

## 베체트병환자에서 회상항원에 대한 피부 자연과민반응의 연구

제명대학교 의과대학 피부과학교실 및 의과학연구소

김병천 · 이규석 · 송준영

### Study of Delayed Cutaneous Hypersensitivity Reactions to the Recall Antigens in Patients with Behcet's Disease

Byung Chun Kim, M.D., Kyu Suk Lee, M.D. and Joon Young Song, M.D.

*Department of Dermatology, Keimyung University  
School of Medicine and Institute for Medical Science, Taegu, Korea*

To assess cell-mediated immunity of patients with Behcet's disease, many studies have been performed by in vitro method. However, there is a little known about cell-mediated immunity of patients with Behcet's disease by in vivo method. Thus, we investigated delayed cutaneous hypersensitivity using Multitest CMI, which is a disposable applicator preloaded with 7 recall antigens, in 82 cases including 62 cases of Behcet's disease and 20 cases of control. Sixty two patients with Behcet's disease were classified into 3 types: complete, incomplete and suspected type according to the revised Shimizu method.

The results were obtained as follows:

- 1) Sum of average diameter of positive antigens was  $6.71 \pm 1.10$  mm in complete type of Behcet's disease,  $12.59 \pm 3.48$  mm in incomplete type,  $7.0 \pm 2.0$  mm in suspected type,  $11.13 \pm 3.36$  in total of Behcet's disease and  $20.38 \pm 6.06$  mm in control. There was statistically significant difference between Behcet's disease and control ( $p < 0.05$ ).
- 2) Number of positive antigen was  $1.71 \pm 0.51$  in complete type,  $2.29 \pm 0.89$  in incomplete type,  $3.0 \pm 1.0$  in suspected type,  $2.32 \pm 0.78$  in total of Behcet's disease and  $4.01 \pm 1.51$  in control. There was statistically significant difference between Behcet's disease and control ( $p < 0.05$ ).
- 3) The rate of hyponergy in Behcet's disease and control was 32.2% and 0%, respectively. The rate of anergy in Behcet's disease and control was 4.8% and 0%, respectively.
- 4) Antigens acquired strongest reaction were all tuberculin in Behcet's disease

(positivity: 81%) and control (95%). Antigens acquired weakest reaction were all tetanus in Behcet's disease (7%) and control (10%). Unexpectedly, the positivity of streptococcus suggested as one of etiologic agents in Behcet's disease was 10% in Behcet's disease and 56% in control.

Taken altogether, our study revealed cell-mediated immunity of Behcet's disease measured by multitest CMI was decreased and it is suggested that decreased cell-mediated immunity in Behcet's disease is related, at least in part, to the disease severity and involved in the pathogenesis of this disease.

**Key Words:** Behcet's disease, Delayed cutaneous hypersensitivity

## 서 론

베체트병 (Behcet's disease)은 구강 및 외음부 궤양, 안 중상과 피부병변을 특징으로 하는 만성 염증성의 복합적 전신질환으로서 (Shimizu *et al*, 1979; Jorizzo, 1986; Arbesfeld & Kurban, 1988; O'Duffy, 1989) 1937년 터키인 Huluci Behcet (Behcet, 1937)에 의해 처음 기술되었으며 자리적으로 독특한 발생분포를 보여 지중해 연안국가와 동아시아에서 발생빈도가 높은 것으로 알려져 있으며 국내에서도 1970년 이후부터 발생이 증가하는 경향을 보이고 있다. 이 질환의 원인과 병인론으로는 바이러스 (Dilsen *et al*, 1979), 바테리아 (Shimizu *et al*, 1974), 중금속 중독 (Ishikawa *et al*, 1979) 및 자가면역질환 등이 제시된 바 있으나 아직까지 규명되지 않은 상태이며 근래 가장 유력시되고 있는 가설은 면역학적 이상에 의한 자가면역설이며 그 중 세포성 매개면역과 관련된 연구가 활발히 이루어지고 있다. 즉 베체트병환자에서 말초 혈액 T 림프구의 감소 (Amhed, 1982), 보조 T 림프구의 감소 (Lim *et al*, 1983; 이봉기 외, 1988), 억제 T 림프구의 활성저하 및 자가 혼합 림프구반응의 결합 (Sakane *et al*, 1982), phytohemagglutinin (PHA)에 대한 T 림프구 반응의 감소 (Amhed, 1982), 자연 살세포 기능 및 항체의 존성 세포독성기능의

감소 (이봉기 외, 1988) 등이 관찰되었다. 그리고 바이러스나 세균 등의 알려지지 않은 항원이 이 병을 활성화시키는 역할을 할 가능성이 제기되었으며 (Kaneko *et al*, 1978; Mizushima *et al*, 1988) 실제 베체트병환자에서 충치나 편도선염 등의 만성적 감염력이 있는 경우가 흔하며 치과처치나 연쇄상구균 항원의 피하 주사로 인한 지연성 과민반응으로 병이 악화될 수 있다는 보고 (Mizushima *et al*, 1988)도 있다.

저자들은 베체트병환자에서 외래에서 쉽게 사용할 수 있으며 표준화된 7종의 항원을 한 세트내에 집약시켜 안정하고 편리한 Multitest CMI 키트를 사용하여 세포성 매개면역의 상태를 알아보고 정상 대조군과의 비교를 통해 세균성 항원이 본 질환의 병인이나 악화에 연관이 있는지 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

1994년 1월부터 1997년 6월까지 계명대학 동산의료원 피부과에 내원한 베체트병환자 중 1987년에 개정된 Shimizu분류 (Shimizu *et al*, 1974; Wechsler *et al*, 1991)에 따라 완전형 (complete type), 불완전형 (incomplete type) 및 용의형 (suspected type)

등으로 구분된 62명과 정상 대조군으로는 베체트병의 과거력이나 가족력이 없는 건강한 의과대학생 및 병원직원 20명을 대상으로 하였는데, 이들은 검사이전 최소 1주 동안은 약제의 투여병력이 없었다. 각군에 따른 연령 분포 및 성별, 대상자 수는 Table 1과 같다.

## 2. 연구방법

### 1) 대상환자의 분류

베체트병환자를 개정된 Shimizu의 분류에 의해 4가지 주증상인 구강 궤양, 외음부 궤양, 안증상 (포도막염, 홍채모양체염 등) 그리고 피부병변 (결절홍반양 발진, 혈전 정맥염, 여드름양 발진 등) 모두 있는 경우를 완전형, 3가지 주증상, 안증상과 다른 하나의 주증상, 2가지 주증상과 관절증상, 위장관 병변, 부고환염, 혈관병변, 또는 중추신경계 침범 등의 부증상 중 2가지, 또는 안증상과 2가지 부증상을 가진 경우를 불완전형, 2가지 주증상을 가진 용의형, 그리고 1가지의 주증상만을 보인 가능형 (possible type)으로 분류하고 이중 가능형은 대상에서 제외하였다.

### 2) 회상항원에 대한 피부 지연과민반응 검사

Guinea pig를 이용하여 화학적, 생물학적으로 표준화 시킨 7종의 항원과 70% w/v glycerine negative control을 동시에 피내에 주입할 수 있는 Multitest CMI (Pasteur Merieux, France) 키트를 사용하였으며 각 항원의 구성과 용량은 Table 2와 같다.

피검부위는 대상자의 왼쪽 전박부에 시행하였으며, 검사하기 전 피검부위를 70% 알코올로 닦아낸 후, 각 항원이 피내에 충분히 침투될 수 있도록 피부면을 팽팽히 유지시켜 5초동안 압박을 가하면서 전후, 좌우로 흔들어 준 후 2-3분 있다가 멀균된 솜으로 각 항원의 과분액을 닦았다.

반응판독은 검사 시행후 48시간이 지나서

항원 주입부에 형성된 경결의 장축과 단축의 직경을 측정하여 그 평균치를 구하여 그 득점치가 2 mm이상일 때 양성으로 판정하였다. 또 개인당 양성반응을 보인 항원의 득점치 합계를 총 득점치라 하였으며 모든 항원에 음성반응을 보인 경우를 anergy라 판독하였고, 2개 이하의 항원에 양성반응을 보이거나 양성반응의 총 득점치가 남자에서 10 mm, 여자에서 5 mm 이하인 경우를 hyponergy라 판독하였다.

## 결 과

### 1. 총 득점치와 양성 항원수

#### 1) 양성 반응의 총 득점치

양성 반응의 총 득점치는 베체트병 중 완전형이 평균  $6.71 \pm 1.10$ , 불완전형이  $12.59 \pm 3.48$ , 용의형이  $7.0 \pm 2.0$ 이었으며 베체트병 전체에서는  $11.13 \pm 3.36$ 이었다. 이를 모든군의 수치는 정상 대조군의 평균  $20.38 \pm 6.06$ 에 비해 통계학적으로 유의성 있게 낮았다 ( $p < 0.01$  or  $p < 0.05$ ) (Table 3).

#### 2) 양성 항원수

양성반응 항원수는 베체트병 완전형이  $1.71 \pm 0.51$ , 불완전형이  $2.29 \pm 0.89$ , 용의형이  $3.0 \pm 1.0$ , 베체트병 전체군이  $2.32 \pm 0.78$ 로 이를 모든군에서 정상 대조군의  $4.01 \pm 1.51$ 에 비해 유의성 있게 적었다 ( $p < 0.05$ ). 남녀간의 양성 항원수는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 4).

### 2. Anergy 및 Hyponergy발생율

1) Anergy발생율은 베체트병 완전형에서 2명 (14.3%), 불완전형에서 1명 (2.9%)이었고, 용의형과 정상대조군에서는 발생하지 않았으며 베체트병 전체에서는 4.8%이었다.

2) Hyponergy 발생율은 완전형에서 6명 (42.8%), 불완전형 10명 (29.4%), 용의형 4명 (28.6%)로 완전형에서 가장 높았으며 베체트병 전체적으로는 32.2%였다. 정상대조군에서는 발생이 없었다 (Table 5).

### 3. 각 항원별 양성반응율과 평균 득점치

가장 높은 양성율을 보인 항원은 베체트병과 정상 대조군 모두에서 tuberculin항원으로 각각 81%, 95%의 양성율을 보였고 평균 득점치도 각각 6.5 mm, 10.1 mm로 tuberculin 항원이 가장 높았다. 가장 낮은 양성율을 보

인 항원은 베체트병과 정상 대조군 모두에서 tetanus항원으로 각각 7%, 10%의 낮은 양성율을 보였고, 평균 득점치도 각각 2.0 mm, 2.0mm로 tetanus항원이 가장 낮았다. Streptococcus항원에 대한 반응은 베체트병에서는 10%로 정상대조군의 56%에 비해 그 양성율이 현저하게 낮았다 (Table 6).

### 4. 위양성 반응율

70% w/v glycerine에 대한 위양성 반응율은 전체 82명중 2명 (대조군 1명, 베체트병 1명)으로 2.4%였다.

Table 1. Age and sex distribution of subjects

| Group               | Age Range(average) | Duration | Number of Cases |        |       |
|---------------------|--------------------|----------|-----------------|--------|-------|
|                     |                    |          | Male            | Female | Total |
| Behcet's Disease(C) | 22-59 (41.0)years  | 2.6years | 6               | 8      | 14    |
| (I)                 | 18-50 (33.9)years  | 1.4years | 10              | 24     | 34    |
| (S)                 | 30-63 (39.4)years  | 1.9years | 6               | 8      | 14    |
| (T)                 | 18-63 (37.2)years  | 1.7years | 22              | 40     | 62    |
| Control             | 21-48 (28.6)years  |          | 10              | 10     | 20    |

C: Complete    I: Incomplete    S: Suspected    T: Total

Table 2. Multitest CMI battery

|  |                             |
|--|-----------------------------|
| 1. Tetanus antigen                     | 550,000 Merieux Units /ml   |
| 2. Diphtheria antigen                  | 1,100,000 Merieux Units /ml |
| 3. Streptococcus antigen (group C)     | 2,000 Merieux Units /ml     |
| 4. Tuberculin antigen                  | 30,000 I. U. /ml            |
| 5. Glycerine control solution          | 70% Weight /Volume          |
| 6. Candida albicans antigen            | 2,000 Merieux Units /ml     |
| 7. Trichophyton mentagrophytes antigen | 150 Merieux Units /ml       |
| 8. Proteus mirabilis antigen           | 150 Merieux Units /ml       |

Table 3. Sum of average diameter of positive antigens

| Group                |             |
|----------------------|-------------|
| Behcet's Disease (C) | 6.71±1.10** |
| (I)                  | 12.59±3.48* |
| (S)                  | 7.0 ±2.0**  |
| (T)                  | 11.13±3.36* |
| Control              | 20.38±6.06  |

\* Stastistically significant than control( $p<0.05$ ),

\*\* Stastistically significant than control( $p<0.01$ )

Table 4. Number of positive antigens

| Group                | Male      | Female    | Total      |
|----------------------|-----------|-----------|------------|
| Behcet's Disease (C) | 1.67±0.56 | 1.75±0.44 | 1.71±0.51* |
| (I)                  | 2.20±0.44 | 2.34±1.32 | 2.29±0.89* |
| (S)                  | 3.67±0.75 | 2.50±0.63 | 3.0±1.0*   |
| (T)                  | 2.45±0.75 | 2.25±0.79 | 2.32±0.78* |
| Control              | 4.35±0.86 | 3.65±2.15 | 4.01±1.51  |

\* Stastistically significant than control( $p<0.05$ )

Table 5. Rate of anergy and hyponergy

| Group (No)               | Anergy(%) | Hyponergy(%) |
|--------------------------|-----------|--------------|
| Behcet's Disease (C: 14) | 2(14.3%)  | 6(42.8%)     |
| (I: 34)                  | 1(2.9%)   | 10(29.4%)    |
| (S: 14)                  | 0         | 4(28.6%)     |
| (T: 62)                  | 3(4.8%)   | 20(32.2%)    |
| Control                  | 0         | 0            |

Anergy: negative response to any antigens

Hyponergy: 1) positive response to only one or two antigens

2) induration scores less than 10mm in male or 5mm in female

Table 6. Positivity and average score of different antigens

| Antigen       | Group | Behcet's Disease<br>(% /mm) | Control<br>(% /mm) |
|---------------|-------|-----------------------------|--------------------|
| Tetanus       |       | 7 / 2.0                     | 10 / 2.0           |
| Diphtheria    |       | 58 / 4.1                    | 75 / 5.3           |
| Streptococcus |       | 10 / 3.7                    | 56 / 3.2           |
| Tuberculin    |       | 81 / 6.5                    | 95 / 10.1          |
| Candida       |       | 39 / 2.3                    | 64 / 5.7           |
| Trichophyton  |       | 10 / 2.3                    | 16 / 3.2           |
| Proteus       |       | 11 / 3.3                    | 40 / 3.3           |

## 고 칠

베체트병은 재발성 구강 및 외음부 궤양과 포도막염과 같은 안질환을 특징으로 하며 이 외에도 피부병변, 관절염, 혈관병변 및 중추 신경계의 증상을 보이는 증후군으로 (Jorizzo, 1986) 조직학적으로는 병변내 정맥 및 모세혈관을 침범하는 혈관염과 비특이성 염증세포의 침윤을 볼 수 있다 (Lever & Schaumberg-Lever, 1990). 본 질환은 지리적으로 독특한 발생분포를 보여 자중해연안 및 동아시아에 많은 발현빈도를 보이며 국내에서도 1970년이후 점차 그 빈도가 증가하고 있는 실정이다 (조무연 외, 1988). 남녀비는 대개 남자가 여자보다 2배 정도 많은 것으로 알려져 있으나 (Jorizzo, 1992) 보고자에 따라 차이가 있으며, 국내에서는 조 등(1988)이 1:1.64, 임 등(1980)이 1:1.6, 이 등(1995)이 1:2.4로 보고했고 본 연구에서도 1:1.82로 여자의 비율이 높았다.

베체트병의 원인 및 발병기전은 아직 확실히 알려져 있지 않으나 바이러스설 (Hooks, 1978; Dilsen *et al*, 1979), 연쇄상구균 항원에 대한 알레르기설 (Shimizu *et al*, 1974; Kaneko *et al*, 1978), 유기인체나 살충제에 의한 중금속 중독설 (Ishikawa *et al*, 1979), 유전학적 관련설 (Lechner *et al*, 1982) 및 면역학적 기전에 의한 발병설 (Jorizzo *et al*, 1984) 등이 있다. 근래 가장 유력시되고 있는 가설은 면역학적 이상에 의한 자가면역설이며 그 중 세포매개면역과 관련된 연구가 활발히 이루어지고 있다. 즉 베체트병환자에서 말초혈액 T 림프구의 감소 (Amhed, 1982), 보조 T 림프구의 감소 (Lim *et al*, 1983; 이봉기 외, 1988), 억제 T 림프구의 활성저하 및 자가 혼합 림프구반응의 결함 (Sakane *et al*, 1982), phytohemagglutinin (PHA)에 대한 T 림프구 반응의 감소 (Amhed, 1982),

자연 살세포 기능 및 항체의존성 세포독성기능의 감소 (이봉기외, 1988) 등이 관찰되었다. 그러나 이들 연구는 모두 *in vitro* 검사법을 이용한 연구이며 *in vivo* 검사법을 통한 연구결과는 아직 많이 알려져 있지 않다. 오래전부터 세포매개 면역능을 측정하는 *in vivo* 검사법으로는 DNCB에 의한 일차적 피부 지연과민반응 측정법과 회상 항원을 이용한 이차적 피부 지연면역반응 측정법이 있으며, 이중 회상 항원을 이용한 측정법이 많이 사용되어 왔는데 근래에 감작된 guinea pig을 이용하여 화학적, 생물학적으로 표준화된 7종의 항원들을 한 세트내에 집약시킨 편리하고 안전한 Multitest CMI 키트가 개발되어 임상에서 흔히 사용되고 있으며 국내에서도 여러 저자들의 보고가 있다 (왕한영 외, 1986; 노양수 외, 1988). 그리고 세균 등의 알려지지 않은 항원이 이 병을 활성화시키는 역할을 할 가능성이 제기되었으며 (Kaneko *et al*, 1978; Mizushima *et al*, 1988) 실제 베체트병환자에서 충치나 편도선염 등의 만성적 감염력이 있는 경우가 흔하며 치과치료나 연쇄상구균 항원의 피하 주사로 인한 지연성 면역반응으로 병이 악화될 수 있다는 보고 (Mizushima *et al*, 1988)도 있다. 본 연구에서는 베체트병환자의 발생기전에 있어서 세포성 매개면역학적 측면을 관찰하기 위하여 외래에서 쉽게 사용할 수 있으며, 표준화된 7종의 항원을 한 세트내에 집약시켜 안정하고 편리한 Multitest CMI 키트를 사용하여 살펴보았다.

베체트병의 분류아형에 따른 양성 항원의 평균 총 득점치는 완전형은  $6.71 \pm 1.10$ , 불완전형은  $12.59 \pm 3.48$ , 용의형은  $7.0 \pm 2.0$ 으로 이들 모두 정상 대조군의  $20.38 \pm 6.06$ 에 비해 통계학적으로 유의성있게 낮았으며 ( $p < 0.01$  or  $p < 0.05$ ), Diammadopoulos 등 (1978)은 남녀에 따라 피부 지연면역반응에 다소 차이가 있어 남자가 더 강한 반응을 보인다고 하

였으나 본 연구에서는 남녀비가 1:2.4로 높은 불완전형에서보다 남녀비가 1:1.33으로 상대적으로 낮은 완전형과 용의형에서 평균 총 득점치가 낮게 나와 성별에 의한 차이를 고려하더라도 베체트병환자에서 양성 항원의 평균 총 득점치가 정상인에 비해 낮음을 알 수 있었다. 그러나 병의 진행상태를 반영할 수 있는 Shimizu의 분류아형간에서는 불완전형보다 오히려 용의형에서 의미있게 낮은 득점치를 보여 병의 진행상태와 총 득점치는 연관성이 없었음을 알 수 있었다. 또한 양성 반응 항원의 수는 완전형은  $1.71 \pm 0.51$ , 불완전형은  $2.29 \pm 0.89$ , 용의형은  $3.0 \pm 1.0$ , 베체트병 전체는  $2.32 \pm 0.78$ 로 이들군 모두가 정상 대조군의  $4.01 \pm 1.51$ 에 비해 통계학적으로 유의하게 적었으며 ( $p < 0.05$ ), 남녀간의 차이는 베체트병에서 남자가 2.45, 여자가 2.25로 다소 남자가 높았으며 대조군에서도 남자가 4.35, 여자가 3.65로 남자가 높았으나 통계학적 유의성은 없었다.

Biron 등 (1981)은 프랑스의 건강인 380명을 조사한 연구에서 평균 총 득점치가 남자에서 10 mm, 여자에서 5 mm이하는 경고를 요하는 득점 (warning score)으로 정했는데 건강인의 10%정도가 이 범위에 속하였으며 국내에서도 노 등 (1988)이 209명의 정상인에서 약 4.3%정도가 이 범위에 속하였다고 하였다. 본 연구에서는 warning score 혹은 2개이하의 항원에만 양성을 보인 경우를 hyponegativity로 규정하였는데 정상 대조군에서는 한명도 없었으며 베체트병에서는 20명으로 약 32.2%의 발생율을 보였으며 분류아형에 따라서는 완전형에서 42.8%, 불완전형에서 29.4% 용의형에서 28.6%의 발생율을 보여 베체트병에서 대조군에 비해 통계학적으로 매우 유의하게 ( $p < 0.01$ ) hyponegativity 발생율이 높았다. 또한 모든 항원에 음성반응을 보이는 anergy는 노년층, 악성종양, 바이러스 질환, 만성 소모성질환등에서 나타날 수 있는데 노

등 (1988)은 정상인에서 1.4%의 발생율을 보고하였으나 본 조사에서는 한 명도 발생하지 않았으며, 베체트군에서는 약 4.8%의 발생율을 보였으며 분류아형에 따라서는 완전형에서 14.3%, 불완전형에서 2.9% 용의형에서 0%의 발생율을 보여 베체트병환자군에서 대조군에 비해 anergy 발생율이 높았으나 완전형을 제외하고는 통계적 유의성은 없었다.

Kniker & Anderson (1980)은 402명의 미국인과 390명의 프랑스인을 대상으로 조사하여 프랑스인은 tuberculin항원과 proteus항원에, 미국인은 tetanus항원과 diphtheria항원에 높은 반응율을 보였다고 하였으며, 이런 국민간의 차이는 국가간의 예방접종 형태와 연관이 있을 것으로 추정된다. 본 연구에서는 대조군에서 tuberculin항원 (95%)과 diphtheria항원 (75%)이, 베체트병환자군에서도 역시 tuberculin항원 (81%)과 diphtheria항원 (58%)이 높은 양성율을 보였으며 이는 국내의 다른 보고 (노양수 외, 1988)와도 일치하였으며 우리나라의 BCG접종이 잘 시행되고 있다는 것과 결핵 감염율이 아직도 비교적 높은 것으로 추측된다. Kaneko 등 (1978)은 베체트병환자가 충치나 편도선염등 대부분 연쇄상구균이 원인인 질환을 갖고 있는 경우가 많고 Namba 등 (1986)은 안침범이 있는 베체트병환자에서 혈중 연쇄상구균 항원치가 높았다고 보고하였고, 베체트병환자의 피부 및 점막병변에서 연쇄상구균이 발견되고 연쇄상구균 group D항체와 반응하였다는 보고도 있어 (Kaneko et al, 1985) 베체트병의 병인과 악화요인으로 연쇄상구균의 가능성이 많이 제기되고 있다. 국내에서의 연쇄상구균에 대한 항원양성율은 정상인에서는 노 등 (1988)이 43.1%로 보고하였으며 본 연구에서도 정상대조군은 56%로 나타났으나 베체트병환자군에서는 예상과는 달리 62명중 6명 (10%)에서 평균 3.7 mm 크기로 그 양성율이 아주 낮게 나왔다. 이는 연쇄상구균 백신

혹은 여러종류의 연쇄상구균 항원을 피내주사한 결과 베체트병환자에서 보다 강하고 많은 양성을 보였다는 다른 연구자의 보고 (Kaneko *et al*, 1978; The Behcet's disease research committee of Japan, 1989; Yoshikawa *et al*, 1990)와는 차이가 있었다. 최근에는 베체트병환자의 구강점막에서 녹색 연쇄구균의 일종인 *S. sanguis*가 많이 검출되어 연쇄상구균중 특히 *S. sanguis*가 베체트병의 원인과 연관이 있을 것으로 추정되어 이에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있는데 (Isogai *et al*, 1990; Yoshikawa *et al*, 1996), 본 연구에서 사용한 Multitest CMI 키트에는 여러종류의 연쇄상구균 항원을 포함하지 않고 혈청형증 C군 연쇄상구균 항원만 함유하고 있어 항원의 비 다양성과 이로 인한 낮은 민감도로 인하여 이러한 차이가 발생할 것으로 생각할 수 있다. 그러나 Yoshikawa등 (1990)은 연쇄상구균의 항원은 주로 세포벽의 성분과 연관이 있으며 다른 혈청형간 상호반응이 있다고 보고하여, 이러한 연구결과의 차이는 항원의 비 다양성외에도 민족 및 지역간의 차이때문이라 생각되며 향후 이에 대한 국내의 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다. 그리고 연쇄상구균에 양성반응을 보인 6명중 7mm로 비교적 강한 양성반응을 보인 1명의 환자에서만 베체트병의 증상이 검사후 심해졌으며 당시 혈중 항 용혈소 O항체가 정상보다 증가되어있어 이 환자에서는 연쇄상구균이 병인과 악화인자로 작용할 것으로 추정되나 본 연구에서 연쇄상구균 항원에 양성반응을 보인 환자수가 적어 앞으로 표본수를 많이 늘려 조사해보면 좀 더 확실한 관계를 알 수 있을 것으로 사료된다.

## 요 약

베체트병의 원인 및 발병기전은 아직 확실히 알려져 있지 않으나 근래 가장 유력시되

고 있는 가설은 면역학적 이상에 의한 자가 면역설이며 그중 세포매개면역과 관련된 연구가 활발히 이루어지고 있다. 그러나 이들 연구는 모두 *in vitro* 검사법을 이용한 연구이며 *in vivo* 검사법을 통한 연구는 아직 잘 알려져 있지 않다. 이에 저자들은 베체트병환자의 발생기전에 있어서 세포성 매개면역학적 측면을 관찰하기 위하여 외래에서 쉽게 사용할 수 있으며 표준화된 7종의 항원을 한 세트내에 집약시켜 안정하고 편리한 Multitest CMI 키트를 사용하여 1994년 1월부터 1997년 6월까지 계명대학교 동산의료원 피부과에 내원한 베체트병환자중 개정된 Shimizu의 진단기준에따라 베체트병으로 진단된 62명과 정상인 20명에 대해 피부 지연과민반응을 살펴본 결과 다음과 같은 결과를 얻었다.

양성 반응의 총 득점치는 베체트병 중 완전형이 평균  $6.71 \pm 1.10$ , 불완전형이  $12.59 \pm 3.48$ , 용의형이  $7.0 \pm 2.0$ 이였으며 베체트병 전체군은  $11.13 \pm 3.36$ 이었다. 이들 모든군의 수치는 정상 대조군의 평균  $20.38 \pm 6.06$ 에 비해 통계학적으로 유의성 있게 낮았다 ( $p < 0.01$  or  $p < 0.05$ ). 또한 양성반응 항원수도 베체트병 완전형이  $1.71 \pm 0.51$ , 불완전형이  $2.29 \pm 0.89$ , 용의형이  $3.0 \pm 1.0$ , 베체트병 전체군이  $2.32 \pm 0.78$ 로 이들 모든군에서 정상 대조군의  $4.01 \pm 1.51$ 에 비해 유의성 있게 적었다 ( $p < 0.05$ ). 남녀간의 양성반응 항원수는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다. 모든 항원에 음성반응을 보인 anergy발생율은 베체트병 완전형에서 2명 (14.3%), 불완전형에서 1명 (2.9%)이었고, 용의형과 정상 대조군에서는 발생하지 않았으며 베체트병 전체에서는 4.8%이었다. 2개 이하의 항원에 양성반응을 보이거나 양성반응의 총 득점치가 남자에서 10 mm, 여자에서 5 mm 이하인 경우를 hyponergy라 판독하였는데 hyponergy발생율은 완전형에서 6명 (42.8%), 불완전형 10명 (29.4%), 용의형 4명 (28.6%)로 완전형에서 가장 높았으며 베체트병 전체적

으로는 32.2%였다. 정상 대조군에서는 발생이 없었다.

이상의 결과로 베체트병 환자의 회상항원에 대한 피부 지연과민반응은 정상 대조군보다 약해 세포매개면역반응이 떨어져 있음을 간접적으로 알 수 있었으며 베체트병 환자의 세포매개면역반응 측정을 위해 외래에서 간단히 검사할 수 있는 방법으로 사료된다. 한가지 특기할 점은 최근 베체트병의 병인과 악화요인으로 가능성이 많이 제기되고 있는 연쇄상구균에 대한 양성반응은 정상 대조군은 56%로 나타났으나 베체트환자군에서는 오히려 62명 중 6명(10%)에서 평균 3.7 mm크기로 그 양성을 아주 낮게 나왔다. 이는 본 연구에서 사용한 Multitest CMI 키트에는 여러종류의 연쇄상구균 항원을 포함하지 않고 혈청형증 C군 연쇄상구균 항원만 함유하고 있어 항원의 비 다양성과 이로 인한 낮은 민감도 및 민족과 지역간의 차이와 연관이 있을 것으로 생각되며 향후 이에 대한 국내의 더 많은 연구가 필요하다고 생각된다.

### 참 고 문 헌

노양수, 최영자, 성호석: 정상 한국성인의 피부지연 면역반응에 관한 연구. 대한피부과학회지 1988;26:28-33.

왕한영, 최영자, 성호석: 소아 아토피 피부염에서의 혈청 Ig E 및 회상항원을 이용한 피부 지연 면역반응 검사 성적과 그 연관성. 대한피부과학회지 1986;24:225-231.

이봉기, 최인홍, 박전한, 외: 베체트 증후군(Behcet's Syndrome) 환자에 있어서 세포성면역에 관한 연구. 대한면역학회지 1988; 10:1-11.

이수근, 손숙자, 김용재, 유희준: 베체트병과 재발성 아프타 구내염에서의 pathergy 검사. 대한피부과학회지 1995;33:625-632.

임경진, 최정선, 손숙자: Behcet 증후군의 임

상적 고찰. 대한피부과학회지 1980;18:561-569.

조무연, 이승현, 방동식, 이성낙: Behcet 증후군의 역학적 고찰. 대한피부과학회지 1988; 26:320-9.

Amhed AR: Lymphocyte studies in Behcet's syndrome. *Dermatologica* 1982;164: 175-180.

Arbesfeld SJ, Kurban AK: Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:767-779.

Behcet H: Über rezidivierende, apthose, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge, und an den Genitalien. Arbesfeld SJ, Kurban AK: Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19:767-779.

Biron G, Romiantzeff M, Ajjan N, Tixier G, Serrou B: Cutaneous delayed hypersensitivity in a French reference population using the cell mediated immunity multitest device. *Ann Anesthesiol Fr* 1981; 22:270-278.

Diammadopoulos AA, Briggs JD, Hamilton DN: Cell mediated immunity and sex. *Lancet* 1978;14:101-106.

Dilsen N, Ebengi T, Konice M, et al: Type C-like particles in glomerular basement membrane in a case of Behcet's disease with amyloidosis. in Dilsen N, Konice M, Ovul C(eds): *Behcet's Disease*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, pp77-84.

Hooks JJ: Possibility of a viral etiology in recurrent aphthous ulcers and Behcet's syndrome. *J Oral Pathol* 1978;7: 366-371.

Ishikawa S, Miyata M, Fujiwara N, et al: Experimental "muco-cutaneo-entero ge-

- nital syndrome" in pedigreed miniature swine (Toxicological study), in Dilsen N, Konice M, Ovul C (eds): *Behcet's Disease*, Amsterdam, Excerpta Medica, 1979, pp53-59.
- Isogai E, Ohno S, Kokate S, et al: Chemiluminescence of neutrophils from patients with Behcet's disease and its correlation with an increased proportion of uncommon serotypes of streptococcus sanguis in the oral flora. *Arch Oral Biol* 1990;35:43-48.
- Jorizzo JL: Behcet's disease. An update based on the 1985 international conference in London. *Arch Dermatol* 1986;22: 556-558.
- Jorizzo JL: Behcet's disease. in Moschella SL, Hurley HJ (eds): *Dermatology*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1992, pp587-588.
- Jorizzo JL, Hudson RT, Schmalsteg PC, et al: Behcet's syndrome. immune regulation, circulating immune complexes, neutrophil migration and colchicine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:205-231.
- Kaneko F, Kaneda T, Ohnishi O, et al: Behcet's syndrome and infection allergy. (I) Detection of chronic infectious foci and immune responses to bacterial vaccines *in vivo* and *in vitro*. *Jpn J Allergol* 1978;27:440-447.
- Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y: Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-312.
- Kniker WT, Anderson CT: Measurement of delayed cutaneous hypersensitivity in healthy adults by the multitest system. *Allergol Clin Immunol* 1980;8:267-272.
- Lechner T, Welsh KI, Bachelor IR: The relationship of HLA-B and DR phenotype to Behcet's syndrome. Recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982;47:581-585.
- Lever WF, Schaumberg-Lever G: *Histopathology of the Skin*. 7th ed. Philadelphia, JB Lippincott Co, 1990, pp213-214.
- Lim SD, Haw CR, Kim NI, et al: Abnormalities of T cell subsets in Behcet's syndrome. *Arch Dermatol* 1983;119:307-310.
- Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S: Induction of Behcet's disease symptoms after dental treatment and streptococcal antigen skin test. *J Rheumatol* 1988;15:1029-1030.
- Namba K, Ueno T, Okita M: Behcet's disease and streptococcal infection. *Jpn J Ophthalmol* 1986;30:385-401.
- O'Duffy JD: Behcet's disease, in Kelly WN (eds): *Textbook of Rheumatology*, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders Co, 1989, pp1209-1214.
- Shimizu T, Ehrlich GE, Hayashi K: Behcet's disease. *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8:223-260.
- Shimizu T, Inaba G, Hashimoto T: Diagnostic criteria and their problems of Behcet's disease. *Intern Med* 1974;33: 278-283.
- Sakane T, Kotani H, Takada S, et al: Functional aberration of T cell subsets in patients with Behcet's disease. *Arthritis Rheum* 1982;25:1343-1351.

The Behcet's Disease Research Committee of Japan: Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease- a multicenter study. *J Rheumatol* 1989;16:506-511.

Wechsler B, Davatchi F, Mizushima Y, et al: Evaluation of diagnostic ("classification") criteria in Behcet's disease, in O'Duffy JD, Kokmen E(eds): *Behcet's Disease*, New York, Marcel Dekker Inc,

1991, pp11-39.

Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H: Behcet's disease and streptococcal antigens. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100:173-180.

Yoshikawa K, Ohno S, Sasamoto Y, Matsuda H: Studies on delayed skin reactivity to streptococci in Behcet's disease. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990; 94:181-185.