

## 집먼지 진드기(*Dermatophagoides farinae*) 흡입 유발 검사에서 기관지 반응 예측에 영향을 끼치는 인자에 대한 연구

연세대학교 의과대학 내과학 교실

송현용 · 라선영 · 박중원 · 남동호 · 홍천수

### 서 론

기관지 천식 환자에서 어떤 항원이 기인 항원인지 정확히 규명하는 것은 진단적 가치 뿐만 아니라 치료면에서도 매우 중요하며 가장 확실한 진단 방법은 기관지 천식의 원인이라고 생각되는 항원을 흡입한후 폐기능 검사를 시행하여 폐기능의 변화 정도를 측정하는 기관지 수축 유발 검사라고 할 수 있다. 그러나 기관지 수축 유발 검사는 시행 방법의 어려움뿐만 아니라 시행하는 중 환자가 갖는 고통 등의 문제점이 동반된다. 따라서 기관지 천식 등 알레르기 환자들에게 일반적으로 시행되는 간편한 알레르기 피부 반응 검사, 특히 IgE(RAST), 혈청 총 IgE, 총호산구수, 비특이적 기관지 과민성 검사(methacholine bronchoprovocation test) 등 비침습적(noninvasive) 검사와 나이, 성별 및 병의 이완기간이 항원에 대한 기관지 천식 유발 검사 결과를 예측할 수 있는지 관심을 갖게 되었다.

집먼지 진드기중 *Dermatophagoides pteronysinus*는 유럽에 많아 European house dust mite, *Dermatophagoides farinae*는 북미에 많아 North American house dust mite로 불리며 우리나라에서는 백등<sup>1)</sup>과 홍등<sup>2)</sup>의 보고에 의하면 *Dermatophagoides farinae*가 수집된 집먼지 검체의 76%

를 차지한다고 하였다. 이에 저자들은 집먼지 진드기중 *Dermatophagoides farinae*가 기관지 천식의 기인 항원이라고 생각되어 집먼지 진드기 수축 유발 검사를 시행했던 환자를 대상으로 알레르기피부 반응 검사, RAST, 혈청 총 IgE, 총호산구수, 비특이적 기관지 과민성 검사, 나이, 성별 및 병의 이완 기간등을 분석하여 집먼지 진드기에 대한 천식 반응 유무와 천식 반응의 양상을 예측할 수 있는 인자들에 대하여 조사하였기에 보고하고자 한다.

### 대상 및 연구방법

#### 1. 연구대상

1989년 1월부터 1991년 8월까지 연세대학교 의과대학 부속 세브란스 병원 내과에 내원한 천식 환자 중 집먼지 진드기에 대한 알레르기 피부반응 검사에 양성 반응을 보였던 177명의 천식 환자를 대상으로 하였다. 이들중 남자는 80명(45%), 여자는 97명(55%)이었고, 연령분포는 14세부터 59세까지였으며 평균 연령은 31세였다(Table 1).

#### 2. 연구방법

##### (1) 혈청 총 IgE 측정(PRIST)

Phadebas사의 PRIST kit를 사용하여 내원시

**Table 1. Result of bronchoprovocation test with whole body extraction of Dermatophagoides farinae**

Result	Group	No. of patients(%)
early response	GE <sub>1</sub>	22(12.4)
isolated late response	GL <sub>1</sub>	14( 7.9)
dual response	GD <sub>1</sub>	22(12.4)
1:2500 response	GE <sub>4</sub>	20(11.2)
1:1000 response	GE <sub>10</sub>	18(10.1)
negative	GN <sub>10</sub>	81(45.0)
Total		177(100)

환자 혈청 총 IgE를 측정하였다.

(2) 알레르기 피부반응 검사

Bencard Co.(England)의 50종의 흡인성 알레르겐을 이용하여 환자의 등에 시행하였고 결과는 15분후에 팽진과 발적의 직경을 측정한 후 히스타민 대조 시약에 대한 비율(A/H ratio, Allergen/Histamine ratio)로 계산하고 이것을 음성반응에서 7(+ )까지 분류하였다.<sup>3)</sup>

(3) Radioallergosorbent test(RAST)

집먼지 진드기(d1 및 d2)에 대한 특이 IgE를 Phadebas사의 RAST kit를 사용하여 방사면역 측정법으로 측정하였고 판정은 반정량적 방법으로 4가지 표준치 역가를 기준으로 저농도는 class 1, 중농도는 class 2, 고농도는 class 3, 그리고 최고농도는 class 4로 분류하였다.

(4) Methacholine bronchoprovocation test

Methacholine chloride 0.075, 0.15, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 5.0, 10.0, 25.0 mg/ml로 희석된 용액을 Debilbis 646 nebulizer에 넣어 압축공기를 5ℓ/min로 분사시키면서 각각 5회씩 FVC까지 깊이 들며 마시고 3분후 시행한 폐기능 검사가 FEV<sub>1</sub>이 기저치보다 20%이상 감소할 때를 양성 반응으로 규정하고 FEV<sub>1</sub>이 기저치의 20% 감소하는 methacholine의 농도(PC<sub>20</sub>M)을 계산하였다.

(5) 집먼지 진드기 기관지 수축 유발 검사(Dermatophagoides farinae bronchoprovocation test, DF-BPT)

본원 알레르기 내과교실에서 만든 집먼지 진드기(Dermatophagoides farinae) 전충체 항원액(whole

body extract 1:100 w/v)을 100배, 25배, 10배로 희석하여 2분간 BOS(Bronchoscreen(Erich Jaeger Gmbh and Co.))를 통해 흡입토록 하였으며 FEV<sub>1</sub>이 기저치보다 20%이상 또는 MMF가 기저치보다 25%이상 감소할 때를 양성으로 규정하였다. 100배 희석액(1:10000 w/v)을 2분간 흡입하고 10분, 20분, 30분, 1시간, 4시간, 5시간, 6시간 및 7시간후에 폐기능 검사를 시행하였고, FEV<sub>1</sub>과 MMF의 의미있는 감소가 집먼지 진드기 희석 용액 흡입후 60분내에 발생하였을 때를 조기반응(early response), 1시간후에 발생하였을 때를 후기단독반응(isolated late response), 조기반응을 보였다가 폐기능 검사의 호전이 있는 후 다시 양성 반응을 보일 때를 이중반응(dual response)으로 판정하였다. 1:10000 w/v 희석액을 흡입후 7시간까지 관찰하여 FEV<sub>1</sub>, MMF의 의미있는 감소가 없을 때 다시 1:2500 w/v, 1:1000 w/v용액을 흡입하여 10분 후에 폐기능 측정을 시행하였으며 이때 의미있는 감소가 있는 경우를 1:2500 반응군(1:2500 response), 1:1000 반응군(1:1000 response)이라고 정의하였고 마지막으로 1:1000 w/v 희석액을 흡입하고 10분후에 측정된 폐기능 검사에서 의미있는 감소가 없을 때를 음성(negative)이라고 하였다.

(6) 통계

통계학적 검정은 X<sup>2</sup>-test 및 판별분석(discriminant analysis)을 이용해 검정하였다.

결 과

1. 집먼지 진드기 항원 기관지 수축 유발 검사에 대한 반응

177명 환자중 집먼지 진드기 항원 1:10000 w/v 흡입후 조기반응군(GE<sub>1</sub>)은 22명(12.4%), 후기단독반응군(GL<sub>1</sub>)은 14명(7.9%), 이중반응군(GD<sub>1</sub>)은 22명(12.4%)이었으며, 1:2500반응군(GE<sub>4</sub>)은 20명(11.2%), 1:1000반응군(GE<sub>10</sub>)은 18명(10.1%)이었고 음성군(GN<sub>10</sub>)은 81명(45%)이었다(Table 1.).

2. 반응 양상에 따른 성별 및 연령별 분포

대상환자의 성별 분포는 남자가 80명(45%), 여

자가 97명(55%)이었고 연령은 20대가 69명(39.0%), 30대가 49명(27.7%)으로 많았으며 이중반응군 및 1:2500 반응군은 다른 반응군에 비해 연령이 낮았으며( $P<0.05$ ), 유발 검사 양성군(조기반응군, 후기단독반응군, 이중반응군, 1:2500 반응군, 1:1000 반응군)의 평균 나이는  $29.28\pm 10.9$ 세로 음성군의 나이  $33.25\pm 9.8$ 세에 비해 유의있게 낮았다( $P<0.05$ ).

각 연령군에서 유발 검사상 음성률은 평균 45.8%이었으며 10대와 50대의 음성률은 12.5%, 25.0%로 다른 연령군에 비해 유의있게 낮았다( $P<0.05$ ). (Table 2.)(Table 3.)

**Table 2. Sex and age among DF-BPT response groups**

DF-BPT	Sex		Age(yr)
	Male(%)	Female(%)	mean±S.D.
GE <sub>1</sub>	6(3.4)	16(9.0)	31.80±10.92
GL <sub>1</sub>	6(3.4)	8(4.5)	32.75±11.10
GD <sub>1</sub>	10(5.6)	12(6.8)	27.05±10.40*
GE <sub>4</sub>	10(5.6)	10(5.6)	25.89±8.20*
GE <sub>10</sub>	9(5.1)	9(5.1)	30.44±13.40
GN <sub>10</sub>	39(22.0)	42(23.7)	33.25±9.82
Total	80(45)	97(55)	31.27±10.53

DF-BPT:D farinae bronchoprovocation test

\*:P<0.05

**Table 3. Age distribution among DF-BPT response groups**

Age	GE <sub>1</sub>	GL <sub>1</sub>	GD <sub>1</sub>	GE <sub>4</sub>	GE <sub>10</sub>	GN <sub>10</sub>	Total	Negative rate(%)
11-20	2	2	8	4	5	3	24(13.5)	12.5*
21-30	6	6	8	10	6	33	69(39.0)	47.5
31-40	10	2	3	3	3	28	49(27.7)	57.1
41-50	2	2	2	1	2	14	23(13.0)	60.9
51-60	2	2	1	2	2	3	12(6.8)	25.0*
Total	22	14	22	20	18	81	177(100)	45.8

DF-BPT:D. farinae bronchoprovocation test

\*:P<0.05

### 3. 집먼지 진드기 특이 IgE(RAST)

대상환자 177명중 Dermatophagoides farinae 특이 IgE는 RAST class 0가 36명, class 1은 41

명, class 2는 37명, class 3은 35명, class 4는 28명이었으며 각 반응군간에 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ )(Table 4.).

**Table 4. Distribution of specific IgE among DF-BPT response groups**

DF-BPT	RAST class					Total
	0	1	2	3	4	
GE <sub>1</sub>	4	6	6	4	2	22
GL <sub>1</sub>	2	4	4	3	1	14
GD <sub>1</sub>	4	4	5	4	5	22
GE <sub>4</sub>	2	1	3	7	7	20
GE <sub>10</sub>	3	5	5	3	2	18
GN <sub>10</sub>	21	21	14	14	11	81
Total	36	41	37	35	28	117

DF-BPT:D. farinae bronchoprovocation test

P>0.05

### 4. 각 반응군에서 집먼지 진드기 항원에 대한 피부 반응 검사 및 특이 IgE

집먼지 진드기에 대한 알레르기 피부 반응 검사(A/H ratio)는 유발 검사 양성군에서  $4.51\pm 4.12$ 이었고 음성군은  $1.70\pm 1.69$ 로 양성군에서 피부 반응 검사가 유의있게 강하게 나왔으며( $P<0.01$ ), 집먼지 진드기 특이 IgE는 양성군에서  $2.76\pm 0.97$ 이었고 음성군에서  $2.15\pm 1.76$ 로 유의한 차이는 없었다( $P>0.05$ )(Table 5.).

**Table 5. Comparison of age, skin prick test and RAST between positive and negative groups of DF-BPT**

DF-BPT	Age(yr)	Skin prick test	RAST class
Positive	$29.28\pm 10.90^*$	$4.57\pm 4.12^*$	$2.76\pm 0.97^*$
Negative	$33.25\pm 9.82$	$1.70\pm 1.69$	$2.15\pm 1.76$

DF-DPT:D. farinae bronchoprovocation test

\*:P<0.05

\*:P<0.01

‡P>0.05

집먼지 진드기에 대한 피부 반응의 양성율 A/H ratio≥1로 규정했을 때 피부 반응 검사에 양성인 환자는 조기반응군 22명중 14명, 후기단독반응군

14명중 9명, 이중반응군 22명중 18명, 1:2500 반응군 20명중 16명, 1:1000 반응군 18명중 12명, 음성군 81명중 52명이었으며 각 반응군간에 차이는 없었다. 평균 A/H ratio는 조기반응군 3.87±1.88, 후기단독반응군 2.79±2.45, 이중반응군 4.51±4.12, 1:2500반응군 6.24±9.61, 1:1000 반응군 3.82±2.48, 음성군은 1.70±1.69이었고 1:2500 반응군이 다른 반응군에 비해 평균 A/H ratio가 높았다. 집먼지 진드기에 대한 특이 IgE 검사상 양성을 RAST class 1 이상으로 정하였을 때 조기반응군은 22명중 18명, 후기단독반응군은 14명중 12명, 이중반응군은 22명중 18명, 1:2500 반응군은 20명중 18명, 1:1000 반응군은 18명중 15명, 음성군은 81명중 60명이 양성이었으며 각 반응군사이에 RAST의 평균 class에도 유의한 차이가 없었다(P>0.05).

**Table 6. Comparison of skin prick test and specific IgE in DF-BPT response groups**

DF-BPT	Skin prick test		RAST	
	positive /test	A/H ratio*	positive /test	Class <sup>†</sup>
GE <sub>1</sub>	14 /22	3.89±1.88	18 /22	2.70±1.08
GL <sub>1</sub>	9 /14	2.79±2.45	12 /14	2.25±1.54
GD <sub>1</sub>	18 /22	4.51±4.12	18 /22	3.09±0.81
GE <sub>4</sub>	16 /20	6.24±9.61	18 /20	3.33±0.84
GE <sub>10</sub>	12 /18	3.82±2.48	15 /18	2.56±1.09
GN <sub>10</sub>	52 /81	1.70±1.69	60 /81	2.15±1.76

DF-BPT:D. farinae bronchoprovocation test

Positive: A/H ratio≥1      \*:P<0.05

RAST class≥1      †:P>0.05

### 5. 각 반응군간의 비특이적 기관지 과민성(PC<sub>20</sub>M), 혈청 총 IgE 및 총호산구수의 비교

집먼지 진드기 천식 유발 검사 양성군과 음성군에서 PC<sub>20</sub>M(Log<sub>10</sub>)은 양성군에서 0.365±0.284 mg/ml, 음성군에서 0.631±0.237mg/ml로 양성군에서 더 낮은 농도이었으며(P<0.05), 혈청 총 IgE는 양성군에서 491.47±347.35 IU/ml, 음성군에서 228.03±309.86 IU/ml로 양성군에서 의미있게 높았고(P<0.01), 총호산구수는 양성군에서 504±354/mm<sup>3</sup>, 음성군에서 336±299/mm<sup>3</sup>로 양성군에서 의미있게 높았다(P<0.05)(Table 7.).

**Table 7. Comparison of PC<sub>20</sub>M, serum IgE and TEC between positive and negative groups of DF-BPT**

DF-BPT	PC <sub>20</sub> M(mg/ml)	IgE(IU/ml)	TEC (/mm <sup>3</sup> )
	mean Log <sub>10</sub> ±S.D. (Geometric mean)	mean Log <sub>10</sub> ±S.D. (Geometric mean)	mean±S.D.
Positive	-0.44±0.52 (0.365*)	2.69±0.45 (491.47*)	504.07±354.48 <sup>‡</sup>
Negative	-0.20±0.58 (0.631)	2.35±0.49 (224.39)	366.54±299.00

TEC: total eosinophil count

\*:P<0.05

†:P<0.01

‡:P<0.05

천식 유발 검사의 각 반응군에서의 결과를 비교하면 이중반응군에서 PC<sub>20</sub>M값이 가장 낮게 나타났으며 1:2500 반응군 및 1:1000 반응군에서는 음성군에 비해 높은 값으로 나타났으나 각 반응군간에 유의한 차이는 없었으며(P>0.05), 혈청 IgE는 이중반응군, 1:1000 반응군, 1:2500 반응군, 조기반응군 및 후기 단독반응군의 순서로 높은 값을 보였고 이중 이중반응군, 1:1000 반응군 및 1:2500 반응군은 음성군에 비해 유의하게 높았다(P<0.05). 그러나 총호산구수는 이중반응군, 초기반응군, 1:1000 반응군 및 1:2500 반응군의 순서로 높았으나 각 반응군간의 유의있는 차이는 없는 것으로 나타났다.(P>0.05)(Table 8.)

### 6. 병의 이완기간에 따른 유발 검사 결과

병의 이완기간이 1년 미만인 경우는 76명중 47명(62%)에서, 1-5년사이는 50명중 19명(38%), 5년 이상인 경우는 51명중 15명(30%)이 음성 반응이었으며 병의 이완기간이 1년미만인 경우 기관지 수축 유발 검사에서 음성이 나올 확률이 높았다(P<0.05)(Table 9.).

### 7. 양성군과 음성군의 집먼지 진드기 천식 유발 검사에 대한 예측도

집먼지 진드기 천식 유발 검사 양성군은 177명중 96명으로 이들중 각종 지표를 비교해 기관지 천식 유발 검사가 양성으로 나올 확률은 79.2%이었고

**Table 8. Comparison of PC<sub>20</sub>M, serum IgE and TEC among DF-BPT response groups**

DF-BPT	PC <sub>20</sub> M(mg/ml)* mean Log <sub>10</sub> ±S.D. (Geometric mean)	IgE(IU/ml)# mean Log <sub>10</sub> ±S.D. (Geometric mean)	TEC(/mm <sup>3</sup> ) <sup>~</sup> mean±S.D.
GE <sub>1</sub>	-0.40±0.82 (0.394)	2.60±0.50 (401.79)	673.75±591.53
GL <sub>1</sub>	-0.41±0.48 (0.387)	2.34±0.58 (219.76)	298.50±268.89
GD <sub>1</sub>	-0.64±0.55 (0.229)	2.84±0.33 (698.23)	728.86±409.53
GE <sub>4</sub>	-0.02±0.54 (0.946)	2.76±0.39 (572.80)	415.22±349.34
GE <sub>10</sub>	-0.07±0.44 (0.852)	2.82±0.20 (659.17)	608.00±318.13
GN <sub>10</sub>	-0.20±0.58 (0.631)	2.35±0.49 (224.39)	366.54±299.00

TEC: total eosinophil count

\*:P>0.05

#:P<0.05

<sup>~</sup>:P>0.05

**Table 9. Symptom duration among DF-BPT response groups**

Duration(yr)	GE <sub>1</sub>	GL <sub>1</sub>	GD <sub>1</sub>	GE <sub>4</sub>	GE <sub>10</sub>	GN <sub>10</sub>	Total
<1	5	4	4	7	9	47	76
1-5	6	4	10	7	4	19	50
>5	11	6	8	6	5	15	51
Total	22	18	22	20	18	81	177

DF-BPT:D. farinae bronchoprovacation test

P<0.05

유발 검사 음성은 81명으로 이들도 각 지표를 비교해 기관지 천식 유발 검사가 음성으로 나올 확률은 78.2%로 예측 가능성은 75.14%이었고 이중 A/H ratio가 가장 많은 영향을 주는 인자이며 나이, PC<sub>20</sub>M, 혈청 총 IgE, 병의 이완기간등의 순서로 결과 예측에 영향을 미치고 있다.

(Table 10)(Table 11)

### 8. 천식 유발 검사에서 각 반응군에 영향을 미치는 인자

각 반응군에 대한 집먼지 진드기 기관지 천식 유발 검사 예측도 38.65%이었으며 피부반응 검사,

**Table 10. Predictability in positive and negative groups of DF-BPT**

Actual group	No.	Predicted group membership	
		Positive(%)	Negative(%)
Positive	96	76(79.2)	20(20.8)
Negative	81	22(27.2)	59(72.8)

% of grouped cases correctly classified 75.14%

**Table 11. The significance of variables influencing in the discriminant analysis of positive and negative groups in DF-BPT**

Variable	Wilks' lambda	significance
A/H ratio	0.9090	0.0000
Age	0.9450	0.0017
PC <sub>20</sub> M	0.9674	0.0161
Total IgE	0.9743	0.0329
Symptom duration	0.9793	0.0653
RAST	0.9823	0.0775
TEC	0.9865	0.1239
Sex	0.9940	0.3021

% of grouped cases correctly classified 75.14%

혈청 총 IgE, 병의 이완기간, 나이 및 특이 IgE등의 순서로 기관지 천식 유발 검사 결과에 영향을 미치는 것으로 나타났다(Table 12).

**Table 12. The significance of variables influencing in the discriminant analysis among DF-BPT response groups**

Variable	Wilks' lambda	significance
A/H ratio	0.8538	0.001
Total IgE	0.9197	0.0212
Symptom duration	0.9235	0.335
Age	0.9311	0.455
RAST	0.9544	0.1931
TEC	0.9632	0.3116
PC <sub>20</sub> M	0.9665	0.3681
Sex	0.9699	0.4341

% of grouped cases correctly classified 38.65%

### 고 안

기관지 천식의 원인을 규명하기 위해서는 자세한 병력의 문진과 알레르기 피부반응 검사, 혈청내 알

레르겐 특이 IgE 검출, 백혈구 histamine 유리 검사 및 기관지 천식 유발 검사가 이용되고 있다.<sup>4,6)</sup> 알레르기 피부반응 검사는 재현성이 좋고 경제적이며 한번에 수십종의 알레르겐에 대한 반응 검사를 동시에 시행할 수 있는 장점이 있어 알레르기 질환의 원인 규명을 위한 screening test로 널리 이용되고 있다.<sup>4,7)</sup> 알레르겐에 대한 특이 IgE의 검출에 이용되는 실험실 검사인 RAST는 혈청을 이용한 검사로 한번에 많은 종류의 항원에 대해서 검사를 시행할 수 있고 환자에게 위험부담이 적고 항히스타민제와 같은 약물복용에 영향을 받지 않으며 피부병이나 전신성 질병에 영향을 받지 않고 검사를 시행할 수 있는 장점이 있으나 간혹 직접 측정이 불가능한 항원이 있으며 가격이 매우 비싸다는 단점이 있다.<sup>3,8,9)</sup>

환자가 호소하는 증상을 일으킴으로써 그 원인을 찾아내는 유발 검사는 1873년 Blackley가 꽃가루병과 꽃가루에 대한 천식 환자에게 진단 목적으로 처음 시도한 이래로 알레르기 질환의 원인을 규명하기 위해서 많이 이용되고 있다.<sup>10)</sup>

기관지 천식 증상을 유발시키는 방법으로는 원인 물질을 경구(oral), 주사(parenteral) 및 흡입(inhalation) 등의 방법으로 투여하며, 환자의 천식 발작을 일으킨 병력과 원인 물질에 따라 적절한 방법을 선택하지만 흡입성 알레르겐이 원인인 경우는 항원액을 흡입시킨후 폐기능의 변화를 시간별로 반복 측정하여 천식 발생 여부를 판정한다. 기관지 천식 유발 검사는 환자에게 직접 항원을 투여한 후 수시간동안 천식 반응이 일어나는지의 여부를 관찰하는 것으로 천식의 확실한 발병 원인을 규명하기 위하여, 원인별 천식의 병태생리를 연구할 목적으로 혹은 치료 약물에 대한 효과 판정의 조사 및 기타 치료 경과 관찰 목적등의 제안된 목적으로 사용되고 있다.<sup>10,11)</sup>

집먼지 및 집먼지 진드기 항원은 우리나라 호흡기 알레르기 환자의 알레르기 피부반응 검사상 40~70%에서 양성 반응을 보여 가장 흔한 원인의 흡입성 알레르겐이다.<sup>12,13)</sup> 집먼지내에는 각종 진드기, 동물털과 비듬, 곰팡이, 세균, 음식물, 꽃가루, 기타 곤충등 여러 성분이 섞여 있으나 집먼지의 양

성반응 정도와 집먼지 진드기에 대한 양성 반응이 잘 일치되므로 집먼지내 가장 중요한 알레르겐 성분은 집먼지 진드기(Dermatophagoides species)라고 할 수 있다. 집먼지 진드기중 Dermatophagoides pteronyssinus는 유럽에 많아 European house dust mite, Dermatophagoides farinae는 북미에 많아 North American house dust mite로 불리며 일본에서는 D.pteronyssinus와 D.farinae의 분포가 동일한 것으로 되어있으나 백등<sup>1)</sup>과 홍등<sup>2)</sup>은 우리나라에서 수집된 집먼지 진드기의 76%가 D.farinae라고 보고하였고 집먼지내 알레르겐 성분은 채집장소, 계절등에 따라 차이가 있다고 하였다.

이번 연구에서는 집먼지 진드기중 D.farinae의 전체 추출물(whole body extract, 1:100 w/v)을 100배 희석한 액을 흡입시킨 후 관찰하는 중에 반응이 일어나지 않는 경우 농도를 높여 다시 25배 희석액과 10배 희석액을 흡입시켜 항원흡입을 종료하였고 FEV<sub>1</sub>과 MMF의 감소가 관찰되지 않으면 음성으로 판정하였는데 가장 적절하게 검사를 마무리지을 수 있는 항원의 최고 흡입 농도는 기관지 천식 환자에서 천식 유발 검사로 흡입 항원이 그 원인인지의 여부를 판정하는데 지표가 된다.<sup>11)</sup>

알레르겐 흡입에 따른 유발검사시 관찰되는 천식 반응에는 흡입 10~20분후에 최고 수축 반응을 보였다가 60~90분에 회복되는 조기반응과 흡입 1시간이후부터 24시간사이, 주로 3~8시간에 나타나고 12시간째 회복되는 후기단독반응 및 이 양 반응이 모두 관찰되는 이중반응이 있다.<sup>14)</sup> 조기반응의 병태생리는 흡입된 알레르겐과 IgE 또는 IgG-STs의 반응에 따라 반응세포(effector cell)에서 화학매체가 유리되어 나타나는 현상이고 후기반응은 유리된 화학매체에 의한 기관지 염증 반응 결과로 일어나는 현상으로 설명되고 있지만 아직 확실하게 기전이 모두 규명된 것은 아니다.<sup>6,10)</sup> 조기반응후 속발되는 후기반응은 알레르겐 흡입 유발 검사시 40~70% 정도 발견되는 소견<sup>10,11,14)</sup>으로 후기반응을 동반한 예가 조기반응만 관찰된 예에 비하여 알레르겐에 대한 피부반응정도과 특이 IgE의 농도가 높다고 알려져 있으며<sup>11,15,16)</sup> 소량의 알레르겐 투여도

조기반응이 관찰되는 천식환자는 평상시 증상이 더 심하며 후기 반응의 관찰 빈도도 높다 하였으며 비특이적 기관지 과민성이 심한 환자에서 후기 반응이 더 많이 나타난다<sup>17)</sup>고 하였으나 비특이적 기관지 과민성 정도와 후기반응의 출현여부에는 무관하다는 보고<sup>18)</sup>도 있다.

본 연구에서는 1:2500 반응군과 이중반응군이 다른 반응군에 비해 피부반응이 더 강하게 나타났으며 양성군은 음성군에 비해 피부반응이 유의하게 강하게 나타났다. 그러나 특이 IgE 검사에서 1:2500 반응군, 이중반응군, 조기반응군, 1:1000 반응군, 후기단독반응군 및 음성군의 순서로 나타나 홍등<sup>26)</sup>의 보고와 일치하였으나 통계적 의의는 없는 것으로 나타났다. 또한 양성군은 음성군에 비해 연령이 낮았고 각 반응군간의 PC<sub>20</sub>M의 차이는 없었으나 이중반응군에서 가장 낮은 농도에서 반응을 보였으며 양성군은 음성군에 비해 낮은 농도에서 반응하는 것이 증명되었다. 이는 알레르겐 유발 검사의 반응 양상이 비특이적 기관지 과민성의 중증도와 밀접한 관계가 있다는 보고 내용과 일치하는 내용이라고 사료된다.<sup>17,27)</sup>

Kurimoto등<sup>19)</sup>은 집먼지 투여 용량에 따라 나타나는 천식 반응의 양상이 변화하는 것을 관찰하였는데 동일 환자에게 점차 많은 항원량을 투여할수록 후기단독반응에서 조기반응 또는 이중반응으로 점차 심한 반응이 나타나는 것을 보고하였다. 그러므로 알레르겐 흡입에 따른 천식유발 검사시에 관찰되는 천식 반응은 항원에 대한 피부반응 정도와 밀접한 관계가 있으며 동일 조건하에서는 투여된 항원의 양에 의해서 결정된다고 사료된다.

항원에 대한 유발 반응시에 IgE의 관련성에 대한 연구가 나오고 있으며 IgE-STs가 조기반응에 관여할 수 있다는 보고도 있고<sup>20,21)</sup> 또 후기반응에는 IgG<sub>4</sub><sup>22)</sup> 및 IgG<sub>1</sub><sup>23)</sup> 항체가 주로 관여할 것이라는 보고도 있으며 알레르기 반응에 관여하는 비만세포와 호염기구등과 같은 반응세포(effector cell)의 이형(heterogeneity)<sup>24)</sup>과 IgE의 이형(heterogeneity)<sup>25)</sup>도 관심의 대상이 되고 있다.

본 연구에서는 혈청 IgE가 이중반응군 1:1000 반응군, 1:2500 반응군, 조기반응군, 음성군 및 후

기단독 반응군의 순으로 높게 나왔으며, 양성군은 음성군에 비해 유의하게 높았고 총호산구수도 혈청 IgE와 비슷한 양상을 나타냈으나 각 반응군간의 의미있는 차이는 없었으며 양성군과 음성군만의 비교에서 양성군에서 유의하게 높음을 알 수 있었고, 이중반응군에서 피부반응 검사, 혈청 IgE 및 총호산구수가 높은 것으로 보아 알레르겐에 심하게 감각된 예들에서는 반응세포(effector cell) 또는 표적 장기(target cell)의 반응 정도가 천식 유발 반응 양상에 영향을 미칠 것이라는 간접적 증거가 될 수 있다고 사료된다. 또한 천식 이완기간이 1년미만인 경우에서 1년이상인 경우보다 음성률이 높았는데 이는 이미 감각된 반응세포의 반응정도가 천식 유발 반응 양상에 영향을 미치는 결과라고 해석된다. 본 연구에서 1:10000 w/v 농도의 집먼지 진드기 항원을 흡입한 후 관찰된 후기단독반응군은 피부반응 검사, 특이 IgE, 혈청 총 IgE 및 총호산구수등이 음성군과 별차이가 없고 양성반응군이 가장 낮게 나왔으며, 이는 한등<sup>28)</sup>이 보고한 집먼지 유발 검사의 반응 결과와 유사한 양상이며 후기 단독 반응군의 병태 생리를 특이 IgE이외의 IgG<sub>1</sub>과 IgG<sub>4</sub> 및 다른 기전이 관여할 가능성을 완전히 배제하기 어려우나 흡입시킨 항원에 대한 비특이적 염증 반응이거나 하루이상 투약이 중지된 상태에서 나타는 기관지 수축 반응일 가능성도 있으므로 더 많은 조사가 수행되어야 할 것으로 생각된다.

유발 검사 양성군과 음성군의 예측도는 75.14%로 알레르기 피부 반응 검사 결과(A/H ratio), 나이, PC<sub>20</sub>M, 혈청 IgE, 병의 이완기간순으로 영향을 미치고 있다. 그러나, 집먼지 진드기 천식 유발 검사의 각 반응군에 대한 결과를 예측할 수 있는 확률은 38.65%이었으며 가장 영향을 주는 인자로는 알레르기 피부 반응 검사 결과(A/H ratio)이었고 혈청 총 IgE, 병의 이완기간 및 나이등의 순으로 영향을 미치는 것으로 나타났다. 양성군과 음성군의 구별 및 각 반응군의 결정에 가장 큰 영향을 주는 인자는 알레르기 피부반응 결과로 이는 다른 보고들과 일치하였으나 특이 항체 IgE(RAST)와 상관 관계가 없는 것으로 나와 피부 반응 검사와 RAST의 일치율이 70~80%인 결과<sup>30,32)</sup>와는

상승되나 강등<sup>20)</sup>의 보고와는 일치되는 소견으로 이는 피부 반응 검사 결과는 연속적인 A/H ratio 값으로 RAST는 class로 분류한 결과라고 사료되는 바 결국 A/H ratio가 높은 경우 RAST class가 높게 나와 RAST도 각 반응군의 결과 예측의 중요한 인자임을 알 수 있다.

## 결 론

1989년 1월부터 1991년 8월까지 연세대학교 세브란스 병원 내과에 내원한 기관지 천식 환자중 집먼지 진드기에 대한 피부 반응 검사상 양성 반응을 보인 환자 177명을 대상으로 집먼지 진드기(Dermatophagoides farinae) 천식 유발 검사를 시행하였던 바

1. 조기반응군 12.4%, 후기단독군 7.9%, 이중반응군 12.4%, 1:2500 반응군 11.2%, 1:1000 반응군 10.1%이었고 음성군은 45%이었다.
2. 이중반응군 및 1:2500 반응군은 다른 반응군에 비해 연령이 낮았고 양성군의 평균 나이는 29.28±10.9세, 음성군은 33.25±9.8세로 양성군에서 낮은 연령을 나타냈고 각 연령군에서 유발 검사상 음성률은 평균 45.8%이었으나 10대에서 12.5%, 50대에서 25%로 다른 연령군에 비해 음성률이 현저히 낮았다.
3. 피부 반응 검사 양성률은 각 반응군간에 유의한 차이는 없었으나 1:2500반응군, 이중반응군, 조기반응군, 1:1000반응군, 후기반응군 및 음성군의 순으로 강한 반응을 보였고 평균 A/H ratio는 양성군에서 음성군에 비해 강하게 나타났다.
4. PC<sub>20</sub>M은 이중반응군에서 가장 낮게 나타났고 각 반응군간의 의미있는 차이는 없었으나 양성군에서 0.365 mg/ml, 음성군에서 0.631 mg/ml로 양성군에서 기관지 반응이 낮은 농도에서 나타났다.
5. 혈청 총 IgE는 이중반응군에서 가장 높게 나타났으나 각 반응군간에 의미있는 차이는 없었고 음성군에서 228.034 IU/ml, 양성군에서 491.473 IU/ml로 양성군에서 유의있게 높게 나왔다.

6. 총호산구수는 이중반응군에서 가장 높았으나 각 반응군간의 유의한 차이는 없었고 양성군에서 504±354/mm<sup>3</sup>, 음성군에서 366±299/mm<sup>3</sup>으로 양성군에서 유의있게 많았다.
7. 병의 이완기간이 1년미만인 집단에서 천식 유발 검사 음성률이 62%이었고 1년이상인 집단에서 34%로 병의 이완기간이 1년이상이면 천식 유발 검사상 양성률이 높았다.
8. 천식 유발 검사상 양성군과 음성군의 예측도는 75.14%로 A/H ratio, 나이, PC<sub>20</sub>M, 혈청 총 IgE 및 병의 이완기간의 순으로 영향을 미치고 있으며, 각 반응군간의 천식 유발 검사상 결과 예측도는 38.65%로 낮았으나 A/H ratio, 혈청 총 IgE, 병의 이완기간 및 나이등의 순서로 영향을 미치고 있다.

이상의 결과에서 집먼지 진드기 천식 유발 검사의 결과에는 A/H ratio, 혈청 총 IgE, 병의 이완기간 및 나이가 영향을 미치며 양성군과 음성군은 A/H ratio, 나이, PC<sub>20</sub>M, 혈청 IgE 및 병의 이완기간등에 의해 영향을 받고 있고 각 반응군간의 예측도는 38.65%로 이런 지표(parameter)만으로는 기관지 천식 유발 검사의 결과는 예측할 수 없으나 양성반응 및 음성반응의 예측도는 75.14%로 여러 지표들의 조합으로 어느정도 예측 가능하다고 할 수 있다. 그러나 천식의 원인 항원에 대한 좀더 정확한 진단을 내리기 위해서는 기관지 천식 유발 검사가 필수 불가결한 것을 사료되며 이번 연구에서 나타난 소량 항원 흡입후의 후기 단독반응군의 천식반응에 대한 병태생리가 더 연구되어야 하겠다.



-Abstract-

**Influencing factors on prediction of the bronchial responses to inhalation challenge test with *Dermatophagoides farinae* in bronchial asthmatics**

**Hyun Young Song, M.D., Sun Young Rha, M.D.,  
Joong Woon Park, M.D., Dong Ho Nahm, M.D.,  
Chein Soo Hong, M.D.**

*Department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of medicine*

The most important method in detecting the causative allergens in bronchial asthma is bronchoprovocation test. However, problems in implementation and patients' discomfort make us wonder if general parameters alone could predict the results of specific bronchial provocation test.

In this study we compared the results of *Dermatophagoides farinae*-bronchial provocation test with skin prick test, RAST, serum total IgE level, total eosinophil count (TEC), PC<sub>20</sub> of methacholine, age, sex and duration of disease in 177 asthma patients for evaluation of predictive values.

The results were followed:

(1) Early response(GE<sub>1</sub>) with inhalation of 1:10000 w/v solution of whole body extract of *D. farinae* was in 12.4%, isolated late response(GL<sub>1</sub>) in 7.9%, dual response(GD<sub>1</sub>) in 12.4% and 1:2500 response(GE<sub>4</sub>) within 10 minutes on inhalation of 1:2500 w/v solution of whole body extract of *D. farinae* followed 7 hours after challenge with 1:10000 w/v solution was in 11.2% 1:1000 response(GE<sub>10</sub>) within 10 minutes on inhalation of 1:1000 w/v solution was in 45% of 177 cases.

(2) The mean age in the dual response and 1:2500 response group were lower than that of other groups. The mean age of the positive and negative response groups were 29.28±10.9 years and 33.25±9.8 years respectively. The average of negative response rate was 45.8% in each age groups. The negative response rates was 12.5% in the second decade and 25% in the six decade, which was significantly lower than that of the other age groups.

(3) The positive rate of skin prick test of *D. farinae*(A/H ratio≥1) did not differ significantly among the response groups, but were in the following descending order 1:2500 response(GE<sub>4</sub>), dual response(GD<sub>1</sub>), early response(GE<sub>1</sub>), 1:1000 response(GE<sub>10</sub>), isolated late response(GL<sub>1</sub>) and negative response group(GN<sub>10</sub>). The mean A/H ratio of *D. farinae* skin prick test was higher in the challenge positive group than of challenge negative group.

(4) The PC<sub>20</sub>M of the challenge positive and negative response group were 0.365 mg/ml and 0.631 mg/ml, indicating that the nonspecific bronchial reactivity appeared to be at lower level in the challenge positive group. The PC<sub>20</sub>M did not show any significant difference among the response groups but it did appear the lowest PC<sub>20</sub>M in the dual response group.

(5) The serum IgE levels of the challenge negative and positive groups were 224.39 IU/ml and 491.473 IU/ml respectively, The serum IgE level was the highest in the dual response group but there was no significant difference among others response groups.

(6) The total eosinophil count(TEC) of the challenge positive group was 504±354/mm<sup>3</sup>, which was significantly higher than that of

the challenge negative group( $366 \pm 299 / \text{mm}^3$ ). TEC was highest in the dual response group with significant difference among the other response groups.

(7) The negative response rate of challenge test was 62% in patients with duration of less than 1 year and 34% in patients with longer disease duration. The negative response rate to the bronchoprovocation test was statistically significantly lower in patients with longer duration of disease.

(8) The positive predictive value for discriminant analysis between the challenge positive and negative groups was 75.14% with A/H ratio, age,  $\text{PC}_{20}\text{M}$ , serum total IgE, and duration of disease in contributing order. The positive predictive value for discriminant analysis among the challenge response groups was 38.65% with A/H ratio, serum total IgE, duration of disease and age in contributing order.

## REFERENCES

- 1) 백영만: 집먼지 진드기와 알러지, 경희의대논문집 제13권 제1호:265-272, 1989.
- 2) Hong C.S., Park H.S.: Dermatophagoides farinae, an important allergenic substance in buckwheat-husk pillows. Yonsei Med J 28:274-281, 1987.
- 3) Aas K., Johansson S.G.O.: The radioallergosorbent test in vitro diagnosis of multiple reaginic allergy. J allergy Clin Immunol 48:134-142, 1971
- 4) Middleton E., Reed C.E., Ellis E.F., Adkinson N.F., Yunginger J.W.: Allergy: Principles and practice. 3rd Ed. The C.V. Mosby Co. St Louis, 1978.
- 5) Patterson R.: Allergic disease: Diagnosis and management. 3rd Ed. J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1985
- 7) Imber W.E.: Allergic skin test: a clinical investigation. J Allergy Clin Immunol 60: 47-55, 1977
- 8) Wide L., Bennich H., Johansson S.G.O.: Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies. Lancet 2:1105-1107, 1967
- 9) Adkinson N.F.: The radioallergosorbent test: uses and abuses. J Allergy Clin Immunol 65:1-4, 1980
- 10) Cockcroft D.W.: Bronchial inhalation test 2. measurement of allergic (and occupational) bronchial responsiveness. Ann Allergy 59:89-100, 1987
- 11) Spector S., Farr R.: bronchial inhalation challenge with antigens. J Allergy Clin Immunol 64:580-586, 1979
- 12) 강석영, 최병희, 문희범, 민경업, 김유영: 한국인 호흡기 알레르기 환자에 있어서의 피부시험성적에 관한 연구. 알레르기 4:49-56, 1984
- 13) 강석영, 허석호, 노영무: 한국에 있어서의 알레르기성 호흡기 질환자의 집먼지 진드기 과민성에 대한 연구. 서울의대학술지 4:49-56, 1984
- 14) Pepys J., Hutchcroft B.J.: Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Am Rev Resp Dis 112:829-859, 1975
- 15) Robertson D.G., Kerlogan A.T., Hargreave F.E., Chalmers R., Dolovich J.: Late asthmatic responses induced by ragweed-pollen allergen. J Allergy Clin Immunol 54:244-254, 1974
- 16) Boulet L.P., Cartier A., Thomson N., Roberts R., Dolovich J., Hargreave F.E.: Asthma and increased nonspecific bronchial responsiveness from seasonal pollen exposure. J Allergy Clin Immunol 71:399-406, 1983

- 17) MacIntyre D., Boyd G.: Factors influencing the occurrence of a late reaction to allergen challenge in atopic asthmatics. *Clin Allergy* 14:311-317, 1984
- 18) Cartier A., Thomson N.C., Frith P.A., Roberts R., Hargreave F.E.: Allergen induced increase in bronchial responsiveness to histamine: relationship to the late asthmatic response and change in airway caliber. *J Allergy Clin Immunol* 70:170-177, 1982
- 19) Kurimoto Y.: Relationship among skin tests, bronchial challenge and serology in house dust and *Candida albicans* allergic asthma. *Ann Allergy* 35:131-141, 1975
- 20) Parish W.E.: Short term anaphylactic IgG antibodies in human sera. *Lancet* 2:591-592, 1970
- 21) Bryant D.H., Bur M.W., Lazarus L.: New type of allergic asthma due to IgG reaginic antibody. *Br Med J* 4:589-592, 1973
- 22) Gwynn C.M., Ingram J., Almousawi T., Stanworth D.R.: Bronchial provocation tests in atopic patients with allergen specific IgG antibodies. *Lancet* 1:254-256, 1982
- 23) Ito K., Kudo K., Okudaira H., Yoshinoya Morita Y., Nakagawa T., Akiyama K., Urata C., Hayakawa T., Ohta K., Nakata S., Horiuchi T., Takizawa H., Shoji S., Ishii A., Kitani S., Haida M., Yamashita N., Honda Z., Miyamoto T.: IgG<sub>1</sub> antibodies to house dust mite (*Dermatophagoides farinae*) and late asthmatic response. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 81:69-74, 1986
- 24) Holgate S.T., Hardy C., Robinson C., Agius R.M., Howarth P.H.: The mast cell as a primary effector cell in the pathogenesis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 77:274-281, 1986.
- 25) Lichtenstein L.M.: Histamine releasing factors and IgE heterogeneity. *J Allergy Clin Immunol* 81:814-820, 1988
- 26) Hong C.S., Park H.S.: The significance of specific IgE and IgG to *Dermatophagoides farinae* according to the type of asthmatic reaction in house dust asthmatics. *Yonsei Med J* 30(2):186-192, 1989
- 27) Crimi E., Brusasco V., Losurdo E., Crimi P.: Predictive accuracy of late asthmatic reaction to *Dermatophagoides pteronyssinus*. *J Allergy Clin Immunol* 78:911, 1986
- 28) 한승희, 이미경, 백해심, 홍천수: 기관지 천식 환자에서 집먼지 천식 유발 검사의 결과 예측에 영향을 미치는 인자에 대한 연구. *알레르기* 9:255-268, 1989
- 29) 강신욱, 박해심, 홍천수: 피부단자시험 판정기준별 RAST 성적의 비교관찰. *알레르기* 8:225-235, 1988
- 30) Ali M., Ramanarayanan M.P.: Correlation of micro-ELISA assay with the skin test and the RAST assay in inhalant allergy. *Ann Allergy* 53:143-150, 1984
- 31) Selzer J.M., Halpern G.M., Tsay Y.G.: Correlation of allergy test results obtained by IgE FAST, RAST and prick puncture methods. *Ann Allergy* 54:25-30, 1985
- 32) Williams C.C., Bremner K.: Comparison of skin test and RAST in the diagnosis of atopic hypersensitivity. *Ann Allergy* 36:161-164, 1976