도(specificity)는 흡인 알레르겐에 대해서 알레르기 피부반응검사상 음성인 환자를 대상으로 하여

각 알레르겐에 대해서 CAP 검사상 음성반응이 관찰된 예를 백분율로 계산하여 얻었다. 일치율(concordance rate)은 피부시험 양성이면서 CAP 특이 IgE 양성자와 피부시험 음성이면서 CAP 특이 IgE 음성자를 분자로한 후 피부시험 양성자(피부 반응도 3+ 이상)와 피부시험 음성(뽕진 및 홍반이 모두 관찰되지 않은 경우)인 경우를 합한후 이를 분모로 하여 계산하였다.

$$\text{예민도(sensitivity)} = \frac{\text{SPT 양성자이면서 CAP 특이 IgE 양성자}}{\text{SPT 양성자}}$$

$$\text{특이도(specificity)} = \frac{\text{CAP 특이 IgE 음성자}}{\text{SPT 음성자}}$$

$$\text{일치율(concordant rate)} = \frac{\text{SPT 양성자} - \text{CAP 특이 IgE 양성자} + \text{SPT 음성자} - \text{CAP 특이 IgE 음성자}}{\text{SPT 양성자} + \text{SPT 음성자}}$$

통계처리는 SAS 6.02 통계프로그램을 이용하였다. 알레르겐/히스타민 비와 Pharmacia CAP 특이 IgE 농도간의 연관성을 알아보기 위해서 Pearson 상관계수 및 단순 회귀분석을 실시하였으며 p 값이 0.05이하인 경우 통계학적 유의성을 두었다.

결 과

1) 알레르기 피부단자시험과 Pharmacia CAP 시스템의 특이 IgE 검출 빈도

10종의 주요 알레르겐을 대상으로 시행한 알레르기 피부 단자시험에서 3+ 이상을 양성 반응으로 판정하였을 때 아토피 환자(n=100)

한 명당 평균 2.3±1.7개의 알레르겐이 검출되었으며 2+ 이상을 양성으로 판정하였을 경우에는 평균 4.5±2.0개가 검출되었다. Pharmacia CAP 시스템은 평균 4.4±2.6개의 알레르겐에서 양성 반응이 관찰되었다. 검출된 알레르겐 수에 따른 피부단자시험과 Pharmacia CAP 특이 IgE의 빈도는 Table 1과 같다.

Table 1. Frequencies of atopic patients according to the different number of allergen specific IgE determined by Bencard SPT and Pharmacia CAP system in atopic bronchial asthma patients(n=100)

Number of detected allergen	SPT results (≥ 2+)	SPT results (≥ 3+)	CAP results
0	1	21	2
1	5	14	4
2	12	17	17
3	20	25	24
4	9	15	16
5	20	5	7
6	14	1	7
7	12	2	6
8	6	0	5
9	1	0	8
10	0	0	4

아토피환자에서 알레르겐별 피부단자검사와 Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE의 양성률을 조사하였다. CAP 특이 IgE 양성률이 높은 빈도를 조사한바 *D. pteronyssinus*(88%), *D. farinae*(86%), 바퀴벌레(49%), 고양이 털(39%), 썩(39%), 큰독새풀(38%), 돼지풀(33%), *A.fumigatus*(28%), 참나무(26%), 그리고 자작나무 꽃가루(26%) 순이었다. 피부단자 시험상 3+ 이상을 양성으로 판정하였을 때에

는 *D. farinae*(61%), *D.pteronyssinus*(51%), 고양이 털(39%), 바퀴벌레(23%), 돼지풀(18%), 쭈(16%), 자작나무(11%), *A.fumigatus*(6%), 참나무(5%), 그리고 큰독새풀 꽃가루(4%) 순으로 양성반응 빈도가 높았다. 피부단자시험 2+ 이상을 양성으로 판정하였을 경우에는 *D.farinae*(88%), *D.pteronyssinus*(81%), 고양이 털(59%), 바퀴벌레(54%), 쭈(47%), 돼지풀(44%), 자작나무(32%), *A.fumigatus*(26%), 큰독새풀(21%), 그리고 참나무 꽃가루(17%) 순으로 CAP시스템에서의 양성 빈도 순서와는 약간의 차이가 있었다 (Fig. 1).

2) 알레르기 피부시험 반응도에 따른 Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 양성률

10종의 주요 흡인 알레르겐의 피부단자시험 피부반응도에 따른 Pharmacia CAP 시스템

특이 IgE 양성률을 조사하였다. 피부반응도가 4+인 127개 중 92.1%에서 Pharmacia CAP 특이 IgE 양성 반응이 관찰되었다. 피부반응도

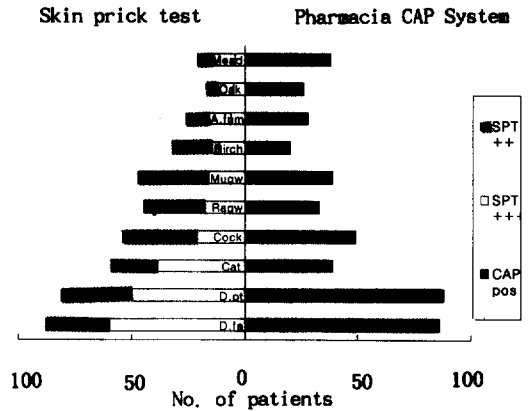


Fig. 1. Positive rates of individual 10 major inhalant allergens specific IgE determined with Bencard skin prick test and Pharmacia CAP system in atopic asthma patients (n=100)

Table 2. Detection rate (%) of Pharmacia CAP system specific IgE measurements according to the reactivity of Bencard skin prick test

Allergen	negative	Skin prick test			
		+	++	+++	++++
<i>D. pteronyssiuns</i>	55.6	63.6	93.1	85.0	100
<i>D. farinae</i>	25.0	42.9	82.1	95.8	97.3
Cat dander	20.0	33.3	26.3	64.3	60.0
Cockroach	39.0	0	58.1	60.0	100
<i>Asp. fumigatus</i>	16.4	0	70.6	50.0	100
Mugwort	29.5	22.2	38.7	66.6	80.0
Ragweed	13.3	40.0	51.9	27.3	85.7
Meadow fescue	31.5	16.7	58.8	100	-
Birch	11.4	33.3	20.0	33.3	100
Oak	18.9	44.4	33.3	66.6	100
Overall %	17.8 (n=623)	34.6 (n=81)	56.5 (n=223)	70.8 (n=106)	92.1 (n=127)

n ; number of patients

가 3+인 경우(n=106)는 70.8%, 2+는(n=223) 56.5%, +는(n=811) 34.6%에서 그리고 피부반응에 음성인 623예의 경우에도 107예(17.8%)에서 Pharmacia CAP 시스템상 특이 IgE가 검출되었다(Table 2).

피부단자시험에 음성이면서도 CAP 특이 IgE 양성인 111 예의 CAP 성적을 조사한 바 class 1이 59개, class 2가 30개, class 3이 18개, class 4가 2개, class 5가 1개 그리고 class 6이 1개였으며 각각의 알레르겐 항목에 대한 CAP 성적은 Fig. 2와 같다.

3) 주요 흡입 알레르겐에 대한 CAP 시스템 특이 IgE 측정의 일치 및 불일치율, 예민도 그리고 특이도 조사.

Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 측정법의 일치율은 평균적으로 81.7%였으며 알레르겐에 따라 그 값은 바퀴벌레의 70.7%에서 *D. farinae* 92.1% 까지 다양하였다. 불일치율을

보았을 때 Bencard사의 피부단자시험 양성인면서 CAP 음성인 경우는 45개였으나 CAP 양성인면서 피부반응검사 음성인 경우에는 111개로 피부반응도 +++를 기준으로 하였을 때 CAP 양성검사 수가 피부시험 양성검사

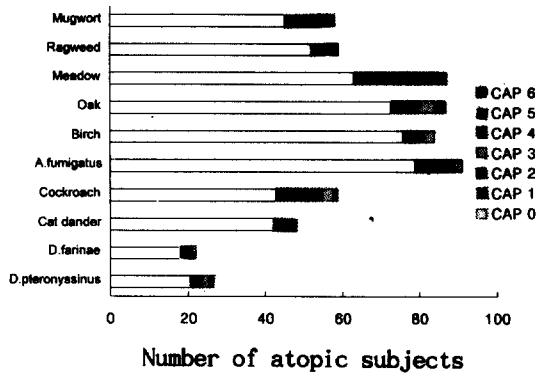


Fig. 2. Class score of Pharmacia CAP specific IgE detected in the sera of atopic asthmatics without skin reactivity to the examined allergen

Table 3. Concordant, discordant rate, sensitivity, and specificity of Pharmacia CAP system specific IgE in relation to skin prick test.

Allergen	Concordant results			Discordant results			Sensitivity (n)	Specificity (n)
	S+/C+	S-C-	Total (%)	S+/C-	S-C+	Total (%)		
D. pteronyssinus	49	21	70(89.7)	2	6	8(10.3)	96.1%(51)	77.8%(27)
D. farinae	59	18	70(92.1)	2	4	6(7.9)	96.7%(18)	81.8%(22)
Cat dander	24	42	66(75.9)	15	6	21(24.1)	61.5%(39)	87.5%(48)
Cockroach	15	43	58(70.7)	8	16	24(29.3)	65.2%(23)	72.9%(59)
Asp. fumigatus	4	79	83(84.7)	3	12	15(15.3)	57.1%(7)	86.8%(91)
Mugwort	12	45	57(77.0)	4	13	17(23.0)	75.0%(16)	77.6%(58)
Ragweed	10	52	62(82.7)	6	7	13(17.3)	62.5%(16)	88.1%(59)
Meadow fescue	4	63	67(73.6)	0	24	24(26.4)	100%(4)	72.4%(87)
Birch	7	76	83(87.4)	4	8	12(12.6)	63.6%(11)	90.5%(84)
Oak	4	73	77(82.8)	1	15	16(17.2)	80.0%(5)	83.0%(88)
Overall	188	512	700(81.7)	45	111	156(18.3)	80.7%(233)	82.2%(623)

S: results of Bencard skin prick test, C; results of Pharmacia CAP system

수보다도 더 많음을 알 수 있었다. 118 예의 천식환자에서 10종의 중요 흡인 알레르겐에 대한 알레르기 피부반응도가 3+ 이상인 경우는 모두 233개였으며 이를 대상으로 CAP 특이 IgE 검사법의 총괄적인 예민도를 구한 바

80.7%였다. 우리나라에서 가장 중요한 알레르겐인 집먼지 진드기두종(D. pterony-ssinus, D. farinae)에 대해서는 예민도가 각각 96.1%, 96.7% 였으며 그 외 중요 알레르겐에 대한 특이 IgE 예민도는 고양이털 61.5%, 바퀴벌레

Table 4. Comparison of specificity of Pharmacia CAP system IgE to major inhalant allergen between atopic(n=100) and nonatopic(n=18) asthma subjects

Allergen	Atopic	Nonatopic	Total
D.pteronyssinus	44.4%(9)	94.4%(18)	77.8%(27)
D. farinae	75.0%(4)	83.3%(18)	81.8%(22)
Cat dander	80.0%(30)	100%(18)	87.5%(48)
Cockroach	61.0%(41)	100%(18)	72.9%(59)
Asp. fumigatus	83.6%(73)	100%(18)	86.8%(91)
Mugwort	70.5%(44)	100%(14)	77.6%(58)
Ragweed	86.7%(45)	92.9%(14)	88.1%(59)
Meadow fescue	68.5%(73)	92.9%(14)	72.4%(87)
Birch	88.6%(70)	100%(14)	90.5%(84)
Oak	81.1%(74)	92.9%(14)	83.0%(88)
Overall	77.6%(463)	94.4%(160)	82.2%(623)

Table 5. Correlation(r) and regression between skin prick test A/H ratio and Pharmacia CAP specific IgE concentration (KUA/L). [CAP specific IgE (KUA/L)=a×(A/H ratio)+b]

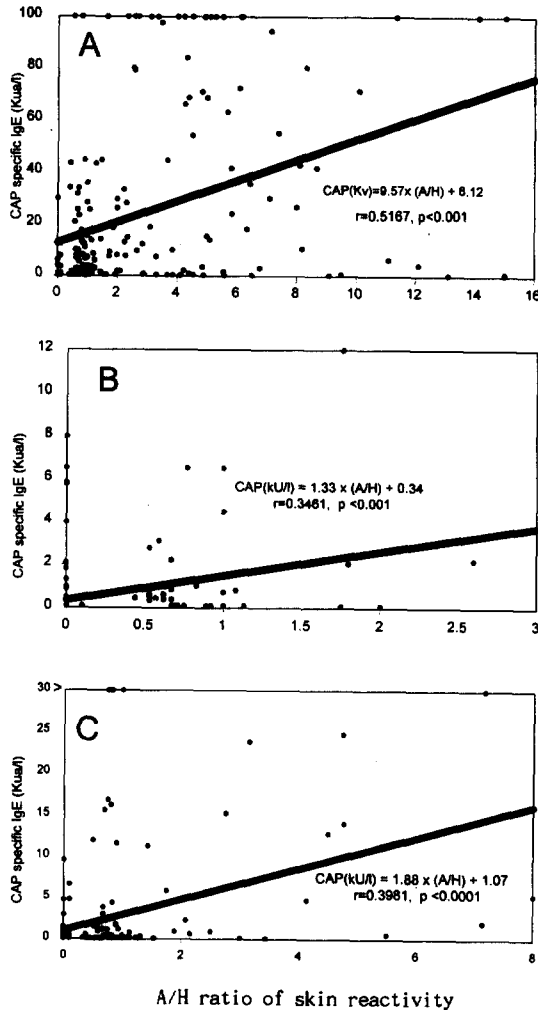
Allergen	γ	a	b
D.pteronyssinus †	0.520	6.01	7.04
D. farinae †	0.490	9.67	6.12
Cat dander	0.090	1.03	3.27
Cockroach	0.192	5.46	2.13
Asp. fumigatus ‡	0.315	0.89	0.35
Mugwort*	0.210	2.25	2.64
Ragweed*	0.213	3.02	1.84
Meadow fescue †	0.410	11.47	-0.31
Birch*	0.232	2.62	2.20
Oak	0.005	-0.29	3.19

† : p < 0.001, ‡ : p < 0.01, * : p < 0.05

γ : correlation coefficient

65.2%, *Asp. fumigatus* 57.1%, 쭉 75.0%, 돼지풀 62.5%, 큰독새풀 100%, 자작나무 62.4% 그리고 참나무 80.0%였다. 또한 52종의 흡입 알레르겐에 대한 알레르기 피부단자시험에 음성 반응이 관찰된 총 623개의 검사를 통해

서 구한 Pharmacia CAP 시스템의 특이도는 82.2%였으며 알레르겐에 따라 큰독새풀의 72.4% 에서부터 자작나무의 90.5%까지 많은 차이가 있었다. Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 측정법의 특이도를 아토피성 천식환자 100예의 463 검사와 비아토피환자 18 예의 160 검사 두군으로 구분하여 계산해 보면 아토피군에서는 평균 특이도가 77.6%에 불과했으나 비아토피군에서는 94.4%로 두군간에 특이도에 현저한 차이가 있었다 (Table 4).



4) 알레르기 피부시험의 알레르겐/히스타민 팽진비(A/H ratio)와 Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 농도(KUA/L)간의 상관관계

Pharmacia CAP 시스템으로 정량 측정된 주요 알레르겐의 특이 IgE가 임상적으로 피부단자시험의 반응도와(A/H ratio) 유의한 상관관계가 있는지 알아보려고 상관계수(r)와 회귀계수를 조사하였다. 집먼지 진드기 두종(p<0.001), *Asp.fumigatus* (p<0.01), 쭉 (p<0.05), 돼지풀 (p<0.05), 그리고 큰독새풀 꽃가루 (p<0.001)는 피부단자시험의 A/H ratio와 측정된 특이 IgE의 농도간에 통계학적으로 유의한 상관관계가 관찰되었으나 알레르겐에 따라 상관계수 값에 많은 차이가 있었다. 그러나 바퀴벌레 (p<0.1), 고양이 털, 참나무 꽃가루의 경우에는 피부반응도와 CAP 특이 IgE의 농도간에 유의한 상관관계를 찾을 수 없었다 (Table 5, Fig. 3).

고 찰

알레르기 피부시험은 경제적이며 신속하게 결과를 판독할 수 있어 아토피 진단에 널리 이용되나 피부염이 심하거나 피부 묘기증이 있는

Fig. 3. Correlation between Bencard SPT A/H ratio (X-axis) and Pharmacia CAP specific IgE determinations (Y-axis, KUA/L). A; HDM(*D. pteronyssinus*, *D. farinae*), B; *A. fumigatus*, C; weed pollens (ragweed, mugwort)

환자의 경우에는 시행하기 어렵고 검사 기법, 투여 약물 등에 의하여 검사 결과에 영향을 미치며 항원 제조회사에 따라 항원성에 차이가 있는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 생체의 특이 IgE 검사법은 흡입성 및 음식물 알레르기 환자에서 피부 반응 검사를 대신하여 특이 IgE를 검출할 수 있는 대안으로 이용될 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

Pharmacia CAP 시스템은 제1형 면역반응 환자에서의 혈청 총 IgE 및 특이 IgE 생체의 측정법의 가장 진보된 검사법으로 알려져 있으며 기존의 RAST 검사와도 잘 일치하며 진단의 예민도가 RAST에 비해 높은 것으로 알려져 있다^{6, 7, 11, 12)}. 기존의 RAST 검사법의 가장 큰 문제점은 낮은 예민도로 항원 천식 유발검사 양성인 환자의 경우에도 10-25%에서 음성 반응이 관찰되는 것으로 보고되고 있다¹³⁾. 따라서 이러한 RAST의 단점을 보완하고자 여러 제품 등이 고안되었으나 RAST의 성적과 비교할 때 뚜렷하게 좋은 성적이 보고된 것은 없는 실정이었다^{2, 3)}. ImmunoCAP은 CNBr로 활성화된 3차원 cellulose에 알레르겐이 결합되어 있어 기존의 paper disk 법에 비해 알레르겐 결합능이 최소한 3배 이상 증가되었을 뿐 아니라 검체 혈청과 쉽게 결합하여 20분만에 알레르겐-항체 결합이 평형상태에 도달한다. 또한 CAP 시스템에서는 IgE 검출 표지자로서 단클론 및 다클론 항체를 혼합 사용하여 특이도를 유지하면서 예민도를 높일 뿐 아니라 정량 분석하는데 도움이 되는 것으로 보고되고 있다^{14, 15)}.

국내에서도 박 등¹⁶⁾은 우리나라의 주요 흡입 알레르겐을 대상으로 Bencard사의 피부단자시험 결과와 비교하여 RAST 특이 IgE의 예민도를 조사한 바 *D.pteronyssinus* 91.2%, *D. farinae* 94.4%, *Asp.fumigatus* 50%, 고양이 상피는 37.7% 등으로 보고한 바 있으며 이 등

17)은 RAST 검사의 예민도를 *D.pteronyssinus* 83.3%, *D.farinae* 69.5%, 썩 70.6%, *Asp.fumigatus* 33.3%, 그리고 참나무의 경우 60%로 보고하였다. 강등¹⁸⁾은 본 연구에서의 피부단자시험 판정 기준과 동일한 기준으로 예민도를 산정하였을 때 *D.pteronyssinus* 81.6%, *D. farinae* 89.5%, 수목 화분(오리나무, 참나무) 62.5%, 목초 화분(오리새, 우산잔디, 큰조아제비) 75%, 그리고 잡초화분(썩, 돼지풀)은 71.4%로 보고하였다. 또한 호흡기 알레르기 환자를 대상으로 Bencard사의 피부 반응성적과 MAST 방법으로 측정된 특이 IgE의 예민도를 조사하여 집먼지 진드기, 고양이 털 등 실내 흡입 알레르겐의 경우 예민도가 만족할 만하나 꽃가루 알레르겐의 경우에는 저조함이 보고되고 있다^{19, 20)}. 본 검사에서는 Pharmacia CAP 시스템의 예민도는 평균 80.7%로 국내 기존의 여러 *in vitro* 특이 IgE 검사법의 성적보다는 높은 예민도가 관찰되었다. Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 검사법의 예민도는 여러 문헌마다 기준으로 사용하는 피부반응검사 시약, 검사 대상 알레르겐의 항목, 피부단자검사 양성반응 판정기준, 그리고 대상 환자군에 커다란 차이가 있어 단순 비교는 어렵지만 국외 문헌상 74~98%로 다양하다. Leingruber 등²¹⁾은 Pharmacia사의 표준화된 피부반응검사용 항원을 이용하여 145명의 알레르기성 비염 또는 천식 환자를 대상으로 피부 반응검사에 대한 예민도를 측정할 때 RAST가 65%인 반면에 Pharmacia CAP 시스템은 78%로 보고하였고 Kelso 등²²⁾은 Alk사의 항원을 이용하여 104명의 아토피 환자를 대상으로 5종의 알레르겐 (*D.pteronyssinus*, 고양이털, *Alternaria*, Graminae 및 목초화분) 예민도 및 특이도를 산출한 바 각각 74%, 96%로 보고하였고 Ewan 등은 Bencard사의 항원을 이용한 피부단자검사 결과를 기준으로 RAST와 CAP의

한 바 Pharmacia CAP 시스템이 RAST법 보다 예민도가 더 높았으며 CAP 특이 IgE 측정법의 예민도를 알레르겐에 따라 30~80% 까지 보고한 바 있다²³⁾. 그러나 병력상 뚜렷한 유발 알레르겐이 존재하는 환자를 대상으로 엄격하게 표준화된 항원으로 시행한 알레르기 피부시험 성적과 비교시에는 Pharmacia CAP 시스템의 예민도와 특이도가 모두 90%를 넘는 것으로 보고되고 있으며^{7, 11, 24, 25)}, Plebani 등²⁶⁾은 CAP 시스템과 피부반응시험 간의 예민도에 큰 차이가 없는 것으로 보고하고 있다.

본 연구에서 Bencard사 항원으로 시행한 알레르기 피부단자시험에 음성 반응이 관찰된 623개의 검사 중 111개(17.8%)에서 Pharmacia CAP 시스템상 양성반응이 관찰되었고 불일치를 보면 SPT 양성인면서 CAP 음성인 경우보다 CAP 양성인면서 SPT 음성인 경우가 더 많았다. Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 측정법의 평균 특이도는 82.2%였다. 이를 다시 아토피 환자군과 비아토피 환자군으로 구분하여 각각의 특이도를 계산하면 아토피군에서는 특이도가 77.6%로 낮은 반면에 비아토피군에서는 94.4%로 현저한 차이가 있었다. 이러한 결과는 아토피군에서 관찰된 SPT 음성인면서 CAP 양성인 경우에도 혈청내 특이 IgE가 존재할 개연성을 제시한 것으로 생각되었다. 최근들어 여러 연구자 등에 의하여 SPT 음성인면서 CAP 양성인 경우에도 CAP 억제 실험이나 crossed radioimmuno electrophoresis법으로 조사한 바 혈청내 실제로 특이 IgE가 존재함을 보고한 바 있으며^{21, 26)}, Plebani 등²⁶⁾은 피부단자시험 음성이지만 억제 실험에서 CAP 특이 IgE가 증명된 경우에는 특이 IgE 양성군에 포함하여 CAP 시스템 특이 IgE의 예민도 및 특이도를 계산하였고 Pastrorello 등²⁴⁾은 비아토피환자에서 CAP 시스템의 특이도를 계산하였다. 따라서 특이 IgE 존재 유무의 "golden

standard"로서 피부단자검사 결과를 계속 사용해야 할 것에 대해서는 논란의 여지가 있으리라 생각되었다. 이러한 CAP 결과와 피부단자검사 결과간의 불일치는 피부단자검사와 CAP 시스템에서 사용되는 항원의 표준화 정도의 차이, 피부단자시험 검사방법의 여러 문제점에 기인하리라 생각되었다. 본 연구에서는 Bencard사에서 제조한 항원을 이용하여 알레르기 피부단자검사를 실시하였으며 Pharmacia CAP 시스템에 공급되는 항원과는 제조회사에 차이가 있어 피부단자검사 결과와 CAP 시스템 특이 IgE 결과간 불일치의 한 원인으로 생각되었다. 또한 피부단자검사는 생체내 검사인 관계로 피부 반응도는 검사항원의 보존상태, 검사기법의 적절성, 대상환자의 나이, 검사 부위, 그리고 항히스타민제를 포함한 약물복용 여부 등 많은 요인에 의하여 영향을 받는 것으로 보고되고 있다⁹⁾. 본 연구 결과는 Pharmacia CAP 시스템이 SPT로 원인 알레르겐을 찾아낼 수 없는 경우에도 이를 검출할 수 있는 가능성을 제시하였으리라 생각되었으며 피부단자검사에 음성이더라도 환자의 병력상 특정 알레르겐과 증상과의 연관성이 의심된다 하면 Pharmacia CAP 특이 IgE 검사 또는 다른 제조회사의 알레르겐을 이용하여 피부단자검사를 재시행해 보는 것이 아토피 진단에 도움이 되리라 생각되었다.

Pharmacia CAP 시스템은 특이 IgE의 정량 분석이 가능한 것으로 알려져 있다. 알레르기 질환에서 특이 IgE의 정량 분석의 중요성에 대해서는 일부 질환을 제외하고는 연구가 많지 않았다. 그러나 최근에는 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증의 진단기준에 특이 IgE, IgG의 정량 분석이 포함된 바 있으며²⁷⁾, 면역치료 후에 특이 IgE가 감소하는 것으로 알려져 있어 본 Pharmacia CAP 시스템은 면역치료 환자의 경과 관찰에도 유용할 것으로 생각되었

다. 저자 등은 피부시험 반응도와 WHO 표준 IgE 농도로 정상화된 Pharmacia CAP 특이 IgE 치간의 연관성을 조사한바 고양이털, 참나무, 그리고 바퀴벌레를 제외한 7종의 알레르겐에서 유의한 연관성을 찾을 수 있었으나 각 알레르겐에 따라 연관성에 현저한 차이가 있었다. 집먼지 진드기 두종의 경우에는 강한 연관성이 관찰되었으며 다른 알레르겐의 경우에는 통계적 유의성은 있었으나 비교적 약한 연관성이 관찰되었다. Gleeson 등²⁸⁾도 Dome/Hollister-Stier사의 항원을 이용하여 CAP 특이 IgE 성적과 피부시험 피부반응도간의 연관성을 조사한 바 집먼지 진드기 두종에 대해서는 유의한 연관성이 관찰되었으나 고양이 상피, 목초꽃가루 혼합물, 진균류 혼합물 등과는 유의한 연관성이 없는 것으로 보고하고 있다. 피부 반응검사와 CAP 검사법 모두 알레르겐 특이 IgE를 측정하는 것에는 같으나 피부검사의 경우에는 앞에 언급한 검사상의 여러 문제점 이외에도 비반세포 또는 호염기구의 히스타민 유리능에 의해서도 영향을 받는다. 따라서 알레르겐에 따른 이런 연관성의 차이가 CAP 시스템의 알레르겐마다의 특이 IgE의 검출 능력의 차이 때문인지 아니면 알레르겐마다의 비반세포에서의 히스타민 유리능에 미치는 영향에 차이가 있기 때문인지는 아직 분명하지 않다. 본 연구에서는 CAP 시스템은 각 알레르겐에 따라 피부 반응도와의 연관성에 현저한 차이가 있어 일부 알레르겐에서는 특이 IgE의 정량분석이 알레르기 면역 반응의 정량화에도 유용함을 알 수 있었으나 특이 IgE 정량 분석의 임상적 의미에 대해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각되었다.

이상의 결과로 보아 아토피성 기관지천식 환자에서의 Pharmacia CAP 시스템에 의한 특이 IgE 측정은 Bencard사의 알레르기 피부단자시험과 비교하여 볼 때 알레르기 질환의 원

인항원 규명에 유용하게 이용할 수 있을 것으로 생각되었다.

결 론

저자 등은 알레르기 피부단자시험(Bencard Co. UK, 이하 SPT 약)을 시행한 아토피성 기관지천식 환자 100예와 비아토피성 천식환자 18예를 대상으로 우리나라에서 중요한 흡입 알레르겐 10종의 SPT 성적과 CAP 시스템으로 측정된 특이 IgE 성적을 비교하여 Pharmacia CAP 시스템이 아토피성 기관지천식 환자의 원인 규명에 있어서 예민도, 특이도 그리고 일치율 등을 알아보고자 하였다. SPT 반응도에 따른 CAP 특이 IgE 양성률을 보면 SPT 피부 반응+(n=81)의 34.6%가 CAP 특이 IgE 양성이었고 SPT ++ (n=223)의 56.5%, SPT +++ (n=106)의 70.8%, SPT ≥ ++++ (n=127)의 92.1%에서 CAP 특이 IgE 양성으로 피부반응도가 높을수록 CAP 양성률도 증가함을 알 수 있었으며 피부반응이 음성의 경우(n=623)에도 17.8%에서 CAP 특이 IgE가 양성이었다. Pharmacia CAP 시스템 특이 IgE 결과와 Bencard사의 SPT 결과간의 일치율은 81.7% 였다. CAP 시스템 특이 IgE 측정법의 예민도는 57.1%~100%까지 알레르겐에 따라 다양하였고 평균 예민도는 80.7%였다. 각 항원별 예민도는 D.pteronysinus 96.1%, D.farinae 96.7%, 고양이털 61.5%, 바퀴벌레 65.2%, Asp.fumigatus 57.1%, 돼지풀 62.5%, 쭉 75.0%, 큰독새풀 100%, 자작나무 62.4% 그리고 참나무는 80.0%였다. Pharmacia CAP 시스템의 평균 특이도는 82.2%였으며 이를 아토피군과 비아토피군으로 구분하였을 때는 특이도가 각각 77.6%와 94.4%로 비아토피군에서 더 높은 특이도가 관찰되었다. SPT

의 알레르겐/히스타민 팽진비(A/H ratio)와 CAP 시스템 특이 IgE 농도(KUA/L)간의 상관 계수를 구한바 D.pteronysinus(0.520, $p < 0.001$), D.farinae(0.490, $p < 0.001$), A.fumigatus(0.315, $p < 0.01$), 썩(0.210, $p < 0.05$), 돼지풀(0.213, $p < 0.05$), 자작나무(0.232, $p < 0.05$), 그리고 큰 독새풀(0.410, $p < 0.001$)과는 유의한 연관성이 관찰되었으나 바퀴벌레(0.192, $p < 0.10$), 고양이털, 참나무에서는 연관성을 찾을 수 없었다.

이상의 결과로 보아 CAP 시스템은 아토피 성 기관지천식 환자에서 알레르기 면역 반응 판정 및 특이 IgE 정량분석에 유용할 것으로 생각되었다.

-Abstract-

**Evaluation of Pharmacia
CAP system in measurement of
10 inhalant major allergen specific IgE
in atopic bronchial asthma**

Jung Won Park, MD., Cheol Woo Kim, MD.,
and Chein-Soo Hong, MD.

*Internal Medicine, College of Medicine,
Institute of Allergy, Yonsei University*

In this study, clinical effectiveness of Pharmacia CAP system for determination of allergen specific IgE was evaluated depending on the results of Bencard skin prick tests in 100 atopic and 18 nonatopic

asthmatics. The Pharmacia CAP specific IgE positive rates were higher as the SPT grades were increased : negative ($n=623$) (17.8%); + ($n=81$) (34.6%); 2+ ($n=223$) (56.5%); 3+ ($n=106$) (70.8%); and 4+ ($n=127$) 3+ (92.1%), respectively. The overall concordant rate between Bencard SPT and Pharmacia CAP system was 81.7% with range of 70.7~92.1%. The Overall sensitivity of Pharmacia CAP system was 80.7%. The sensitivities for 10 allergens, which ranged from 57.5% to 100%, were as followed; D.pteronysinus (96.1%), D.farinae (96.7%), cat dander (61.5%), cockroach (65.2%), Aspergillus fumigatus (57.1%), ragweed (62.5%), mugwort (75.0%), Meadow fescue (100%), birch (62.4%), and oak (80.0%), respectively. Overall specificity of Pharmacia CAP system was 82.2%. The specificity of CAP system in nonatopic subjects ($n=18, 160$ test) was 94.4% which was quite different with the 77.6% of atopic subjects ($n=100, 463$ test). SPT A/H ratios were significantly correlated with Pharmacia CAP specific IgE concentration (KU/L) in D.pteronysinus ($r=0.520, p < 0.001$), D.farinae ($r=0.490, p < 0.001$), A.fumigatus ($r=0.315, p < 0.01$), mugwort ($r=0.210, p < 0.05$), ragweed ($r=0.213, p < 0.05$), birch ($r=0.232, p < 0.05$), M.fescue ($r=0.410, p < 0.001$). But, in cockroach ($r=0.192, p < 0.1$), cat dander and oak pollen, SPT A/H ratios were not correlated with the concentration of specific IgE.

These results suggest that Pharmacia CAP system is useful for etiologic evaluation of immediate hypersensitivity and quan-

titative evaluation of specific IgE in atopic asthma.

key words : Pharmacia CAP, specific IgE

참 고 문 헌

- 1) Wide L, Bennich H, Johansson SGO: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 2:1105-7, 1967
- 2) Pecoud A, Peitrequin R, Fasel J, Frei PC: Comparison of two assays for the determination of specific IgE in serum of atopic and nonatopic subjects: the allergenicity FAST and the Phadezyme RAST. Allergy 44:204-9, 1986.
- 3) Guèant JL: Monneret-Vautrin DA, Dejardin G, Algalarondo C, Nicolas JP, Grilliat JP. Comparative evaluation of RAST and FAST for 11 allergens in 288 patients. Allergy 44:204-9, 1989
- 4) Hoffman DR. Comparison of methods of performing the radioallergo-sorbent test: Phadebas, Fadal-Nalbuff, and Hoffman Protocols. Ann Allergy 45:343-6, 1980
- 5) 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. Upsala, Sweden: Pharmacia Publication 3-5, 1988.
- 6) Williams PB, Dolen WK, Koepke JW, Selner JC. Comparison of skin testing and three *in vitro* assays for specific IgE in the clinical evaluation of immediate hypersensitivity. Ann Allergy 68:35-45, 1992.
- 7) 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 85:1039-43, 1990
- 8) 김철우, 남동호, 홍천수. 기관지 천식환자에서 시행한 피부단자시험: 연령 및 시대별 비교. 알레르기 14(초록):380,1994
- 9) Slavin RG. Diagnostic tests in allergy. In Fireman P, Slavin RG (eds). :Atlas of allergies. 2nd ed. p43-55, Mosby-Wolfe Co., Barcelona, 1996
- 10) Lockey R, Lichtenstein L, Block K, Kaliner M, Rachelefsky G et al. The use of in vitro tests for IgE antibody in the specific diagnosis of IgE-mediated disorders and in the formulation of allergen immuno-therapy(Position staement). J Allergy Clin Immunol 90:263-7, 1992
- 11) Alonso R, Botey J, Pena JM, Esevenri JL, Marin A, Ras RM: Specific IgE determination using the CAP system: comparative evaluation with RAST. J Invest Allergol Clin Immunol 5:156-60, 1995
- 12) Klein-Tebbe J, Eickholt M, Gatjen M, Brunnee T, Connor A, Kunkel G: Comparison between MAGIC LITE-and

- CAP—system: two automated specific IgE antibody assays. *Clin Exp Allergy* 22:475—84, 1992
- 13) Knauer KA, Adkinson NF. Clinical significance of IgE. In Middleton, Reed, Ellis (eds): *Allergy, principle and practice*. St louis, Mosby, 678—88, 1983
- 14) Grassi J, Didierlaurent A, Stadler BM: Quantitative determination of total and specific human IgE with the use of monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 77:808—22, 1986
- 15) Philips TM, More H, Quenn WD, Thompson AM: Isolation and quantitation of serum IgE levels by high performance immunoaffinity chromatography. *J Chromatogr* 327:205—11, 1985
- 16) 박춘식, 김유영, 강석영: 흡인성 기인 알레르겐의 검색에 있어서 RAST 와 피부시험의 비교. *알레르기* 3:1—9. 1983
- 17) 이은직, 김준명, 이수곤, 박해심, 오승현, 홍천수: 알레르기 질환에서 피부단자 시험과 RAST 성적에 관한 연구. *대한내과학회잡지* 32:448—60, 1987
- 18) 강신옥, 박해심, 홍천수: 피부단자시험 판정기준별 RAST 성적의 비교관찰. *알레르기* 8:225—35, 1988
- 19) 박해심, 김재원, 정덕희, 김열자: 호흡기 알레르기 환자들에서 화학발광법(chemiluminescent assay)을 이용한 혈중 특이 IgE 측정에 관한 연구: 피부 반응도와 radioallergosorbent test 결과와의 비교연구. *알레르기* 11:347—54, 1991
- 20) 박중원, 김철우, 홍천수: 호흡기 알레르기 환자에서 MAST CLA—1 Luminometer chemiluminescent법 및 MAST CLA densitometer 법에 의한 특이 IgE 결과 비교. *알레르기* 15:517, 1995
- 21) Leimgruber A, Mosimann B: Clinical evaluation of a new in vitro assay for specific IgE, the ImmunoCAP system. *Clin Exp Allergy* 21:127—31, 1991
- 22) Kelso JM, Sohadin N, Gosselin VA, Yunginger JW: Diagnostic performance characteristics of the standard Phadebas RAST, modified RAST and Pharmacia CAP system versus skin testing. *Ann Allergy* 67:511—4, 1991
- 23) Ewan PW, Coote D: Evaluation of a capsulated hydrophilic carrier polymer (the ImmunoCAP) for measurement of specific IgE antibodies. *Allergy* 45:22—9, 1990
- 24) Pastrorello EA, Incorvaia C, Pravettoni V, Marelli A, Farioli L, Ghezzi M: Clinical evaluation of CAP System and RAST in the measurement of specific IgE. *Allergy* 47:463—66, 1992
- 25) Nogueira JMA, de Almeida MM, Marta CS, Pinto PL, Bastos G, Boavida R: Pinto R. A quantitative skin prick tests and specific IgE(CAP System) for *D. pteronyssinus*—correlation of results in a paediatric population. *Allergie et Immunologie* 26:102—6, 1994
- 26) Plebani M, Borghesan F, Faggian D. Clinical efficiency of in vitro and in vivo tests for allergic diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 74:23—8, 1995
- 27) Greenburger PA: Allergic bronchopulmonary aspergillosis. In Midlton E, Reed CE, Adkinson F, Yunginger JW, Busse WW (eds): *Allergy, principles and*

practice. 4th ed. p1395-1414. Mosby-
Year Book Inc. St. Louis, 1993

- 28) Gleeson M, Cripps AW, Hensley MJ,
Wlodarczyk JH, Henry RL, Clancy RL:

A clinical evaluation in children of the
Pharmacia ImmunoCAP system for in-
halant allergen. Clin Exp Allergy 26:
697-702, 1996