

## 아스피린 과민성 두드러기 환자들의 임상적 특성

아주대학교 의과대학 알레르기-류마티스내과학교실

김정은 · 이진우 · 성준모 · 김주희 · 최길순 · 예영민 · 남동호 · 박해심

### Comparison of Clinical Characteristics between Acute and Chronic Acetylsalicylic Acid-Intolerant Urticaria

Jeong-Eun Kim, Jin-Woo Lee, Jun-Mo Sung, Joo-Hee Kim, Gil-Soon Choi, Young-Min Ye, Dong-Ho Nahm and Hae-Sim Park

Department of Allergy and Rheumatology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

**Background:** Acute (AIAU) and chronic (AICU) acetylsalicylic acid (ASA)-intolerant urticaria are the major phenotypes of ASA hypersensitivity.

**Objective:** We compared clinical features, immunologic findings and a HLA marker between AIAU and AICU.

**Method:** We enrolled 232 patients with AIAU, 244 patients with AICU and 232 non-atopic normal controls (NC). Serum total and specific IgE to house dust mites (HDM) and *Staphylococcal* superantigens were measured by immunoCAP<sup>®</sup> system. Serum myeloperoxidase, IL-8, IL-18 and TGF- $\beta$  1 were measured by ELISA. We measured antinuclear antibody by the indirect immunofluorescence method, and antithyroglobulin, antimicrosomal antibodies, and IgG to cytokeratin 14 by ELISA. HLA-DRB1\*1302-

DQB1\*0609 was analyzed by a high resolution technique.

**Result:** The atopy rate, and the levels of serum total and specific IgE to HDMs and TSST-1, and serum IL-18 and TGF- $\beta$  1 were significantly higher in both AIAU and AICU groups than NC. There were no significant differences in the prevalence of autoantibodies between the AIAU and AICU patients. The prevalence of HLA-DRB1\*1302-DQB1\* 0609 was higher in both the AIAU and AICU patients.

**Conclusion:** Atopy is a common predisposing factor for both AIAU and AICU phenotypes. Associations with autoantibodies were suggested in the pathogenesis of AIAU as well as AICU. HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 can be a genetic marker for both AIAU and AICU. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010;30:93-99)

**Key words:** Aspirin hypersensitivity, Urticaria, Atopy, HLA

## 서 론

아스피린 또는 비스테로이드성 소염진통제(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAID)에 의한 이상반응은 매우 흔한 약물 이상반응으로, 가장 흔한 임상 양상은 급 만성 두드러기 및 천식이다.<sup>1,2)</sup> 아스피린 과민성 두드러기(acetyl salicylic acid (ASA)-intolerant urticaria, AIU)는 평소 자발성 만성 두드러기의 유무에 따라 아스피린 과민성 급성 두드러기(ASA-intolerant acute urticaria, AIAU)와 아스피린 과민성 만성 두드러기(ASA-intolerant chronic urticaria, AICU)로 나눈다. AIAU는

평소에는 정상이지만 아스피린이나 NSAID 복용 시에만 두드러기가 나타나는 경우이고, AICU는 만성 두드러기가 있으면서 아스피린이나 NSAID에 의해 악화되는 경우로,<sup>3)</sup> 만성 두드러기 환자의 20~40%에서 아스피린과 NSAID가 악화 인자로 작용한다.<sup>4)</sup>

AICU의 임상적 특성에 대한 연구로 아토피가 위험 인자이고, 천식, 비염과 같은 알레르기질환의 동반률이 높다는 보고가 있으나 AIAU와의 차이점을 비교한 연구는 없었다.<sup>5,6)</sup> AIU의 병인기전에 대한 연구로는 아스피린 과민성 천식과 마찬가지로 류코트리엔 과형성과 관련하여 설명하는 연구도 있었고,<sup>7)</sup> AIAU의 경우 중성구 활성화와의 관련성,<sup>3)</sup> AICU의 경우 전환성장인자(transforming growth factor, TGF)- $\beta$  1과<sup>8)</sup> 황색포도구균의 초항원에 대한 IgE 면역 반응이<sup>6)</sup> 발병기전과 관련되어 있다는 보고들도 있다. 자가면역 기전은 만성 두드러기의 병인 기전에서 중요한 부분을 차지하고 있으며<sup>9)</sup> AICU의 경우에도 항핵항체, 갑상선 자가항체와 관련되어 있다는 보고가 있다.<sup>3)</sup>

이에 저자들은 본 연구에서 AIAU와 AICU 환자들의 임상

본 연구는 2009년도 교육과학 기술부의 재원으로 한국과학재단의 지원을 받아 수행된 연구임(2009-0078646).

책임저자 : 박해심, 경기도 수원시 영통구 원천동 산5번지  
아주대학교 의과대학 알레르기류마티스내과학교실  
우: 442-721

Tel: 031) 219-5150, Fax: 031) 219-5154

E-mail: hspark@ajou.ac.kr

투고일: 2009년 11월 5일, 심사일: 2009년 12월 4일

게재확정일: 2010년 3월 17일

적, 면역학적 특성을 비교해 보고자 하였고, 추가적으로 만성 두드러기가 피부조직의 만성 염증반응임을 시사하는 연구들이 있음을 고려하여<sup>10,11)</sup> 기관지 천식 환자의 기도 상피세포 내 cytokeratin (CK) 18에 대한 자가면역 반응을 관찰한 것과 마찬가지로<sup>12,13)</sup> 피부 상피세포의 주 성분인 CK14에 대한 자가면역 반응과의 연관성을 관찰하고자 하였다. 또한 한국인에서 AIU의 유전적 표지자로 알려진 HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형의<sup>14)</sup> 빈도도 두 군 간에 비교하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구대상

2001년 4월부터 2008년 6월까지 두드러기를 주소로 수원 소재 3차병원의 알레르기 클리닉을 방문한 환자 중 아스피린 경구유발시험에 양성 반응을 나타낸 환자들을 대상으로 하였고, 아스피린 과민성 천식이 동반된 환자들은 제외하였다. 평소 자발성 만성 두드러기의 유무에 따라 평소에는 정상이지만 아스피린이나 NSAID를 복용하였을 때만 두드러기가 발생하고 수 일 이내 소실되는 두드러기를 AIAU로, 6주 이상 매일 지속되는 두드러기가 있으면서 아스피린이나 NSAID를 복용하였을 때 악화되는 두드러기를 AICU로 정의하였다. 알레르기질환이 없으면서 알레르기 피부단자시험 결과가 음성인 경우를 정상 대조군으로 하였다. 연구에 참여한 모든 환자는 동일 병원의 기관윤리심의사무국(IRB)의 승인 후 동의서를 작성하였다.

### 2. 방법

1) **아스피린 경구 유발시험:** 검사를 시행하기 전 항히스타민제는 72시간, 류코트리엔 조절제는 1주일 이상 투여를 중단하였고, 스테로이드는 반드시 써야 하는 경우 프레드니솔론 10 mg 당량 이하로 복용하는 상태에서 검사를 진행하였다. 먼저 위약으로 유발시험을 시행한 후에 500 mg 아스피린(Rhonal<sup>®</sup>; KunWha Pharmaceutical Co., Seoul, Korea) 1정을 경구 투여하고 2시간 동안 관찰하면서 매 30분마다 두드러기의 발생 유무 및 폐기능 검사의 변화를 확인하였다. 2시간 이내에 두드러기가 발생하고, 폐기능 검사상 FEV<sub>1</sub>에 변화가 없는 경우를 양성 반응으로 판정하였다.

2) **알레르기 피부단자시험, 혈청 IgE 검사 및 동반 알레르기질환의 과거력:** 집먼지진드기 항원 2종(*Dermatophagoides pteromyssinus*, D.p.; *D. farinae*, D.f.), 수목 및 잔디화분과 잡초화분 (ragweed, mugwort), 동물털 항원 4종(dog, cat, horse, rabbit) 등을 포함한 80종의 혼합 흡입성 항원(Bencard Co., Bredford, UK)과 황삼덩굴(*Humulus japonicus*; Allergopharma, Reinbek, Germany) 항원을 이용하여 피부단자시험을 시행하였다. 음성 대

조역으로는 글리세린, 양성 대조역으로는 히스타민(1 mg/mL)을 사용하였다. 피부단자시험 15분 후에 알레르겐에 의해 생성된 팽진의 장경과 단경의 평균을 측정하여 3 mm 이상인 경우를 양성으로 판정하였고, 한 가지 이상의 알레르겐에 양성 소견을 보일 때 아토피로 정의하였다. 혈청 내 총 IgE 항체와 집먼지진드기 항원 두 종에 대한 특이 IgE 항체를 immunoCAP<sup>®</sup> 시스템(Phadia, Uppsala, Sweden)으로 측정하였다. 천식, 비염을 비롯하여 아스피린이나 NSAID 이외의 약에 의한 약물 알레르기 및 음식물 알레르기 등의 병력을 조사하였다.

3) **면역학적 지표 검사:** 대상 환자의 혈청 내 myeloperoxidase (MPO; Bioxytech<sup>®</sup> MPO-Enzyme Immunoassay, OXIS Health Products, Inc., Portland, OR, USA), 인터루킨(interleukin, IL)-8 (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, USA), IL-18 (Medical & Biological Laboratories Co., Ltd., Nagoya, Japan)과 TGF- $\beta$  1 (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)을 상업화된 키트를 이용하여 제품설명서에 제시한 방법에 따라 효소면역 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)으로 측정하였다.

황색포도구균의 초항원에 대한 특이 IgE 항체 측정은 장독소 A (staphylococcal enterotoxin A, SEA), B (staphylococcal enterotoxin B, SEB), 독성 쇼크 증후군 독소(toxic shock syndrome toxin, TSST)1에 대한 혈청 특이 IgE 항체를 immunoCAP<sup>®</sup> 시스템(Phadia, Uppsala, Sweden)으로 측정하였고, 천식이 동반된 환자들은 제외하고 분석하였다.

4) **자가 항체 측정:** 항핵항체 검사는 AIAU군과 AICU군에서만 시행하였다. 대상 환자의 혈청을 이용하여 본원의 HEp-2 세포를 기질로 한 간접 면역형광검사방법에 따라 선별검사를 시행하였고, 1 : 40으로 희석된 혈청에서 양성 반응을 보인 경우 추가적으로 항핵항체 정량검사를 시행하였으며, 이에 양성 반응을 보인 경우를 최종 양성으로 판정하였다.

갑상선 자가항체 검사는 AIAU군과 AICU군에서만 시행하였다. 항 갑상선글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody)와 항 마이크로솜 항체(anti-microsomal antibody)는 상업화된 키트(BL-Diagnostika GmbH, Mainz, Germany; Zeus Scientific Inc., Zierikzee, The Netherlands)를 이용하여 제품설명서에 적힌 대로 ELISA로 측정하였다.

CK14에 대한 혈청 특이 IgG 자가항체 측정은 기존에 보고된 방법을 응용하여<sup>12)</sup> ELISA로 측정하였다. 간략히 기술하면, CK14 (Progen Biotechnik GmbH, Germany, Heidelberg)를 96-well microplate (Corning, New York, NY, USA)에 well 당 100 ng씩 넣고 4°C에서 12시간 이상 작용시킨 후 이를 0.05% PBS-T (phosphate buffered saline-Tween)로 3회 세척하였다. 비특이적

결합을 방지하기 위해 10% FBS-PBS (fetal bovine serum-phosphate buffered saline)를 각 well당 350  $\mu$ L씩 넣어 1시간 작용시켰다. 3회 세척 후 1 : 20 (v/v)으로 희석한 환자의 혈청을 well 당 50  $\mu$ L씩 넣어 상온에서 1시간 작용시켰다. 다시 3회 세척 후 alkaline phosphatase가 결합된 항 사람 IgG (10% FBS-PBS에 1 : 10,000 (v/v)으로 희석; Sigma-Aldrich)를 100  $\mu$ L씩 넣고 상온에서 1시간 작용시켰다. 발색제로 PNPP (p-

nitrophenyl phosphate; Sigma-Aldrich)를 well당 100  $\mu$ L씩 넣고 상온에서 10분간 발색 후 1N NaOH로 발색을 중지시키고 plate reader를 이용하여 405 nm에서 흡광도를 측정하였다. 이때 정상 대조군의 평균 흡광도에 3배의 표준편차치를 더하여 정상 상한치를 산출하였고, 그 이상인 경우를 양성 반응으로 간주하였다.

5) 조직적합항원(HLA) 측정: AIAU군과 AICU군에서만 시행하였고, 기존에 보고된 방법과 같이<sup>14)</sup> 말초혈액단핵구로부터 genomic DNA를 분리하여 HLA-DRB1\*1302과 HLA-DQB1\*0609를 고해상도기법으로 분석하였다. AIAU군과 AICU군 간에 HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형의 빈도를 비교하였다.

### 3. 통계분석

AIAU군과 AICU군 간의 연속변수들의 평균 비교는 독립 t-검정으로, 명목변수들의 비교는  $\chi^2$  검사로 분석하였다. AIAU군, AICU군과 정상 대조군 간에 연령 비교는 분산분석(ANOVA)으로 시행하였고, 연령을 제외한 다른 연속변수들의 평균 비교는 연령을 공분산으로 하는 공분산분석(ANCOVA)으로, 명목변수들의 비교는 연령을 변수로 포함하여 로지스틱 회귀분석으로 분석하였다. 통계 프로그램은 한글판 SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

**Table 1.** Characteristics of the study subjects

	AIAU	AICU	NC
Number of subjects	232	244	232
Age (years)*, †	37.2±13.2	36.0±11.6	32.6±11.4
Sex (M : F)	107 : 125	106 : 138	93 : 139
Atopy†	137 (66.2%)	147 (61.2%)	0 (0.0%)
Log [total IgE] (log (kU/L))* , †	2.21±0.53	2.23±0.45	1.43±0.60
Specific IgE to <i>D.p.</i> (kU/L)*, †	10.8±20.6	5.5±14.6	ND
Specific IgE to <i>D.f.</i> (kU/L)*, †	15.2±26.2	6.9±16.7	ND
Asthma†	26 (23.2%)	22 (9.5%)	0 (0.0%)
Rhinitis†	65 (58.0%)	71 (62.8%)	0 (0.0%)
Other drug allergy†	9 (8.0%)	10 (8.8%)	0 (0.0%)
Food allergy†	12 (10.7%)	12 (10.6%)	0 (0.0%)

AIAU = acetylsalicylic acid-intolerant acute urticaria; AICU = acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria; NC = normal control; *D.p.* = *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D.f.* = *Dermatophagoides farinae*; ND = not done. \*Data expressed as mean value±standard deviation. †Data expressed as number of patients, with percentage given in parentheses. ‡P<0.05 between AIAU vs. NC and AICU vs. NC by ANOVA. §P<0.001 between AIAU vs. NC and AICU vs. NC by ANCOVA with age as covariate. ¶P<0.05 between AIAU vs. AICU by independent t-test.

## 결 과

### 1. AIAU군, AICU군과 정상 대조군 사이의 임상 양상 비교(Table 1)

총 476명의 AIU 환자 중, AIAU군은 232명, AICU군은 244명이었으며, 비아토피성 정상 대조군은 232명이었다. AIAU

**Table 2.** Comparison of immunologic parameters among acetylsalicylic acid-intolerant acute urticaria (AIAU), acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria (AICU), and normal control (NC) groups

	AIAU	AICU	NC	P		
				AIAU vs. AICU	AIAU vs. NC	AICU vs. NC
Log [MPO] (log (ng/mL))*	2.10±0.53/74	1.84±0.43/111	1.87±0.73/102	0.007‡	0.029‡	NS
Log [IL-8] (log (pg/mL))*	1.35±0.43/78	1.23±0.37/122	1.30±0.37/153	NS	NS	NS
Log [IL-18] (log (pg/mL))*	2.29±0.24/77	2.23±0.23/117	2.03±0.60/105	NS	<0.001‡	<0.001‡
TGF- $\beta$ 1 (pg/mL)*	30.8±7.40/74	32.5±9.18/113	23.1±11.4/102	NS	<0.001‡	<0.001‡
Specific IgE antibody to SEA†	13/78 (16.7%)	15/115 (13.0%)	6/83 (8.1%)	NS	NS	NS
Specific IgE antibody to SEB†	12/78 (15.4%)	22/114 (19.3%)	2/75 (3.0%)	NS	NS	NS
Specific IgE antibody to TSST-1†	16/78 (20.5%)	37/115 (32.2%)	2/86 (2.6%)	NS	0.005§	<0.005§

MPO = myeloperoxidase; IL = interleukin; TGF = transforming growth factor; SEA = *Staphylococcal* enterotoxin A; SEB = *Staphylococcal* enterotoxin B; TSST = toxic shock syndrome toxin; NS = not significant. \*Data expressed as mean value±standard deviation/total patient number. †Data expressed as number of patients with positive results/total patient number and percentage given in parentheses. ‡P values were obtained through ANCOVA with age as covariate. §P values were obtained through logistic regression analysis.

군과 AICU군의 평균 연령은 차이가 없었으나(37.2±13.2세; 36.0±11.6세), 정상 대조군의 평균 연령(32.6±11.4세)보다 높았고( $P<0.05$ ), 성별은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다. 알레르기 피부단자시험으로 확인한 아토피의 비율은 AIAU군이 137명(66.2%)이고, AICU군이 147명(61.2%)으로 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 혈청 총 IgE치는 AIAU군(2.21±0.53 log (kU/L))과 AICU군(2.23±0.45 log (kU/L)) 모두 정상 대조군(1.43±0.60 log (kU/L))보다 유의하게 높았지만( $P<0.001$ ), AIAU군과 AICU군 간에 유의한 차이는 없었다. 두 가지 집먼지 진드기( $D.p.$ ,  $D.f.$ )에 대한 혈청 특이 IgE치는 AIAU군이 AICU군보다 유의하게 높았다( $D.p.$  10.8±20.6 vs. 5.5±14.6 kU/L,  $P<0.05$ ;  $D.f.$  15.2±26.2 vs. 6.9±16.7 kU/L,  $P<0.05$ ). 천식, 비염, 다른 약물에 대한 알레르기나 음식물 알레르기의 동반률은 AIAU군과 AICU군 간에 유의한 차이가 없었다.

2. 면역학적 특성 비교(Table 2)

혈청 MPO치는 AIAU군(2.10±0.53 log (ng/mL))에서 AICU군(1.84±0.43 log (ng/mL),  $P=0.007$ )과 정상 대조군(1.87±0.73 log (ng/mL),  $P=0.029$ )보다 유의하게 높았다. IL-8치는 세 군 간에 유의한 차이가 없었고, IL-18치는 AIAU군(2.29±0.24 log (pg/mL))과 AICU군(2.23±0.23 log (pg/mL)) 모두 정상 대조군(2.03±0.60 log (pg/mL))보다 유의하게 높았지만( $P<0.001$ ), AIAU군과 AICU군 간에는 유의한 차이가 없었다.

혈청 TGF-β1치 또한 AIAU군(30.8±7.40 pg/mL)과 AICU군(32.5±9.18 pg/mL) 모두 정상 대조군(23.1±11.4 pg/mL)보다 유의하게 높았지만( $P<0.001$ ), AIAU군과 AICU군 간에는 차이가 없었다.

황색포도구균의 초항원인 TSST1에 대한 혈청 특이 IgE 항체 검사가 양성인 사람은 AIAU군이 72명 중 14명(19.4%), AICU군이 106명 중 35명(33.0%)으로, 두 환자군 모두 77명 중 2명(2.6%)이 양성인 정상 대조군보다 양성률이 유의하게 높았으나(각각  $P=0.005$ ,  $P<0.005$ ), 두 환자군 간에 유의한 차이가 없었다. 다른 초항원인 SEA, SEB에 대한 혈청 특이 IgE 항체 양성률은 세 군 간에 유의한 차이가 없었다.

3. 혈청 내 자가항체 양성률의 비교(Table 3)

항핵항체 검사가 양성인 환자는 AIAU군이 86명 중 15명(17.4%), AICU군이 204명 중 35명(17.2%)으로 두 환자군 간에 유의한 차이가 없었다. 갑상선 자가항체의 경우 항 갑상선글로불린 항체 검사가 양성인 환자는 AIAU군이 101명 중 9명(8.9%), AICU군이 204명 중 29명(14.2%)이었고, 항 마이크로솜 항체 양성률은 AIAU군이 103명 중 12명(11.7%), AICU군이 205명 중 22명(10.7%)으로 두 자가항체 모두 두 환자군 간에 유의한 차이가 없었다. CK14에 대한 혈청 내 특이 IgG 자가항체 검사가 양성인 사람은 AIAU군이 73명 중 9명(12.3%), AICU군이 115명 중 7명(6.1%), 정상 대조군이 113명 중 6명(4.6%)으로 세 군 간에 유의한 차이가 없었다.

4. HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형 양성률의 비교(Table 3)

HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형이 양성인 환자는 AIAU군이 154명 중 22명(11.6%), AICU군이 196명 중 18명(8.3%)으로 두 환자군 간에 유의한 차이가 없었다.

고찰

AIAU군과 AICU군의 임상적 양상을 먼저 살펴보면, 과거 저자들의 연구에서 AICU 환자의 아토피 경향이 아스피린 과민성이 없는 만성 두드러기(ASA-tolerant chronic urticaria, ATCU) 환자보다 높다고 보고하였다.<sup>5)</sup> 본 연구에서도 AIAU군의 경우에 아토피 비율은 66.2%로 AICU군(61.2%)과 유사하게 아토피 경향이 높았다. 총 IgE치뿐만 아니라 집먼지진드기에 대한 혈청 특이 IgE치도 AIAU군과 AICU군 양측 모두에서 높았다. 과거 문헌 보고에서 아토피의 비율은 아스피린 과민증 환자에서 40.8~86%로 다양하고, AIU 환자에서는 35%로 보고되었다.<sup>2,15)</sup> 만성 두드러기 환자에서 총 IgE치를 아스피린 과민성 유무에 따라 비교하였을 경우 ATCU군보다 AICU군이 더 높았다.<sup>9)</sup> 아토피와 아스피린 과민증과의 연관성에 대해 LTC4 synthase 유전자의 위치와 알레르기성 염증과 관련된 여러 성장인자, 수용체 및 IL-3, 4, 5, 9, 13 등의 cytokine을 발현하는 유전자들의 위치가 모두 5번 염색체 내

**Table 3.** Comparison of autoantibodies and HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 allele between acetylsalicylic acid-intolerant acute urticaria (AIAU) and acetylsalicylic acid-intolerant chronic urticaria (AICU) groups

	AIAU	AICU	P
Antinuclear antibody	15/86 (17.4%)	35/204 (17.2%)	NS
Anti-thyroglobulin antibody	9/101 (8.9%)	29/204 (14.2%)	NS
Anti-microsomal antibody	12/103 (11.7%)	22/205 (10.7%)	NS
Specific IgG to cytokeratin 14	9/73 (12.3%)	7/115 (6.1%)	NS
HLA-DRB1*1302-DQB1*0609	22/154 (11.6%)	18/196 (8.3%)	NS

NS = not significant. Data expressed as number of patients with positive results/total patient number and percentage given in parentheses.

에 인접하기 때문에 설명하려는 연구가 있었으나,<sup>15)</sup> 그 연관성을 명백히 설명하기는 부족하다. 반면 최근 집먼지진드기에 대한 감작 여부가 만성 두드러기의 경과에 영향을 미치지 않는다는 연구 결과가 있으나,<sup>16)</sup> 아스피린 과민증 유무에 따라 나누어 분석하지는 않았다. 따라서 아토피는 AIAU와 AICU 두 군의 선행 요인으로 생각한다.

알레르기질환의 과거력에 대한 본 연구 결과를 보면 AIAU 군에서 천식과 비염의 동반률은 각각 23.2%, 58.0%로 AICU 군과 비슷한 수준이었다. 만성 두드러기 환자에서 천식과 비염의 동반률은 각각 4.7%, 20.4%로 알려져 있고,<sup>16,17)</sup> 과거 저자들의 연구에서 AICU 환자에서 천식과 비염 동반률(45.5%)은 ATCU 환자(33.3%)보다 높았다.<sup>5)</sup>

본 연구에서 면역학적 특성을 관찰하기 위하여, 중성구 활성화와 관련된 cytokine들과 TGF- $\beta$ 1, 황색포도구균의 초항원에 대한 IgE 면역 반응에 대하여 연구하였다. 아스피린 과민증이 중성구의 활성화와 관련 가능성에 대해서 아스피린 과민성 천식 환자의 경우 lysine-ASA 기관지 유발검사 과정에서 비만세포가 중성구 화학주성을 유도한다는 보고와<sup>18)</sup> 중성구 화학주성 인자인 류코트리엔 B<sub>4</sub>가 IL-8에 의해 유도된 기관지과민성에 중요한 역할을 한다는 보고가 있다.<sup>19)</sup> 또한, 급성 두드러기 환자의 경우 만성 두드러기 환자보다 중성구 침윤이 증가되어 있고<sup>11)</sup> 만성 자가면역성 두드러기 환자에서 자가혈청을 이용하여 유발한 병변 조직 내 중성구 침윤이 같은 환자의 정상 피부조직이나 정상인의 피부조직보다 유의하게 높다고 보고되었다.<sup>10)</sup> 저자들은 AIU 환자에서 혈청 MPO, IL-8, 18과 관련하여 이미 AIAU군에서 혈청 MPO치가 AICU군과 정상 대조군보다 높고 혈청 IL-8, 18치와 관련되어 있으며, AIU 환자에서 IL-18치가 증가되어 있으므로, 중성구 활성화는 AIAU의 병인 기전에, 특히 IL-18는 AIU의 병인 기전에 관련할 가능성을 보고하였다.<sup>3)</sup> 본 연구에서는 과거 연구보다 더 많은 환자수를 대상으로 시행한 결과 동일한 결과를 보였다. 즉 AIAU군은 AICU군에 비해 호중구 활성화 지표가 유의하게 증가되어 그 병인기전에 관여함을 시사한다.

TGF- $\beta$ 1은 기관지 천식 환자의 호산구에서 생성이 증가하여 기도 개형과의 관련성이 보고 되어 있으나,<sup>20)</sup> 아토피 피부염에서는 TGF- $\beta$ 1이 비만세포를 억제하여 증상을 호전시키는 것으로 알려져 있다.<sup>21-23)</sup> 두드러기에서 TGF- $\beta$ 1의 역할에 대해서는 아직 자세히 알려진 바는 없으나, TGF- $\beta$ 1 유전자의 다형성과 AICU의 발병과의 관련성이 보고되어 있다.<sup>8)</sup> 본 연구에서는 AIAU 환자에서 혈청 TGF- $\beta$ 1치가 AICU 환자와 같이 증가되어 있어 AICU뿐만 아니라 AIAU의 발병에도 TGF- $\beta$ 1이 관련되어 있을 가능성을 시사한다.

저자들은 이전 연구에서 황색포도구균의 초항원 TSST1에 대한 혈청 내 특이 IgE 반응이 AICU와 관련되어 있음을 보고

한 바 있다.<sup>6)</sup> 본 연구에서는 AICU뿐 아니라 AIAU에서도 TSST1에 대한 특이 IgE 항체가 높음을 관찰할 수 있었다. 과거 아스피린 과민성 천식 환자에서 아스피린 내성 천식 환자보다 TSST-1의 양성률이 높다는 보고가 있어<sup>24)</sup> 천식이 동반된 환자는 분석에서 제외하였다. 초항원은 항원제공과정에서 주요조직적합복합체 II와 T 세포수용체 사이에 작용하여 다클론성 T 세포 활성화를 유발하고, T 세포와 B 세포 사이 작용에서 B 세포의 CD40, B7.2 발현을 증가시킴으로써 다른 알레르겐에 대한 특이 IgE 항체 생성을 증가시킨다.<sup>25-27)</sup> 또한, 초항원 자체에 대한 특이 IgE 항체를 생성함으로써 만성 염증을 유발하고, 기존 알레르겐에 대한 감작을 지속시키는 역할을 한다.<sup>28)</sup> 염증성 피부질환의 하나인 아토피피부염에서 히스타민과 함께 류코트리엔 C4의 분비가 증가되고,<sup>29)</sup> 아스피린 과민증 환자의 비용종에서 초항원에 대한 특이 IgE치가 높을 수록 호산구성 염증이 심하며,<sup>30,31)</sup> 초항원에 대한 면역 반응이 발생하는 환자의 비용종 조직에서 eicosanoid의 생성이 증가한다는 보고가 있어<sup>32)</sup> 초항원이 AIU의 발병기전에도 관여할 가능성을 시사한다. 다른 초항원에 비해 TSST1은 소수성(hydrophobic) 아미노산이 풍부하므로 점막 투과성이 높아 면역 반응을 야기할 가능성이 더 높다.<sup>33)</sup>

만성 두드러기 환자의 45%에서 자가면역 기전이 두드러기의 발생에 관련되어 있음은 잘 알려져 있으나,<sup>9)</sup> AIU에서 자가면역 기전에 대한 연구는 많지 않다. 과거 저자들은 AICU 환자와 ATCU 환자 간에 항핵항체와 갑상선 자가항체의 양성률에 차이가 없어 아스피린 과민성 여부와 상관없이 만성 두드러기 환자의 경우 자가면역 기전이 병인 기전에 관련이 있음을 보고하였다.<sup>5)</sup> 과거 문헌들에 의하면 20~39세 정상인에서 항핵항체 양성률이 약 15.2%,<sup>34)</sup> 만성 두드러기 환자에서 갑상선 자가항체 양성률이 약 12~33%,<sup>35)</sup> 정상인에서 갑상선 자가항체의 양성률이 약 0~5.6%로 보고되었다.<sup>36)</sup> 본 연구에서는 AICU군과 AIAU군 간에 항핵항체 및 갑상선 자가항체의 양성률이 차이가 없었고, 과거 문헌들에서 보고된 정상인에서 관찰된 결과들보다 비교적 높았으며, 이는 자가면역 기전이 AIAU와 AICU 양 측의 병인 기전에 모두 관련되었을 가능성을 시사한다.

CK14는 표피 기저세포층의 주성분을 이루는 I형 케라틴으로 표피를 안정적으로 부착시켜주는 기능을 한다.<sup>37)</sup> 만성 염증질환인 중증 천식환자나 toluene diisocyanate로 인한 천식 환자에 CK18에 대한 자가항체가 존재하고,<sup>12,13)</sup> 쥐 아토피 피부염 모델에서 CK14 유전자를 변형함으로써 피부에 만성 염증을 유발한다.<sup>38)</sup> 과거 만성 두드러기 환자의 피부조직검사에서 IL-4, IL-5, 인터페론(interferon, IFN)- $\gamma$  등의 Th1/Th2 관련 cytokine들이 증가되고, 호산구, 호염기구, 중성구 등의 염증 세포 침윤이 증가되는 등 만성 두드러기 또한 피부조직의 만

성 염증에 의한 것임을 시사하는 연구들이 있었다.<sup>10,11)</sup> 이에 저자들은 천식이나 아토피 피부염과 마찬가지로 표피세포의 CK에 대한 자가면역 반응에 의한 염증이 AIU의 병인기전에 관련될 수 있다는 가정 하에 CK14에 대한 자가항체를 측정 하였으나, 그 유의성이 낮아 AIU의 병인기전에 CK14에 대한 자가면역 기전이 관련되어 있을 가능성은 낮았다.

주요조직적합복합체 II는 만성 두드러기 환자의 피부조직의 침윤세포에서 발현이 증가되어 있다.<sup>39)</sup> 특히, 한국인에서 AIU의 강력한 유전적 표지자로 알려진 HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형의<sup>14)</sup> 양성률은 AIAU군과 AICU군에서 각각 11.6%, 8.3%였고, 이는 일반 한국인에서 알려진 일배체형의 빈도인 2.4% 보다<sup>40)</sup> 높았다. 따라서 HLA-DRB1\*1302-DQB1\*0609 일배체형은 AIAU와 AICU 양 군 모두에서 유전적 표지자로 생각할 수 있을 것이다.

**결 론**

결론적으로 아토피는 AIAU와 AICU 모두의 위험 인자이므로, 두드러기 환자에서 아토피가 있고, 천식이나 비염을 동반한 경우 급성 두드러기와 만성 두드러기 모두에서 아스피린 과민증 동반 여부를 고려해야 한다. AIAU와 AICU의 병인기전에 TGF-β1과 황색포도구균의 초항원 TSST1에 대한 IgE 면역 반응과의 관련성이 제시되어 향후 구체적인 병인기전에 대한 기초 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**참 고 문 헌**

- 1) Choi JH, Shin YS, Suh CH, Nahm DH, Park HS. The frequency of adverse drug reactions in a tertiary care hospital in Korea. *Korean J Med* 2004;67:290-6
- 2) Çelik G, Mungan D, Özer F, Ediger D, Bavbek S, Sin B, et al. Clinical features and atopy profile in Turkish subjects with analgesic intolerance. *J Asthma* 2002;39:101-6
- 3) Choi SJ, Ye YM, Hur GY, Shin SY, Han JH, Park HS. Neutrophil activation in patients with ASA-induced urticaria. *J Clin Immunol* 2008;28:244-9
- 4) Szczeklik A, Sanak M. The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 2006;533:145-55
- 5) Ye YM, Kim JE, Nahm DI, Kim SH, Suh CH, Nahm DH, et al. Comparison of clinical characteristics and prognosis of chronic urticaria according to the aspirin sensitivity. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2005;25:194-9
- 6) Ye YM, Hur GY, Park HJ, Kim SH, Kim HM, Park HS. Association of specific IgE to staphylococcal superantigens with the phenotype of chronic urticaria. *J Korean Med Sci* 2008; 23:845-51
- 7) Mastalerz L, Setkowicz M, Szczeklik A. Mechanism of chronic

- urticaria exacerbation by aspirin. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005;5:277-83
- 8) Park HJ, Ye YM, Hur GY, Kim SH, Park HS. Association between a TGF β 1 promoter polymorphism and the phenotype of aspirin-intolerant chronic urticaria in a Korean population. *J Clin Pharm Ther* 2008;33:691-7
- 9) Kaplan AP, Greaves M. Pathogenesis of chronic urticaria. *Clin Exp Allergy* 2009;39:777-87
- 10) Caproni M, Giomi B, Volpi W, Melani L, Schincaglia E, MacChia D, et al. Chronic idiopathic urticaria: Infiltrating cells and related cytokines in autologous serum-induced wheals. *Clin Immunol* 2005;114:284-92
- 11) Toppe E, Haas N, Henz BM. Neutrophilic urticaria: Clinical features, histological changes and possible mechanisms. *Br J Dermatol* 1998;138:248-53
- 12) Ye YM, Nahm DH, Kim CW, Kim HR, Hong CS, Park CS, et al. Cytokeratin autoantibodies: Useful serologic markers for toluene diisocyanate-induced asthma. *Yonsei Med J* 2006;47: 773-81
- 13) Shin JY, Kwon B, Sin HS, Ye YM, Park HS, Nahm DH. Association between IgG Autoantibodies to Cytokeratin 18 Protein and Clinical Severity in Adult Asthmatic Patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:219-24
- 14) Kim SH, Choi JH, Lee KW, Shin ES, Oh HB, Suh CH, et al. The human leucocyte antigen-DRB1\*1302-DQB1\*0609-DPB1\* 0201 haplotype may be a strong genetic marker for aspirin-induced urticaria. *Clin Exp Allergy* 2005;35:339-44
- 15) Sánchez-Borges M, Capriles-Hulett A. Atopy is a risk factor for non-steroidal anti-inflammatory drug sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:101-6
- 16) Kulthanan K, Wachirakaphan C. Prevalence and clinical characteristics of chronic urticaria and positive skin prick testing to mites. *Acta Derm Venereol* 2008;88:584-8
- 17) Kulthanan K, Jiamton S, Rutnin NO, Insawang M, Pinkaew S. Prevalence and relevance of the positivity of skin prick testing in patients with chronic urticaria. *J Dermatol* 2008;35:330-5
- 18) Kim SS, Park HS, Yoon HJ, Lee YM, Lee SK, Nahm DH. Enhanced serum neutrophil chemotactic activity was noted in both early and late asthmatic responses during lysine-aspirin bronchoprovocation test in ASA-sensitive asthmatic patients. *J Korean Med Sci* 2003;18:42-7
- 19) Fujimura M, Xiu Q, Tsujiura M, Tachibana H, Myou S, Matsuda T, et al. Role of leukotriene B4 in bronchial hyperresponsiveness induced by interleukin-8. *Eur Respir J* 1998;11:306-11
- 20) Makinde T, Murphy RF, Agrawal DK. The regulatory role of TGF-β in airway remodeling in asthma. *Immunol Cell Biol* 2007;85:348-56
- 21) Kashyap M, Bailey DP, Gomez G, Rivera J, Huff TF, Ryan JJ. TGF-β 1 inhibits late-stage mast cell maturation. *Exp Hematol* 2005;33:1281-91
- 22) Norozian F, Kashyap M, Ramirez CD, Patel N, Kepley CL, Barnstein BO, et al. TGF β 1 induces mast cell apoptosis. *Exp*

- Hematol 2006;34:579-87
- 23) Sumiyoshi K, Nakao A, Ushio H, Mitsuishi K, Okumura K, Tsuboi R, et al. Transforming growth factor- $\beta$  1 suppresses atopic dermatitis-like skin lesions in NC/Nga mice. *Clin Exp Allergy* 2002;32:309-14
  - 24) Lee JY, Kim HM, Ye YM, Bahn JW, Suh CH, Nahm D, et al. Role of staphylococcal superantigen-specific IgE antibodies in aspirin-intolerant asthma. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:341-6
  - 25) Mourad W, Scholl P, Diaz A, Geha R, Chatila T. The staphylococcal toxic shock syndrome toxin 1 triggers B cell proliferation and differentiation via major histocompatibility complex-unrestricted cognate T/B cell interaction. *J Exp Med* 1989; 170:2011-22
  - 26) Hofer MF, Harbeck RJ, Schlievert PM, Leung DYM. Staphylococcal toxins augment specific IgE responses by atopic patients exposed to allergen. *J Invest Dermatol* 1999;112:171-6
  - 27) Jabara HH, Geha RS. The superantigen toxic shock syndrome toxin-1 induces CD40 ligand expression and modulates IgE isotype switching. *Int Immunol* 1996;8:1503-10
  - 28) Gould HJ, Takhar P, Harries HE, Chevetton E, Sutton BJ. The allergic march from Staphylococcus aureus superantigens to immunoglobulin E. *Chem Immunol Allergy* 2007;93:106-36
  - 29) Wehner J, Neuber K. Staphylococcus aureus enterotoxins induce histamine and leukotriene release in patients with atopic eczema. *Br J Dermatol* 2001;145:302-5
  - 30) Suh YJ, Yoon SH, Sampson AP, Kim HJ, Kim SH, Nahm DH, et al. Specific immunoglobulin E for staphylococcal enterotoxins in nasal polyps from patients with aspirin-intolerant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1270-5
  - 31) Pérez-Novo CA, Kowalski ML, Kuna P, Ptasinska A, Holtappels G, Van Cauwenberge P, et al. Aspirin sensitivity and IgE antibodies to Staphylococcus aureus enterotoxins in nasal polyposis: Studies on the relationship. *Int Arch Allergy Immunol* 2004;133:255-60
  - 32) Pérez-Novo CA, Claeys C, Van Zele T, Holtappels G, Van Cauwenberge P, Bachert C. Eicosanoid metabolism and eosinophilic inflammation in nasal polyp patients with immune response to Staphylococcus aureus enterotoxins. *Am J Rhinol* 2006;20: 456-60
  - 33) Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of Staphylococcus aureus. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:16-34
  - 34) Craig WY, Ledue TB, Johnson AM, Ritchie RF. The distribution of antinuclear antibody titers in 'normal' children and adults. *J Rheumatol* 1999;26:914-9
  - 35) Doutre MS. Chronic urticaria and thyroid auto-immunity. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006;30:31-7
  - 36) Verneuil L, Leconte C, Ballet JJ, Coffin C, Laroche D, Izard JP, et al. Association between chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a prospective study involving 99 patients. *Dermatology* 2004;208:98-103
  - 37) Moll R, Divo M, Langbein L. The human keratins: biology and pathology. *Histochem Cell Biol* 2008;129:705-33
  - 38) Chen L, Marble DJ, Agha R, Peterson JD, Becker RP, Jin T, et al. The progression of inflammation parallels the dermal angiogenesis in a keratin 14 IL-4-transgenic model of atopic dermatitis. *Microcirculation* 2008;15:49-64
  - 39) Haas N, Iwen W, Grabbe J, Uchanska-Ziegler B, Czarnetzki BM. MHC class II antigen expression is increased in different forms of urticaria. *Int Arch Allergy Immunol* 1996;109:177-82
  - 40) Song EY, Park MH, Kang SJ, Park HJ, Kim BC, Tokunaga K, et al. HLA class II allele and haplotype frequencies in Koreans based on 107 families. *Tissue Antigens* 2002;59:475-86