

집먼지진드기 항원을 이용한 고식적인 면역요법이 천식 환자 말초혈액 T 세포의 IL-4와 IFN- γ 생산에 미치는 효과

울산의대 서울중앙병원 소아과
홍수종 · 김봉성

The effect of house dust mite conventional immunotherapy on the production of IL-4 and interferon- γ from the peripheral blood T cells in asthmatic children

Soo-Jong Hong and Bong-Seong Kim

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, College of Medicine, University of Ulsan, Seoul,
Korea

Background : Numerous clinical trials have demonstrated the efficacy of specific allergen immunotherapy in allergic disease. Although allergen immunotherapy has been shown to cause changes in numerous clinical, inflammatory, and immunological parameters, the mechanisms of successful immunotherapy are still poorly understood.

Objective : To investigate the mechanism of conventional immunotherapy in house dust mite sensitive asthmatics, cellular proliferative responses and cytokine productions of peripheral blood T cells were compared before and after immunotherapy.

Methods : Nine patients who were sensitive to house dust mite participated in the immunotherapy with *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farinae*. Patients were evaluated before and when maintenance was achieved for lymphocyte proliferative responses and for cytokine productions under the stimulation of *Der p* 1 and phytohemagglutinin(PHA) + 12-0-tetradecanoylphorbol-12-acetate(TPA), and without stimulation.

Results : Conventional immunotherapy for house dust mite resulted in significant increase in interferon- γ production, particularly under the stimulation of *Der p* 1 and without any stimulation after immunotherapy, but no differences under the stimulation of PHA+TPA. And the cellular proliferative responses to the dose of *Der p* 1 were not decreased after immunotherapy.

Conclusion : Conventional immunotherapy resulted in significant increase in interferon- γ production to the response of *Der p* 1 specifically after immunotherapy. These findings suggest that the specificity and the mechanism of conventional immunotherapy may be linked to the

통신저자 : 울산의대 서울중앙병원 소아과 홍수종
서울시 송파구 풍납동 388-1 (우 138-736)
e-mail : sjhong@www.amc.seoul.kr
접수 : 2000년 5월 18일, 통과 : 2000년 7월 20일

increase in interferon- γ production, possibly through increase in Th1 cells. (J Asthma Allergy Clin Immunol 20: 741-748, 2000)

Key words : Immunotherapy, interleukin-4, interferon- γ , T cell, asthma

서 론

면역요법은 알레르기 천식 치료에서 효과적인 방법의 하나로 인정되고 있으나¹⁾ 그 효과의 지속성과 기전에 관해서는 아직 이견이 있다. 이제까지 제시된 바에 의하면 알레르겐-특이 IgE 항체가 감소되는 반면에 IgG 특히 IgG4 항체가 증가하여 차단항체로 역할을 한다고 알려져 있다²⁻⁷⁾. 그리고 비만세포 및 호염기구에서의 화학매체 유리능의 감소, 표적조직에서 비만세포 및 호산구의 수적인 감소와 활성도가 감소된다고 알려져 있으나⁸⁻¹¹⁾ 이러한 변화가 어떤 기전에 의해서 유도되는 지에 대해서는 아직 이견이 있다.

알레르기반응과 관련된 여러 세포들의 변화에 대한 연구가 많이 보고되어 있으나 천식 환자에서 차단항체의 증가가 증상의 호전과 일치하지 않으며, 또한 알레르겐-특이 IgE 항체 역가나 피부반응도, 호염기구 히스타민 유리능의 변화가 증상의 호전과 반드시 일치하지 않는다는 보고도 있어¹²⁾ 알레르기 천식 환자에서 면역요법의 효과와 기전 및 예후에 관한 지표에 관련하여 정립된 이론은 아직 명확하지 않다.

최근에 알레르기반응에서 T 세포의 역할에 대해 알려지면서 면역요법 후 인체내에서 일어나는 T 세포의 변화에 대한 여러 연구가 보고되었는데, 항원에 대한 T 세포의 증식반응의 감소¹³⁾, 억제 T 세포의 증가^{14,15)}, T세포 기능의 변화와 관련하여 사이토카인 생산의 변화 즉 IL-2 생산의 감소 및 Th1/Th2 또는 Tc1/Tc2형 사이토카인 생산의 변화와 관련된 자료들이 보고되었다¹⁶⁻²⁰⁾.

면역요법후 T 세포의 변화에 대해서 두가지의 기전으로 설명되고 있는데, 하나는 면역요법 후 항원-특이 T 세포의 증식능이 감소하고¹³⁾ 사이토카인 생산능이 감소하는 anergy가 된다는 보

고가 있으며^{21, 22)}, 다른 하나는 면역요법 중에 항원-특이 T 세포가 기능적으로 사이토카인 생산이 Th2 아형에서 Th1 아형으로 변화된다는 여러 근거가 있지만¹⁶⁻¹⁹⁾, 아직 보고마다 실험 조건에 따라 서로 다른 결과를 보여주고 있다. 특히 사람에서는 IFN- γ 생산이 증가되고^{16,17)}, IL-4 생산이 감소한다는 보고가 있다¹⁸⁾.

천식 환자에서 IgG 차단항체의 증가 및 IgE 항체 감소 등 B 세포에 의한 변화는 늦게 유도되는 것으로 알려져, 피부반응도나 호염기구 히스타민 유리능의 변화가 치료 초기에 유도되는 것은 면역요법이 직접 작동세포에 변화를 유도하거나²³⁾ 알레르기반응의 조절세포인 T세포 변화에 의한 이차적인 현상일 가능성이 있다. 또한 면역요법의 효과는 알레르기 질환의 종류, 항원의 종류 및 용량 등 여러 변수에 의해 영향을 받을 가능성이 있다. 특히 벌독 알레르기에서의 그 기전에 관해서는 많은 연구가 진행되어 있으나 아토피 인자가 관여되어 있는 천식 환자에서 특히 집먼지진드기 항원을 이용한 면역요법이 T 세포에 미치는 영향에 대한 연구는 많지 않다.

본 연구에서는 집먼지진드기에 감작된 소아 천식 환자에서 집먼지진드기 항원을 이용한 고식적인 면역요법이 얼마나 항원-특이적으로 말초혈액 T세포에서 IL-4와 IFN- γ 생산에 영향을 미치는지 조사하여 그 기전을 이해하고자 한다.

대상 및 방법

1) 대상군

피부단자시험상 *Dermatophagoides pteronyssinus* 조항원(Allergopharma, Germany)에 의한 팽진의 평균직경이 3mm 이상이며 히스타민에 의한 팽진보다 큰 반응을 보이는 아토피

천식 환자 9명을 대상으로 하였다. 대상군의 중간 연령은 7년 3개월(범위 5년 2개월 - 12년 9개월)이고 남아:여아는 7명:2명이었으며, 이들의 혈청내 중간 IgE 농도는 696 IU/ml(범위 265-4400 IU/ml)이었다.

2) 면역요법 및 검사 시기

면역주사는 독일 Allergopharma사의 Novo-Helisen을 이용하여 상박에 피하 주사하였다. 초기요법은 *D.f*와 *D.p* 추출물이 혼합된 백신을 5 TE/mL(vial 0) 0.2 mL부터 시작하여 1주 간격으로 용량을 증가시키고, 6개월에서 9개월 사이에 최대용량인 5,000 TE/mL(vial 3) 1.0 mL에 도달하면 그 이후에 유지요법으로 들어가 4주 간격으로 1.0 mL를 피하주사 하였다. 각 vial은 단계가 올라가면서 항원 혼합물이 10배씩 농축되어 있고, 총 치료기간은 초기요법을 포함하여 3년으로 하였다.

면역요법 전과 초기요법 중 마지막 단계인 vial 3가 끝나는 6개월에서 9개월 사이에 말초혈액 단핵구에서의 사이토카인 생산을 측정하였다. 대상 환자들은 검사 2주전에 면역요법의 모든 약물투여를 중지하였다.

3) 시 약

림프구 자극에는 *Der p 1* 항원(Dr. Chua 공여, 대만국립대학), Phytohemagglutinin(이하 PHA로 약함, Sigma사, USA) 및 12-O-tetradecanoylphorbol-12-acetate(이하 TPA로 약함, Sigma사, USA)를 사용하였다. 세포의 배양에는 AIMV 배지(Gibco사, USA)를 사용하였고, 세척에는 10% fetal calf serum(이하 FCS로 약함, Gibco사, USA), 100 μ g/ml streptomycin, 100 unit/ml penicillin이 포함된 RPMI 배지(Gibco사, USA)를 사용하였다.

4) 말초혈액 단핵구 배양

말초혈액에서 Ficoll-hypaque 중층원심법으

로 단핵구를 분리하여 AIMV 배지에 1×10^6 /ml의 세포농도로 37°C, 5% CO₂에서 배양하였다.

5) 말초혈액 단핵구의 증식능 측정

혈액에서 채취한 말초혈액 단핵구를 *Der p 1* 항원 0.5, 1, 5 μ g/ml으로 96시간 자극 배양한 후 1×10^5 세포/200 μ l를 U bottom 96well plate (Nunc, Denmark)에 넣고 ³H thymidine 1 μ Ci/well를 넣어 18시간동안 배양한 후 β -counter로 측정하여 cpm(count per minute)으로 표시하였다. 대조군으로는 말초혈액 단핵구를 항원 없이 배양하였다.

6) 사이토카인 생산 측정

혈액에서 채취한 말초혈액 단핵구를 *Der p 1* 항원 1 μ g/ml으로 48시간 자극 배양한 후 상층액을 수거하였고, 대조군으로는 말초혈액 단핵구를 항원 없이 배양한 상층액과 PHA 1 μ g/ml 및 TPA 10 ng/ml로 자극하여 배양한 상층액을 사용하였다. 측정 전 상층액은 -80°C에 보관하였다가, IL-4는 R&D사(USA), IFN- γ 는 Genzyme사(USA)의 ELISA kit를 사용하여 사이토카인 농도를 측정하였다. 각 ELISA kit의 최소 측정범위는 4 pg/ml 이상이다.

7) 통계 분석 방법

통계는 PC-SAS version 6.04를 이용하였다. 각 대상군 사이의 사이토카인 생산의 변화는 Wilcoxon signed rank sum test를 이용하여 분석하였고, 95% 신뢰도로 유의성을 판정하였다.

결 과

1. 면역요법 전후의 *Der p 1* 농도에 따른 말초혈액 T 세포 증식능의 변화

면역요법을 시행하기 전과 후에 말초혈액 단핵구를 *Der p 1* 0.5, 1, 5 μ g/ml 농도에 따라 자극하여 증식능을 측정한 결과 치료 전과 후에 각각의 농도에서 증식능은 유의한 차이가 없었

다($p>0.05$, Fig. 1).

2. 항원없이 배양한 말초혈액 단핵구에서 IL-4와 IFN- γ 생산 변화

면역요법을 시행하기 전과 후에 말초혈액 단핵구를 아무런 자극없이 배양한 상층액에서 IL-4 농도는 측정되지 않았으나, IFN- γ 농도는 면역요법 전(중간 농도 9.1 pg/ml, 범위 3-125 pg/ml)에 비해 면역요법 후(중간 농도 111.4 pg/ml, 범위 3-1328 pg/ml)에 유의하게 증가하였다($p<0.05$, Fig. 2).

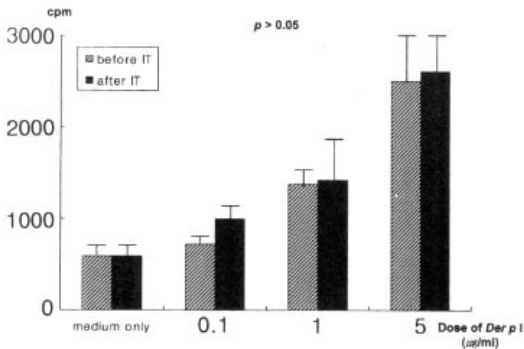


Fig. 1. Conventional immunotherapy does not decrease lymphocyte proliferation allergen-specifically.

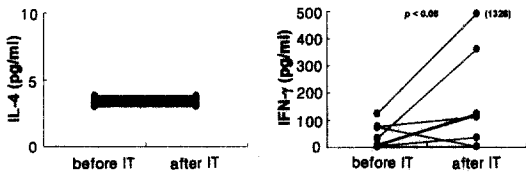


Fig. 2. Conventional immunotherapy shows significant increase in IFN- γ production without any stimulation 9 month after immunotherapy, but not in IL-4 production. (IL-4 <4 pg/ml: not detectable)

3. Der p 1로 자극하여 배양한 말초혈액 단핵구에서 IL-4와 IFN- γ 생산

면역요법을 시행하기 전에 비하여 시행 후에 IL-4 농도는 변화 없었으나, IFN- γ 농도는 면역요법 전(중간 농도 24.8 pg/ml, 범위 3-185.8 pg/ml)에 비해 면역요법 후(중간 농도 150.9

pg/ml, 범위 3-2385 pg/ml)에 유의하게 증가하였다($p<0.05$, Fig. 3).

4. PHA와 TPA로 자극하여 배양한 말초혈액 단핵구에서 IL-4와 IFN- γ 생산

IL-4 농도의 변화는 면역요법을 시행하기 전(중간 농도 9.4 pg/ml, 범위 3-24.2 pg/ml)에 비하여 시행 후(중간 농도 3.0 pg/ml, 범위 3-337.3 pg/ml)에 차이가 없었으며, IFN- γ 농도도 면역요법 전(중간 농도 1878 pg/ml, 범위 3-3936 pg/ml)과 후(중간 농도 480.1 pg/ml, 범위 3-3243 pg/ml)에 유의한 차이가 없었다($p>0.05$, Fig. 4).

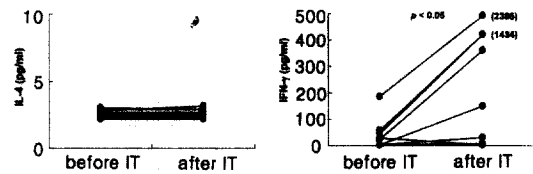


Fig. 3. Conventional immunotherapy shows significant increase in IFN- γ production under the stimulation of Der p 1 1 μ g/ml 9 month after immunotherapy, but not in IL-4 production. (IL-4 <4 pg/ml: not detectable)

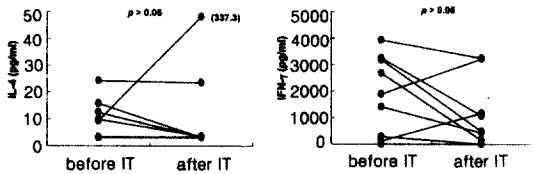


Fig. 4. Conventional immunotherapy does not show any differences in IFN- γ and IL-4 production under the stimulation of PHA 10 μ g/ml and TPA 1 ng/ml 9 month after immunotherapy. (IL-4 <4 pg/ml: not detectable)

고 찰

면역요법 후 많은 환자에서 빠른 시간내에 임상적으로 호전되는 것을 관찰할 수 있다¹⁾. 이러한 변화의 기전을 과거에는 항원-특이 IgE 항체의 생성이나 항원-특이 IgG1, IgG4 항체 등과 같은 차단 항체의 생성을 통하여 설명하고자 하

였으나^{2,7)}, 이러한 치료 초기의 임상적 반응을 모두 이로 설명하기에는 문제점이 있다. 왜냐하면 IgE 항체의 변화나 차단항체의 변화는 면역요법 후 1년 정도 시간이 지난 후에 이러한 혈청 내의 변화가 유도되는 것으로 알려져 있으며, 보고에 따라서는 치료에 반응이 없는 군에서도 IgG항체가 상승되었다는 보고도 있다¹²⁾. 이러한 치료 초기의 변화는 아마도 비만세포, 호염기구 등의 작동세포의 직접적인 변화²³⁾ 또는 알레르기 반응의 조절세포인 T세포의 변화와 연관되어 있을 가능성이 있다. 본 연구에서는 면역치료 후 효과가 말초혈액 단핵구중에서 T세포의 사이토카인 생산능의 변화와 관련이 있는지 알기 위하여 연구를 시행하였다.

본 연구에서는 집먼지진드기 항원을 이용하여 고식적인 면역요법 후 치료 전과 유도치료기간이 끝나는 6개월에서 9개월 사이에 추적 검사를 시행하였는데, 면역요법 후에 *Der p 1* 항원으로 말초혈액 T 세포를 자극하여 배양한 상층액에서 IFN- γ 농도가 치료전에 비하여 의미있게 증가하였다. 이는 항원-특이적인 자극하에서 Th2 알레르기 염증반응을 억제하는 것으로 알려져 있는 IFN- γ 농도가 유의하게 증가한 것을 의미한다. 특히 비특이적인 자극인 PHA와 TPA로 자극한 배양 상층액에서는 IL-4와 IFN- γ 농도 모두가 치료전과 후에 차이를 보이지 않아서 말초혈액 단핵구중 T 세포가 집먼지진드기 항원에 항원-특이적으로 반응하는 것을 시사하며, 또한 아무런 자극 없이 배양한 상층액에서도 IFN- γ 의 생산이 증가한 것으로 미루어 면역치료 후 말초혈액내 T 세포의 사이토카인 생산 능력이 기능적으로 Th2형에서 Th1형으로 변화되었음을 알 수 있다.

본 연구에서 항원자극에 의해서는 IL-4를 측정할 수 없었는데 이는 아마도 이 정도의 항원 자극으로는 T 세포에서 IL-4를 생산하기에 충분하지 않을 가능성이 있지만, 혹은 아토피를 결정하는 주요 인자가 IL-4 보다는 IFN- γ 에 의해

조절될 가능성도 있는 것으로 생각된다²⁴⁾. 그러나 면역요법 후 IFN- γ 생산이 증가되는 현상은 직접적으로 Th2 면역반응을 억제할 수 있으며²⁵⁾, 또한 Th1 반응으로의 편위를 더욱 쉽게하여 알레르기반응을 억제할 것으로 판단되어 이로써 면역요법 후 임상증상이 호전되는 현상을 설명할 수 있을 것으로 생각한다. 특히 이러한 T세포의 변화는 생각보다 이른 시간내에 변화되어 차단항체의 증가와는 달리 초기에 증상의 호전을 설명할 수도 있을 것으로 생각한다.

그러나 홍 등²⁶⁾의 보고에서 나타나듯이 *Der p 1*-특이 Th2 클론 세포에서도 비특이적인 자극인 PHA와 TPA로 자극시 Th1 사이토카인인 IFN- γ 를 생산하는 능력을 가지고 있다. 본 연구 결과에서도 면역요법 후 항원-특이적으로 Th1 사이토카인 생산양상을 보이던 세포들이 PHA와 TPA 자극후 IL-4를 생산하는 것으로 보아, 이들 세포들이 Th2 사이토카인 생산 능력을 완전히 소실한 것은 아니며, 따라서 이러한 변화들이 영구적이기보다는 치료에 의해 유도된 일시적 기능 변화일 가능성을 시사한다.

본 연구에서 IFN- γ 생산이 증가된 소견은 다른 연구자들의 연구 결과와 일반적으로 일치하는 소견으로써 보고자에 따라 또한 연구방법에 따라, 사용한 항원의 종류에 따라, 대상군의 종류 및 질환에 따라, 그리고 실험과정에서 사용한 세포의 종류 및 자극물질의 종류에 따라 조금씩 다른 결과를 보여주고 있다^{16,22,27)}. 특히 본 연구에서는 말초혈액 단핵구 중에서 항원에 반응하는 T 세포를 사용하였으며, 특히 정제된 *Der p 1*(Dr Chua 공여, 대만국립대학) 항원을 이용하여 자극한 결과로서 항원-특이적인 반응의 결과를 확인할 수 있어 다른 연구자의 보고들과는 달리 그 의의를 갖는다고 할 수 있다. Varney 등¹⁶⁾은 면역요법을 받은 성인 고초열 환자에서 피부를 항원으로 자극한 24시간 후에 CD3+ 및 CD4+ T 세포 수가 의미있게 감소하고, 또한 IL-2 및 IFN- γ mRNA를 표현하는 세포가 증

가하는 것을 관찰하였다. 그리고 Durham 등¹⁷⁾은 고초열 환자에서 면역요법 후 코에 항원으로 유발검사를 시행하여 비조직에서 CD4+ T세포와 호산구의 침윤이 감소하고 IFN- γ mRNA를 생산하는 세포가 증가하는 것을 관찰하여 Th1 세포에 의해 호산구의 침윤 및 활성화가 억제된다고 추정하였다. 상기의 자료들로 미루어 면역요법 후 항원-특이 T 세포의 사이토카인 생산 양상이 바뀔 수 있다는 것을 시사하지만, 이러한 변화를 주도하는 T 세포가 CD4+ T세포인지 또는 CD8+ T 세포인지 아직 명확하지 않고 또한 항원-특이 T 세포가 과연 Th2세포에서 Th1세포로 변화되는 것인지, 아니면 이들 중 Th1세포의 활성화 또는 Th2세포가 억제되는 것인지 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 그러나 이러한 연구 결과는 본 연구의 결과와 일치하는 소견으로 T 세포의 사이토카인 생산 양상이 Th1 아형으로 변화되고 있음을 시사한다.

또한 Secrist 등¹⁸⁾은 면역치료 후 비특이적 자극에 의해 IL-4가 감소하지만 IFN- γ 는 변화가 없다고 하였는데 이 연구에서는 CD4 T세포만을 증폭시킨 후 자극하여 얻은 결과로서 IL-4를 측정할 수 있었지만 일반적으로 직접 T세포를 항원으로 자극하여 IL-4를 측정하기는 어렵다. 이러한 연구는 실험과정에서 T세포의 특성이 변할 수 있는 가능성이 있다고 생각된다. Ebner 등¹⁹⁾은 면역치료 후 말초혈액 단핵구에서 T 세포 클론 생산이 감소하고, 특히 Th1 클론이 증가하는 것을 관찰하였다. 최근에 천식환아에서 집먼지진드기 항원을 이용한 급속 면역요법으로 단일세포수준에서 IL-4와 IFN- γ 에 대한 유세포분석을 시행한 결과 CD8+ T세포가 증가하고 또한 IFN- γ 를 생산하는 CD4+ T 세포가 증가한다고 보고하여 알레르기반응의 조절에서 CD4+ T세포가 중요한 역할을 함을 지적한 바 있다²⁷⁾.

일반적으로 벌독(bee venom) 알레르기반응에 대한 면역요법의 기전에 대해서는 많이 연구되어 있으나, 벌독 알레르기반응은 아토피가 관련

되어 있는 천식 또는 비염과는 그 반응양상 또는 기전이 다를 가능성을 배제할 수 없으며, 특히 더 쉽게 면역치료에 대한 반응이 유도될 가능성이 있다. Jutel 등²⁸⁾은 벌독을 이용한 급속(rush) 면역요법 후 말초혈액 단핵구를 항원으로 자극하여 얻은 항원-특이 T 세포주(cell line)를 다시 OKT3F(ab)2로 자극한 상층액에서 IL-4는 감소하고, 반면에 IFN- γ 가 증가하는 것을 밝혀 면역요법에 의해 Th2세포에서 Th1세포로 유도된다고 하였다. McHugh 등²⁹⁾에 의하면 벌독을 이용한 면역요법 후 말초혈액 단핵구를 항원으로 자극하여 얻은 배양 상층액에서 급속 면역요법이나 고식적인 면역요법 모두에서 시간이 지남에 따라 IL-4는 감소하고, 반면에 IFN- γ 는 증가하는 것을 밝힌 바 있다. 그러나 아직 급속 면역요법과 고식적인 면역요법의 각각의 알레르기 염증세포에 미치는 효과가 같은지는 검증되어 있지 않다.

연구에 따라 면역요법 후 T 세포의 증식능이 감소한다는 보고가 있으나²⁷⁾ 본 연구에서는 정제된 *Der p 1* 항원으로 자극한 결과 면역요법 후 증식능이 감소하지 않고 IFN- γ 생산이 증가되어 anergy 상태는 아닌 것으로 생각되며 오히려 항원에 대한 반응성은 감소하지 않고 T 세포의 기능 변화만 유도된 것으로 생각한다.

천식 발작시 기관지 점막에서 활성화된 T 세포 중 어느 정도에서 항원-특이적인지 알려진 바가 없는 것과 같이 천식의 표적장기인 기관지 내에서 면역요법에 따른 T 세포의 변화와 관련된 단일세포수준에서의 연구 자료가 충분하지 않아 과연 말초혈액에서 T 세포의 변화가 천식 환자의 기관지내 변화를 얼마나 반영할 수 있을지 의문이다.

결론

본 연구 결과로서 고식적인 면역요법 후 항원-특이적으로 IFN- γ 생산이 증가되어, 집먼지진드기 항원을 이용한 면역요법의 기전으로 Th1

아형으로 편위에 의한 IFN- γ 생산 증가가 알레르기 염증반응을 조절하는데 중요하게 작용할 것임을 알 수 있다.

참 고 문 헌

- 1) Noon L : Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet I: 1572-3, 1911
- 2) Devey E, Wilson DV, Wheeler AW : The IgG subclasses of antibodies to grass pollen allergens produced in hay fever patients during hyposensitization. Clin Allergy 6: 227-36, 1976
- 3) Aalbers R, Van der Gaag R, Van Leeuwen J : Serologic aspects of IgG4 antibodies. I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response. J Immunol 130: 722-6, 1983
- 4) Djurup R : The subclass nature and clinical significance of the IgG antibody response in patients undergoing allergen-specific immunotherapy. Allergy 40: 469-86, 1985
- 5) Djurup R, Osterballe O : IgG subclass antibody response in grass pollen-allergic patients undergoing specific immunotherapy. Allergy 39: 433-41, 1984
- 6) Moss RB, Hsu YP, Kwasnicki JM, Sullivan MM, Reid MJ : Isotypic and antigenic restriction of the blocking antibody response to rye grass pollen: correlation of rye group I antigen-specific IgG1 with clinical response. J Allergy Clin Immunol 79: 387-98, 1987
- 7) Malling HJ, Djurup R : Diagnosis and immunotherapy of mold allergy. VII. IgG subclass response and relation to the clinical efficacy of immunotherapy with *Cladosporium*. Allergy 43: 60-70, 1988
- 8) Kuna P, Alam R, Kuzminska B, Rozniecki J : The effect of preseasonal immunotherapy on the production of histamine-releasubg factor (HRF) by mononuclear cells from patients with seasonal asthma: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. J Allergy Clin Immunol 83: 816-24, 1989
- 9) Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M : Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. Clin Exp Allergy 21: 115-9, 1991
- 10) Furin MJ, Norman PS, Creticos PS, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM et al : Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into the nasal cavity. J Allergy Clin Immunol 88: 27-32, 1991
- 11) Rak S, Lowhagen O, Venge P : The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. J Allergy Clin Immunol 82: 470-80, 1988
- 12) Bousquet J, Maasch H, Martinot B, Hejjoui A, Wahl R, Michel FB : Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. J Allergy Clin Immunol 82: 439-46, 1988
- 13) Rocklin RE, Sheffer AL, Greineder DK, Melmon KL: Generation of antigen-specific suppressor cells during allergy desensitization. N Engl J Med 302: 1213-9, 1980
- 14) Renz H, Lack G, Saloga J, Schwinzer R, Bradley K, Loader J et al : Inhibition of IgE production and normalization of airways responsiveness by sensitized CD8 T cells in a mouse model of allergen-induced sensitization. J Immunol 152: 351-60, 1994
- 15) McMenamin C, Holt PG : The natural immune response to inhaled soluble protein antigens involves major histocompatibility complex (MHC) class I-restricted CD8+ T cell-mediated but MHC class II-restricted CD4+ T cell-dependent immune deviation resulting in selective suppression

- ssion of immunoglobulin E production. J Exp Med 178: 889-99, 1993
- 16) Varney VA, Hamid QA, Gaga M, Ying S, Jacobson M, Frew AJ et al : Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. J Clin Invest 92: 644-51, 1993
- 17) Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay S et al : Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increase the number of cells expressing messenger RNA for interferon- γ . J Allergy Clin Immunol 97: 1356-65, 1996
- 18) Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT : Allergen immunotherapy decreases interleukin 4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. J Exp Med 178: 2123-30, 1993
- 19) Ebner C, Siemann U, Bohle B, Willheim M, Wiedermann U, Schenk S et al : Immunological changes during specific immunotherapy of grass pollen allergy: reduced lymphoproliferative responses to allergen and shift from TH₂ to TH₁ in T-cell clones specific for Phl p1, a major grass pollen allergen. Clin Exp Allergy 27: 1007-15, 1997
- 20) Holt PG, Leivers S : Tolerance induction via antigen inhalation: Isotype specificity, stability and involvement of suppressor T cells. Int Arch Allergy Immunol 67: 155, 1982
- 21) O'Brien RM, Byron KA, Varigos GA : House dust mite immunotherapy results in a decrease in Der p 2-specific IFN- γ and IL-4 expression by circulating T lymphocytes. Clin Exp Allergy 27: 46-51, 1997
- 22) Akdis CA, Akdis M, Blesken T, Wymann D, Alkan SS, Muller U et al : Epitope-specific T cell tolerance to phospholipase A2 in bee venom immunotherapy and recovery by IL-2 and IL-15 in vitro. J Clin Invest 98: 1676-83, 1996
- 23) 홍수종, 심정연, 김봉성, 변원철, 조상현, 민경업 : 집먼지진드기 항원을 이용한 면역요법이 말초혈액 호염기구 히스타민 유리능에 미치는 영향. 천식 및 알레르기 19: 269, 1999
- 24) Tang M, Kemp A, Varigos G : IL-4 and interferon-gamma production in children with atopic disease. Clin Exp Immunol 92: 120-4, 1993
- 25) Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Picinni MP, Maggi E, Trinchieri G et al : Natural killer cell stimulatory factor (Interleukin 12) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4 production Th cells. J Exp Med 177: 1199-204, 1993
- 26) 홍수종, 오문환, 조영주, 유빈, 고윤석, 문희범 : 천식 환자에서 분리된 *Dermatophagoides pteronyssinus* 항원-특이 T세포 클론의 특성. 알레르기 15: 75-84, 1995
- 27) Lack G, Nelson HS, Amran D, Oshiba A, Jung T, Bradley KL et al: Rush immunotherapy results in allergen-specific alterations in lymphocyte function and interferon- γ production in CD4+ T cells. J Allergy Clin Immunol 99: 530-8, 1997
- 28) Jutel M, Pichler WJ, Skrbic D, Urwyler A, Dahinden C, Muller UR : Bee venom immunotherapy results in decrease of IL-4 and IL-5 and increase of IFN- γ secretion in specific allergen-stimulated T cell cultures. J Immunol 154: 4187-94, 1995
- 29) McHugh SM, Deghton J, Stewart AG, Lachmann PJ : Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine response from a TH2 to TH1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. Clin Exp Allergy 25: 828-38, 1995