

삼출성 중이염환자에서 혈중 항체치

경희대학교 의과대학 이비인후과학교실
은영규 · 여승근 · 변재용 · 차창일

Immunoglobulins in Children with Otitis Media with Effusion

Young Kyu Eun, MD, Seung Geun Yeo, MD, Jae Yong Byun, MD and Chang Il Cha, MD

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

-ABSTRACT-

Background and Objectives : Inadequate antibody responses to pathogens in children may the increased susceptibility to acute otitis media. But it is not clear whether a correlation exists between otitis media with effusion and the presence the immunodeficiency of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM and IgE or not. **Materials and Method** : Fifty-six children with otitis media with effusion who had taken ventilation tube insertion and fifty two children for control group took part in the study at the Department of Otorhinolaryngology of the University of Kyung Hee from April 2004 to March 2003. Serum immunoglobulin levels were determined by nephelometry. And then the relationship between otitis media with effusion and immunodeficiency was evaluated. **Result** : No total IgG, IgA, IgM and IgE were detected below the normal level ; however, IgG was low at aged 5-9 years and IgM was low at aged 1-9 years who had otitis media with effusion compared with those levels of control. **Conclusion** : Lower immunoglobulins in children with otitis media with effusion suggest a generalized decreased antibody responses. Immunodeficiency of serum IgM and IgG may concerned with chronicity or intractability of otitis media with effusion. (J Clinical Otolaryngol 2006;17:56-60)

KEY WORDS : Otitis media with effusion · Serum immunoglobulin (IgG, IgA, IgM and IgE).

서론

전체 소아의 90%는 최소한 3세까지 한 번 이상 중이염에 이환된다고 알려져 있어 중이염은 이비인후과, 소아과, 가정의학과영역에서 많은 부분을 차지하고 있을 뿐만 아니라 국가적으로도 매년 상당액의 의료비가 지

출이 되고 있다. 하지만 그 중요성에도 불구하고 아직도 발병요인, 기전, 치료 그리고 후유증에 대하여 해결되지 않은 부분이 상당히 많은 실정이다.

중이염의 여러 발병요인 중 숙주의 면역체계 미숙이나 결함에 대해서는 특히 중이염에 이환되기 쉬운 소아군 (otitis-prone children)에서 병원균에 대한 미성숙한 항체 혹은 항체생산의 결함이 있는 경우 급성중이염에 걸릴 감수성이 높다고 보고 되고 있다.¹⁻³⁾ 하지만 중이염의 발생 인자 중 환경적·인종적 차이가 관여함에 불구하고 국내에서는 아직까지 이에 대하여 연구된 바가 없어 삼출성 중이염으로 환기관 삽입술을 시행받은 환아를 대상으로 혈중항체치를 측정하여 정상군과 비교분석하였다.

논문접수일 : 2006년 1월 18일

심사완료일 : 2006년 6월 13일

교신저자 : 여승근, 130-702 서울 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 의과대학 이비인후과학교실

전화 : (02) 958-8474 · 전송 : (02) 958-8470

E-mail : khuent@khmc.or.kr

대상 및 방법

삼출성 중이염으로 진단받아 치료 받았지만 치료에 호전이 없었거나 타 병원에서 수술을 권유 받아 전원에서 환기관 삽입술을 시행 받았던 환자 56명(OME군)과 대조군으로 아테노이드 및 편도의 비후로 코골음증과 무호흡이 있었던 환자, 설소대증 또는 비출혈 등으로 혈액검사가 필요하였던 환자 중 이학적 검사와 청력검사 등에서 중이염이 없는 52명에게서 보호자의 동의를 얻어 혈중 IgG, IgA, IgM, IgE치를 혼탁측정법(Nephelometry)의 원리를 이용하는 BN II(Dade Berhing, Marburg, Germany)으로 자동측정하였다. 하지만 두경부 기형, 전신질환 또는 선천적 혹은 후천성 면역결핍이 의심되는 아이들은 이 실험에서 제외하였다.

OME군의 연령분포는 1세에서 9세로 평균나이 5.0 ± 2.1세(평균±표준편차)였고, 남아가 34명 여아가 22명이었다. 대조군은 3세에서 9세로 평균나이 6.1 ± 1.8세였고, 남아가 36명 여아가 26명이었다. 또한 SI units의 연령대별 정상치에 따라 1~4세와 5~9세로 각각 두 군으로 나누어 연구를 시행하였다.⁴⁾

통계처리는 ANCOVA(공분산분석)검정을 사용하였으며 p-value는 0.05미만을 유의한 수준으로 채택하였다.

결 과

면역글로블린 수치 ; 삼출성중이염 환자군에서 1~4세의 경우 IgG, IgA, IgM, IgE의 값은 각각 944 ± 193(평균±표준편차), 125 ± 173, 127 ± 51, 99 ± 148의 값을 나타내었으며, 대조군의 경우 1020 ± 418, 109 ± 70, 163 ± 63, 135 ± 139의 값을 보였다. 5~9세의 경우는 삼출성중이염 환자군에서 994 ± 220, 128 ± 61, 104 ± 28, 187 ± 228, 대조군의 경우 1160 ± 240, 140 ± 71, 138 ± 45, 210 ± 235을 나타냈다. 각 항체치는 연령이 증가함에 따라 증가한 양상을 보였으며, 대조군과 삼출성 중이염군 2군 모두 IgG, IgA, IgM, IgE의 정상 값 범위 안에 속하였다. 하지만 1~4세에서 IgA의 값이 삼출성중이염군에서 증가된 값을 보인 이외에는 대조군에 비해 모든 삼출성 중이염군에서 IgG, IgA,

IgM, IgE의 값이 감소한 소견을 나타냈다(Figs. 1-4).

각각의 항체치를 살펴보면 IgG의 경우 삼출성 중이염군에서 대조군에 비해 모든 연령에서 감소한 값을 보였고 그중 5세 이상에서 의미있게 감소한 값을 나타냈다

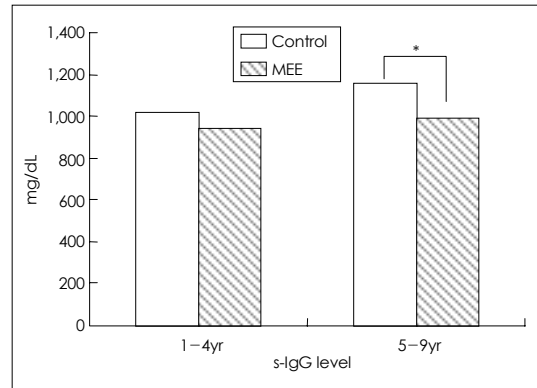


Fig. 1. Serum IgG level.

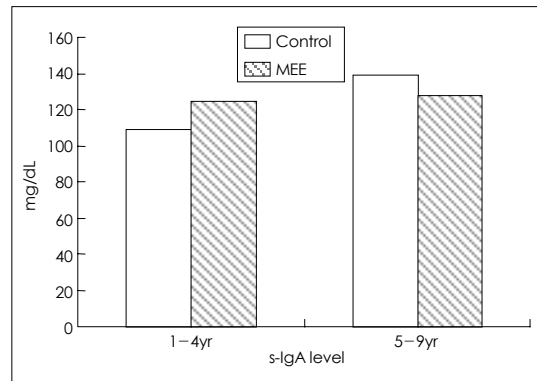


Fig. 2. Serum IgA level.

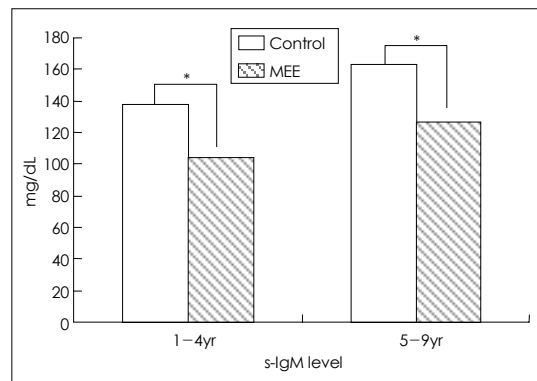


Fig. 3. Serum IgM level.

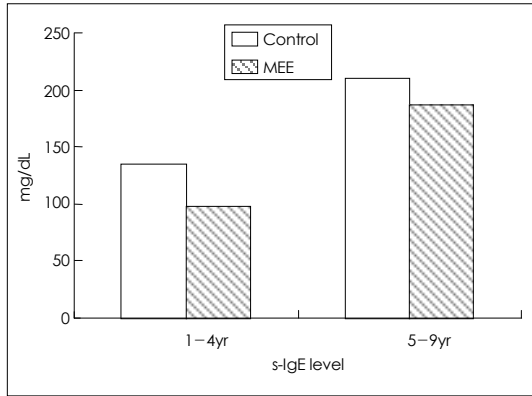


Fig. 4. Serum IgE level.

(Fig. 1) ($p < 0.05$). IgA의 경우 1~4세의 중이염군에서 대조군에 비해 증가하였지만 통계학적인 의미는 없었다 (Fig. 2) ($p > 0.05$). IgM의 경우 모든 연령군의 중이염군에서 의미있게 감소하였다 (Fig. 3) ($p < 0.05$). IgE의 경우는 모든 연령군의 중이염군에서 감소하였지만 통계학적인 의미는 없었다 (Fig. 4) ($p > 0.05$).

고찰

삼출성 중이염의 발생에 관여하는 요인으로는 감염 이외에 면역계의 미성숙 또는 기관기능 부전, 유전적 소인, 수유방법, 성별, 인종 등과 같은 숙주인자와 집단 생활이나 비위생적인 생활, 간접 흡연 같은 환경적 요인, 구개파열이나 다운 증후군, Treacher Collins 증후군, Alpert 증후군, 점 다당질증 등과 같은 기관기능부전을 동반하는 해부생리학적 요인 등이 있다.¹⁾²⁾ 이중 삼출성 중이염의 발생요인으로 면역체계의 이상여부는 보고자에 따라 다소 다르게 보고 있다. 면역체계와의 연관성은 선천성 또는 후천성 면역장애가 있는 경우 즉 IgG 아형결핍, 후천성 면역 결핍증, 항암치료에 의한 면역저하상태에서 중이염의 발생율이 높고,³⁾ 자주 재발되는 급성 중이염에 이환되는 소아들(otitis prone)은 B세포의 성숙이 지연되기 때문에 급성 중이염의 항원에 대한 항체의 생성 능력이 저하되어 발생한다는 보고가 있다.⁵⁾

따라서 본 연구에서는 여러 요인 중 특히 숙주의 면역체계와 관련하여 면역계의 항체 생산장애가 삼출성 중이염의 발병과 관련이 있는지를 알아 보았다.

체내에서 면역글로블린은 IgG, IgA, IgM, IgD, IgE의 5가지 종류가 존재하나 IgD와 IgE는 극소수의 양만 존재한다.⁶⁾ 이런 항체는 여러 가지 생물학적 특성을 가지고 있다. 독소의 중화작용, 세균의 비가동화, 세균 또는 항원 입자의 응집, 가용성 항원에 결합하여 식세포들에 의하여 용이하게 잡아 먹혀 분해될 수 있는 항원-항체 침강물을 형성하는 침강반응, 세균에 결합하여 혈청 보체에 의한 세포용해를 용이하게하는 작용 및 식세포에 의한 식균작용 그리고 식세포와 세포독성 T림프구에 의한 세균과파괴작용등이 모두 항체에 의하여 이루어지는 생물학적 특성이다.⁶⁾ IgG는 전체 항체 중 약 75%를 차지하며 태반벽을 통과하며 4가지 다른 아형이 존재한다.⁷⁾ 선택적인 IgG의 결핍은 종종 재발성 감염의 병력을 가진 환자들에서 관찰할 수 있다. IgG1은 바이러스단백항원에 대항하는 주된 아형이고 IgG2는 streptococcus pneumoniae나 Haemophilus influenzae 뿐만 아니라 다당류 항원에 대항하는 역할을 한다. 따라서 IgG1과 IgG2치가 낮아졌을 때 상기도 질환이 자주 재발하는 것으로 보고되고 있어⁸⁾⁹⁾ 결과적으로 재발성 중이염도 잘 발병하게 된다.¹⁰⁾ 현재까지 보고된 연구에 의하면 주로 항체 중 IgG2와 IgA가 소아 중이염의 발생과 관련이 있다고 알려져 있다. Hirata¹¹⁾의 보고의 경우에는 1년에 5번이상 중이염이 발생한 재발성 중이염군에서 IgG나 IgM의 수치는 정상범위에 있었지만 약 10%에서 IgG 아형과 IgA가 감소됨을 보고하였다. Veenho-ven¹²⁾도 2번 이상 중이염에 걸렸던 365명의 1~7세 어린이들을 대상으로 비슷한 보고를 하였는데 재발성 중이염의 병력이 있는 소아에서 정상 값보다 IgM, IgA, IgG1과 IgG2치가 감소되었고, 이런 수치는 나이가 들에 따라 수치는 증가하였지만 여전히 IgA와 IgG2는 의미있게 감소되어 있었다. 재발성 중이염을 걸린 횟수를 세분하여 다시 분석하였는데, 이중1년에 2~3번의 중이염의 경력이 있는 134명의 환자 군보다 1년에 4번 이상 중이염을 앓은 경력이 있는 231명의 환자에서 IgA, IgM, IgG, IgG1, IgG2 모두가 감소하였는데 이중 IgG1과 IgG2가 의미있게 감소하였다. 본 연구에서는 IgG에 대한 아형을 구분하지 않았지만 5세 이상의 환아에서 의미있게 IgG가 감소하여 항체저하가 삼출성 중이염의 발생 및 만성화에 관여하였다고 생각되

었다.

IgA 전체 항체 중 약 15%정도를 차지하고 비인강의 점막에 주로 존재하고 있고 국소감염에 대하여 일차 방어기전으로 작용하고 있다.⁷⁾¹³⁾ Hirata등¹¹⁾도 혈청 IgA 감소가 재발성 감염에 쉽게 이환될 수 있는 환자에서 발생할 수 있어 재발성 중이염과 혈청 IgA감소가 관련이 있음을 보고하였다. 따라서 본 연구에서의 IgA감소도 중이강의 국소감염에 의한 방어기전장애로 감소한 소견을 나타냈다고 보았다. 하지만 모든 삼출성 중이염군에서 대조군에 비해 감소는 하였지만 통계학적인 감소를 보이지 않은 점은 중이강 점막에 작용하는 국소적인 면역기전과 혈청에 존재하는 전신면역기전과 다소 다른 점이 존재하리라 보지만 이에 대하여서는 좀 더 깊은 연구가 필요하리라 사료된다.

IgM은 혈청항체중 약 10%를 차지하고 대부분의 항체에 대한 면역반응에 관여하고 방어기전 중 특히 균혈증의 경우에 중요한 면역반응을 일으킨다.⁷⁾ 본 연구상에서는 균혈증의 증세는 없었지만 B세포가 T세포 의존성 항원 이던 T세포 비 의존성 항원이던 자극을 받게 되면 B세포 수용체의 IgM이 가장 먼저 자극되어 분비되는 점을 고려해보면 급성기의 염증반응에 즉각적인 IgM 항체 생산 장애가 중이염의 발생과 만성화에 기여하리라 생각되었다.

나이에 따른 혈청항체를 살펴보면 본 연구에서 대조군과 삼출성 중이염군 모두에서 나이가 증가함에 따라 증가한 소견을 보여 성장에 따라 면역체계의 발달을 알 수 있었다. 본 연구에서 기존의 연구결과와는 다소 다르게 IgG와 IgM이 의미있게 감소하였는데, 그 이유로 몇 가지를 유추할 수 있었다. 첫째, 기존의 보고는 대상이 장기간의 치료에 반응유무에 관계없는 재발성 중이염군이었던 반면, 본 연구는 3개월 정도의 치료기간에도 호전이 없었던 삼출성 중이염의 환자군이기에 때문에 다소 기존의 연구 대상보다는 전반적으로 항체 생산이 감소할 가능성 크다고 생각되었다. 둘째로 중이염의 역학적 요인 중 인종적으로 에스키모인이나 미국의 인디언이 백인보다, 백인이 흑인보다 발병율이 높다고 보고되고 있어 인종적으로 한국인은 유사한 에스키모인이나 인디언 처럼 백인에 비해 높을 것으로 생각되어지고 있다. 따라서 기존의 연구들이 주로 유럽, 북미, 남미인들을 대상

으로 하였기 때문에 인종적인 차이점이 관여할 수 있다고 보았다. 이런 인종학적인 차이점은 이관이나 중이강의 해부학적차이와 유전인자 등의 차이점이 있을 수 있게 한다. 셋째로 환경학적 영향으로 생활환경, 병원체의 종류, 생활 습관 등이 영향을 미칠 수 있다. 넷째로 숙주의 체질 및 건강상태에 따라 다소 다른 숙주의 방어 면역체계를 형성할 수 있다는 점들이다. 상기 4가지 이유가 본 연구의 결과의 차이에 영향을 미쳤을 것으로 생각되었다.

결론

비록 연구 대상이 적었던 관계로 한국인의 혈청항체치를 대표할 수는 없었지만 본 연구만의 결과로만 본다면 5세 이상에서 IgG값과 1~9세 연령군에서 IgM값이 낮게 나타나 만성삼출성중이염의 병리생리기전상 혈청항체생산 장애가 관여하리라 생각되었다. 하지만 삼출성 중이염의 발병원인 및 임상경과가 다양하고 복합적으로 작용하는 만큼 항체형성장애 단독으로 중이염과의 발병과 만성화에 직접적으로 연관성을 짓기보다는 다른 위험인자와 관련하여 발병기전을 이해하여야 할 것이다.

중심 단어 : 삼출성 중이염 · 혈청항체 (IgG, IgA, IgM and IgE).

REFERENCES

- 1) 정명현. 급성 중이염과 삼출성 중이염. 이비인후과학 일조각;2002. p.539-54.
- 2) Bluestone CD, Klein JO. *Clinical practice guideline on otitis media with effusion in young children: Strengths and weaknesses. Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;112:507-11.
- 3) Lehmann HP, Henry JB. *SI units. In: Henry JB, Davey CJ, Herman CJ, McPherson RA, Pincus MR, Threatte GA. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia:2001. p.1439-40.*
- 4) Bailey BJ. *Otitis media with effusion. In:Head & Neck Surgery Otolaryngology 2nd edition:1998. p.1297-310.*
- 5) Lehmann HP, Henry JB. *SI units. In: Henry JB, Davey FR, Herman CJ, Mcpherson RA, Pincus MR, Threatte GA, Wood GL, editors. Clinical diagnosis and Management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WB saunders; 2001. p.1439-40.*
- 6) Prellner K, Kalm O. *Humoral immune response in acute otitis media. Acta Otolaryngol Suppl* 1989;457:133-8.
- 7) Bernstein JM. *Role of allergy in eustachian tube blockage and otitis media with effusion: a review. Otolaryngol Head*

- Neck Surg* 1996;114:562-8.
- 8) 김세종. 면역글로블린의 구조와 기능. 면역학. 서울. 고려의학. p.48-59.
 - 9) Gross S, Blaiss MS, Herrod HG. *Role of immunoglobulin subclasses and specific antibody determinations in the evaluation of recurrent infection in children. J Pediatr* 1964; 120:256-66.
 - 10) Smith, CI, Hammarstrom L, Henter JL, De Lange GG. *Molecular and serologic analysis of deficiency caused by new forms of the constant region of the IgH chain gene deletions. J Immunol* 1989;142:4514-9.
 - 11) Soderstrom T, Soderstrom R, Bengtsson U, Bjorkander J, Hellstrand K, Holm J, et al. *Clinical and immunological evaluation of patients low in single or multiple IgG subclass. Monogr Allergy* 1986;20:135-42.
 - 12) Goodman JW. *Immunoglobulin structure. In: Basic and Clinical Immunology. 7th ed. Stites, DP, Terr AI (Eds.) Prentice-Hall: Connecticut;1991. p.109-21.*
 - 13) Hirata CH, Weckx LL, Sole D, Figueiredo CR. *Serum levels of immunoglobulins in children with recurrent otitis media. J Invest Allergol Clin Immunol* 1999;9:106-9.
 - 14) Veenhoven R, Rijkers G, Schilder A, Adelmeijer J, Uiterwaal C, Kuis W. *Immunoglobulins in otitis-prone children. Pediatric Research* 2004; 55:159-62.
 - 15) Carneiro-Sampaio MMS, Carbonare SB, Rozentraub RB, Araujo MNT, Ribeiro MA, Porto MHO. *Frequency of selective IgA deficiency among Brazilian blood donors and healthy pregnant women. Allergol Immunopathol* 1989;17: 213-6.