

알레르겐 특이 IgE 검사의 이해

차의과학대학교 분당차병원 호흡기알레르기내과

김미애 · 김은경 · 이지현 · 박지수 · 김태훈

Understanding of Allergen-Specific IgE Test

Mi-Ae Kim, Eun Kyung Kim, Ji-Hyun Lee, Ji-Soo Park, and Tae-Hoon Kim

Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, Seongnam, Korea

서 론

알레르기란 변화된 반응(changed reactivity)이란 의미로 희랍어의 allos (changed)와 erdos (action)의 합성어에서 유래한다. 알레르기는 IgE 매개 반응으로, gell과 coombs가 제안한 네 가지 과민 반응 중 제1형 과민 반응인 즉시형 과민 반응(immediate hypersensitivity)을 의미한다. 알레르겐은 알레르기 반응을 일으키는 원인 항원을 의미하며, 알레르겐이 처음으로 체내에 들어오면 항원제시세포가 Th2 세포를 자극하여 이 알레르겐에 특이적으로 반응하는 IgE를 형질세포에서 다량 생산한다[1]. 이후 알레르겐에 다시 노출되어 항원이 체내에 들어오면 비만세포나 호염구에 붙어 있는 두 개의 IgE 분자와 결합하여 가교가 생성되고 비만세포의 과립내용물이 세포 밖으로 분비된다(Fig. 1) [2]. 비만세포의 과립 안에는 히스타민, 헤파린, 트립신분해효소(tryptase) 등이 들어 있고, 류코트리엔이나 프로스타글란딘도 분비하게 된다[2]. ‘아토피’란 흔한 알레르겐에 대하여 IgE 항체를 생산하는 유전적 소인을 의미하며, 대개는 증상의 유무에 상관없이 흔한 흡입항원으로 알레르기 피부시

험을 시행하거나 항원 특이 IgE 항체를 측정하여 양성 반응을 보인 경우로 정의한다. 감작(sensitization)이란 특이 IgE가 비만세포나 호염구와 결합한 상태를 의미한다[1,2].

대표적인 IgE 매개 알레르기 질환에는 알레르기 비염, 천식, 아토피피부염, 식품 알레르기, 약물 알레르기, 두드러기, 아나필락시스 등이 있고, 주로 조직내 비만세포와 알레르겐이 만나는 조직에서 일어난다[1,2]. 알레르기 질환의 진단은 2단계에 걸쳐 일어난다. 1단계는 환자가 호소하는 증상이 어느 범주의 알레르기 질환에 속하는지 진단하는 단계이고 2단계는 증상을 일으키는 원인 물질을 규명하는 단계이다. 알레르기 질환을 진단하는 과정은 환자의 병력이나 여러 증상에 근거하여 알레르기 질환을 의심하는 것에서부터 시작된다. 특히 병력 청취에서 의심되는 원인이나 이전에 시행하였던 검사 결과와 환자의 증상 사이의 연관성이 있는지 평가하는 것은 원인을 규명하는데 중요하다. 원인을 규명한 이후에는 해당 항원을 회피하거나 알레르겐 특이 면역 치료 등을 통한 개별화된 정확한 치료를 수행할 수 있다. 이 글에서는 원인 알레르겐을 규명하는 방법 중 알레르겐 특이 IgE 검사에 초점을 두고 고찰하고자 한다.

Correspondence to Mi-Ae Kim, M.D.

Division of Pulmonology and Allergy, Department of Internal Medicine, CHA Bundang Medical Center, CHA University, 59 Yatap-ro, Bundang-gu, Seongnam 13496, Korea

Tel: +82-31-780-5205, Fax: +82-31-780-2992, E-mail: makim@cha.ac.kr

Copyright © 2018 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

원인 알레르겐 규명

원인 알레르겐의 규명을 위해서는 환자의 생활환경과 작업환경, 근무환경, 거주하는 집이나 직장 주변에 대한 환경 관찰, 알레르기 증상이 발생한 당시 상황에 대한 자세한 병력 청취가 중요하다. 병력 청취 후 증상을 일으키거나 악화시키는 것이 의심되는 항원을 포함하여 특이 항원 검사를 시행하게 된다. 하지만 특이 항원 검사에 대한 양성 반응은 그 특이 항원에 감작되었다는 것을 의미하며 알레르기 질환을 뜻하는 것은 아니다. 특이 항원에 대한 감작은 증상이 없는 환자에게서도 나타날 수 있으므로, 증상과 원인항원과의 상관성을 판단하는 것이 중요하다[1,3].

특이 항원 검사는 생체내 시험과 시험관내 검사로 나뉜다. 알레르기 피부바늘따끔검사(allergen skin prick test)는 대표적인 생체내 시험이고, 알레르겐을 환자에게 직접 노출시켜 감작 여부를 확인하는 방법이다[1,3,4]. 그 장점으로서는 민감도가 높고, 여러 개의 알레르겐을 다양하게 동시에 검사할 수 있으며, 검사 후 결과를 즉시 알 수 있고, 시간과 비용이 적게 든다는 점이 있다. 하지만 검사법이 올바르지 못하거나 미숙할 경우 위음성 혹은 위양성 결과가 나올 수 있다. 또한 항히스타민제를 사용하거나, 스테로이드제를 장기간 사용하는 경우 위음성이 나올 수 있고, 피부부기증이 있는 경우 위양성이 나올 수 있다. 그 이외에 아토피피부염과 같은 피부 질환이 있거나 협조가 되지 않는 소아 환자의 경우 검사할 수 없는 단점이 있고, 드물지만 아나필락시스와 같은 전신 부작용이 생길 수 있는 위험이 있다(Table 1) [1,3,4].

혈중 특이 IgE 검사는 시험관내 검사에 속하고, 환자의 혈액을 이용하여 특이 IgE 항체를 측정하는 검사이다[1,4]. 검사시 전신 부작용의 위험이 없고, 피부 질환이 있거나 항히스타민제를 사용한 환자에게서도 검사할 수 있어 편리하고, 영아나 임신부에게도 시행할 수 있다. 또한 숙련된 검사자가

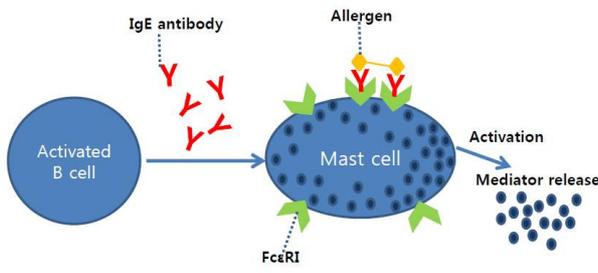


Figure 1. IgE mediated allergic reaction.

필요하지 않고 표준화가 잘 되어 있어 재현성이 높다는 장점이 있다. 하지만 일부 IgE 항체 검사는 검사항원의 수가 제한되어 있고 피부바늘따끔검사보다 민감도가 약간 떨어지고 가격이 비싸다는 단점이 있다(Table 1) [1,4].

알레르겐 특이 IgE 검사 종류 및 장단점

혈청 특이 IgE 항체 검사는 검사 종류 및 원리에 따라 방사면역측정법(radioimmunoassay), 효소면역측정법(enzyme immunoassay), 면역형광염색법, 화학발광면역분석법으로 나뉜다[1]. 또한 검사법에 따라 특이 IgE의 존재 여부를 확인하는 정성 검사법과 그 농도를 측정하는 정량 검사법, 항체의 농도를 단계로 구분하는 반정량 검사법으로 구분하기도 하고, 한 개의 혈청 검체로 측정하는 항원 특이 IgE 항체의 개수에 따라 singleplex (단일 혈청 당 단일 종류의 특이 IgE 항체를 검사)와 multiplex (단일 혈청 당 다양한 종류의 특이 IgE 항체를 검사) 측정 플랫폼으로 구분하기도 한다[5-7]. 검사법이 점차 발전함에 따라 다양한 원리를 이용하여 좀 더 정확하고 빠르고 적은 검체량으로 다양한 IgE 항체를 측정할 수 있는 검사들이 개발되고 있다.

Table 1. Comparison of characteristics of allergen-specific IgE tests

| | Serum specific IgE test | Allergen skin prick test |
|---|----------------------------|--------------------------|
| Method | <i>In vitro</i> | <i>In vivo</i> |
| Risk of allergic reaction | No | Yes |
| Affected by antihistamine | No | Yes |
| Affected by systemic steroid | No | Sometimes |
| Affected by skin condition ^a | No | Yes |
| Convenient | Yes | Less |
| Skilled person | Not-needed | Needed |
| Sensitivity | Less sensitive | Sensitive |
| Selection of various allergens | Limited in singleplex test | Yes |
| Cost | Expensive | Less expensive |
| Time-required to result | Time-consuming | Immediate |

^aDermographism or extensive dermatitis.

먼저 검사 원리에 따라 검사법을 살펴보면, 방사면역 측정법 중 과거 많이 사용되었던 방사성 알레르겐흡수검사(radioallergosorbent test)는 비경합 반응을 이용한 면역방사계수(immunoradiometric assay) 측정법의 일종이다. 방사선 동위원소를 이용하여 알레르기 환자의 혈청에 존재하는 특이 IgE 항체를 찾아내는 방법으로, 특정 알레르겐을 흡착시킨 종이디스크와 혈청을 반응시킨 후 방사선 동위원소로 표지한 항 IgE 항체를 첨가하여 반응시킨 후 알레르겐-특이 IgE와 결합한 항 IgE 항체를 측정하여 혈청내 특이 IgE를 반정량적으로 측정하는 방법이다. 효소면역측정법은 방사선면역측정법과 같은 원리를 이용하나, 방사선 동위원소 대신 효소를 표지자로 사용하여 측정하는 방법이고, 면역형광염색법은 형광물질이 붙은 이차 항체를 반응시켜 항원 특이 IgE 항체를 측정한다. 널리 사용되는 ImmunoCAP(Thermo Fisher, Uppsala, Sweden)는 형광효소면역측정법을 이용하고, multiple allergen simultaneous test (MAST)는 화학발광법을 이용한다[1,4].

Multiplex 특이 IgE 검사는 반정량 검사에 속하며, 대개 민감도가 낮지만 특이도가 높고, 여러 항원을 동시에 검사할 수 있어 경제적이고 쉬우며 빠르다. 또한 적은 양의 혈액을 이용하여 많은 수의 특이 IgE 항체를 동시에 측정할 수 있다. 현재 사용되고 있는 multiplex 특이 IgE 검사에는 MAST 검사, Advansure Allergy Screen 검사, RIDA Allergy Screen 검사, PROTIA Allergy Q 검사 등이 있다[1,3].

Singleplex 특이 IgE 검사에는 ImmunoCAP 검사나 Immulite(Siemens, Los Angeles, CA, USA) 검사 등이 있고, 혈청 특이 IgE 항체의 개별적 정량이 가능하여 특이도가 높고 민감도와 재현성이 높다[4,5]. 하지만 1개의 검사 당 1개의 항원에 대한 특이 IgE를 측정하기 때문에, 여러 개의 특이 IgE 검사를 하기 위해서는 많은 양의 혈액이 필요하고, 한 검사 당 사용되는 항원량도 많다. 그 이외에 multiplex ImmunoCAP Immuno-solid-phase allergen chip (ISAC) 검사법도 있다. ImmunoCAP ISAC 검사는 ImmunoCAP에 비하여 적은 양의 항원이 사용되고, 검사에 필요한 혈액 검체량도 적다. 하지만 ImmunoCAP에 비하여 민감도가 약간 떨어지고, IgG의 방해로 받아 검사 결과의 재현성이 상대적으로 낮다. 적은 종류의 알레르겐 특이 IgE를 확인한다면 singleplex 특이 IgE 검사가 좀 더 경제적이고, 다양한 항원에 대한 특이 IgE 확인이 필요하다면 multiplex 특이 IgE 검사를 선택하는 것이 좀 더 비용 우위를 갖는다[6,7].

Multiplex 특이 IgE 검사는 선별 검사의 의미를 갖는 경우가 많기 때문에, multiplex 검사에서 양성인 경우 좀 더 정확한 진단을 위하여 singleplex 특이 IgE 검사를 할 수 있다. 하지만 혈청 특이 IgE 항체가 존재하는 것은 특정 알레르겐에 감작이 되었음을 의미하며, 양성 반응 자체가 질환을 의미하지는 않는다. 따라서 양성 반응이 확인되었을 경우, 병력이나 유발 검사를 통하여 증상과의 연관성을 확인하여 알레르기 질환의 원인 물질로 작용하였는지 여부를 판단해야 한다.

Singleplex 특이 IgE 검사의 유용성

ImmunoCAP은 전통적으로 항원 특이 IgE를 정량적으로 측정하는 검사법으로 오랫동안 사용되었다. 신뢰도와 재현성이 높고, 알레르기 피부바늘따끔검사와 좋은 일치도를 보이는 것으로 알려져 있다[1,3,4]. 검사할 수 있는 항원의 종류는 매우 다양하며, 흔한 흡입항원(예; 집먼지 진드기, 꽃가루, 동물털/비듬, 곰팡이, 바퀴벌레 등)뿐만 아니라 다양한 식품항원(계란, 우유, 견과류, 갑각류, 밀가루 등) 및 곤충독(꿀벌독, 말벌독, 불개미독 등), 약물(페니실린, 세파클러 등)에 대한 특이 IgE 항체도 검사할 수 있다. 양성값은 대개 0.35 kU/L 이상으로 해석하나, 항원별로 절단값(cut-off value)을 더 낮게 잡는 경우도 보고되고 있다.

흔한 흡입항원 중 최근 애완동물을 키우는 경우가 증가하고 있고 동물 관련 직업을 갖는 경우도 늘고 있어, 동물에 대한 감작을 확인하는 것이 점점 중요해지고 있다. 대표적인 동물항원은 개와 고양이이고, 일반적으로 고양이에 비하여 개에 대한 감작 여부를 확인하는 것이 좀 더 어려운 것으로 알려져 있다. 이는 개에 대한 항원처리가 일정하지 않아서 다양한 피부 반응 검사 시약을 사용하기 때문으로 생각된다. 개(dog)에 대한 감작 여부를 확인하기 위하여 시행한 특이 IgE 검사와 피부 반응 시험 간 일치율은 50% 정도로 보고된 바 있고, 시험관내 특이 IgE 검사의 민감도는 70-75%, 특이도는 30-95%로 보고된 바 있다. 또한 고양이에 대한 피부 반응 시험 검사 상 팽진의 크기가 3 mm보다 클 경우 민감도 90%, 특이도 90%를 보이고, 피부 반응 검사와 ImmunoCAP 간 일치율은 91%로 보고된 바가 있다[8]. 따라서 개에 대한 감작 여부는 피부 반응 검사만으로 판단하기보다는 ImmunoCAP과 같은 특이 IgE 검사를 추가적으로 시행해 보는 것이 도움이 될 수 있다.

식품 알레르기의 경우, ImmunoCAP 검사 결과와 유발시

험 결과 사이의 상관관계가 매우 높아서, 특히 소아에서 계란 흰자, 우유, 땅콩 등 몇몇 식품에 대해서 혈청 특이 IgE 항체 수치가 일정 수준 이상 높을 경우 이중맹검 식품유발시험을 실시하지 않아도 식품 알레르기로 진단할 수 있어 그 사용이 점점 증가하고 있다. 하지만 아직 연령별, 지역별, 인종별, 환경별 절단값(cut-off value)에 대해서는 다양한 연구 결과들이 있어 위양성과 위음성에 대한 고려 및 조심스러운 해석이 필요하다. 주요 식품항원별 미국/유럽에서 주로 사용되는 절단값은 다음과 같다; 계란, 2 kU/L (2세 이하), 7 kU/L (2세 초과); 우유, 5 kU/L (2세 이하), 15 kU/L (2세 초과); 땅콩, 14 kU/L; 생선, 20 kU/L; 콩, 30 kU/L; 밀, 26 kU/L. 또한, 식품 특이 IgE 항체를 추적하여 일정 수치 이하로 감소할 경우 해당 식품의 재노출(rechallenge)을 고려하는 데에 이용되기도 한다[9]. 더 나아가 ImmunoCAP 검사를 통하여, 호흡기 알레르기 질환이나 식품 알레르기 질환의 원인항원을 확인함으로써 알레르겐 특이 면역 치료의 결정과 치료 효과 판정 등에도 도움을 받기도 한다. ImmunoCAP 검사에 사용되는 알레르겐(항원)은 천연 추출물(crude extract)이 대부분이지만 최근에는 알레르겐의 주요 항원(major allergen)만 유전자재조합을 통하여 합성하여 검사에 이용하는 component-resolved diagnosis도 빠른 추세로 증가하고 있다. 이를 통하여 교차항원성에 의한 위양성 검사 결과를 구분할 수 있고, 주요 항원 감작여부를 통하여 면역 치료를 결정하기도 한다.

Immulite는 좀 더 최근에 개발된 방법으로 ImmunoCAP의 단점인 검사 시간이나 고상항원부동화(solid-phase antigen

immobilization)를 개선하였다. ImmunoCAP과 Immulite 두 검사 간의 일치도는 높은 것으로 보고되고 있으나, 두 검사 간 검사법의 차이로 인하여 수치가 동일하게 제시되지는 않는다. 따라서 식품 알레르기에서 경구 유발 검사 없이 진단하거나 해당 식품의 재노출을 고려할 때 Immulite 검사를 통한 결과 수치는 기존에 알려진 식품항원 특이 IgE 항체의 절단값(cut-off value) 수치를 그대로 적용하는 것에는 아직 한계가 있다[6].

Multiplex 특이 IgE 검사

MAST는 한 번의 채혈로 다양한 항원에 대한 감작 여부를 살펴볼 수 있고 검사법이 간단하여, 국내에서 1차 의료기관을 포함한 다양한 진료 현장에서 널리 이용되는 검사법이다. 하지만 알레르기 피부바늘따끔검사와 비교하여 민감도와 특이도가 낮아 그 해석상 주의를 요하는 부분이 있다. MAST는 집먼지 진드기와 같은 실내 알레르겐에 대한 IgE 검출에 대하여 알레르기 피부 반응 검사와 비슷한 민감도를 보이지만, 꽃가루에 대한 민감도는 낮은 것으로 알려져 있다. 또한 식품항원 특이 IgE에 대해서도 ImmunoCAP보다 민감도가 낮은 것으로 생각한다[1,3]. MAST 검사는 일선 진료 현장에서 많이 이용되고 있지만 아직 그 민감도와 특이도, 임상적 의의에 대해서는 다른 검사법과 비교시 상당 부분은 알려져 있지 않아서 앞으로 추가적 연구가 필요하다고 생각한다.

Ⓐ Seoul/Guri



Ⓑ Busan

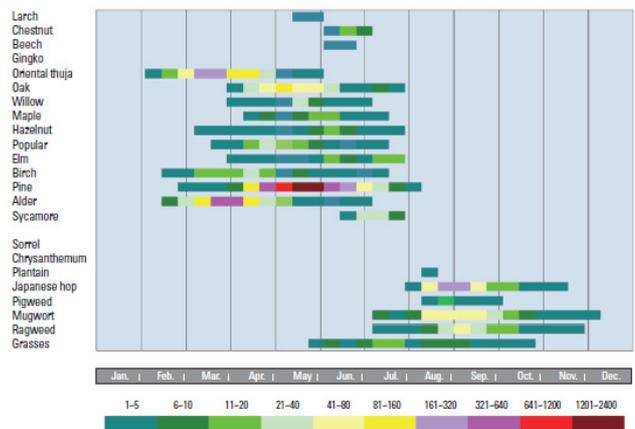


Figure 2. Regional allergic pollen calendar in Korea. Adapted from [10] with permission.

특이 IgE 검사시 알레르겐 선택의 기준

알레르겐의 선택은 환자의 나이, 병력, 환경, 거주지역, 직업, 활동 등을 고려한다. 특히 병력 청취시 환자의 증상이 악화되는 원인에 대한 자세한 문진이 필요하며, 증상이 악화되는 계절이나 시기, 애완동물 노출에 따른 증상 악화 여부, 일상 생활 중 항원 유발이 되는 환경에 대한 질문이 포함되어야 한다[3]. 계절적 증상 악화가 확인되었다면 국내의 지역별, 시기별 항원 분포를 참고하여 검사시 알레르겐을 선택할 수 있다(Fig. 2) [10]. 국내에서는 2월말부터 5월까지 나무 꽃가루, 8월부터 10월까지 잡초 꽃가루가 주를 이룬다. 곰팡이는 7월부터 10월까지 많은 양이 관찰되며 강수량과 습도에 비례하며 집먼지 진드기도 습도에 비례하여 장마철이 끝나고 난 뒤 증가한다. *Cladosporium*은 6월 초부터 급증하여 10월 말에 감소하고, *alternaria*는 5월 말부터 증가하여 11월 초에 감소한다. 또한 지역별로 기후가 다르기 때문에, 흡입 알레르겐 분포에도 차이가 존재한다. 일본 삼나무(Japanese cedar)는 제주도, 경상도, 전라도 등 남부 지역에 분포하고 굴응애는 제주도, 우산잔디(Bermuda)는 따뜻한 남부 해안 지역에 분포한다[1,3].

직업별 항원 선정시 고분자량 매개 직업성 천식의 원인이 될 수 있는 항원과 직업간의 상관관계를 인지하는 것도 필요하다. 제빵사 천식은 밀가루 관련 특이 IgE 검사를 시행하고, 수의사나 실험동물을 다루는 직업의 경우 동물 특이 IgE, 과수원에서 일하는 농부는 과수원에 흔한 점박이응애 IgE를 검사해 볼 수 있다[1,3].

연령 별로 알레르기 검사시 고려할 사항은 주로 연령별 피부바늘파꿈검사에서 알려진 것을 바탕으로 한다. 식품 알레르겐의 경우 3개월 정도의 영아에서부터 양성 반응이 나타나기 시작하며, 흡입 알레르겐은 2-4세 경부터 양성을 나타내므로, 이를 고려하는 것이 필요하다[1,3].

결 론

알레르겐 특이 IgE 검사는 알레르기 증상을 유발하는 것이 의심되는 항원에 대한 감작 유무를 확인하는데 중요한 검

사이다. 하지만 알레르기 증상이 없이 감작만 있는 무증상 감작군이 존재하므로, 환자가 호소하는 증상과 원인 알레르겐과의 상관성을 판단하는 것이 중요하다. 또한 다양한 특이 IgE 검사에 대한 장단점을 알고, 환자의 기저 질환이나 약물 복용력 등을 바탕으로 현재 환자 상태에 가장 적절한 특이 IgE 검사를 처방함으로써 좀 더 정확하게 알레르기 환자를 진단하고 치료할 수 있을 것으로 기대한다.

중심 단어: 알레르겐; 특이 IgE; 알레르기 검사

REFERENCES

1. The Korean academy of asthma, allergy and clinical immunology. Diagnostic approach to allergic disease. Asthma and allergic diseases. 1st ed. Seoul: Ryo Moom Gak, 2012:171-199.
2. Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. N Engl J Med 2001; 344:350-362.
3. The Korean academy of asthma, allergy and clinical immunology. Diagnosis and tests. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. 1st ed. Seoul: Medrang, 2015:4-9.
4. Osguthorpe JD. In vitro allergy testing. Int Forum Allergy Rhinol 2014;4 Suppl 2:S46-S50.
5. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI molecular allergology user's guide. Pediatr Allergy Immunol 2016;27 Suppl 23:1-250.
6. Park KH, Lee J, Sim DW, Lee SC. Comparison of Singleplex Specific IgE Detection Immunoassays: ImmunoCAP Phadia 250 and Immulite 2000 3gAllergy. Ann Lab Med 2018;38: 23-31.
7. van Hage M, Hamsten C, Valenta R. ImmunoCAP assays: Pros and cons in allergology. J Allergy Clin Immunol 2017;140:974-977.
8. Chan SK, Leung DYM. Dog and cat allergies: current state of diagnostic approaches and challenges. Allergy Asthma Immunol Res 2018;10:97-105.
9. Song TW, Kim KW, Kim WK, et al. Guidelines for the oral food challenges in children. Pediatr Allergy Respir Dis 2012;22:4-20.
10. Oh JW, Lee HB, Kang IJ, et al. The revised edition of Korean calendar for allergenic pollens. Allergy Asthma Immunol Res 2012;4:5-11.