소아알레르기 호흡기 : 제 16 권 제 2 호, pp162 ~ 170, 2006년

표재성 황색포도구균의 존재와 그 외독소가 소아 아토피피부염에 미치는 영향

한림대학교 의과대학 소아과학교실, 진단검사의학교실*

김영호·이은숙·김재석*·김미진·정지아·양 승·황일태·이혜란

=Abstract=

The Effect of Skin-colonizing *Staphylococcus aureus* and Its Exotoxins on Childhood Atopic Dermatitis

Young Ho Kim, M.D., Eun Sook Lee, M.D., Jae Seok Kim, M.D.*, Me Jin Kim, M.D., Ji Ah Jung, M.D., Seung Yang, M.D., Il Tae Hwang, M.D., and Hae Ran Lee, M.D.

Department of Pediatrics and Clinical Pathology, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

Purpose : *Staphylococcus aureus* and its exotoxins have been regarded as having an influence on atopic dermatitis(AD). We aimed to examine the prevalence of *S. aureus* in the AD lesion, the types of the exotoxins, and the relationship between *S. aureus* and AD.

Methods : AD patients(n=32) and a normal control group(n=20) were enrolled. The severity of AD was measured by SCORAD index. Through skin culture and PCR, we tried to identify *S. aureus* and its exotoxins.

Results : *S. aureus* was isolated from 18(56 percent) out of 32 AD patients and its exotoxins were identified from 10(31 percent) out of them. The exotoxin types were as follows; *sea* in 4, *eta* in 3, *sea+tst-1* in 1, *sea+see* in 2 patients. On the contrary, *S. aureus* was isolated from only 1(5 percent) out of 20 subjects of the normal control group, and its exotoxin type was *sea*. The SCORAD index in the *S. aureus*(+) group was higher than in the *S. aureus*(-) group, however it was not significant.(44±14.2 vs 38±17.1, P=0.304) The SCORAD index was higher in the exotoxin(+) group than in the exotoxin(-) group(49±11.2 vs 38±16.2, P<0.05). The prevalence of *S. aureus* and its exotoxins in the AD group was higher than in the normal control group(P<0.001, P<0.05, respectively). The difference of SCORAD index was significant between the exotoxin(+) group and the exotoxin(-) group, but not between the *S. aureus*(+) group and *S. aureus*(-) group.(P<0.05, P=0.304, respectively)

Conclusion : The exotoxins of *S. aureus* were found to influence the severity of AD. [Pediatr Allergy Respir Dis(Korea) 2006;16:162-170]

Key Words : Atopic dermatitis, *Staphylococcus aureus*, Exotoxin, SCORAD index

접수 : 2005년 12월 22일, 승인 : 2006년 2월 21일
본 연구는 2004년도 대한 소아알레르기 호흡기학회 Astra-Zeneca Award 연구비로 이루어졌음.
책임저자 : 이혜란 서울특별시 강동구 길동 445
한림의대 강동성심병원 소아과
Tel : 02)2224-2252 Fax: 02)482-8334
E-mail : drran@hallym.or.kr

서 론

아토피피부염은 피부에 발생하는 만성 염증성 질환으로 대체로 영아기에서부터 발생하여 호전

과 악화의 양상을 반복한다.[1] 생활습관이 서구화됨에 따라 점차 그 발생빈도가 전 세계적으로 증가하고 있는 추세이다. 또한 아토피피부염은 완치가 쉽지 않으며, 생명을 위협하는 질환은 아닐지라도 만성적인 경과를 밟으며 심한 경우 삶의 질을 현저히 감소시키므로 최근 많은 관심을 모으고 있다.

황색포도구균이 아토피피부염 환자 피부병변의 90% 이상에서 발견되지만[2] 정상인의 피부에서는 5% 미만에서만 발견된다.[3] 또한 정상인에서는 균 집락을 이루더라도 그 수가 적으나, 아토피피부염의 급성병변에서는 10^7 colony-forming units/cm^2까지 발견된다.[4] 또한 균 집락 정도가 아토피피부염 환자의 증상의 정도와 밀접한 관련이 있다고도 한다. 이러한 점들을 종합하여 볼 때 황색포도구균이 아토피피부염 환자의 피부염증 소견과 연관성이 있음을 알 수 있다.[5]

황색포도구균은 그람양성균으로서 30종류 이상의 세포외 단백질(extracellular protein)을 생산한다. 이들 대부분이 황색포도구균의 병원성(pathogenecity)에 기여하거나 혹은 독성력(virulence)을 증가시키는 것으로 여겨진다. 이들 물질에는 여러 종류의 외독소(exotoxin)가 포함되어 있는데, 현재까지 알려진 외독소의 종류에는 staphylococcal enterotoxin A to E, H(*sea, seb, sec, sed, see, seh*)와 toxic shock syndrome toxin 1(tst-1), exfoliative toxin A, B (*eta, etb*) 등이 있다.[6] 이들 외독소는 모두 초항원으로 작용할 수 있다. 초항원이란 T 세포를 활성화시킬 수 있는 세균성 및 바이러스성 단백으로, 대량의 T 세포들을 활성화시킬 수 있는 특성을 가지고 있다.

기존의 연구들은 아토피피부염 환자의 혈청에서 황색포도구균이 생산하는 외독소에 대한 혈청내 특이 항체를 규명한 것이 대부분이다.[3] 본 연구에서는 아토피피부염이 나타나는 실제 표적장기인 피부에서 직접 균을 채취하고 배양하여 황색포도구균의 존재를 증명하고, multiplex polymerase chain reaction(PCR) 방법을 통하여 이들 균주가 생산하는 외독소 유형별로 분석하였다. 현재까지 대부분의 연구가 *sea, seb, tst*-1 등 3가지 외독소의 범주에서 벗어나지 못하였다. 그런데 황색포도구균이 생산하는 외독소에는 *sea, seb, tst*-1 외에도 여러 가지가 있으므로 아토피피부염과 황색포도구균의 외독소 사이의 관계를 알아보기 위해서는 가능한 한 많은 수의 외독소를 조사해 보는 것이 필요하리라 생각되었다. 그래서 본 연구에서는 더 많은 종류의 외독소, 즉 *sea, seb, sec, sed, see, tst*-1, *eta, etb* 등에 대한 조사를 시행하였다. 이와 함께 아토피피부염 환자의 증상점수인 Scoring of Atopic Dermatitis(SCORAD) 점수를 측정하여 임상양상과 비교하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2004년 3월부터 9월까지 한림대학교의료원 강동성심병원 소아과에 내원한 환자 중 Hanifin과 Rajka[7]의 진단기준을 만족하는 아토피피부염 환자 32명(평균연령 4.6세, 범위 0.2-15.5세)을 조사하였으며, 어린이집을 방문하여 아토피피부염이 없는 건강한 소아 20명(평균연령 4.7세, 범위 3.0-6.5세)을 정상대조군으로 선정하여 조사하였다. 두 군 모두에서 최근 7일 이내 항생제나 스테로이드 성분의 외용제, 경구용 제제 또는 주사제제를 투여 받은 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

1) 황색포도구균 동정과 외독소의 유형 분석

아토피피부염 환자의 환부와 정상 소아의 피부에서 각각 황색포도구균을 검사하여 각 군에서 균이 동정되는 비율을 비교하였다. 황색포도구균이 동정되는 경우 multiplex PCR 검사방법을 통해 생산되는 외독소의 유형을 조사하였다. 검사과정은 다음과 같다. 면봉을 생리식염수에 적셔

서 피부표면(3×3 cm^2)을 도말하고 mannitol salt agar에 접종하였다. 균주를 심은 mannitol-salt agar를 35℃, CO_2 free 배양기에서 48시간 배양하여 관찰 후 황색포도구균으로 생각되는 균 집락 3-6개를 선택하고, blood agar plate에 계대배양한 후, 그람염색과 coagulase, DNase 검사로 황색포도구균을 동정하였다. 황색포도구균의 DNA를 추출하였고 각기 다른 두 번의 multiplex PCR을 통하여 증폭하였다. 구체적인 과정은 다음과 같다. 황색포도구균 colony 1개를 따서 증류수 1 mL에 부유하였다. 10,000-12,000 rpm에서 1분간 원심분리한 후 상층액을 제거하였다. InstaGene matrix(Bio-Rad, Hercules, CA., USA) 200 μL를 가하고 짧게 혼합(vortex)하였다. 56℃ 수조에서 15-30분간 반응시킨 후 10초간 강하게 혼합하였다. 100℃ 수조에서 8분간 반응시킨 후, 10초간 강하게 혼합한 다음, 10,000-12,000 rpm에서 2-3분간 원심분리하였다. 5 μL의 상층액을 PCR에 사용한 뒤, 나머지 상층액은 -20℃에 보관하였다. Multiplex PCR에 사용한 primer는 Table 1에 제시하였고, PCR 조건은 기존에 보고된 방법대로 시행하였다.[8] Multiplex PCR을 시행하여 DNA를 증폭한 후 전기영동을 하여 황색포도구균이 생산하는 외독소의 유형을 확인하였다.(Fig. 1) *femA*는 황색포도구균이 methicillin 내성을 갖는데 관여하는 유전자로서 모든 황색포도구균에 존재하므로 본 연구에서 황색포도구균을 확인하는 유전자로 사용하였다.

2) SCORAD 점수

처음 면담시에 환아들의 SCORAD 점수[9]를 구하였으며, 진찰하는 의사들 간의 오차(interpersonal bias)를 줄이기 위해 동일한 소아과 의사 1인이 시행하였다.

Table 1. Nucleotide Sequences, Gene Locations, and Anticipated Sizes of PCR Products for the *S. aureus* Gene-specific Oligonucleotide Primers Used in This Study

Gene	Primer	Oligonucleotide sequence(5'-3')	Location within gene	Size of amplified product(bp)	Multiplex PCR set
sea	jGSEAR-1	GGTTATCAATGTGCGGGTGG	349-368	102	A
	GSEAR-2	CGGCACTTTTTTCTCTTCGG	431-450		
seb	GsebR-1	GTATGGTGGTGTAACTGAGC	666-685	164	A
	GsebR-2	CCAAATAGTGACGAGTTAGG	810-829		
sec	GSECR-1	AGATGAAGTAGTTGATGTGTATGG	432-455	451	A
	GSECR-2	CACACTTTTAGAATCAACCG	863-882		
sed	GSEDR-1	CCAATAATAGGAGAAAATAAAAG	492-514	278	A
	GSEDR-2	ATTGGTATTTTTTTTCGTTC	750-769		
see	GSEER-1	AGGTTTTTTCACAGGTCATCC	237-257	209	A
	GSEER-2	CTTTTTTTTCTTCGGTCAATC	425-445		
femA	GFEMAR-1	AAAAAAGCACATAACAAGCG	1444-1463	132	A and B
	GFEMAR-2	GATAAAGAAACCAGCAG	1556-1575		
mecA	GMECAR-1	ACTGCTATCCACCCTCAAAC	1182-1201	163	B
	GMECAR-2	CTGGTGAAGTTGTAATCTGG	1325-1344		
eta	GETAR-1	GCAGGTGTTGATTTAGCATT	775-794	93	B
	GETAR-2	AGATGTCCCTATTTTTGCTG	848-867		
etb	GETBR-1	ACAAGCAAAAGAATACAGCG	509-528	226	B
	GETBR-2	GTTTTTGGCTGCTTCTCTTG	715-734		
tst	GTSSTR-1	ACCCCTGTTCCCTTATCATC	88-107	326	B
	GTSSTR-2	TTTTCAGTATTTGTAACGCC	394-113		

3) 통계 분석

SPSS 10.0 for Windows를 사용하여, Fisher's exact test로 검증하였고, 통계적 차이의 유의수준은 *P*값 0.05미만으로 하였다.

결 과

1. 황색포도구균의 존재와 외독소

32명의 아토피피부염 환자 중 56%인 18명의 환부에서 황색포도구균이 검출되었으며, 31%인 10명에서 외독소 유형이 확인되었다. 외독소 유형별로는 *sea*만 검출된 경우 4명, *eta*만 검출된 경우 3명, *sea*+*tst-1*+MRSA 1명, *sea*+*see* 2명이었다. 정상대조군 20명의 피부에서는 단 1명(5%)에서 황색포도구균이 배양되었으며, *sea*가 검출되었다.

아토피피부염군과 정상대조군을 비교할 때 황색포도구균 배양 양성률($P<0.001$)과 외독소 유전자 검출률($P<0.05$)이 모두 아토피피부염군에서 의미있게 높았다.(Table 2, 3) 아토피피부염 환자의 환부와 비환부 부위의 비교에서 환부는 황색포도구균 배양 양성률이 56%, 비환부 부위의 양성률은 20%로 환부 부위에서 황색포도구균 배양률이 의미있게 높았다.($P<0.05$)

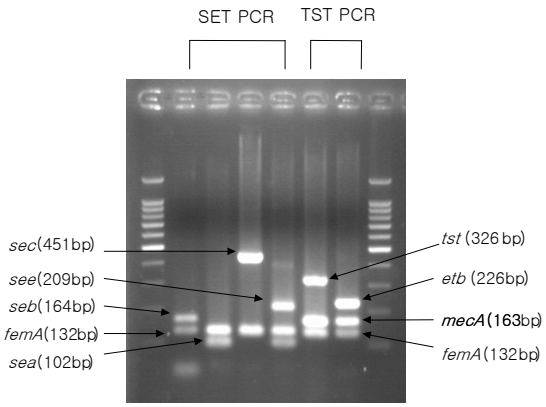


Fig. 1. Agarose gel electrophoresis patterns showing multiplex PCR amplification products for the *S. aureus* exotoxin genes.

2. 황색포도구균과 SCORAD 점수

아토피피부염군에서 황색포도구균이 배양된 군과 배양되지 않은 군의 SCORAD 점수는 각각 44±14.2, 38±17.1 로서 통계적인 의미는 없었다.($P=0.304$, Fig. 2) 아토피피부염 군에서 황색포도구균의 외독소 유무에 따라 분류하였을 때, 외독소가 확인된 군과 그렇지 않은 군에서의 SCORAD 점수는 각각 49±11.2, 38±16.2로서 의미있는 차이를 보였다.($P<0.05$, Fig. 2).

또한 외독소 유무에 따라 분류하면, SCORAD 점수를 구할 때 조사하는, 피부소견의 여러 항목 중에서 특히 피부 건조도의 차이가 의미가 있었으며($P<0.05$), 태선화($P=0.07$), 줄까짐(excoriation)($P=0.06$) 등은 통계적 유의성은 없었지만, 외독소를 생산하는 군에서 증가하는 경향을 보였다.

고 찰

아토피피부염은 만성 반복성 염증성 피부 질

Table 2. Comparison of Atopic Dermatitis Group with Control Group in Detection Rate of *S. aureus* from Their Skin

	Atopic dermatitis(%)	Normal control(%)
S. aureus(+)	18(56)	1(5)
S. aureus(−)	14(44)	19(95)
Total	32(100)	20(100)

$P<0.001$

Table 3. Comparison of Atopic Dermatitis Group with Control Group in Detection Rate of *S. aureus* Extoxins from Their Skin

	Atopic dermatitis(%)	Normal control(%)
Exotoxin(+)	10(31)	1(5)
Exotoxin(−)	22(69)	19(95)
Total	32(100)	20(100)

$P<0.05$

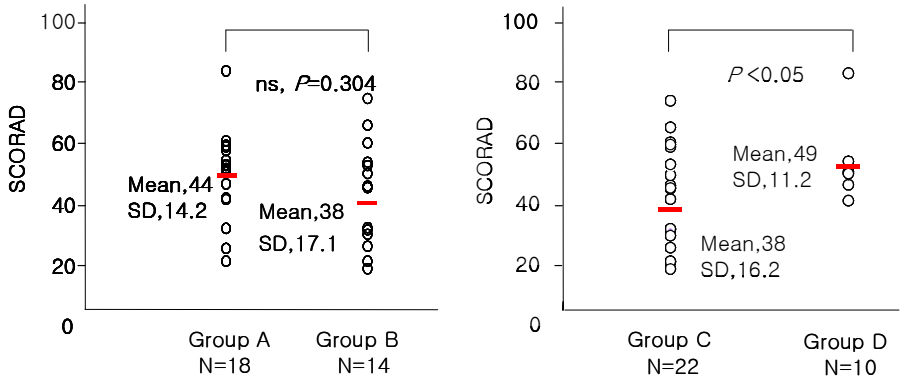


Fig. 2. Comparisons of SCORAD index between each group. Group A; the patients from whose atopic dermatitis lesion *S. aureus* was cultured. Group B; the patients from whose atopic dermatitis lesion *S. aureus* was not cultured. Group C; the patients from whose atopic dermatitis lesion some of *S. aureus* exotoxins were detected. Group D; the patients from whose atopic dermatitis lesion none of *S. aureus* exotoxins were detected.

환으로 주로 영아기에 시작되어 악화와 호전이 반복된다. 아토피피부염의 급성 습진성 병변은 홍반, 삼출, 가피형성이 특징적이며, 만성 병변은 두터워진 피부와 구진이 특징이다. 또한 소양증과 수면장애를 동반한다.[1, 10] 유전적인 요소가 발병에 중요하게 작용하지만 같은 인종 내에서도 그 빈도가 다양한 것 등으로 미루어 환경적 요인 즉, 자극요인, 음식물, 공기 중 항원, 감정요인, 자가항원 및 감염 등이 질병의 발현에 중요하게 작용할 것으로 생각된다. 최근에 유병률과 발병률이 점차 증가하고 있으며 현재 유병률이 소아의 10-15% 정도로 알려져 있다.[11]

아토피피부염 환자는 세균에 의한 피부 감염이 생기기 쉬운데 특히 황색포도구균이 90% 이상의 환자 피부병변에서 동정되지만, 정상인에서는 5% 이하에서만 동정된다.[2, 3] 특히 정상 피부에서는 균 집락을 이루더라도 아토피피부염 부위에 비해 그 수가 훨씬 적다. 균 집락 정도는 환자의 증상점수(SCORAD 점수)와 관련이 있다는 연구도 있는데, 이는 황색포도구균 집락과 피부염증 정도와 연관성이 있음을 시사한다.[5] 그러나, 본 연구에서는 균 집락 정도를 조사하지 못하였다. 아토피피부염을 치료할 때 스테로이드 외용제 단독 사용보다 황색포도구균에 대한 항생제를 함께 사용하였을 때 치료효과가 더 좋았다는 보고가 있는데, 이로 미루어 볼 때 황색포도구균이 아토피피부염 증상에 영향을 미친다는 것을 알 수 있다.[12] 한편 스테로이드 제제만으로도 황색포도구균 제거 효과를 일정 부분 볼 수 있다는 다른 보고는 황색포도구균의 균 집락에 어떤 면역학적인 요소가 기여한다는 것을 시사한다.[13] 황색포도구균이 아토피피부염 환자에서 피부염증 반응을 악화시키는 정확한 기전은 명확히 밝혀져 있지 않으나, 다음과 같은 가설들이 제시되고 있다.[14] 첫째, 용혈소(hemolysin)인 α-toxin 등이 세포막에 직접 삽입되어 세포막을 손상시킴으로 치명적인 누출(leakage)을 일으켜 직접 피부조직을 파괴하고, 둘째, 황색포도구균의 세포 단백질이 알레르겐으로 작용하며, 셋째, 외독소가 초항원과 알레르겐으로서 작용하는 것 등이다. 아토피피부염 환자에서 분리되는 대부분의 황색포도구균 균주는 다양한 외독소를 분비하는데, 이들은 초항원으로서 작용하여 랑게르한스 세포나 대식세포를 통해 IL-1과 TNF-α 같은 proinflammatory cytokine 생산을 자극하고 이러한 사이토카인은 다시 intracellular adhesion molecule-1(ICAM-1)과 endothelial leukocyte adhesion molecule-1(ELAM-1) 같은 세포 부

착분자의 유도를 통하여 피부 염증반응에 기여한다.[3, 15-19] 또한 염증반응 동안 각질세포 상에서 MHC class Ⅱ 분자가 유도되어 초항원 존재하에 T 세포를 활성화시키며 이것은 더욱 염증반응과 사이토카인 분비를 촉진한다.[20] 황색포도구균의 외독소는 이러한 초항원성 이외에 통상적인 알레르겐으로서도 작용하여 특이 IgE 생산을 자극하기도 한다.

환자군에서 황색포도구균 배양 양성군과 음성군간의 SCORAD 점수를 비교한 결과 유의한 차이를 보이지 않았다. 그러나 아토피피부염 환자군을 외독소 생산과 관련된 유전자 검출 여부에 따라 두 군으로 나누었을 때에는 SCORAD 점수가 유의하게 차이를 나타내었다. 즉 외독소를 생산하는 황색포도구균이 피부에서 배양되었을 때 그렇지 않은 군에 비해 아토피피부염의 증상이 더 심하게 나타난 것이다. 본 연구 결과로 볼 때 아토피피부염에서 황색포도구균의 존재 자체보다는 외독소를 생산하는 황색포도구균의 존재가 증상 악화와 연관이 있는 것으로 보인다. 그러나 이들 외독소들의 작용기전에 대해서는 일반적인 제1형 과민반응기전을 통한 것인지 초항원 작용을 통한 것인지는 본 연구를 통해 직접적으로 알 수는 없었다. 향후 좀 더 연구를 진행시켜 각각의 외독소에 대한 혈청내 특이 IgE를 측정하고, 초항원이 결합할 수 있는 특정 Vβ region을 포함하고 있는 T 세포 수용체를 지닌 T 세포들의 피부 침착이 크게 증가되어 있는 것을 확인하는 심층적인 연구가 요구된다. 일부 보고에 의하면[21] T 세포가 결여되어 있는, 누드생쥐(nude mouse)에서는 황색포도구균의 외독소의 하나인 *seb*를 피부에 도포하여도 염증반응이 잘 일어나지 않았고, *seb*가 초항원 기전을 통하여 결합하는, V_{β} 8+ T 세포가 결핍되어 있는, SJL/J 생쥐에서는 염증반응이 훨씬 약하였다고 한다. 이로 미루어 볼 때 외독소에 대한 제1형 과민반응보다는 초항원 작용을 통한 염증반응이 아토피피부염의 증상에 더 많은 영향을 끼칠 가능성이 있다. 또한 모든 아토피피부염 병변부위에서 황색포도구균이 배양되는 것은 아니므로 황색포도구균의 외독소는 아토피피부염의 발생요인이라기보다는 악화요인의 하나로 생각된다.

한편 본 연구에서 대조군에 비해 환자군의 피부에서 황색포도구균의 배양률이 유의하게 높았는데 그 이유로는 다음과 같은 점을 들 수 있겠다. 첫째, 아토피피부염에서 가려움증으로 인해 피부를 긁게 되고, 이로 인하여 피부 장벽이 파괴되고 염증성 사이토카인이 분비되고, 황색포도구균을 유착시키는 세포외 기질 물질의 발현이 증가되어 아토피피부염 병변에서 황색포도구균의 부착력이 증가하기 때문이다.[22] 둘째, 아토피피부염 병변에 자연 면역반응이 감소되어 있다.[23] 대조군에 비해 아토피피부염 병변에 황색포도구균의 집락이 수백 내지 수천 배 많은데 이러한 현상을 황색포도구균의 아토피피부염 병변에 대한 결합력의 증가로만 설명하기에는 부족하며 아마도 이러한 현상은 아토피피부염 병변내에 세균의 성장을 제한하는 자연 면역반응의 부족이 원인일 수 있겠다. 한 가지 예로, 아토피피부염과 마찬가지로 피부 방어벽이 무너진 건선 환자에서는 약 6.7% 정도의 균 감염이 보고되지만 아토피피부염 환자에서는 약 30% 정도의 균 감염이 보고되었으며[24] 이는 건선 환자에서는 피부의 항균 펩타이드 생산이 증가되어 있는 소견과 연관이 있다.[25] 피부에는 β-defensin과 cathelicidin(LL-37)이라는 두 종류의 항균 펩타이드가 있다. 이 펩타이드의 작용기전은 미생물의 세포막을 파괴하는 역할을 한다. Human-β-defensin(HBD-1)은 항상 표현되지만, HBD-2와 LL-37 등은 피부손상이나 염증이 발생한 후 표현된다. 건선 환자의 피부에는 LL-37과 HBD-2가 충분히 발현되지만 아토피피부염 환자의 피부에서는 감소되어 있고, LL-37이 단독으로 존재할 때보다 HBD-2와 함께 존재할 때, 항균력이 증가되어 황색포도구균을 더욱 효과적으로 사멸시킬 수 있었다.[23] 이 연구 결과는 아토피피부염 환자의 피

부에 황색포도구균의 집락이 지속되거나 감염이 잘 발생하는 이유로 항균 펩타이드의 결핍을 제시하고 있다.

본 연구에서는 외독소 중에서 *sea*가 가장 높은 빈도로 검출되었고 *seb*는 전혀 검출되지 않았다. 이는, 40명의 아토피피부염 환자 중 8명에서 *seb*가 검출되었던 Leung 등[3]의 연구, 또 아토피피부염 환자 혈청에서 *seb*에 대한 특이항체가 정상대조군에 비해 높았던 국내의 한 연구[26]와 차이를 보였다. 이런 차이가 조사 시기, 주거환경, 사회경제적환경에 따른 표재성 황색포도구균 균주의 차이에 기인하는 것인지 확인하려면 좀 더 많은 증례를 통한 추가적인 연구가 필요하겠다. 또한 아토피피부염 환자군 중 MRSA(methicillin resistant *S. aureus*)가 3명에게서 배양되었는데 그 중 2명은 검사하기 1주일 전까지 항생제를 복용하였었고, 나머지 1명은 최근 항생제 복용 경력이 없었다. 그러나 이 역시 증례 수가 적어 어떤 의미를 부여하기는 어려웠다.

본 연구를 진행하는데 있어 어려웠던 점은 병원 방문 전 1주일 동안 외용제를 포함하여 항생제나 스테로이드 제제를 사용하지 않았던 아토피피부염 환자를 찾기가 쉽지 않았다는 점이다. 아토피피부염 환자들은 본원에 내원하기 1주일 이내에 항생제나 스테로이드 제제를 사용한 예가 많았다.

본 연구의 제한점은 아토피피부염에서 황색포도구균의 외독소의 존재가 증상을 악화시킨다는 것은 보여주었지만, 그것이 주로 초항원에 의한 면역활성화 기전에 의한 것인지 초항원에 대한 제1형 과민반응에 의한 것인지를 규명하지는 못하였다. 추후 아토피피부염의 환부에, 특정 V_β 부위를 포함하는 T 세포 수용체를 가지고 있는, T 세포들이 많이 침착되어 있는 것을 확인함으로써 초항원 기전이 아토피피부염 증상 악화에 중요한 역할을 한다는 점을 확인하는 추가적인 연구가 필요하겠다.

요 약

목 적 : 아토피피부염의 병인에 있어서 황색포도구균의 역할에 대하여 많은 관심이 있어 왔으며, 특히 초항원성을 지닌 외독소에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있다. 기존의 연구들은 아토피피부염 환자의 혈청에서 황색포도구균이 생산하는 외독소에 대한 혈청내 특이 항체를 규명한 것이 대부분이다. 본 연구에서는 아토피피부염의 실제 표적장기인 피부를 직접 검사하여 황색포도구균의 존재를 증명하고 이들이 생산하는 외독소를 분석하여 아토피피부염과의 연관성을 보고자 하였다.

방 법 : 한림대학교의료원 강동성심병원 소아과에 아토피피부염을 주소로 내원한 소아 32명(평균연령 4.6세, 범위 0.2-15.5세)과 아토피피부염이 없는 건강한 소아 20명(평균연령 4.7세, 범위 3.0-6.5세)을 정상대조군으로 선정하여 조사하였다. 아토피피부염 중증도를 SCORAD 점수로 측정하였다. 아토피피부염 환자의 환부와 정상 소아의 피부에서 검체를 채취하고 배양하여 황색포도구균을 동정하고 PCR 방법을 통해 이들의 외독소 유형을 조사하였다.

결 과 : 환자군과 대조군은 각각 32명, 20명이었고, 두 군 간에 진단시 나이, 성별의 차이는 없었다. 32명의 아토피피부염 환자 중 56%인 18명의 환부에서 황색포도구균이 검출되었으며, 31%인 10명에서 외독소 유형이 확인되었다. 외독소 유형별로는 *sea* 4명, *eta* 3명, *sea*+*tst*-1+MRSA 1명, *sea*+*see* 2명이었다. 정상대조군 20명의 피부에서는 단 1명(5%)에서 황색포도구균이 배양되었으며, sea가 검출되었다. 환자군과 정상대조군을 비교할 때 황색포도구균 배양 양성률(P<0.001)과 외독소 유전자 검출률(P<0.05)이 모두 아토피피부염군에서 의미있게 높았다. 환자군에서 황색포도구균이 배양된 군과 배양되지 않은 군의 SCORAD 점수는 각각 44±14.2, 38±17.1

로서 그 차이가 통계적인 의미는 없었다.(P=0.304) 아토피피부염 환자를 황색포도구균의 외독소 유무에 따라 분류하였을 때, SCORAD 점수는 각각 49±11.2, 38±16.2 로서 의미있는 차이를 보였다.(P<0.05) 또, 외독소 유무에 따라 분류하였을 때 SCORAD 점수 중 특히 피부 건조도에 차이에 있었으며(P<0.05), 태선화(P=0.07), 줄까짐(excoriation)(P=0.06) 등은 통계적 유의성은 없었지만 외독소 유전자가 검출된 군에서 증가하는 경향을 보였다. 아토피피부염의 환부와 비환부 부위의 비교에서 환부는 황색포도구균 배양 양성률이 56%, 비환부 부위의 양성률은 20%로 환부 부위에서 황색포도구균 배양률이 의미있게 높았다.(P<0.05)

결 론 : 아토피피부염 환자의 환부에서 정상대조군에 비해 황색포도구균 배양률이 높았으며 아토피피부염 군에서 황색포도구균의 외독소 유전자가 검출된 군이 검출되지 않은 군에 비해 아토피피부염 증상이 더 심하였다. 황색포도구균이 생산하는 외독소가 아토피피부염의 증상악화와 관련이 있는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1) Leung DYM, Bieber T. Atopic dermatitis. Lancet 2003;361:151-60.
2) Leyden JJ, Marples RR, Kligman AM. Staphylococcus aureus in the lesions of atopic dermatitis. Br J Dermatol 1974;90:525-30.
3) Leung DYM, Harbeck R, Bina P, Reiser RF, Yang E, Norris DA et al. Presence of IgE antibodies to staphylococcal exotoxins on the skin of patients with atopic dermatitis, evidence for a new group of allergens. J Clin Invest 1993;92:1374-80.
4) Hanifin JM, Rogge JL. Staphylococcal infections in patients with atopic dermatitis. Arch Dermatol 1977;113:1383-6.
5) Higaki S, Norohashi M, Yamagishi T, Hasegawa Y. Comparative study of staphylococci from the skin of atopic dermatitis patients and from healthy subjects. Int J Dermatol 1999;38:265-9.
6) Iandolo JJ. Genetic analysis of extracellular toxins of Staphylococcus aureus. Annu Rev Microbiol 1989;43:375-402.
7) Hanifin J, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. Acta Derma Venereol 1980; 92:44-7.
8) Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for Staphylococcus aureus enterotoxins, exfoliative toxins, toxic shock syndrome toxin 1, and methicillin resistance. J Cin Microbiol 2000;38: 1032-5.
9) European Task Force on Atopic Dermatitis. Severity scoring of atopic dermatitis : the SCORAD index. Dermatology 1993;186:23-31.
10) Akids CA, Akids M, Trautman A, Blaser K. Immune regulation in atopic dermatitis. Curr Opin Immunol 2000;12:641-6.
11) Sugiura H, Umemoto N, Deguchi H, Murata Y, Tanaka K, Sawai T et al. Prevalence of childhood and adolescent atopic dermatitis in a Japanese population : comparison with the disease frequency examined 20 years ago. Acta Derm Venereol 1998;78:293-4.
12) Lever R, Hadley K, Downey D, Mackie R. Staphylococcal colonization in atopic dermatitis and the effect of topical mupirocin therapy. Br J Dermatol 1988;119:189-98.
13) Nilsson EJ, Hennings CG, Magnusson J. Topical corticosteroids and Staphylococcus aureus in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1992;27:29-34.
14) Nomura I, Tanaka K, Tomita H, Katsunuma T, Ohya Y, Ikeda N et al. Evaluation of the staphylococcal exotoxins and specific IgE in childhood atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol 1999;104:441-6.
15) Tokura Y, Furukawa F, Wakita H, Yagi H, Ushijima T, Takikawa M. T-cell proliferation to superantigen-releasing Staphylococcus aureus by MHC class II-bearing keratinocytes under protection from bacterial cytolysin. J Invest Dermatol 1997;108:488-94.
16) Campbell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon-gamma(IFN-ɣ) and

IL-4 in response to Staphylococcus aureus and staphylococcal superantigen in childhood atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 1997;107: 392-7.
17) Higaki Y, Hauser C, Rillet A, Saurat JH. Increased in vitro cell-mediated immune response to staphylococcal antigens in atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 1986;15: 1204-9.
18) Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition : three(or more) steps to specificity and diversity. Cell 1991;67:1033-6.
19) Leung DYM, Cotrans RS, Pober JS. Expression of an endothelial leukocyte adhesion molecule(ELAM-1) in elicited late phase allergic skin reaction. J Clin Invest 1991;87: 1805-10.
20) Strange P, Skov L, Baadsgaard O. Interferon gamma-treated keratinocytes activate T cells in the presence of superantigens : involvement of major histocompatibility complex II molecules. J Invest Dermatol 1994;102:150-4.
21) Saloga J, Leung DYM, Reardon C, Giorno RC, Born W, Gelfand EW. Cutaneous exposure to the superantigen staphylococcal enterotoxin B elicits a T-cell-dependent inflammatory response. J Invest Dermatol 1996; 106:982-8.
22) Leung DYM, Sampson HA. Pediatric Allergy. St. Louis : Mosby, 2003:565-6.
23) Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I, Boguniewicz M, Ganz T et al. Endogenous antimicrobacterial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Eng J Med 2002;347: 1151-60.
24) Christophers E, Henseler T. Contrasting disease patterns in psoriasis and atopic dermatitis. Arch Dermatol Res 1987;279 Suppl: 48-51.
25) Fulton C, Anderson GM, Zasloff M, Bull R, Quinn AG. Expression of natural peptide antibiotics in human skin. Lancet 1997;350: 1750-1.
26) Sohn MH, Kim CH, Kim WK, Jang GC, Lee KE, Kim KE, et al. Specific antibodies to staphylococcal enterotoxin B in children with atopic dermatitis. Pediatr Allergy Respir Dis (Korea) 2001;11:122-9.