

Polycheck Allergy를 이용한 알레르겐 특이 IgE 측정: 세 가지 다중 알레르겐 항원 검사법의 비교

장우리¹ · 남정현¹ · 김정희² · 임대현² · 장태영³ · 문연숙¹ · 김진주¹

인하대학교 의과대학 진단검사의학교실¹ · 소아청소년과학교실² · 이비인후과학교실³

Allergen Specific IgE Measurement with Polycheck Allergy: Comparison of Three Multiple Allergen Simultaneous Tests

Woo Ri Jang, M.D.¹, Chung Hyun Nahm, M.D.¹, Jung Hee Kim, M.D.², Dae Hyun Lim, M.D.², Tae Young Jang, M.D.³, Yeon Sook Moon, M.D.¹, and Jin Ju Kim, M.D.¹

Departments of Laboratory Medicine¹, Pediatrics², and Otorhinolaryngology³, College of Medicine, Inha University, Incheon, Korea

Background : The in vivo skin prick test (SPT) or in vitro detection of allergen specific IgE in serum is commonly used for the diagnosis of allergic disease. In this study, we evaluated the usefulness of a new multiple allergen simultaneous test (MAST) immunoblot assay, Polycheck Allergy (Biocheck GmbH, Germany).

Methods : A total of 100 patients with clinical findings of allergic diseases were tested by SPT and three different MAST assays: Polycheck Allergy (Biocheck GmbH, Germany), MAST CLA allergy system (Hitachi Chemical Diagnostics, USA) and Allergy Screen (R-biopharm, Germany). The results of MAST assays were compared with those of SPT.

Results : Concordance rates of MAST assays with SPT were 79-100% for Polycheck Allergy, 88.9-100% for MAST CLA and 72.7-98.3% for Allergy Screen. In ROC curve analysis, significant differences were observed in four of 25 allergens analysed: Alternaria, Birch, Hazelnut and *D. farinae*. For Alternaria and Birch, Polycheck Allergy ($P<0.001$) and Allergy Screen ($P=0.0075$) showed significantly larger AUC (area under the curve) than MAST CLA. For Hazelnut, Polycheck Allergy ($P=0.0021$), and for *D. farinae*, MAST CLA ($P=0.015$) showed significantly larger AUCs than the other two tests. The ROC analysis for overall 16 food allergens showed better results in Polycheck Allergy ($P<0.001$), and that for overall 21 inhalants did not show significant differences among three MAST assays ($P>0.05$).

Conclusions : Since Polycheck Allergy showed similar or superior result to the others, it can be used for the detection of allergen specific IgE antibodies. (*Korean J Lab Med* 2009;29:465-72)

Key Words : Polycheck Allergy, Multiple allergen simultaneous test (MAST), Skin prick test

서론

Received : April 6, 2009
Revision received : July 9, 2009
Accepted : September 8, 2009

Corresponding author : Chung Hyun Nahm, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Inha University Hospital,
Inha University College of Medicine, 7-206 Shinheung-dong,
Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel : +82-32-890-2504, Fax : +82-32-890-2529
E-mail : nahm@inha.ac.kr

Manuscript No : KJLM09-048

전 세계적으로 최근 20-30년 동안 알레르기 질환의 유병률이 증가하고 있다. 국내의 알레르기 환자도 증가하는 추세에 있어 국내 인구의 20-50%에 이를 것으로 추정되고 있으며, 국내 소아에서도 7.8-29.1%의 유병률을 보이는 것으로 보고되고 있다[1, 2]. 알레르기 질환이 의심되는 환자에서 원인물질을 규명

하기 위해서 환자의 과거력과 증상을 바탕으로 피부단자시험과 함께 검사실에서 간편하게 시행할 수 있는 알레르겐 특이 IgE 검사가 주로 사용된다[3]. 혈청 알레르겐 특이 IgE 측정법으로는 알레르겐을 한 종류씩 선택하여 검사하는 방사선알레르기흡착검사(radioallergosorbent test, RAST) 및 ImmunoCAP system과 수십 종의 알레르겐 패널을 이용하여 여러 종류의 알레르겐을 한꺼번에 검사하는 다중 알레르기항원 검사법(multiple allergen simultaneous test, MAST)이 대표적이다. 국내 혈청 알레르기 항원 검사법의 현황에 관한 보고에 따르면 알레르겐 특이 IgE 패널검사로 MAST CLA (Hitachi Chemical Diagnostics Inc, Mountain View, California, USA)와 Allergy Screen (R-biopharm, Darmstadt, Germany)이 가장 많이 사용되고 있으며, 한 종류씩 검사가 가능한 비패널검사로 Uni-cap (Pharmacia Diagnostics AB, Uppsala, Sweden)을 많이 이용하는 것으로 조사되었다[4].

이들 진단시약 외에 최근 Biocheck corp. (Münster, Germany)에서 개발된 패널검사 형태의 알레르기 진단시약인 Polychex Allergy가 국내에 도입되어 사용되기 시작하였으나 현재까지 이에 대한 평가 연구가 없다. 이에 저자들은 Polychex Allergy를 포함하여 기존에 사용되고 있는 MAST CLA, Allergy Screen의 세 가지 다중 알레르기항원 검사를 피부단자 시험 결과와 비교하고 그 유용성을 평가해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2008년 4월부터 8월까지 인하대병원 알레르기 클리닉 외래에서 혈청 알레르겐 특이 IgE 검사가 의뢰된 환자 중 피부단자 시험을 시행한 100명을 대상으로 하였다. 이들의 연령 분포는 3세부터 56세까지 다양하였고 남자 62명, 여자 38명이었으며, 54명은 알레르기성 비염, 23명은 알레르기성 천식, 10명은 부비동염, 6명은 아토피성 피부염, 5명은 비중격만곡증, 그리고 2명은 두드러기로 진단되었다(Table 1). 첫 외래 방문시 채혈하여 얻은 혈청으로 검사하였으며 즉시 검사하지 못하는 경우에는 분주하여 섭씨 -70°에 냉동보관하였다.

2. 피부단자시험

피부단자시험은 ATL 시약(Bencard Corp, Brentford, UK)을 사용하여 증상에 따라 26-51종을 제조회사의 지침대로 시행

Table 1. The results of skin prick test according to the diagnosis in patients of this study (n=100)

| Diagnosis | Skin prick test | |
|------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| | Positive for one or more allergens | Negative for all allergens |
| Rhinitis | 52 | 2 |
| Asthma | 23 | 0 |
| Sinusitis | 6 | 4 |
| Atopic dermatitis | 4 | 2 |
| Nasal septal deviation | 5 | 0 |
| Urticaria | 1 | 1 |
| Total | 91 | 9 |

하였다. 이 중 세가지 다중 알레르기항원 검사와 공통된 알레르겐은 37종이었으며(Table 2) 각 알레르겐과 함께 양성대조로서 1% 히스타민, 음성대조로서 생리식염수를 환자의 등에 시행하였다. 판정은 15분 뒤 팽진의 가로와 세로 직경, 홍반의 가로와 세로 직경을 재어 그 크기가 3 mm 이상이거나 양성대조군보다 크면 양성으로 판정하였다.

3. Polychex Allergy 검사

각각 39종의 알레르겐이 부착된 음식형 및 흡입형 카세트를 1회 세척 후 start solution 250 μ L를 분주하였다. 60초간 보관 후 환자 혈청 200 μ L를 분주하고 교반기 위에서 1시간 동안 실온에서 반응시키고 6회 세척 후 항-IgE를 분주하고 교반기 위 실온에서 45분간 반응시켰다. 3회 세척 후 효소 결합 접합체 250 μ L를 넣고 교반기 위 실온에서 20분간 반응시키고 다시 3회 세척하였다. 발광시약을 250 μ L 분주하고 20분간 반응시킨 후 세척하였다. 결과는 Biocheck Image Software (BIS)를 이용하여 정량 후 class 0-6의 일곱 단계로 판독하고 class 1 이상을 양성으로 판정하였다.

4. MAST CLA 검사

음식형과 흡입형 패널에 대하여 각각 양성대조, 음성대조, 항-IgE 및 35종의 알레르겐을 포함하여 총 38개의 셀룰로스실이 사다리 모양으로 부착된 MASTpette 챔버에 환자 혈청을 넣고 2시간 동안 실온에서 반응시킨 후 세척용 완충액으로 3회 세척하였다. 효소표지 항-IgE를 첨가하고 다시 실온에서 2시간 반응시킨 후 3회 세척하고 발광시약을 첨가 후 실온에서 10분간 반응시켰다. 결과는 MAST CLA luminometer를 이용하여 class 0-4의 다섯 단계로 판독하였으며 class 1 이상을 양성으

Table 2. Allergens included in three multiple allergen simultaneous tests

| Allergen | Polycheck Allergy | MAST CLA | Allergy Screen |
|--|---|--|---|
| Inhalants contained in common | <i>D. pteronyssinus</i> *, <i>D. farinae</i> *, Cockroach*, Dog*, Cat*, <i>Alternaria</i> *, Birch pollen*, Ragweed pollen*, Mugwort pollen*, Cultivated rye pollen*, Timothy*, R. Thistle*, Ash pollen*, Acacia*, Hazel pollen*, Oak, White*, Bermuda*, Cocksfoot*, <i>Aspergillus</i> *, <i>Cladosporium</i> *, <i>Penicillium</i> *, Yeast, bakers, Sycamore Mix, Dandelion, Cedar, Japanese Goldenrod | | |
| Inhalants contained in each reagent | Redtop pollen Latex Fescue meadow pollen Ox-eye-daisy Alder pollen Sheep epithelia Lilac pollen <i>Tyrophagus putrescentiae</i> | Willow, black Pigweed Housedust Cottonwood East | Sallow, Willow pigweed Mix Housedust Pine Ox-eye-daisy Sweet vernal grass Reed Poplar Mix <i>Candida albicans</i> <i>Acarus siro</i> |
| Food allergens contained in common | Milk (Cow)*, Egg-whole*, Crab*, Shrimp*, Peach*, Mixed nut*, Cheese*, Cod*, Pork*, Wheat grain*, Soybean*, Tuna*, Salmon*, Chicken*, Rice*, Barley grain*, Beef, Buckwheat meal, Garlic | | |
| Food allergens contained in each reagent | Onion Citrus Mix Tomato Potato Cacao (Chocolate) Mackerel | Orange | Onion Citrus Mix Tomato |

*Thirty-seven allergens included in common in three multiple allergen simultaneous tests and skin prick test.

Abbreviations: *D. pterony*, *Dermatophagoides pteronyssinus*; *D. farinae*, *Dermatophagoides farinae*; R. Thistle, Russian thistle.

로 판정하였다.

결 과

5. Allergy Screen 검사

각각 39종의 알레르겐이 부착된 음식형 및 흡입형 반응조에 환자 혈청 250 μ L를 넣고 45분 동안 실온에서 반응시킨 후 세척 용 완충액으로 5초간 세척하였다. 효소표지 항-IgE를 250 μ L 첨가하고 다시 실온에서 45분간 반응시킨 후 5초간 세척하고, Streptavidin 접합체 250 μ L를 넣고 실온에서 20분간 반응시키고 5초간 세척하였다. 마지막으로 발광시약을 250 μ L 첨가 후 실온에서 20분간 반응시키고, 결과는 CCD 카메라(Rida X-screen)를 사용하여 class 0-6의 일곱 단계로 판독하였으며 class 1 이상을 양성으로 판정하였다.

6. 통계

검사결과의 통계학적 분석은 Stata v10.0 프로그램(Stata-Corp, College Station, USA)을 이용하여 민감도, 특이도, receiver operating characteristics (ROC) 분석을 하였으며 Microsoft사의 Excel (Microsoft corp, Redmond, WA, USA)을 이용하여 일치율을 분석하였다.

1. 피부단자시험 결과

피부단자시험에서는 100명 중 91명에서 하나 이상의 알레르겐에 양성 반응을 보였고 9명은 검사에 포함된 모든 알레르겐에 음성이었다(Table 1). 각 알레르겐 별로 양성률을 살펴보면 mite-farinae (*Dermatophagoides farinae*)가 85%로 가장 높았고 mite-pterony (*Dermatophagoides pteronyssinus*)가 84%, Cat (12%), Birch (10.1%), Oak (9.7%), Dog (8%), Hazelnut (7.6%), *Alternaria* (6.1%), Mugwort (6.1%), Shrimp (5.1%)의 순이었다(Table 3).

2. 일치율, 민감도 및 특이도

세 가지 다중 알레르기항원 검사의 시약에 공통적으로 포함된 37종의 알레르겐 중 피부단자시험을 시행한 환자 수가 5명 이하로 적었던 12종을 제외하고 나머지 25종에 대하여 피부단자시험 결과를 기준으로 시약별 일치율과 민감도 및 특이도를 살펴보았다. 일치율은 Polycheck Allergy에서 79-100%, MAST CLA에서 88.9-100%, Allergy Screen에서는 72.7-

Table 3. Positive rate of each allergen specific IgE detected by multiple allergen simultaneous tests and skin prick test

| Type of allergen | No. (%) of positive reactions in | | | |
|---------------------------|----------------------------------|-----------|----------------|-----------------|
| | Polycheck Allergy | MAST CLA | Allergy Screen | Skin prick test |
| Milk (n=99) | 6 (6.1) | 7 (7.1) | 26 (26.3) | 1 (1.0) |
| Egg White (n=99) | 4 (4.0) | 11 (11.1) | 4 (4.0) | 0 (0.0) |
| Crab (n=59) | 2 (3.4) | 6 (10.2) | 4 (6.8) | 2 (3.4) |
| Shrimp (n=59) | 2 (3.4) | 5 (8.5) | 2 (3.4) | 3 (5.1) |
| Peach (n=59) | 3 (5.1) | 3 (5.1) | 1 (1.7) | 0 (0.0) |
| <i>D. pterony</i> (n=100) | 82 (82.0) | 78 (78.0) | 82 (82.0) | 85 (85.0) |
| <i>D. farinae</i> (n=100) | 86 (86.0) | 87 (87.0) | 80 (80.0) | 84 (84.0) |
| Cockroach mix (n=100) | 11 (11.0) | 7 (7.0) | 8 (8.0) | 2 (2.0) |
| Dog (n=100) | 23 (23.0) | 13 (13.0) | 28 (28.0) | 8 (8.0) |
| Cat (n=100) | 28 (28.0) | 10 (10.0) | 14 (14.0) | 12 (12.0) |
| Alternaria (n=99) | 11 (11.1) | 1 (1.0) | 25 (25.3) | 6 (6.1) |
| Birch (n=99) | 18 (18.2) | 4 (4.0) | 23 (23.2) | 10 (10.1) |
| Ragweed (n=95) | 3 (3.2) | 2 (2.1) | 12 (12.9) | 1 (1.1) |
| Mugwort (n=99) | 3 (3.0) | 11 (11.1) | 4 (4.0) | 6 (6.1) |
| Cultivated Rye (n=95) | 3 (3.2) | 2 (2.1) | 5 (5.3) | 0 (0.0) |
| Timothy grass (n=88) | 3 (3.4) | 2 (2.3) | 14 (15.9) | 0 (0.0) |
| Russian Thistle (n=40) | 7 (17.5) | 2 (5.0) | 8 (20.0) | 0 (0.0) |
| Ash mix (n=92) | 0 (0.0) | 2 (2.2) | 4 (4.3) | 1 (1.1) |
| Acacia (n=40) | 0 (0.0) | 1 (2.5) | 4 (10.0) | 0 (0.0) |
| Hazelnut (n=92) | 16 (17.4) | 3 (3.3) | 7 (7.6) | 7 (7.6) |
| Oak, White (n=93) | 2 (2.2) | 3 (3.2) | 13 (14.0) | 9 (9.7) |
| Cocksfoot (n=88) | 1 (1.1) | 2 (2.3) | 6 (6.8) | 0 (0.0) |
| Aspergillus (n=95) | 5 (5.3) | 1 (1.1) | 4 (4.2) | 0 (0.0) |
| Cladosporium (n=95) | 2 (2.1) | 0 (0.0) | 19 (20.0) | 0 (0.0) |
| Penicillium (n=66) | 2 (3.0) | 0 (0.0) | 14 (21.2) | 0 (0.0) |

Abbreviations: See Table 2.

98.3%의 분포를 보였다(Table 4). 각 시약별로 민감도 및 특이도가 0%이거나 100%인 항목을 제외하면 Polycheck Allergy의 민감도는 22.2~97.6%였고 MAST CLA는 22.2~91.8%, Allergy Screen은 33.3~96.5% 분포를 보였다. Polycheck Allergy, MAST CLA, Allergy Screen 검사의 특이도는 각각 75.0~98.9%, 81.3~98.9%, 73.5~98.9%이었다(Table 5).

3. ROC 분석

25종의 알레르겐에 대하여 각각 ROC 분석을 시행한 결과 유의한 차이를 보인 알레르겐은 *D. farinae*, Alternaria, Birch 및 Hazelnut 등 네 종으로 이들의 곡선하 면적을 살펴보면 *D. farinae*는 MAST CLA에서 1.00으로 0.98의 Polycheck Allergy와 0.96의 Allergy Screen보다 높았고($P=0.015$) Alternaria는 Polycheck Allergy, MAST CLA, Allergy Screen에서 각각 0.88, 0.49, 0.98로 MAST CLA가 다른 두 검사보다 유의하게 낮았다($P<0.001$). Birch도 각각 0.93,

Table 4. Agreement of each multiple allergen simultaneous test with skin prick test

| Type of allergen | Agreement (%) | | |
|---------------------------|-------------------|----------|----------------|
| | Polycheck Allergy | MAST CLA | Allergy Screen |
| Milk (n=99) | 92.9 | 91.9 | 72.7 |
| Egg White (n=99) | 96.0 | 88.9 | 96.0 |
| Crab (n=59) | 100.0 | 93.2 | 96.6 |
| Shrimp (n=59) | 94.9 | 89.8 | 94.9 |
| Peach (n=59) | 94.9 | 94.9 | 98.3 |
| <i>D. pterony</i> (n=100) | 95.0 | 93.0 | 97.0 |
| <i>D. farinae</i> (n=100) | 95.0 | 97.0 | 94.0 |
| Cockroach mix (n=100) | 87.0 | 91.0 | 92.0 |
| Dog (n=100) | 79.0 | 93.0 | 78.0 |
| Cat (n=100) | 84.0 | 98.0 | 92.0 |
| Alternaria (n=99) | 92.9 | 92.9 | 80.8 |
| Birch (n=99) | 89.9 | 93.9 | 84.8 |
| Ragweed (n=95) | 95.8 | 96.8 | 86.3 |
| Mugwort (n=99) | 97.0 | 90.9 | 96.0 |
| Cultivated Rye (n=95) | 96.8 | 97.9 | 94.7 |
| Timothy grass (n=88) | 96.6 | 97.7 | 84.1 |
| R.Thistle (n=40) | 82.5 | 95.0 | 80.0 |
| Ash mix (n=92) | 98.9 | 96.7 | 94.6 |
| Acacia (n=40) | 100.0 | 97.5 | 90.0 |
| Hazelnut (n=92) | 90.2 | 95.7 | 91.2 |
| Oak, White (n=93) | 92.5 | 91.4 | 89.1 |
| Cocksfoot (n=88) | 98.9 | 97.7 | 93.2 |
| Aspergillus (n=95) | 94.7 | 98.9 | 95.8 |
| Cladosporium (n=95) | 97.9 | 100.0 | 80.0 |
| Penicillium (n=66) | 97.0 | 100.0 | 78.8 |
| Mean | 93.6 | 94.9 | 89.2 |

Abbreviations: See Table 2.

0.70, 0.93으로 역시 MAST CLA가 다른 두 검사보다 유의하게 낮았다($P=0.0075$). Hazelnut은 0.98을 보인 Polycheck Allergy가 0.71의 MAST CLA, 0.69의 Allergy Screen보다 유의하게 높았다($P=0.0021$).

한편, 알레르겐을 음식형과 흡입형으로 크게 나누어 세 시약의 ROC 분석을 시행한 결과 16종의 음식형 알레르겐에서는 Polycheck Allergy, MAST CLA, Allergy Screen의 곡선하 면적이 각각 0.74, 0.72, 0.71로 Polycheck Allergy와 다른 두 시약 간에 유의한 차이가 있었고($P<0.001$), 21종의 흡입형 알레르겐에서는 세 시약 간에 유의한 차이가 없었다($P=0.094$) (Table 6).

고 찰

알레르기 질환은 전세계적으로 흔한 질병으로 음식 알레르기는 2~5%, 호흡기 알레르기는 14%의 유병률을 보이고 있다[5, 6]. 알레르기 질환의 진단에는 여러 가지 검사법이 이용된다. 피

Table 5. Sensitivity and specificity of each multiple allergen simultaneous test compared with skin prick test

| Allergen | Polycheck Allergy | | MAST CLA | | Allergy Screen | |
|----------------------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | Sensitivity | Specificity | Sensitivity | Specificity | Sensitivity | Specificity |
| Milk (n=99) | 0.0 (0/1)* | 93.9 (92/98) | 0.0 (0/1) | 92.9 (91/98) | 0.0 (0/1) | 73.5 (72/98) |
| Egg White (n=99) | - (0/0) | 96.0 (95/99) | - (0/0) | 88.9 (88/99) | - (0/0) | 96.0 (95/99) |
| Crab (n=59) | 100.0 (2/2) | 100.0 (57/57) | 100.0 (2/2) | 93.0 (53/57) | 100.0 (2/2) | 96.5 (55/57) |
| Shrimp (n=59) | 33.3 (1/3) | 98.2 (55/56) | 33.3 (1/3) | 92.9 (52/56) | 33.3 (1/3) | 98.2 (55/56) |
| Peach (n=59) | - (0/0) | 94.9 (56/59) | - (0/0) | 94.9 (56/59) | - (0/0) | 98.3 (58/59) |
| <i>D. pterony</i> (n=100) | 95.3 (81/85) | 93.3 (14/15) | 91.8 (78/85) | 100.0 (15/15) | 96.5 (82/85) | 100.0 (15/15) |
| <i>D. farinae</i> (n=100) | 97.6 (82/84) | 75.0 (13/16) | 100.0 (84/84) | 81.3 (13/16) | 94.0 (79/84) | 93.8 (15/16) |
| Cockroach mix (n=100) | 0.0 (0/2) | 88.8 (87/98) | 0.0 (0/2) | 92.9 (91/98) | 50.0 (1/2) | 92.9 (91/98) |
| Dog (n=100) | 62.5 (5/8) | 80.4 (74/92) | 87.5 (7/8) | 93.5 (86/92) | 87.5 (7/8) | 77.2 (71/92) |
| Cat (n=100) | 100.0 (12/12) | 81.8 (72/88) | 83.3 (10/12) | 100.0 (88/88) | 75.0 (9/12) | 94.3 (83/88) |
| Alternaria (n=99) | 83.3 (5/6) | 93.5 (87/93) | 0.0 (0/6) | 98.9 (92/93) | 100.0 (6/6) | 79.6 (74/93) |
| Birch (n=99) | 90.0 (9/10) | 89.9 (80/89) | 40.0 (4/10) | 100.0 (89/89) | 90.0 (9/10) | 84.3 (75/89) |
| Ragweed (n=95) | 0.0 (0/1) | 96.8 (91/94) | 0.0 (0/1) | 97.9 (92/94) | 0.0 (0/1) | 87.2 (82/94) |
| Mugwort (n=99) | 50.0 (3/6) | 100.0 (93/93) | 66.7 (4/6) | 92.5 (86/93) | 50.0 (3/6) | 98.9 (92/93) |
| Cultivated Rye (n=95) | - (0/0) | 96.8 (92/95) | - (0/0) | 97.9 (93/95) | - (0/0) | 94.7 (90/95) |
| Timothy grass (n=88) | - (0/0) | 96.6 (85/88) | - (0/0) | 97.7 (86/88) | - (0/0) | 84.1 (74/88) |
| R.Thistle (n=40) | - (0/0) | 82.5 (33/40) | - (0/0) | 95.0 (38/40) | - (0/0) | 80.0 (32/40) |
| Ash mix (n=92) | 0.0 (0/1) | 100.0 (91/91) | 0.0 (0/1) | 97.8 (89/91) | 0.0 (0/1) | 95.6 (87/91) |
| Acacia (n=40) | - (0/0) | 100.0 (40/40) | 42.9 (3/7) | 97.5 (39/40) | - (0/0) | 90.0 (36/40) |
| Hazelnut (n=92) | 100.0 (7/7) | 89.4 (76/85) | 22.2 (2/9) | 100.0 (85/85) | 42.9 (3/7) | 95.2 (80/84) |
| Oak, White (n=93) | 22.2 (2/9) | 100.0 (84/84) | - (0/0) | 98.8 (83/84) | 66.7 (6/9) | 91.6 (76/83) |
| Cocksfoot (n=88) | - (0/0) | 98.9 (87/88) | - (0/0) | 97.7 (86/88) | - (0/0) | 93.2 (82/88) |
| <i>Aspergillus</i> (n=95) | - (0/0) | 94.7 (90/95) | - (0/0) | 98.9 (94/95) | - (0/0) | 95.8 (91/95) |
| <i>Cladosporium</i> (n=95) | - (0/0) | 97.9 (93/95) | - (0/0) | 100.0 (95/95) | - (0/0) | 80.0 (76/95) |
| <i>Penicillium</i> (n=66) | - (0/0) | 97.0 (64/66) | - (0/0) | 100.0 (66/66) | - (0/0) | 78.8 (52/66) |
| Mean | 55.6 | 93.5 | 44.5 | 96.0 | 59.1 | 90.0 |

*% (no. of positive results/no. tested).

Abbreviations: See Table 2.

부단자시험은 동시에 여러종류의 알레르겐에 대해 빠르고 쉽게 검사가 가능하며 비용이 적게 들어 일차적인 검사로 많이 사용되고 있고[7-9] 검사실에서는 혈청을 이용하여 간편하게 검사할 수 있는 알레르겐 특이 IgE 검사가 널리 사용되고 있다. 1985년 Brown 등[3]에 의해 화학면역발광법(chemiluminescent assay)를 이용하여 혈청 내 알레르겐 특이 IgE를 측정하는 MAST CLA가 개발된 이래 최근에는 immunoblot 방법을 이용하여 MAST CLA보다 더 간단하고 검사 시간이 짧은 검사법이 개발되었다. 국내에서는 MAST CLA (Hitachi Chemical Diagnostics Inc, Mountain View, California, USA)와 MAST-immunoblot법인 Allergy Screen (r-biopharm, Darmstadt, Germany)을 가장 많이 사용하고 있는 것으로 보고되었으며[4], 이들 결과를 피부단자시험과 비교한 연구는 다수 있었으나 최근 국내에 소개된 MAST-immunoblot법의 일종인 Polycheck Allergy는 그 결과를 피부단자시험과 비교한 연구가 아직 없어 기존에 국내에서 사용되던 다중 알레르기항원 검사와 비교해보고자 하였다.

아직까지 알레르기항원 특이 IgE 검사는 표준화된 참고방법이 없어 in vivo 검사인 피부단자시험이 in vitro 검사의 평가 기준으로 널리 사용되고 있으므로[8, 10] 본 연구에서도 피부단자시험 결과를 기준으로 다중 알레르기항원 검사를 평가하였다. 피부단자시험의 양성 기준은 국내 논문에서 많이 사용하는 기준인 히스타민에 의한 팽진(wheel) 직경보다 크거나 같은 경우, 혹은 1993년 유럽알레르기학회(EAACI Subcommittee on Allergen Standardization & Skin Tests)에서 정한 기준인 팽진(wheel)의 직경이 3 mm 이상인 경우로 하였다[11]. 세 가지 다중 알레르기항원 검사의 양성 판정의 기준은 class 1 이상으로 정하였다. 검사가 처음 개발되었을 때는 증상이 없는 정상인에서 보이는 class 1 반응을 위양성으로 간주하여 class 2 이상을 양성판정의 기준으로 삼았으나 최근에는 알레르기 증상이 없는 사람에서 약하게 검출되는 특이 IgE라 할지라도 의미가 있는 것으로 받아들여지고 있기 때문이다[12, 13].

본 연구에서 피부단자시험과 세 가지 다중 알레르기항원 검사 모두 *Dermatophagoides pteronyssinus*와 *Dermatophaga-*

Table 6. The receiver operating characteristics (ROC) curve analysis of three multiple allergen simultaneous tests

| Allergen | AUC (95% CI) | | | P value |
|---------------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| | Polychex Allergy | MAST CLA | Allergy Screen | |
| Milk (n=99) | - | - | - | - |
| Egg White (n=99) | - | - | - | - |
| Crab (n=59) | 1.00 (1.00-1.00) | 0.99 (0.97-1.00) | 1.00 (0.98-1.00) | 0.47 |
| Shrimp (n=59) | 0.66 (0.33-0.99) | 0.64 (0.29-0.99) | 0.66 (0.33-0.99) | 0.083 |
| Peach (n=59) | - | - | - | - |
| <i>D. pterony</i> (n=100) | 0.97 (0.95-1.00) | 0.96 (0.93-0.99) | 0.98 (0.96-1.00) | 0.092 |
| <i>D. farinae</i> (n=100) | 0.98 (0.96-1.00) | 1.00 (1.00-1.00) | 0.96 (0.93-0.99) | 0.015 |
| Cockroach mix (n=100) | 0.44 (0.41-0.48) | 0.46 (0.44-0.49) | 0.70 (0.24-1.00) | 0.31 |
| Dog (n=100) | 0.73 (0.54-0.92) | 0.91 (0.78-1.00) | 0.84 (0.69-0.98) | 0.11 |
| Cat (n=100) | 0.96 (0.93-1.00) | 0.92 (0.81-1.00) | 0.86 (0.73-0.99) | 0.20 |
| Alternaria (n=99) | 0.88 (0.71-1.00) | 0.49 (0.48-0.51) | 0.98 (0.96-1.00) | <0.001* |
| Birch (n=99) | 0.93 (0.83-1.00) | 0.70 (0.54-0.86) | 0.93 (0.82-1.00) | 0.0075 |
| Ragweed (n=95) | - | - | - | - |
| Mugwort (n=99) | 0.75 (0.53-0.97) | 0.81 (0.59-1.00) | 0.75 (0.53-0.97) | 0.51 |
| Cultivated Rye (n=95) | - | - | - | - |
| Timothy grass (n=88) | - | - | - | - |
| R.Thistle (n=40) | - | - | - | - |
| Ash mix (n=92) | - | - | - | - |
| Acacia (n=40) | - | - | - | - |
| Hazelnut (n=92) | 0.98 (0.95-1.00) | 0.71 (0.52-0.91) | 0.69 (0.49-0.89) | 0.0021* |
| Oak, White (n=93) | 0.61 (0.47-0.76) | 0.61 (0.46-0.75) | 0.79 (0.62-0.95) | 0.061 |
| Orch (Cockft) (n=88) | - | - | - | - |
| Aspergillus (n=95) | - | - | - | - |
| Cladosporium (n=95) | 0.99 (0.97-1.00) | - | - | - |
| Penicillium (n=66) | 0.64 (0.29-0.99) | - | - | - |
| Inhalants, total | 0.94 (0.91-0.96) | 0.91 (0.89-0.94) | 0.92 (0.90-0.94) | 0.094 |
| Food allergens, total | 0.74 (0.51-0.97) | 0.72 (0.48-0.96) | 0.71 (0.48-0.94) | <0.001 |

*Significant difference among Polychex Allergy, Allergy Screen and MAST CLA based on Benjamini and Hochberg method.

Alternaria: Polychex Allergy vs MAST CLA, $P<0.001$; MAST CLA vs Allergy Screen, $P<0.001$; Polychex Allergy vs Allergy Screen, $P=0.18$.

Hazelnut: Polychex Allergy vs MAST CLA, $P=0.0065$; MAST CLA vs Allergy Screen, $P=0.81$; Polychex Allergy vs Allergy Screen, $P=0.0024$.

Food allergens, total: Polychex Allergy vs MAST CLA, $P=0.042$; MAST CLA vs Allergy Screen, $P=0.33$; Polychex Allergy vs Allergy Screen, $P<0.001$.

Abbreviations: AUC, area under the curve; See Table 2.

*goides farinae*의 양성률이 가장 높아 국내의 다른 보고와 일치하는 양상을 보였다[13]. 그러나 이들 알레르겐을 제외한 나머지 알레르겐에 대해서는 연구마다 검출빈도가 상이하게 보고되었으며, 본 연구에서도 시약마다 다르게 검출되었다. 본 연구에서 Milk를 포함한 5종의 음식 알레르겐은 피부단자시험에서 0-5%의 양성률을 보였다(Table 3). 3세 미만의 소아에서는 Milk, Egg White 등의 음식 알레르기가 흔하고 이후의 연령에서는 성인과 비슷하게 흡입성 알레르기가 우세한 경향을 보이는 것으로 알려져 있는데, 본 연구는 3세 이상의 환자를 대상으로 하였기 때문에 음식 알레르기에 대한 양성률이 낮았던 것으로 생각된다. 음식 알레르기의 진단은 피부단자검사나 특이 IgE 검사보다는 이중 맹검 식품유발시험(double-blind, placebo-controlled oral food challenges)이 더 확실한 것으로 알려져 있으나 현실적으로 제한점이 많아 거의 시행되고 있지 않으며

본 연구에서도 현재 주로 사용하고 있는 방법인 피부단자시험 결과를 기준으로 하였다[14].

세 가지 다중 알레르기항원 검사 중 국내에서 사용된 지 가장 오래된 MAST CLA는 피부단자시험과의 일치율이 62.3-95.3%로 보고되었으며[15], 본 연구에서는 88.9-100%의 일치율 분포를 보였다. Allergy Screen은 국내 다른 연구에 따르면 피부단자시험을 기준으로 하였을 때 민감도 27-63%, 특이도 81-97%, 일치율 77-80%로 MAST CLA와 비슷하게 보고되었으며[12], 본 연구에서는 각각 33.3-96.5%, 73.5-98.9%, 72.7-98.3%의 분포를 보였다. Polychex Allergy 검사도 알레르겐 항목에 따라 일치율이 79-100%의 분포를 보였으며 일치율 평균은 93.6%로 94.9%를 보인 MAST CLA보다 약간 낮았으며 89.2%의 Allergy Screen보다는 높은 경향을 보였다(Table 4). 시약별로 살펴보면 Allergy Screen이 다른 두 검사

에 비해 일치율이 다소 낮은 것을 관찰할 수 있었다. MAST CLA는 세 시약 중 민감도가 가장 낮은 대신 특이도가 높았고, Allergy Screen은 민감도가 높은 대신 특이도가 낮았으며 Polycheck Allergy는 민감도와 특이도 모두 나머지 두 시약의 사이값을 보여 Allergy Screen은 전반적으로 검출빈도가 높은 반면 MAST CLA는 검출빈도가 낮았고 Polycheck Allergy는 중간인 경향을 보였다(Table 5). 민감도, 특이도 결과 중 피부단자시험에서 양성률이 낮은 일부 알레르겐에서 0% 또는 100%를 보였는데 이는 피부단자시험에서 양성판정을 받은 경우가 거의 없었기 때문이며 연구 대상군이 더 커진다면 좀 더 정확한 연구가 가능할 것으로 생각되었다.

세 가지 다중 알레르기항원 검사 중 피부단자시험의 결과를 가장 잘 반영하는 검사를 알아보기 위해 각 알레르겐에 대해 ROC 분석을 시행하였다. 총 37종의 공통 알레르겐 중 피부단자시험을 시행한 환자가 5명 이하인 12종을 제외하였고 피부단자시험에서 양성률이 낮은 알레르겐은 ROC 분석을 시행할 수 없었다. *D. farinae*, *Alternaria*, Birch, Hazelnut 등 4종의 알레르겐에서만 차이가 확인되었는데($P < 0.05$) 이들의 곡선하 면적을 살펴보면 *D. farinae*와 Hazelnut은 각각 MAST CLA에서 1.00, Polycheck Allergy에서 0.98로 가장 커서 *D. farinae*는 MAST CLA가, Hazelnut은 Polycheck Allergy가 피부단자시험 결과를 가장 잘 반영하였으며, *Alternaria*와 Birch에서는 MAST CLA가 각각 0.49, 0.70으로 피부단자시험의 결과를 가장 잘 반영하지 못하는 것으로 나타났다(Table 6). 한편, multiple comparison problem 해결을 위해 Benjamini and Hochberg (1995)가 제안한 false-discovery rate를 이용하여 다시 산출한 결과 P value가 0.0042보다 낮은 *Alternaria*와 Hazelnut에서 각각 MAST CLA와 Polycheck Allergy가 다른 두 검사와 유의하게 차이를 보이는 것을 확인하였다[16]. 각각의 알레르겐에 대한 ROC 분석으로 세 가지 다중 알레르기항원 검사를 비교하기에는 부족하다고 생각하여 37종 알레르겐을 음식형과 흡입형으로 크게 나누어 세 시약의 ROC 분석을 시행한 결과 16종의 음식형 알레르겐에서는 가장 큰 곡선하 면적을 보인 Polycheck Allergy와 다른 두 시약 간에 유의한 차이가 있었고($P < 0.001$), 21종의 흡입형 알레르겐에서는 세 시약 간에 유의한 차이가 없었다($P = 0.094$) (Table 6). 이번 결과만으로 전체적인 시약 간의 차이점을 언급하기에는 무리가 있지만 Cockroach mix는 Allergy Screen, Dog는 MAST CLA, Hazelnut은 Polycheck Allergy가 우수한 경향을, *Alternaria*와 Birch는 MAST CLA가 다소 떨어지는 경향을 보였다. 유의한 차이를 보였던 2종의 알레르겐에서는 Poly-

check Allergy가 피부단자시험의 결과를 가장 잘 반영하는 것으로 나타났다.

세 가지 다중 알레르기항원 검사과정 상의 차이점을 살펴보면, 먼저 검체량에 있어 MAST CLA와 Allergy Screen은 음식형과 흡입형 패널에 대하여 각각 500 μ L가 필요하였고 Polycheck Allergy는 각각 400 μ L가 필요하였다. MAST CLA는 음식형과 흡입형에 포함된 알레르겐 35종 중 20종이 공통항원이었고 15종만 서로 달랐다. Allergy Screen 역시 음식형과 흡입형 패널의 39종 중 20종이 공통항원이었고 19종만 서로 달랐다. Polycheck Allergy는 Korea I Standard, II Inhalation, III Food Screen의 세 가지 패널로 나누어 Korea I은 19종, Korea II와 III는 각각 20종의 알레르겐으로 구성되어 있었다. 총 검사 시간은 MAST CLA는 5-6시간 소요되었던 반면 나머지 두 검사는 약 3시간이었다. 특히 Polycheck Allergy는 12개의 스트립을 하나의 카세트에 조합하여 사용함으로써 기기에 장착하거나 이동 및 보관이 편리하고 판독 시간을 절약하는 장점이 있었다. 검사의 유효성을 확인하기 위한 대조선(control line)은 MAST CLA는 두 개의 양성 및 음성 대조선이 있었고 Allergy Screen은 양성 대조선 하나만 있었다. Polycheck Allergy는 하나의 스트립에 5개의 calibrator line이 있어 검사 유효성 확인이 좀 더 용이하였다.

새로운 immunoblot assay인 Polycheck Allergy를 평가한 본 연구에서는 기존에 사용되고 있는 두 가지 다중 알레르기항원 검사법과 피부단자시험에 대한 일치율, 민감도, 특이도를 비교해 본 결과 전반적으로 우수하거나 비슷한 성적을 보였고 검사방법이 편리하여 특히 IgE 검출에 효율적으로 사용할 수 있을 것으로 기대되었다.

요 약

배경 : 피부단자시험 또는 혈청 알레르겐 특이 IgE를 확인하는 검사가 알레르기 질환의 진단에 흔히 사용된다. 저자들은 최근 국내에 소개된 다중 알레르기항원 검사 immunoblot 검사법의 일종인 Polycheck Allergy (Biocheck GmbH, Münster, Germany)의 유용성에 대해 알아보려고 하였다.

방법 : 임상적으로 알레르기 증상을 보이는 100명의 환자를 대상으로 피부단자시험과 Polycheck Allergy (Biocheck GmbH, Germany), MAST CLA allergy system (Hitachi Chemical Diagnostics, Inc., USA), Allergy Screen (R-biopharm, Germany)을 시행한 후 검사 결과를 피부단자시험 결과와 비교하였다.

결과 : Polychex Allergy, MAST CLA 그리고 Allergy Screen의 피부단자시험과의 일치율은 각각 79-100%, 88.9-100%, 72.7-98.3%의 분포를 보였다. 각각의 알레르겐에 대한 ROC 분석 결과 네 가지에서만 유의한 차이를 보였다. Alternaria와 Birch에서는 Polychex Allergy와 Allergy Screen의 곡선하 면적이 MAST CLA보다 유의하게 컸고(각각 $P < 0.001$, $P = 0.0075$) Hazelnut은 Polychex Allergy에서($P = 0.0021$), 그리고 *D. farinae*는 MAST CLA에서($P = 0.015$) 곡선하 면적이 다른 두 시약보다 컸다. 음식형 알레르겐 16종의 통합적인 ROC 분석에서는 Polychex Allergy가 가장 좋은 성적을 보였고($P < 0.001$), 21종의 흡입형 알레르겐에서는 세 검사 간에 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).

결론 : Polychex Allergy는 기존의 MAST CLA 및 Allergy Screen과 비슷하거나 우수한 성적을 보여 혈청 알레르겐 특이 IgE 검출에 효율적으로 사용할 수 있을 것으로 기대되었다.

참고문헌

- Kim HS, Park CW, Lee JS, Cho YJ. The sensitization rate to house dust mites and the prevalence of asthma in healthy young women. Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2004;24:103-9. (김희선 박창환, 이지수, 조영주. 알레르기 병력이 없는 젊은 여성에서의 집먼지 진드기 감작률 및 천식 유병률. 천식 및 알레르기 2004;24:103-9.)
- Lee SI, Shin MH, Lee HB, Lee JS, Son BK, Koh YY, et al. Prevalences of symptoms of asthma and other allergic diseases in Korean children: a nationwide questionnaire survey. J Korean Med Sci 2001; 16:155-64.
- Brown CR, Higgins KW, Frazer K, Schoelz LK, Dyminski JW, Marinovich VA, et al. Simultaneous determination of total IgE and allergen-specific IgE in serum by the MAST chemiluminescent assay system. Clin Chem 1985;31:1500-5.
- Lim HS, Kim HS, Oh H. Current status of serum allergen tests in Korea. Korean J Lab Med 2008;28:124-9. (임환섭, 김현수, 오홍범. 국내 혈청 알레르기 항원 검사법의 현황. 대한진단검사의학회지 2008;28: 124-9.)
- Ramesh S. Food allergy overview in children. Clin Rev Allergy Immunol 2008;34:217-30.
- Min YG, Choi BY, Kwon SK, Lee SS, Jung YH, Kim JW, et al. Multi-center study on the prevalence of perennial allergic rhinitis and allergy-associated disorders. J Korean Med Sci 2001;16:697-701.
- Ownby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. Pediatr Clin North Am 1988;35:995-1009.
- Garcia-Marcos L, Sanchez-Solis M, Martinez-Torres AE, Lucas Moreno JM, Hernando Sastre V. Phadiatop compared to skin-prick test as a tool for diagnosing atopy in epidemiological studies in schoolchildren. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:240-4.
- Reddy PM, Nagaya H, Pascual HC, Lee SK, Gupta S, Lauridsen JL, et al. Reappraisal of intracutaneous tests in the diagnosis of reaginic allergy. J Allergy Clin Immunol 1978;61:36-41.
- Contin-Bordes C, Petersen A, Chahine I, Boralevi F, Chahine H, Taieb A, et al. Comparison of ADVIA Centaur and Pharmacia UniCAP tests in the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Immunol 2007;18:614-20.
- Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. Allergy 2001;56:359-64.
- Park DS, Cho JH, Lee KE, Ko OS, Kim HR, Choi SI, et al. Detection rate of allergen-specific IgE by multiple antigen simultaneous test-immunoblot assay. Korean J Lab Med 2004;24:131-8. (박도섭, 조지현, 이기은, 고옥순, 김학렬, 최삼임 등. Multiple Antigen Simultaneous Test-Immunoblot법을 이용한 알레르겐 특이항체 검출. 대한진단검사의학회지 2004;24:131-8.)
- Kim HS, Kim DJ, Lee SG. Analysis of simultaneous positivity to multiple allergens on MAST CLA test. Korean J Lab Med 2005;25: 448-56. (김현수, 김대중, 이성규. MAST CLA 알레르기 검사에서 동시 양성 알레르겐의 분석. 대한진단검사의학회지 2005;25:448-56.)
- Sampson HA. Food allergy--accurately identifying clinical reactivity. Allergy 2005;60(S):S19-24.
- Lee SR, Lee HR, Keum DG. Evaluation of the MAST-CLA allergy system (Korea IgE panel) for diagnosis of atopic allergy. Korean J Clin Pathol 1995;15:469-77. (이소라, 이혜림, 금동규. 아토피성 알레르기 진단에 있어서 MAST-CLA 알레르기 검사(한국형)에 대한 평가. 대한임상병리학회지 1995;15:469-77.)
- Benjamini Y and Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. J R Statist Soc B 1995;57:289-300.