

면역요법용 백신을 피하주사로 실시한 천식유발시험

연세대학교 의과대학 소아과

이 기 영

Clinical experience of provocation tests by SQ injection of allergen immunotherapy extracts

Ki-Young Lee

Department of Pediatrics, School of Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background and objectives : Allergy skin prick test is an essential step before deciding allergen immunotherapy. In this study, we evaluated the clinical significance of allergy skin prick test to confirm causative allergen in prescribing allergen immunotherapy.

Method : Single vaccines prepared for immunotherapy were injected by subcutaneous route in 50 asthmatic children showing positive responses on allergy skin prick test. A total of 87 allergens were used in this study. Single vaccines were diluted and injected from 1:10,000 dilution and increased up to stock solution. If asthmatic symptoms occurred, the tests were stopped and considered as positive reactions. If no reaction to 0.5ml of stock solution occurred, the result was considered to be a negative reaction.

Results : Asthmatic symptoms occurred in 43.7% of all tested cases within 30 minutes. Of them, *Alternaria* was the most commonly provoked antigen(72.7%) followed by house dust (46.7%) and *D. farinae*(45.5%). The end-point of allergens needed for provocation of asthmatic symptoms included stock solutions in 65.8% of cases and X10, X100 and X1,000 dilutions in 18.4%, 5.3% and 10.5% respectively. Immunotherapy was administered in 31 cases for those provoked by injection of vaccines for conventional immunotherapy. 54.8% tolerated upto the 'end-point' concentration of allergens without any symptoms.

Conclusion : Allergy skin prick test is closely related with etiologic allergens based on provocation test results in more than half of the study subjects. (**J Asthma Allergy Clin Immunol 21: 901-13, 2001**)

Key words : Allergen provocation test, immunotherapy

서 론

본론으로 들어가기 전에 필자는 이 글을 읽을 독자들에게 전하고 싶은 말이 있다. 필자가 실시

한 검사를 독자 여러분은 시행하지 말아 달라는 부탁이다. 필자가 실시한 시험은 면역요법용 백신을 주사하여 '부작용'으로 나타나는 천식 증상

통신저자 : 연세의대 소아과 이기영
서울시 서대문구 신촌동 134 (☎ 120-752)
e-mail : kylee504@yumc.yonsei.ac.kr

으로 원인 항원을 확인하고, 또한 이를 이용한 면역요법의 효과를 알아보기 위해서 실시한 것이므로, 잘못하면 환자가 위험에 처할 수도 있기 때문이다. 의사들이 면역요법을 기피하는 이유중 하나는 부작용의 두려움 때문이다. 따라서 부작용을 일으켜 보는 이 시험은 독자들에게 권한만 한 것은 못된다고 생각한다.

연자는 이 연구 결과를 국내 학회에서도 발표한 바 있고 또 교오또 국제알레르기 학회에서 발표한 바가 있으나 아직 글로 쓰지는 않았다. 혹시라도 독자들을 '오도'할 소지가 있을까 해서였다. 그런데 필자의 정년퇴임을 앞두고 여기 소개하기로 하였다.

이 시험이 다소 위험한 것만은 사실이지만 면역요법을 실시하는 분들에게는 다소 도움이 되는 정보를 제공할 수 있으며 필자가 위험을 무릅쓰고 실시한 시험이기 때문에 독자 여러분에게 알릴만한 가치는 있다고 생각되어 소개하기로 한 것이다.

이 시험을 하게 된 동기

필자는 면역요법을 선호하는 편에 속한다. 면역요법을 받는 환자는 특수 차트를 만들어서 따로 관리해 오고 있는데 차트의 번호가 5,000을 넘고 있으니 이만한 수의 환자가 이미 면역요법을 받고 치료를 끝냈거나 또는 실시중인 것이므로 실로 많은 수라고 하지 않을 수가 없다. 그런데 필자는 전부터 이 치료에 대해서 많은 의문을 가지고 있어 이 시험을 하게 된 것이다. 이 시험을 통해서 알고 싶었던 것은 2가지 의문에 관한 것이었다.

첫째로 면역요법을 실시하는 근거가 되는 알레르기 피부시험의 정확도가 얼마나 되는냐는 의문이었다. 천식 환자가 내원하면 알레르기 피부시험을 실시한 뒤 그 반응을 보고 면역요법용 백신을 처방하는데 천식 환자가 틀림없다고 치더라도 알레르기 피부시험에 나타난 양성 항원이 정말로 그 환자가 앓고 있는 천식의 원인 항원일

까?

올바로 실시한 알레르기 피부시험은 원인 항원을 찾는데 있어 단일 검사로는 가장 신빙성이 높은 검사임에 틀림이 없으나¹⁾ 시험 결과가 양성이란 사실은 특이적 IgE 항체가 피부에 고착되어 있다는 것을 의미할 뿐 환자의 병력, 주거환경 그리고 임상 증상과 합치되지 않으면 의미는 없다²⁾.

그런데 문제는 알레르기 피부시험에 양성 반응을 나타낸 환자의 병력이나 주거환경 또는 임상증상을 보고 양성 반응을 나타낸 항원이 그 환자의 원인 항원이라는 것을 어떻게 알 수가 있을까? 또 알레르기 질환이 없는 정상인에서도 양성 반응을 나타낸다는 사실이다. 즉 알레르기 질환이 없는 일반인들을 대상으로 실시한 알레르기 피부시험 양성율이 30%에서 최고로 50%나 된다^{3, 4)}.

알레르기 피부시험에 양성 반응을 나타낸 항원이 그 환자의 원인 항원인지 좀 더 확실하게 알아보려면 항원으로 실시하는 흡입유발시험을 실시한다. 이 방법은 물론 이론적으로는 유용한 방법이나 검사가 까다로워 모든 환자에게 실시하기는 쉽지 않다. 또 이 검사는 대기 중에 떠도는 먼지와 먼지진드기를 마시는 자연적인 흡입방법과는 차이가 난다. 손 등¹⁰⁾은 진단적 가치는 높으나 그 결과는 여러가지 요인들 즉 피부반응검사(A/H ratio), 혈청 총 IgE치, 병의 이환기간 및 나이에 의해서도 영향을 받는다고 하였다.

결과적으로 우리가 면역요법을 실시하기 위해서는 알레르기 피부시험에 의존할 수밖에 없다. 즉 면역요법을 받는 환자들 중 원인 항원이 아닌 데도 단지 피부시험이 양성인 것 때문에 불필요한 치료를 장기간 받을 수밖에 없는 환자도 상당수가 있으리란 가정하에 만약 알레르기 피부시험이 면역요법을 받기 위해서 실시하는 경우라면 이런 환자에게 앞으로 치료를 할 항원백신으로 유발시험을 실시한다면 어떤 결과가 나올까? 만약 앞으로 치료받을 항원을 주사할 경우 천식 증

상이 나타난다면 그 항원이 병의 원인 항원임은 물론 앞으로 치료해 볼 가치가 있을 것이다. 그러나 만약 아무런 증상도 나타나지 않는다면 치료가 불필요할 수도 있다. 본래 이 치료는 항원을 소량으로부터 시작해서 증량해 나감으로서 면역력을 얻도록 하기 위함인데 최고농도의 항원에 아무런 반응을 나타내지 않았다면 구태여 면역력을 얻고자 장기간의 단계적 증량치료를 할 필요는 없을 것이기 때문이다.

필자는 이처럼 면역요법을 받기 위해서 실시하는 알레르기 피부시험에 양성을 나타낸 환자 중 실제로 그 항원이 원인인 경우가 얼마나 되는지 또 면역요법이 불필요한 환자가 얼마나 있는지를 알고자 이 연구를 실시하였다.

둘째, 면역요법이 실제 효과가 있는지 알고 싶어서 시험을 실시하였다. 면역요법은 이를 긍정적으로 받아들이는 의견들¹¹⁻¹³⁾과 부정적으로 받아들이는 의견들¹⁴⁻¹⁶⁾이 있고 심지어 무용론까지 제기하는 주장¹⁷⁾까지 있다. 본래 면역요법은 효과여부를 판단하기가 어려운 치료 방법이다. 치료기간이 너무 장기간 소요되는데 그만한 기간이면 치료효과에 여러가지 요소들이 영향을 미칠 수가 있기 때문이다. 그만한 기간이면 자연적인 호전도 기대할 수 있고 또 다른 약들을 사용하게 되므로 병이 아주 낮지는 않는다고 하더라도 호전될 수는 있을 것이다. 이것을 면역요법의 치료 효과로 오인할 수도 있다. 또 약의 효과를 알아 내려면 이중맹검위약시험을 실시해야 되는데 3-4년 동안 고통에 시달리고 있는 환자들에게 항원이 아닌 생리식염수를 주사한다는 것은 윤리적인 면에서도 실시하기가 어려운 일이다.

필자는 면역요법 백신으로 실시한 유발시험에 증상이 나타나 원인 항원임이 확인된 환자에게 다른 환자들처럼 항원을 낮은 농도의 소량으로부터 시작하여 점차로 늘려갈 때 지난번 유발시험에서 양성 반응을 나타냈던 동일한 농도와 양의 백신을 투여하는데도 증상이 나타나지 않는다면 다시 말해서 항원의 역치(end-point)가 올라간

다면 이는 환자가 그 항원에 대해서 면역력을 획득했다고 볼 수가 있으며 이는 면역요법이 효과적이라는 것을 입증하는 것이 된다. 또 역치까지 올라가지 못한 환자는 얼마나 되며 이런 환자에서도 증상이 호전될까? 하는 것도 알고 싶었다.

대상 및 방법

알레르기 피부검사에 양성 반응을 나타낸 천식 환자 50예를 대상으로 하였으며 검사에 사용한 항원수는 총 87개였다. 항원 1개만 시험한 환자가 26예로 가장 많았고, 2개를 시험한 환자가 14예였다. 항원 3개 및 4개를 사용했던 환자도 각각 7예 및 3예나 있었다. 대상 환자의 평균 연령은 7년 2개월이었다.

면역요법용 백신(단일백신)은 일본 Torii사 제품을 사용하였다. 항원을 희석한 용액은 집먼지는 대조액(생리식염수)을, 그 외의 항원은 희석액(50% 글리셀린액)을 사용하였다. 원액(undiluted solution)을 10배, 100배, 1,000배로 희석한 뒤 농도가 가장 낮은 1,000배 희석액으로부터 피하주사 하였다. 1,000배 희석한 용액을 주사하기 시작해서 부작용이 나타나지 않으면 약 30분 간격으로 농도를 높여 가면서 계속해서 전 과정을 2-3시간 이내에 끝냈다. 원액 0.5ml를 주사해도 증상이 유발되지 않으면 음성 반응으로 간주하였다(Table 1).

Table 1. Number of allergens used for provocation test

Number of allergens	No. of cases*	Total No. of allergens tested
1	26	26
2	14	28
3	7	21
4	3	12
Total	50	87

*Mean age of patients: 7 2/12years

결 과

1. *D. farinae*는 33예에 주사해서 45.5%가 양성 반응을 나타냈으며 House dust는 15예에 주사해서 46.6%가 양성 반응을 나타내었다. 양성 반응이란 환자가 앓고 있는 것과 동일한 증상이 유발되는 것을 말하는데 어떤 때에는 증상이 너무나 심하게 나타나 환자가 위험에 빠지는 것이 아닌가 걱정이 되기도 했지만 1:1000 epinephrine을 주사하면 수 분내로 증상이 소실되었다. 여기서 알 수 있는 것은 이 반응은 속발형 알레르기 반응이라서 증상이 나타나는 것도 주사 후 수 분내였고 1:1000 epinephrine을 주사하면 수 분내로 증상이 완전 소실되었다.

*Alternaria*는 집먼지진드기보다도 양성율이 높아서 11예 중 8예(72.7%)에서 증상이 나타났는데 그 나타나는 증상의 심한 정도도 먼지진드기와는 비교가 되지 않을 만큼 심하게 나타났다(Fig. 1). 그래서 필자는 이 항원의 '원인으로서의 비중'을 높게 평가하고 있다. 그 외에도 Silk

는 7예 중 3예(42.9%)로 다소 높은 양성율을 보였으나 Cotton은 6예 중 1예(16.7%), 고양이 털은 4예 중 1예(25.0%), *Candida*는 3예 중 1예(33.3%)에서 증상을 나타내었다. 그 외에 *Cladosporium*과 Hop Japanese는 각각 1예

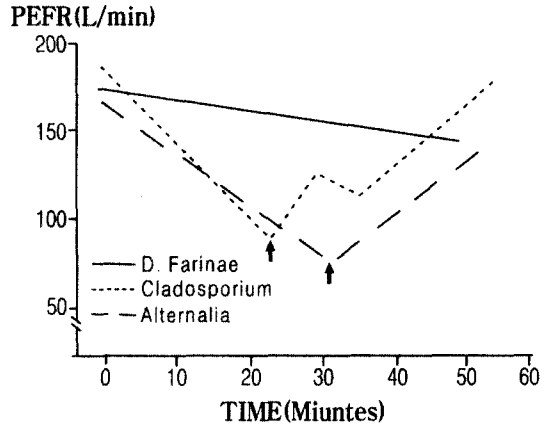


Fig. 1. Change of peak expiratory flow rate (PEFR) after injection of vaccines for immunotherapy in a 5 year old boy. arrows showed injection of 1:1,000 epinephrine.

Table 2. Result of provocation test performed by vaccines made for immunotherapy

Allergens	Provoked		Not provoked		Total
	No. of cases	%	No. of cases	%	
<i>D. farinae</i>	15	45.5	18	54.5	33
<i>Alternaria</i>	8	72.7	3	52.3	11
House dust	7	46.7	8	53.3	15
Silk	3	42.9	4	57.1	7
Cotton	1	16.7	5	83.3	6
Cat hair	1	25.0	3	75.0	4
<i>Candida</i>	1	33.3	2	66.7	3
<i>Cladosporium</i>	1		0		1
Hop Jap.	1		0		1
Ragweed	0		2		2
Sheep wool	0		1		1
Kapok	0		1		1
Cockroach	0		1		1
Rhizopus	0		1		1
Total	38	43.7	49	56.3	87

에서 실시했으나 증상이 유발되었고 Ragweed, Sheep wool, Kapok, Cockroach 및 Rhizopus 는 1예씩 밖에는 시험을 실시하지 못했으나 모두 음성 반응을 나타내었다(Table 2).

2. 주사한 항원의 농도가 1,000배 희석된 용액에서도 전체 유발된 환자 중 10.5%가 증상을 나타냈으며 100배 희석한 용액에서는 5.3%, 그리고 10배 희석한 용액에서는 18.4%에서 증상이 유발되었다. 원액을 주사했던 경우에는 예상했던 대로 가장 많은 환자에서 증상이 유발되었다(65.8%). 주사한 용액이 최고의 농도인 원액에서 증상이 많이 유발될 것은 예상했던 일이지만 1,000배나 희석한 낮은 농도의 용액이라고 해서 안전하다고 할 수만은 없다는 것을 알 수 있었다(Table 3).

3. 알레르기 피부시험에 위족(pseudopod)이 나타난 강양성 반응(+++~++++)환자 57예에서는 54.4%에서 증상이 유발되었으며 약한 양성 반응(+~++)을 나타냈던 30예의 환자에서도 23.3%에서 증상이 유발되었다. 이는 알레르기 피부시험에 약한 반응으로 나타난 항원이라고 하더라도 유발시험에 양성을 나타내는 기인

항원도 있다는 사실을 의미하고 있다.

4. 양성 반응을 나타낸 항원이 5개 이상(평균 6.8개)이었던 환자에서는 76.0%가 양성 반응을 나타냈고 1~4개(평균 2.7개)의 양성 반응을 나타냈던 환자에서는 44.0%에서만 증상이 유발되었다. 이는 알레르기 체질이 심하면 심할수록 여러 개의 항원이 양성 반응을 나타내기 때문이 아닐까 생각된다.

5. 환자의 알레르기 증상이 중등도 또는 중증인 경우에는 76.3%에서 증상이 유발되었고 경증의 환자에서는 23.7%에서 증상이 유발되었다. 이는 경증인 환자에서도 증상이 유발될 수 있으므로 면역요법용 백신을 처방할 때에는 유념해야 될 일로 생각된다. 나타났던 증상으로는 천식이 60.5%, 두드러기가 7.5% 그리고 천식과 두드러기가 7.9%였다.

6. 증상이 유발되었던 동일한 항원으로 이번에는 일반적인 면역요법(낮은 농도의 항원을 소량으로부터 사용하기 시작하여 점차로 증량해 나가는 장기간의 면역요법)을 실시해서 '전에 실험했을 때 증상을 일으켰던 농도(end-point)'까지

Table 3. End-point of allergens needed for provocation

(%)

Allergens	No. of allergens provoked	Concentrations			
		Stock solutions*	X 10	X 100	X 1000
<i>D. farinae</i>	15	10	2	1	2
<i>Alternaria</i>	8	4	3	0	1
House dust	7	6	1	0	0
Silk	3	2	0	1	0
Cotton	1	1	0	0	0
<i>Cladosporium</i>	1	1	0	0	0
Cat hair	1	1	0	0	0
Candida	1	0	1	0	0
Hop Jap.	1	0	0	0	1
Total	38	25(65.8)	7(18.4)	2(5.3)	4(10.5)

*All allergens uses for provocation tst are made in Torii Co., Japan

Table 4. Comparison between final concentration of allergens for immunotherapy and end-point of allergens for provocations

Allergens	No. of cases	Final concentrations of allergens used for immunotherapy			
		Reached to end-point conc.		Not reached to end-point conc.	
		No. of cases	%	No. of cases	%
<i>D. farinae</i>	13	10	76.9	3	23.1
<i>Alternaria</i>	8	3	37.5	5	62.5
House dust	5	2	40.0	3	60.0
Cat hair	1	1		0	
Silk	1	1		0	
Cotton	1	0		1	
Candida	1	0		1	
<i>Cladosporium</i>	1	0		1	
Total	31	17	54.8	14	45.2

항원의 농도를 증량시킬 수 있는지 알아보았다. End-point까지 도달할 수 있었던 환자는 31예 중 17예로서 54.8%였다.

면진진드기는 76.9%가 end-point에 도달할 수가 있었으나 집먼지는 40.0% 그리고 *Alternaria*는 37.5%만이 전에 증상을 일으켰던 농도까지 증량을 할 수가 있었다. 이런 현상은 환자가 그 항원에 대해서 '면역력을 얻었기 때문'에 전에는 증상을 일으켰던 농도의 항원을 투여 받고도 증상을 일으키지 않고 이겨낼 수 있었던 것으로 생각된다(Table 4).

7. 전에 실험했을 때 증상을 일으켰던 농도

Table 5. Duration of immunotherapy needed to reach end-point concentration of allergens in provoked cases

Duration(months)	No. of cases	%
Less than 6	2	11.8
7 - 12	11	64.7
13 -18	4	23.5
Total	17	100.0

(end-point)까지 도달하는데 걸렸던 면역요법의 실시기간은 7~12개월이 64.7%, 13~18개월이 23.5% 그리고 6개월 미만이 11.8%였다(Table 5).

8. 면역요법을 실시했는데도 전에 실험했을 때 증상을 일으켰던 농도(end-point)까지 도달할 수 없었던 환자에게 투여할 수 있었던 항원의 최고 농도는 10배 희석액, 100배 희석액 그리고 1,000배 희석액이 각각 28.6%였고 10,000배 희석액을 계속해서 쓸 수밖에 없었던 경우도 14.2%나 되었다(Table 6).

9. 면역요법의 실시 효과는 무효 또는 약간 유효(fair)가 17.4%였고 유효(good) 또는 저효(excellent)가 82.6%였다. 면역요법의 효과를 end-point에 도달할 수 있었는지 여부에 따라서 비교해 보면 end-point에 도달할 수 있었던 경우에는 유효 또는 저효가 85.6%였고 무효 또는 약간 유효가 15.4%였는데 비해서 end-point까지 도달할 수 없었던 경우에는 유효 또는 저효가 60.0%, 무효 또는 약간 유효가 40.0%로 유효율이 다소 낮았다(Table 7).

Table 6. Final concentration of allergens used for immunotherapy in cases who were not reached to end-point concentration for provocation

	No. of cases	Final concentration of allergens used for immunotherapy			
		X 10	X 100	X 1,000	X 10,000
No. of cases	14	4	4	4	2
%	100.0	28.6	28.6	28.6	14.2

Table 7. Result of immunotherapy according to final concentration of allergens used for immunotherapy

End-point concentration of allergens needed for provocation	No. of cases	Result of immunotherapy			
		No effect or fair		Good or excellent	
		No. of cases	%	No. of cases	%
Reached	13	2	15.4	11	85.6
Not reached	10	2	40.0	8	60.0
Total	23	4	17.4	19	82.6

고 찰

천식이나 비염의 치료목표는 이런 병을 앓는 환자의 기도 기능을 가능한 정상상태로 유지시켜 줌으로서¹⁸⁾ 육체적 또는 정신적인 고통을 최소화 하는데 있다¹⁹⁾. 이를 위해서는 이 질환의 원인 및 유인을 제거하거나 피하도록 하는 일, 약물요법 그리고 면역요법의 세 가지를 적절히 병용하는 일이 중요하다²⁰⁾.

이 중 약물요법이 치료의 근간이 된다는 견해도 있으나 원인과 유인으로부터 피하는 일이 가장 중요하며 따라서 비록 약물요법이나 면역요법에 효과가 있는 환자라 하더라도 환경개선은 계속해야 된다²¹⁾.

위에서 말한 천식의 3가지 중요한 치료방법 중 면역요법은 알레르기 질환의 치료에 널리 쓰이면서도 그 효과여부, 치료면에서 본 한계성 및 치료 항원의 선택에 있어서 여러가지 문제를 내포하고 있는 것이 사실이다.

우리나라는 아직 알레르기학의 학문적인 역사

가 결코 길다고는 할 수 없어 그런지 일반의사들도 '알레르기의 치료' 하면 면역요법을 매우 중요시하며 이 치료방법이 알레르기 치료의 근간이 되는 것으로 오해하는 경우도 있다.

임 등²²⁾이 1986년 1년간 전국의 의사들이 면역요법에 쓰기 위해서 영국의 Bencard사에 백신 제조를 의뢰했던 1,730명의 백신에 넣었던 항원을 분석해 본 결과 너무 많은 항원을 처방했던 경우, 5개 이상의 항원을 한 병 속에 처방했던 경우가 38.7%였고 10개 또는 그 이상을 처방했던 경우도 8.7%나 되었다. 나이가 2세 미만으로 너무 어렸던 경우도 있었고 백신에 처방했던 항원의 종류가 총 29종이나 되었는데 고양이털이 32.8%로서 4번째로 흔했고 털 종류(feathers), 털 혼합물(mixture), 개털, 토끼털, 양털, 말털, 소털 등 털 종류가 많았으며 A1 mixed inhalants 등 'allergen mixture'가 6종류나 있었다. 항원의 개수도 2종류가 24.1%, 3종류가 24.4% 그리고 6종류가 1.8%였다. 최고로 14~16종류

를 넣었던 경우도 0.2~0.3%였다. 면역요법에 사용했던 빈도가 제일 높았던 항원은 *D. pteronyssinus*와 집먼지로서 24.1%였다. 한 마디로 말해서 처방을 잘못했다는 말이다.

필자는 이제 우리나라의 알레르기학도 그 동안 많은 발전을 거듭하여 위에서 언급한 것과 같은 오류를 범하는 일은 매우 드물지 않나 생각한다. 그러나 면역요법에 특별한 관심을 가지고 연구를 하지 않는 한 아직도 면역요법을 받을 환자의 선택, 항원의 선택과 처방 등은 매우 어려운 일이다. 그런데 무엇보다도 어려운 것은 면역요법 자체가 많은 문제를 지니고 있다는 점이다.

우리가 면역요법을 실시하려면 대상이 되는 환자를 올바르게 선택하는 것이 중요한데 환자를 선택하는 기준이 되는 것은 알레르기 피부시험이다. 그런데 이 검사 자체가 여러가지 문제를 지니고 있다. 그러면 알레르기 피부시험이 지니고 있는 문제들을 하나하나 짚어보자.

알레르기 피부시험은 1873년 Blackely²³⁾가 고초열 환자를 대상으로 피부반응검사를 처음으로 실시한 이래 알레르기질환의 진단에 일차적인 검사로 이용해 왔다. 알레르기 피부시험은 피외반응검사(epicutaneous test)와 피내반응검사(intracutaneous test)로 나누는데 두 가지 모두 장단점이 있다.^{24,25)} 피외반응검사는 단자시험과 소피시험을 가리킨다. 흔히 피외반응검사를 실시한 뒤에 면역처방을 하는 일이 대부분이기 때문에 면역요법을 실시하려면 피외반응검사를 하면 되는 것으로 오해하고 있는 일이 대부분이지만 실제로는 피내반응검사, 그것도 단 한 가지 농도로 검사를 하는 것이 아니라 항원을 낮은 농도로부터 높은 농도로 단계적으로 희석해서 실시하는 것이 가장 신빙성이 높은 검사 방법이다.

피내검사 중 피내반응 역치검사(Skin end-point Titration: SET)를 실시하는 방법은 1941년에 French Hansel²⁶⁾이 처음으로 창안했는데 항원을 단계희석해서(1:10 serial dilution) 환자의 민감도에 따라서 반응의 정도를 알

아내는 일이 중요하다고 하였다. 그 후 1949년 Rinkel²⁷⁾이 10배 희석보다는 5배 희석으로 실시하는 것이 더 정확하다고 하였다.

단계희석방법에 의한 피부시험을 실시하면 면역요법을 더욱 안전하게 또 고농도의 항원으로 실시할 수가 있고 환자의 예민도에 맞춰서 실시가 가능하다는 이점이 있다. 다만 이 방법은 실시하는데 번거롭기 때문에 일상적으로는 실시하지 못하고 있다. 이렇게 정확한 피부시험을 실시하더라도 피부시험 자체가 지니고 있는 한계 때문에 역시 문제가 되고 있다.

알레르기 피부시험을 하는 목적은 환자에게 원인 항원을 정확하게 찾아내는데 있는 것은 말할 나위도 없다. 올바르게 실시한 알레르기 피부시험은 기인항원을 찾기 위한 검사로 가장 신빙성이 높은 검사¹⁾이지만 그 결과가 양성인 것은 특이적 IgE항체가 피부에 고착(감작)되어 있다는 것을 의미할 뿐 그것이 환자의 병력, 환경 및 임상증상과 합치되지 않는 한 의미가 없다.²⁾

알레르기 피부시험에 양성으로 나타난 항원이 원인 항원이라는 보장도 없으며 혹시 원인이라고 하더라도 그것이 원인의 전부는 아니란 점도 명심할 필요가 있다. 우리나라에서 '정상인'을 대상으로 해서 실시한 알레르기 피부시험 '양성율'이 소아 및 성인에서 30%나 되었다는 사실^{3,4)}은 시사하는 바가 크다고 하겠다.

이렇게 되면 천식 환자에서 나타나는 양성 반응도 신빙성이 떨어진다는 말이 된다. 이런 환자에서 나타나는 양성 항원이 원인이 아닐 수도 있고 더 엄밀히 말해 보면 원인이라고 하더라도 전체 원인 가운데서 차지하는 비중이 낮을 수도 있는데 이런 사실을 알아낸다는 것은 거의 불가능한 일이다. 아래에 정상인에서 양성 반응을 나타냈다는 몇몇 보고에 대해서 알아보자.

알레르기 병력이 없는 일반인을 대상으로 해서 *D. farinae*, *D. pteronyssinus* 및 cockroach항원으로 알레르기 피부시험과 RAST시험을 해 보았더니 단자시험에 3+이상으로 양성 반응

을 보였던 경우가 각각 38.2%, 23.8% 그리고 9.4%였다. RAST도 양성율이 높게 나왔기 때문에 피부시험과 RAST를 같이 실시해도 환자가 알레르기 위양성자인지 판정하기는 어렵다. 다만 정상인은 RAST에 class 2이하로 약한 양성 반응을 나타냈기 때문에 환자를 구별하는데 다소간의 도움은 된다는 의견도 있다⁵⁾. Rackemann 등이 60명의 알레르기 질환이 없는 사람을 대상으로 해서 두드러기 쑥(ragweed) 등 9종의 항원으로 피부시험을 실시했더니 50%의 환자에서 1개 이상의 항원에 양성 반응을 나타냈다고 하며⁶⁾ 그 외에도 여러 연구보고에서 몇 가지 항원을 이용해서 조사했더니 일반인 중 최고로 58%에서 한 가지 이상의 항원에 양성 반응이 나타남을 알 수 있었다고 하였다⁷⁻⁹⁾.

또 알레르기 피부시험에서 문제가 되는 것은 시약 자체가 아직 완전히 '표준화'가 되어 있지 못하다는 점이다. 알레르기의 진단과 치료에 사용되는 항원액은 새로 병을 바꿀 때(new batch) 마다 그 강도(biologic potency)가 다를 수 있고 한 번 측정한 강도도 시간이 지남에 따라서 변할 수가 있기 때문에 안전하고도 효과적인 진단 및 치료를 위해서는 항원의 표준화가 이루어져야 된다²⁸⁾.

그러면 어떤 항원이 환자에게 원인 항원인지 아닌 다른 방법으로 원인으로 의심되는 항원을 직접 기관지에 접촉시켜 보는 방법이 있다. 천식 환자의 기관지는 정상인에 비해서 기관지의 예민도가 많이 증가되어 있기 때문에 항원을 기관지에 접촉시키면 정상인에 비해서 기관지가 현저하게 수축되기 때문에 폐기능검사를 실시하면 기관지의 수축정도를 알 수가 있어서 원인 항원을 규명하는데 도움이 된다.

흡입유발시험은 '항원'을 이용하는 특이적 유발시험과 '약물'을 이용하는 비특이적 유발시험이 있는데 Curry 등²⁹⁾이 1947년 천식 환자에게 비특이적 흡입유발시험을 처음으로 실시하였다. 비특이적 흡입유발시험은 약물을 이용하는 검사

기 때문에 원인은 찾아낼 수가 없으나 천식이라는 것만은 알 수 있고 또 약물 한 가지로 검사를 실시하기 때문에 하나 이상의 항원을 가지고 실시하는 항원 흡입유발시험보다 검사를 하기가 훨씬 수월하다. 그래서 비특이적 흡입유발시험이 실제로 많이 실시되고 있다.

비특이적인 기관지유발시험에는 메타콜린, 히스타민, 아세틸콜린, 카바콜, 프로스타글란딘, F2 α , 류코트리엔 등 여러가지 화학물질과 찬바람, 고장액, 저장액 등 물리적 자극이 이용된다³⁰⁾. 이런 자극물질 중 메타콜린 및 히스타민이 가장 흔히 이용된다. 천식 환자들은 여러 자극물질들에 대하여 과민하게 반응하기 때문에 이 검사는 천식을 진단하고 중증도를 평가하는데 중요한 검사이다.^{31,32)}

연자 등³³⁾도 메타콜린 흡입유발시험, 운동부하시험 및 기관지확장제 투여시험으로 비아토피성 천식 환자를 진단할 수가 있었다.

그런데 이 검사도 앞서 말한 알레르기 피부시험과 마찬가지로 정상인에서도 양성 반응을 일으킬 수가 있다는 것이 보고되고 있다.

호흡기 알레르기가 없고 최근 1개월 내에 상기도 감염도 없었던 성인 남녀 70명을 대상으로 하여 10종의 혼합 흡입성 항원으로 단자시험을 실시했고 동시에 히스타민 10mg/ml 농도의 용액으로 비특이적 기관지유발시험을 실시했더니 단자시험에서는 30%가 양성 반응을 나타냈으며 먼지 및 먼지진드기균이 24.3%로 가장 높았고 하는데 기관지유발시험은 4명(5.7%)에서 양성 반응을 나타내었다³⁴⁾.

이 검사는 기술적인 요인들, 에어러줄 생성에 사용되는 분무기(네뷰라이저)의 출력, 분무된 입자의 크기, 분무발생방법(간헐적, 지속적), 검사용액의 처리방법, 분무시 흡입방법, 반응의 측정방법, 결과의 표현방법 등에 의해서도 결과에 커다란 차이가 나게된다. 또 동일한 분무기를 사용하더라도 흡입방법에 따라 4배 정도의 차이가 난다는 보고도 있다.³⁵⁾

5세에서 58세까지의 기관지천식이 없는 일반인 총 1,190명을 대상으로 하여 메타콜린 기관지유발검사를 실시했더니 131명(11.0%)에서 양성소견을 보였다³⁶⁾.

또 특이적 흡입유발시험을 실시한 송 등¹⁰⁾은 이 검사도 여러가지 요인에 의해서 결과에 영향을 미친다고 하였다. 즉 집먼지진드기로 천식흡입유발검사를 실시하였던 바 집먼지진드기에 대한 알레르기 피부반응검사(A/H ratio), 혈청 총 IgE, 병의 이완기간 및 나이에 의해서도 영향을 받는다. 기관지천식 환자에서 어떤 항원이 기인 항원인지 정확히 규명하는 것은 진단적 가치뿐만 아니라 치료면에서도 매우 중요한데 가장 확실한 진단 방법은 원인으로 의심되는 항원을 흡입한 후 폐기능검사를 실시하여 폐기능의 변화 정도를 측정하는 기관지 수축유발검사라고 할 수가 있다.

또 알레르기 피부시험이나 마찬가지로 흡입유발시험도 표준화가 되어야 한다고 주장하는 의견도 있다^{37,38)}.

이처럼 흡입유발시험은 실시하기도 어려운데다가 위양성반응도 나타나고 표준화도 진행되어야 한다. 이렇게 되면 면역요법에 쓰일 항원을 결정하는데에는 아직도 알레르기 피부시험밖에 의존할 수 없다는 말이 된다.

그런데 문제는 면역요법이 과연 효과가 있는 치료방법인가? 하는 문제가 먼저 대두된다. 만약 효과가 별로 없다면 지금까지 말한 알레르기 피부시험이나 흡입유발시험도 거론할 필요조차 없다는 말로 귀결될 수밖에 없기 때문이다.

면역요법에 대해서는 긍정적인 의견¹¹⁻¹³⁾도 있지만 부정적인 의견¹⁴⁻¹⁶⁾도 있고 심지어는 면역요법의 무용론¹⁷⁾까지 대두되고 있는 형편이다. 이처럼 상반된 의견이 있음에도 불구하고 현재 많은 의사들이 면역요법을 실시하고 있는 것은 주지의 사실이다.

의사들이 면역요법을 실시하고 있는 이유는 알레르기 질환의 치료에 있어서 '원인'에 근거해

서 치료할 수 있는 치료방법 즉 원인적 치료는 면역요법밖에는 다른 방법이 없기 때문이다. 의사들은 어떤 병을 치료할 때 대증요법으로 일시적인 치료효과를 달성하거나 그때그때 증상을 완화하는 치료보다는 원인을 치료해서 병을 고치기를 원하고 있기 때문이다.

연자가 몇 가지 통계들을 종합해 본 결과 면역요법의 유효율은 대조군이 0~75%, 치료군은 44~100%로 걸보기 수치는 치료군 쪽에서 높았으나 치료를 하지 않았던 환자에서도 최고 75%의 환자가 호전되었는데 비해서 면역요법을 받았던 환자들도 최하로는 44%만이 호전되었으므로 치료군 중 상당수가 대조군보다 나을 것이 없다는 결론이 나온다. 또 이중맹검위약시험을 실시하지 않았던 보고에서는 면역요법을 받았던 환자 중 70%가 호전되었고 면역요법을 받지 않았던 환자 중에서는 30%정도만이 호전되었다는 보고도 있는데 이는 평균치이므로 유효율의 범위는 매우 넓을 것으로 생각된다. 어떤 학자는 항원 흡입유발시험을 실시했더니 기관지의 과반응성이 치료군에서는 86.5%에서 개선되었으나 대조군에서는 32.1%에서만 개선되었다는 보고도 있다. 이렇게 어려운 이중맹검위약시험을 실시해서 보고한 학자들도 있고 또 대조군 없이 면역요법의 유효성을 보고한 학자들도 있으나 아직도 면역요법의 효과는 미지수로 남아있는 상태이다.

어떤 항원이 기인항원인지를 밝혀내는데 가장 확실한 방법은 유발시험을 실시하는 방법이다. 즉 흡입유발시험을 실시하는 일이다. 필자가 실시한 피하주사에 의한 유발시험은 아직 추천할 만한 방법은 아니며³⁹⁾ 또한 위험하므로 독자들이 실시하기를 추천하고 싶지는 않다. 다만 특별한 기구가 없어도 실시할 수가 있다는 것은 유발시험에 있어서 그만큼 외부적인 조건에 의한 영향을 덜 받는 시험방법이라는 이점은 가지고 있다.

요약 및 결론

면역요법을 실시하기 위해서 알레르기 피부시

험을 실시할 경우 그 결과는 얼마나 신빙성이 있는지 알아보고 또 면역요법은 실제로 얼마나 효과적인지를 알아보기 위해서 이 실험을 실시하였다.

1. 알레르기 피부시험에 양성 반응을 나타낸 항원을 단계 희석하여 피내 주사한 결과 전체의 43.7%에서 증상이 유발되었다. 이 중 *Alternaria*가 유발율이 제일 높아서 72.7%였고 *D. farinae* 및 House dust는 그보다 낮아서 각각 45.5% 및 46.7%였다.

우리는 천식 증상이 나타난 환자에게 알레르기 피부시험을 실시하여 양성 반응이 나타나면 이를 근거로 하여 면역요법을 실시하는 일이 상례이다. 이렇게 할 경우 위의 결과로 볼 때 약 반수의 환자는 필요한 면역요법을 받는 것이 되지만 나머지 환자는 불필요한 주사만 장기간 맞는 것이 된다. 양성 반응을 나타낸 최고의 농도, 최대량을 주사해도 아무런 증상이 나타나지 않은 환자에게 단계 희석된 항원을 장기간 주사했다고 달라질 것이 없기 때문이다.

문제는 이런 결과를 미리 알 수가 없다는 점이다. 그렇다고 해서 필자가 실시한 것과 같은 위험한 실험을 할 수도 없다. 이번 조사결과 알레르기 피부시험에 위축이 나타난(강양성 반응이 나타난) 환자가 약한 반응을 나타낸 환자보다 2배 이상 증상이 유발되었다는 것과 피부시험에 양성 반응을 나타낸 항원수가 5개 이상으로 많았던 환자가 양성 반응의 수가 적었던 환자보다 거의 2배나 더 많이 유발되었다는 사실, 그리고 환자의 알레르기 증상이 중등도 또는 중증이었던 경우에는 경증이었던 환자보다 3배나 더 많이 증상이 유발되었다는 사실은 유발률을 어느 정도 예측할 수가 있기 때문에 면역요법 대상자를 선정하는데 도움이 된다고 생각한다.

2. 증상이 유발되었던 동일한 항원으로 일반적인 면역요법(낮은 농도의 항원을 소량으로부터 사용하기 시작하여 점차로 증량해 나가는 장

기간의 면역요법)을 실시해서 '전에 실험했을 때 증상을 일으켰던 농도(end-point)'까지 항원의 농도를 증량시킬 수가 있었던 환자는 총 31예 중 17예로서 54.8%였다. 이중 먼지진드기는 76.7%가 end-point에 도달할 수가 있었으나 집먼지지는 40.0% 및 *Alternaria*는 37.5%밖에 end-point에 도달할 수가 없었다. 이 사실은 면역요법에 의해서 면역력을 획득한 것으로 여겨지므로 면역요법을 실시한 환자 중 반수 이상에서 면역요법의 효과를 볼 수가 있을 것으로 생각된다.

3. 증상이 유발된 항원의 농도가 원액의 최저 농도인 1,000배 희석액에서도 10.5%에서 나타났다는 사실은 면역요법 때 낮은 농도에서도 부작용이 나타날 수 있음을 의미한다.

참 고 문 헌

- 1) Yunginger JW, Gleigh GJ: The impact of the discovery of LgE in the practice of allergy. *Ped Clin N Amer* 22: 1, 1975
- 2) Shapiro GG, Bierman CW, Furukawa CT, Pierson WE: Allergy skin testing. Science or quackery? *Pediatrics* 59: 495-8, 1977
- 3) 최병휘, 민경업, 김유영: 호흡기 알레르기 병력이 없는 20대 한국인에서의 흡입성 항원에 의한 피부시험 및 히스타민 기관지유발시험성적. *알레르기* 7: 8-14, 1987
- 4) 양선영, 나문주, 최원호, 김광우: 몇 가지 흔한 흡입성 항원으로 실시한 소아의 알레르기 피부검사결과. *알레르기* 7: 127-8, 1987
- 5) 최귀애, 허영구, 김영모, 김항재, 김능수: 알레르기 병력이 없는 일반인에 있어서의 피부단자시험 및 RAST 성적. *알레르기* 9: 579-86, 1989
- 6) Rackemann FM, Simon FA: Technique on intracutaneous test and results of routine tests in normal person. *J Allergy* 7: 108, 1936
- 7) Freidhoff LR et al: A genetic epidemiologic study of human responsiveness to

- allergens im industrial population. 1. Epidemiology of reported allergy and skin test positivity. Am J Med Genet 9: 323, 1981
- 8) Brown WG, Halonen MJ, Kaltenborn WT, Barbee RA: The relationship of respiratory allergy, skin test reactivity, and serum IgE in a community population sample. J Allergy Clin Immunol 63: 328, 1979
- 9) Barbee RA, Tompson HC, Burrows B: Immediate skin test reactivity in a general population sample. Ann Intern Med 84: 129, 1976
- 10) 송현용, 라선영, 박중원, 남동호, 홍천수: 집먼지 진드기(*Dermatophagoides farinae*) 흡입유발 검사에서 기관지 반응 예측에 영향을 끼치는 인자에 관한 연구. 알레르기 14: 23-33, 1994
- 11) Speer F: Basic allergic treatment. Handbook of clinical allergy. p128, John Wright PSG Inc., Boston, 1982
- 12) Crompton GK: Diagnosis and management of respiratory diseases. p53, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1980
- 13) Jhonstone DE, Dutton A: The value of hyposensitization therapy for bronchial asthma in children. A 14 years study. Pediatrics 42: 793-802, 1968
- 14) Twarag FJ, Colten HR: Rational management of allergic disease. The role of immunotherapy. Pediatrics 60: 320-3, 1977
- 15) Landau LI: Out patient evaluation and management of asthma. Ped Clin N Am 26: 581-601, 1979
- 16) May CD: Treatment of allergic disorders with injection of allergen extracts. Pediat Clin N Am 22: 221-5, 1975
- 17) Godfrey RC: Desensitization of allergy. Why do it? Asian Med News 6: 4-5, 1984
- 18) Pauwels R, Snashall PD: Apractical approach to asthma. p85-8, C.B.A. publish Co., London, 1986
- 19) Pearlman DS, Bierman CW: Bronchial sthma, reactive airway disorder. In Bierman CW, Pearlman DS(eds): Allergic diseases of infancy, childhood and adolescence. p 581-604, WB Saunders Co., Philadelphia, 1980
- 20) 이기영: 소아천식의 약물요법. 대한의학협회지 27: 308-13, 1984
- 21) Lawlor GJJr, Tashkin DP: Asthma. Manual of allergy and immunology. 2nd ed. p 115-65, Little Brown & Co., Boston, 1988
- 22) 임상빈, 박인용, 이기영, 홍천수: 아토피성 알레르기 환자의 감감작 항원에 관한 연구. 알레르기 8: 139-49, 1988
- 23) Blackely CH: Experimental researches on the course and nature of catarrhus aestivus. Tindall and Cox, London, Baaleiere, 1973
- 24) Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. Lancet 1: 1572, 1911
- 25) Freeman J: Further observation on the treatment of hay fever by hypodermic inoculation of pollen vaccine. Lancet 2: 814, 1911
- 24) 민경업, 김유영, 강석영: 통년성 알레르기성 비염에 있어서의 흡입성 알레르겐의 역학적 연구. 알레르기 2: 78-85, 1982
- 25) 홍천수, 이종화, 김경래, 이현철, 허갑범, 이상용: 기관지천식과 알레르기성 비염 환자에서의 흡입성 항원의 피내반응에 관한 연구 - Rinkel계열 희석역가측정시험 -. 알레르기 2: 8-15, 1982
- 26) Becker GD: Introduction to otolaryngeal allergy. Am Academy of otolaryngol. Head & surgery Foundation Inc, 1986
- 27) Rinkel HJ: The management of clinical allergy. Part II. Arch Otolaryngol 77: 42-75, 1985
- 28) 박해심: 알레르겐 표준화. 알레르기 15: 281-5, 1995
- 29) Curry J: Comparative action of acetyl-

- beta-methylcholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients of hay fever and subjects with bronchial asthma. J Clin Invest 26: 430, 1947
- 30) Cockcroft DW: Nonallergic airway responsiveness. J Allergy 81: 111, 1988
 - 31) Boushey A, Holtzman MJ, Sheller JR, Nadel JA: Bronchial hypereactivity. Am Rev Respir Dis 121: 389, 1980
 - 32) Oreheck J: Asthma without bronchial hypereactivity: Fzct or Artifact? Eur J Respir Dis 63: 1, 1982
 - 33) 이기영, 김규언: 비아토피성 천식환자에서 메타콜린 흡입유발시험과 기관지확장제 투여시험의 진단적 가치 평가. 알레르기 10-22, 1990
 - 34) 최병휘, 민경업, 김유영: 호흡기 알레르기 병력이 없는 20대 한국인에서의 흡입성 항원에 의한 피부시험 및 히스타민 기관지 유발시험 성적. 알레르기 7: 8-14, 1987
 - 35) 이상표, 강윤정, 성운업, 김상훈, 박인원, 최병휘 등: 흡입 기관지유발시험의 표준화, Pari-inhalierboy를 이용한 2분 평상호흡 흡입과 5회 폐활량 흡입법의 비교. 알레르기 14: 7, 1987
 - 36) 김윤근, 손지웅, 이상록, 김우경, 조상현, 이명현 등: 기관지천식이 없는 일반인에서 메타콜린에 대한 기관지반응의 양상. 알레르기 18: 416-25, 1998
 - 37) 최병휘: 기관지유발시험의 표준화. 알레르기 15: 21-3, 1995
 - 38) 윤호주, 조상현, 최동철, 민경업, 김유영: 흡입기관지유발시험의 표준화, Pari inhalier boy와 Pulmo Aide Dosimeter의 비교. 알레르기 15: 69-74, 1995
 - 39) Metre TE Jr: Critique of controversial and unproven procedures for diagnosis and thrapy of allergic disorders. Pediat Clin N Amer 30: 807-17, 1983