

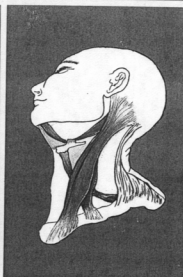
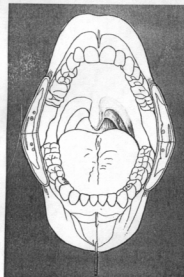
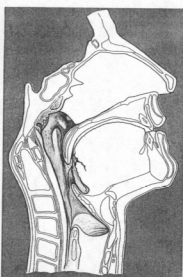
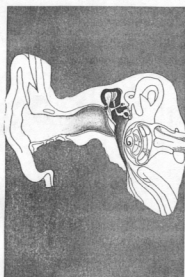
1991. 5. 24 발행

臨床耳鼻咽喉科

第2卷 第1號

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 2 No. 1



특집 : 알레르기

- I 형 알레르기에 있어 IgE와
비만세포의 역할
- 흡입성 알레르겐
- 비알레르기의 치료에 있어
약물요법의 최근 동향
- 알레르기성 비염 및 비알레
르기성 비염의 진단
- 이비인후과 영역에 있어서의
알레르기성 질환

- 원 저
- 임 상
- 토막지식
- 보 험
- 전공의 광장 및 퀴즈

臨床耳鼻

Clin. Otol.

釜山·慶南 耳鼻咽喉科學會

임상 이 비 인 후 과

제 2 권 제 1 호

1991. 5. 24

목 차

특집 : 알레르기

I형 알레르기에 있어 IgE와 비만세포의 역할	박 인 용 (3)
흡입성 알레르겐	민 경 업 (9)
비알레르기의 치료에 있어 약물요법의 최근 동향	김 선 곤 (16)
알레르기성 비염 및 비알레르기성 비염의 진단	민 양 기 (22)
이비인후과 영역에서의 알레르기성 질환	조 병 우 (31)

원 저

미로매독의 임상청각학적 고찰	설 승 용 의 (41)
정상인에 있어서 Visual Suppression Test	김 백 순 의 (51)
이개혈종에 대한 시술 후 Balloon을 이용한 압박처치법	권 영 하 의 (58)
안와의향골결의 임상적 고찰	박 은 표 의 (62)
비용환자에서 알레르기군과 비알레르기군과의 비교	윤 정 윤 의 (69)
에성환자의 임상통계적 관찰	이 종 호 의 (73)

임 상

말초전정계의 자극에 의한 간질발작 1례	이상철 · 김상현 (84)
비대뇌형 모균증 1례	허 상 의 (89)
비중격에 발생한 혼합종 1례	백정환 의 (93)
인두 근점막피관을 이용한 연구개 재건 1례	백무진 의 (97)
경부에 발생한 신경초종 1례	이강은 의 (102)
완전 경부 새우의 1례	이영희 의 (106)
흥미있는 기도 및 식도이물	김병철 의 (111)
드문 식도이물 1례	임서규 의 (118)
식도이물에 의한 식도천공 및 식도주위농양의 1례	김일국 의 (122)

토막지식

임신중 발견되는 이비인후과 증상과 치료	최 길 홍 (127)
임신 및 수유중의 약물요법	최 길 홍 (132)

보 험

진료비 재청구 요령 및 심사사례	이 길 진 (136)
-------------------------	-------------

전공의 광장 및 퀴즈

전공의 광장	이 미 현 (137)
임상 이비인후과 Quiz	이강대 · 김창덕 (140)

Journal of Clinical Otolaryngology, Head and Neck Surgery

Vol. 2, No. 1, May, 1991

CONTENTS

The Role of IgE and Mast Cell in Nasal Allergy	In Yong Park	(3)
Allergen Sources	Kyung Up Min	(9)
Drug Therapy in Nasal Allergy	Sun Kon Kim	(16)
Diagnosis of Allergic and non-Allergic Rhinitis	Yang Ki Min	(22)
Allergic Diseases in Otolaryngologic Fields	Byung Woo Joe	(31)
Audiological Evaluation of Labyrinthine Lues	Soong Ryong Seol, et al.	(41)
Visual Suppression Test in Normal Subjects	Back Soon Kim, et al.	(51)
Compression Dressing Using Balloon on the Management of the Othematoma	Young Ha Kwon, et al.	(58)
Survey of the Patients with Orbital Blowout Fractures	Eun Pyo Park, et al.	(62)
Comparison Between Allergy and Non-Allergy Group in Nasal Polyp Patients	Jeong Yoon Yoon, et al.	(69)
A Clinico-Statistical Analysis of the Patients with Hoarseness	Jong Ho Lee, et al.	(73)
A Case of Vestibulogenic Seizure	Sang Cheol Lee · Sang Hyeon Kim	(84)
Rhinocerebral Mucormycosis : 1 case	Sang Hou, et al.	(89)
A Case of Pleomorphic Adenoma of the Nasal Septum	Chung Hwan Baek, et al.	(93)
A Case of Soft Palate Reconstruction Using the Pharyngeal Myomucosal Flap	Moo Jin Back, et al.	(97)
A Case of Neurilemmoma of the Neck	Kang On Lee, et al.	(102)
A Case of Complete Branchial Fistula	Young Hee Lee, et al.	(106)
Interesting Cases of Foreign Bodies in the Air and Food Passage	Byung Chul Kim	(111)
A Rare Case of Esophageal Foreign Body	Sir Kyeu Lim, et al.	(118)
Perforation of the Cervical Esophagus with Periesophageal Abscess Due to Foreign Body Misswallowing	Il Kuk Kim, et al.	(122)
Treatment of Otolaryngologic Manifestations in Pregnancy	Kil Hong Choi	(127)
Drug Therapy During Pregnancy and Lactation	Kil Hong Choi	(132)
Guide for the Medical Insurance	Gil Jin Lee	(136)
Quiz	Gang Dae Lee · Chang Deuk Kim	(140)

Published by the Pusan-KyongNam
Otolaryngological Society
Department of Otolaryngology, College of Medicine
Pusan National University, 1-10 Ami-Dong, Suh-Ku
Pusan, Korea 602-739

I형 알레르기에 있어 IgE와 비만세포의 역할

연세대학교 의과대학 이비인후과학교실
박인용

The Role of IgE and Mast Cells in Nasal Allergy

In Yong Park, M. D.

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Yonsei University

서론

“알레르기”라는 용어는 1906년 von Pirquet가 처음 언급하였으며 어떤 인자에 지속적으로 노출될 때 개체의 반응이 변하는 것을 의미하였다. 1920년 Portier와 Ricket은 동물에서 볼 수 있는 과민증(Anaphylaxis)은 사람에서의 고초열과 천식 등의 과민증과 관계가 있을 것이라고 주장하였다¹⁰⁾. 동물에 이종(heterologous)의 단백질이나 독소를 주사할 때 90%에서 침전형 항체를 형성하나 사람에서는 어떤 항원에 노출되었을 때 5~10%만이 그 항원에 감지되며 강한 유전적 소인을 보이기 때문에 1923년 Coca와 Cooke는 사람의 알레르기성 질환은 동물의 과민증과는 근본적으로 다르다고 생각하여 “아토피성(Atopy) 질환”으로 명명하였다. 한편 1921년 Prausnitz와 Kustner는 어떤 혈청 성분(reagin)이 정상인의 피부에 알레르기성 반응을 일으킬 수 있다는 것을 발견하여 이를 알레르기성 반응의 기전으로 처음 보고하였다. 그후 1966년 Ishizaka 등은 이 혈청 성분이 IgE라는 것을 밝혀서 됴므로써 알레르기 면역학은 획기적인 발전을 거듭하여 현재에 이르게 되었다. 따라서 알레르기 반응의 방아쇠(trigger)가 되는 IgE항체와 IgE항체를 결합하고 화학적 매개체를 유리하는 비만세포를 이해하는 것이 중요하다.

E-Reagin)

IgE는 혈청과 조직에 극히 미량으로 있으며 그 양은 nanogram정도로서 종족에 따라 차이가 있으나 성인은 대개 150~250ng/ml 이하의 낮은 혈청 농도이고 특이적 IgE는 picogram 정도로 존재한다^{3,4,5)}. IgE는 1/10,000에서 1/50,000의 농도로 존재하는데 비해 IgG 농도의 1/500,000 수준이다. IgE는 99.99%는 비결합형으로 존재하기 때문에 혈청내에서 그 양을 측정하는 것은 의미가 있으며 IgE의 양은 WHO기준에 의거 international unit(IU)/ml로 표현하고 있는데 1 IU는 대략 2.4ng이다(Fig. 1).

이처럼 IgE항체의 혈청농도는 극히 미량이며 대사분해도 빠르나 homocytotropic 성질이 있기 때문에 특수한 기능을 발휘할 수 있다. IgE항체의 Fab부분은 항원과 결합하며 Fc부분은 비만세포나 호염기구의 세포막표면의 수용체와 강하게 결합하는 성질이 있다. 항원이 침입하면 먼저 IgE의 Fab부분과 결합하여 Fc부분과 결합하는 세포의 수용체로 정보가 전달되면 세포에서 여러 종류의 화학적 매개체들이 방출되어 표적 장기에 작용하여 임상증상이 발현된다. 이러한 성질을 가진 항체를 homocytotropic 항체라고 하는데 IgE항체가 대표적인 항체이며 이것 외에도 IgG4도 있으나 세포와의 친화성은 IgE보다 적다. IgE는 혈청내에서 반감기가 2.5시간인데 반해 IgE를 함유하는 혈청으로 passive transfer 후에는 비만세포는 12시간까지 잠작된 상태로 남아 있다는 사실은

1. 면역글로블린 E-리아진(Immunoglobulin

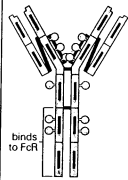
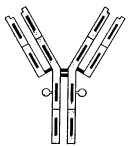
	IgE	IgG1
		
heavy chain domains	5	4
molecular weight	188,000	146,000
carbohydrate	12%	2-3%
half-life (serum)	2½ days	21 days

Fig. 1 면역글로블린 E와 G의 구조

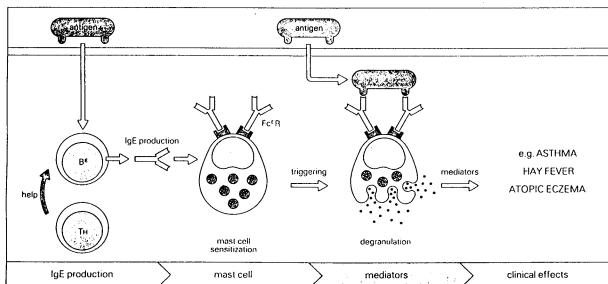


Fig. 2 제1형 알레르기의 병리기전

매우 주목할 만한 일이다. 피부를 감각시키는 능력이 있는 IgE의 Fc부분은 십세 56도로 30분간 처치할 경우에는 감각능력은 없어지나 Fab부분에 있는 항원결합능력은 보존된다. 따라서 비만세포를 감각시키는 다른 항체와 IgE를 감별하기 위해서는 가열하기 전과 후의 혈청으로 PCA(passive cutaneous anaphylaxis)를 시행하는 것이 의미가 있다. 아토피환자에서도 어떤 종류의 항원에 대한 특이적 IgE항체를 지속적으로 생성한다. 그러나 증상이 없는 사람에서도 특이적 항체를 생성하는 경우가 있으므로 증상을 일으키는 데는 IgE항체 외에도 어떤 인자(factor X)가 작용한다고 추정할 수 있다. IgE는 B세포, T세포(helper T 임파구, suppressor T 임파구), 대식세포의 협동작용에 의해서 호흡기점막, 소화기점막 고유층과 그 입과표에서 생성되는데 이 생세포는 형질세포이다.

한편 IgE 생성은 T임파구가 조절하는데 Tada¹¹는 DNP-ascaris나 B. pertussis로 면역시킨 동물에서는 IgE가 5~10일후 peak에 이르며 그후 6주후에는 정상치로 돌아온다고 하였다. 그리고 다른 동물실험에서 흉선절제술이나 흉선에 방사선조사를 시행하면 suppressor T 임파구의 기능저하로 IgE반응은 증폭되어 IgE생성이 증가되며 이와 반대로 흉선세포나 비장세포를 채취하여 주게 되면 IgE생성은 억제된다. 이러한 전처치된 동물에서 IgE는 생성이 증가되나 IgM 혹은 IgG의 생성억제는 일어나지 않음을 보아, 증가된 IgE생성은 혈청IgG항체에 의한 negative feedback 조절에 의한 것이 아니라 suppressor T 임파구의 활동이 저하된 때문으로 생각할 수 있다. 그러나 생후 바로 흉선절제술을 해도 DNP-ascaris에 대한 IgE생성이 완전히 억제되는 것은 아니기 때문에 IgE반응은 helper T 임파구의 도움이 어느 정도 필요로 한다는 것을 의미한다. 따라서 IgE생성에는 T임파구가 관여한다는 것을 알 수 있다 하겠다.

최근의 연구결과는 IgE생성을 조절할 수 있는 T임파구는 다시 lymphokine의 영향을 받는 것으로 알려져 있는데 lymphokine이란 1969년

Demond에 의해 처음 명명되었으며 활성 임파구에서 유래되어 여러 종류의 백혈구 및 비핵혈구 표적세포의 성장, 분화 및 증개물질 분비 유도 등을 조절하여 면역반응과 염증반응들을 비특이적으로 조절하는, 유전적으로 제한을 받지 않는 peptide를 말한다. 1926년 Zinsser 및 Tamiya가 tuberculin으로 면역시킨 Guinea pig세포에 tuberculo-protein을 함께 배양한 상층액에서 permeability factor를 발견한 것이 lymphokine 연구의 시초가 되어 현재는 약 100여종의 lymphokine이 있으나 이들의 생물학적 및 생화학적 특성은 매우 유사하다. 또한 lymphokine들이 임파구외에 다른 비임파구 세포에서도 발견되기 때문에 lymphokine의 분류에 어려움이 있어 왔으나 단핵구 및 대식세포 유래인자를 Interleukin-1(IL-1)으로, T세포의 성장 및 증식에 관여하는 T임파구 유래인자를 Interleukin-2(IL-2)으로 명명하였고 1981년에는 활성임파구 배양액으로부터 초기 T세포 분화를 조절하는 것을 Interleukin-3(IL-3)로, 1985년에는 B세포의 분화 및 증식과 IgG1의 생성을 유도하는 물질을 Interleukin-4(IL-4)로 명명하는 등 많은 연구가 진행중이다. 이처럼 알레르기 반응에는 T세포의 역할이 중요하지만 T세포를 조절할 수 있는 것은 lymphokines이기 때문에 이에 대한 이해도 중요하리라 하겠다.

2. 비만세포

비만세포는 원형 내지는 타원형의 핵과 균일하고 조밀한 과립을 가지고 있으며 호염기구와 함께 제1형 알레르기 반응을 일으키는 중요한 효과세포의 하나이다^{12,13}. 비만세포와 호염기구는 골수, 간세포에서 유래되며 성숙된 호염기구는 증식능력이 없으나 비만세포는 국소조직에서 분식능력이 있다. 비만세포의 형태는 종간에 차이가 있으며 이러한 차이는 세포의 염색성, 분비과립의 구조, 탈과립과정의 기전에서 볼 수 있으며 또한 형태학적 차이 외에도 종간에 혹은 같은 동물에서도 부위에 따라 비만세포의 기능은 다를 수 있다. 비만세포는 형태학적으로 결계조직비만세포(CTMC)와 점

막비만세포(MMC)로 분류할 수 있다(Table 1). 결체조직비만세포는 포르말린 고정으로 잘 관찰할 수 있으나 점막비만세포는 특수고정액을 사용해야 관찰이 가능하다. 결체조직비만세포는 거의 모든 조직의 혈관주위에서 볼 수 있으며 부위에 따라서 특성이 비슷하다 하더라도 분비과립의 수와 크기, 염색성, 약리학적 반응이 아주 다르게 나타날 수 있다.

최근에 알려진 점막 비만세포는 장관점막과 비점막에 주로 분포되어 있으며 CTMC와의 차이는 과립밀도, 히스타민 함유량, PGD₂ 생산량이 CTMC보다 낮고 heparin을 함유하지 않으며 compound 48/80치료로 히스타민 방출이 되지 않는 등 호흡기구와 비슷한 특징이 있다. 기생충 감염시 장관점막 비만세포는 T세포의존성으로 증식되며 Mast cell growth factor(MCGF)에 의해서 증식이 활성화된다고 알려져 있다. 이 MCGF는 현재 interleukin-3(IL-3)와 같은 물질로 생각된다²⁾.

한편 비만세포외에도 많은 다른 세포들이 Fc수용체(IgE)를 갖고 있는데, Fc수용체를 갖고 있는 T cell과 IgE의 양은 pollen season 동안에는 증가하고 단핵구는 심한 아토피성 습진환자에서 증가한다. 대식세포도 IgE에 감작되어 항원에 노출되었을 때 효소들을 분비할

수 있으며 호산구나 혈소판도 Fc수용체를 가지고 있어 이들 세포가 감작되었을 때 주혈충 등의 기생충에 대해 증가된 세포독성을 볼 수 있다. 따라서 IgE를 함유하는 immune complex에 의해 감작되었을 때 이들 세포는 알레르기성 반응을 증폭시키고 조절할 수 있는 다양한 화학적 매개체들을 분비할 수 있기 때문에 알레르기 환자에서 매우 중요한 기능을 수행한다.

비만세포와 호흡기구의 세포막에는 IgE와 강한 친화력을 가진 IgE수용체(IgE-FcR)가 있으며 IgE가 항원과 결합하면 2분자 이상의 IgE수용체가 가교(cross-linkage)를 이루고 이 가교가 계기가 되어 세포막이 자극을 받으면 세포막과 세포내 대사가 활성화되어 화학적 매개체가 방출된다. 즉 IgE분자의 구조적 변형에 이어 세포막에 있는 효소가 활성화되면서 칼슘이온의 유입이 일어나 분비과립의 막이 세포막과 융합되면서 화학적 매개체가 방출된다. 탈과립은 IgE수용체의 가교외에도 T세포와 단구에서 유래되는 히스타민, complement 활성화의 산물인 Anaphylatoxin C3a와 C5a, releasing factor, 호산구에서 나오는 major basic protein, 그리고 calcium ionophore, mellitin, compound 48/80, codeine, morphine, synthetic ACTH 등에 의해 탈과립이 일어난다. 이들 물질은 모두 칼슘이온의 세포내로의 유입을 야기시킴으로써 비만세포를 활성화시킨다.

칼슘이온의 유입은 2가지 중요한 과정을 유발시키는데 첫째는 histamine, ECF-A, proteoglycans, neutral proteases과 같은 이미 형성되어 있던 매개체의 유리와 둘째 arachidonic acid대사에 의한 prostaglandin과 leukotriene의 형성 즉 새로운 매개체를 형성하는 과정이다(Fig. 3)⁶⁾.

Lipoxygenase pathway에 의해 생기는 leukotriene은 과거에는 slow-reacting substances of anaphylaxis(SRS-A)로 불리었던 것이며 백혈구에서 처음 분리되었다는 의미에서 유래된 용어이다. Arachidonic acid대사의 lipoxygenase pathway에서 처음 생기는 물질이 leukot-

Table 1. 형태학적 분류에 따른 비만세포의 특성

	mucosal mast cell(MMC)	connective tissue mast cell(CTMC)
location in vivo	gut and lung	ubiquitous
life span	<40 days(?)	>40 days(?)
T cell dependent	+	-
number of Fc ^E receptors	2×10 ⁵	3×10 ⁴
histamine content	+	++
cytoplasmic IgE	+	-
major AA metabolite LTC ₄ : PGD ₂ ratio	25:1	1:40
DSCG/theophylline inhibits histamine release	-	+
major proteoglycan	chondroitin sulphate	heparin

riene A4인데 이것은 화학적으로 매우 불안정하여 곧 leukotriene B4와 leukotriene C4로 변하게 된다. Leukotriene B4는 호중구, 호산구, 단핵구에 대한 강력한 화학주성인자이며, 다형핵구를 활성화하여 알레르기성 반응의 late reaction과 관계가 있는 염증세포의 침윤을 유발하고 또한 히스타민보다 더 강한 기관지수축작용을 가지고 있다. Leukotriene C4는 곧 leukotriene D4, E4, F4로 단계적으로 변하는데 LTC4에서 LTF4까지는 sulfur연결에 의해 peptide가 추가되어 변하기 때문에 sulfido-peptide leukotriene이라고 부른다. 그중 LTE4는 히스타민보다 기관지수축작용이 6000배나 강한데 이는 자연에서 발견되는 물질중 가장 기관지수축작용이 강한 것이며 또한 혈관투과성과 당단백질의 분비를 증가시키는 작용이 있

다. 이러한 sulfido-peptide leukotriene은 다양한 비특이적 자극에 상기도가 민감하게 반응을 일으키는데 중요한 작용을 하는 것으로 추정하고 있으며 이들의 생성장소는 아직 확실하게 알려져 있지 않지만 대식세포, 비만세포, 단핵구, 호중구, 호산구 등에서 생성되는 것으로 알려져 있다. 항원에 의한 IgE반응에 의해 분비되는 것 외에도 complement, non-specific membrane perturbations, calcium ionophore, phagocytosis, platelet activating factor(PAF)도 leukotrienes의 생성을 유발시킬 수 있다.

한편 arachidonic acid 대사에서 cyclo-oxygenase pathway에 의해 형성되는 산물에는 prostaglandin D2, E2, F2, I2(prostacyclin), thromboxane이 있는데 이들은 모두 알레르기 반응과 염증반응에 관여한다. Prostaglandin은 평

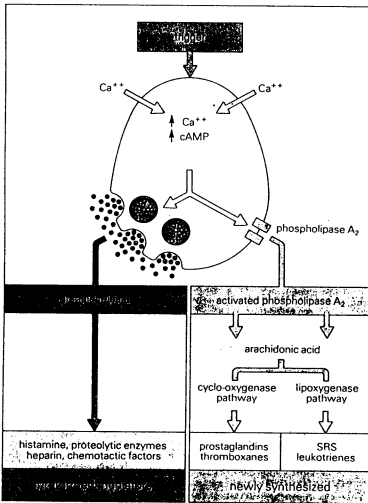


Fig. 3 비만세포 활성화 과정 및 화학적 매개체 유리

활근을 수축(PGF₂) 혹은 이완(PGE₁ and PGE₂)시키는 작용에 의해 두 그룹으로 나누어진다. 그외에 prostaglandin D₂는 사람 비만세포에서 생성되는 중요한 arachidonic acid 대사물로서 히스타민과 유사한 작용을 가지고 있는데 aspirin, indomethacin, phenylbutazone 과 같은 비스테로이드성 소염제의 대부분은 prostaglandin 합성을 막는 효과가 있다. 또한 thromboxane B₂는 대부분 비만세포에서 생성되는데 thromboxane B₂의 전구물질인 thromboxane A는 강한 혈소판 활성화작용을 가지고 있어 비만세포의 활성화는 필연적으로 혈소판의 활성화를 유발시킨다. Histamine, prostaglandin, leukotriene 외에도 임상증상에 중요한 화학적 매개체들도 많으며 이들도 제1형 알레르기의 증상 발현에 한 몫을 하고 있으며 상기의 화학적 매개체들이 비강내 신경, 선조직, 혈관과 반응을 하여 알레르기성 비염의 주요 증상인 재채기, 비루, 비폐색이 일어나기 때문에 화학적 매개체에 대한 종합적인 이해가 중요하다 하겠다.

참고문헌

- 1) 정승규, 박인용 : 알레르기성 비염환자의 T임파구와 suppressor T임파구에 관한 연구. 한이인지 26 : 259~266, 1983.
- 2) Ihle JN, Keller J, Oroszlan S, et al. : Biological property of homogenous interleukin 3. I. Demonstration of WEHI-3 growth factor activity, mast cell growth factor activity, colony stimulating activity, and histamine producing cell stimulating activity. J Immunol 131 : 282~287, 1983.
- 3) Ishizaka K, Ishizaka T : Physicochemical properties of reaginic antibody. I. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than IgA or IgG globulin. J Allergy 37 : 169~185, 1966.
- 4) Ishizaka K, Ishizaka T : Physicochemical properties of reaginic antibody. III. Further studies on the reaginic antibody in IgA globulin preparation. J Allergy 38 : 108~119, 1966.
- 5) Ishizaka K, Ishizaka T : Identification of IgE-antibodies as a carrier of reaginic activity. J Immunol 99 : 1187~1198, 1967.
- 6) Naclerio RM : The pathophysiology of allergic rhinitis : impact of therapeutic intervention. J Allergy Clin Immunol 82 : 927~934, 1988.
- 7) Ohtsuka H, Okuda M : Basophilic cells in allergic secretion. part IV. histamine release of nasal lavage and blood leukocytes. J Allergol Jpn 28 : 633~639, 1979.
- 8) Okuda M, Ohtsuka H, Sakaguchi K, Watase T : Nasal histamine sensitivity in allergic rhinitis. Ann Allergy 51 : 51~55, 1983.
- 9) Okuda M, Ohtsuka H, Kawabori S : Studies of nasal surface basophilic cells. Ann Allergy 54 : 69~71, 1985.
- 10) Roitt I, Brostoff J, Male D : Immunology. C.V. Mosby Company. St. Louis Toronto, 1985.
- 11) Tada T, Taniguchi M, Okumura K : Regulation of homeocytotropic antibody formation in the rat. II. Effect of X-irradiation. J Immunol 106 : 1012~1018, 1971.